

## Ciclosporina en el brote grave de colitis ulcerosa

P. Nos<sup>a</sup> y J. Hinojosa<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Digestiva. Hospital la Fe. Valencia. España.

<sup>b</sup>Sección de Aparato Digestivo. Hospital de Sagunto. Puerto de Sagunto. Valencia. España.

La colitis ulcerosa presenta un curso clínico con exacerbaciones y remisiones durante su historia natural. Aproximadamente el 15% de los pacientes presenta un episodio de reagudización grave que requiere hospitalización y tratamiento con corticoides por vía intravenosa, con una respuesta aproximada, en términos de remisión, del 60%. Los pacientes corticorresistentes, que pueden llegar a ser el 60%, tenían, antes de la introducción de la ciclosporina, como única posibilidad la realización de una colectomía, no exenta de morbilidad y de complicaciones posteriores. La introducción de la ciclosporina para esta indicación: brote grave corticorresistente, proporcionó una alternativa válida a la cirugía. El fármaco actúa a través de la inhibición de la función de los linfocitos T, la cual es esencial para que se amplifique la inflamación, y es de acción rápida, no como los inmunodepresores tiopurínicos, que precisan un período tras su administración para ser eficaces.

En el presente número de *GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA* se expone una magnífica revisión sistemática donde se evalúan la eficacia y la seguridad de la ciclosporina en la inducción de la remisión en el brote grave de colitis ulcerosa<sup>2</sup> y se plantean, al final de la introducción, 3 cuestiones básicas sobre su uso: *a)* ¿es realmente una alternativa eficaz en los brotes graves?; *b)* ¿es un fármaco seguro?, y *c)* ¿qué dosis y vía de administración deben utilizarse?

En la revisión de García-López et al<sup>2</sup> se analizan los 18 estudios no controlados y los 4 estudios controlados que han utilizado ciclosporina intravenosa en el brote grave de colitis ulcerosa y los 9 estudios que la han utilizado por vía oral. En su conclusión, y tras una meditada discusión, concluyen que 2 mg de ciclosporina intravenosa por kilo de peso y día constituyen una alternativa eficaz y relativamente segura en el tratamiento de la colitis grave refractaria a corticoides.

Es cierto que en el ensayo clínico controlado publicado en 2003 por Van Assche et al<sup>3</sup> no se observaron diferencias en cuanto a eficacia entre la dosis de 2 y 4 mg/kg de peso/día por vía intravenosa pero, a nuestro entender, este estudio debe interpretarse con cautela. En primer lugar, adolece de un defecto metodológico básico, y es que se trata de un estudio realizado en un único centro en el que no se especifica la secuencia de ocultación de la aleatorización. Además, en la pauta seguida en el estudio, tras comenzar con 2 o 4 mg en cada grupo, esta dosis se ajustaba inmediatamente a las concentraciones séricas que los autores interpretaron como adecuados en 250-350 ng/ml para el grupo de 4 mg y en 120-250 ng/ml para el grupo de 2 mg. En la tabla III del artículo se observa cómo en el día 2 de seguimiento el grupo que había comenzado con 4 mg ya estaba con una dosis media ( $\pm$  desviación estándar) de ciclosporina de  $2,85 \pm 0,59$  y en el día 8 esta dosis era de  $2,03 \pm 0,75$ . En realidad lo que el estudio acaba comparando es si los valores de ciclosporina ajustados más a la alta o a la baja (valores de 250-350 o de 120-250 ng/ml) son igual de eficaces. Teniendo en cuenta que la media del valor de ciclosporina es de  $332 \pm 43$  ng/ml en el grupo de 4 mg y de  $237 \pm 33$  ng/ml, es lógico que no existan diferencias significativas en cuanto a la seguridad, puesto que estas diferencias de rango pueden ser significativas desde el punto de vista estadístico, pero no biológico. Si nos fijamos en las tablas del original de García-López et al<sup>2</sup> publicado en este número de la Revista, los porcentajes de respuesta tanto para la ciclosporina administrada a la dosis de 4 o 2 mg por vía intravenosa como para la ciclosporina oral son muy similares. Está claro que los estudios no son comparables y que se incluye a pacientes con características muy distintas: formas distales, brotes moderados, colitis fulminantes, etc.

Desde la llegada de la ciclosporina en microemulsión oral (Neoral<sup>®</sup>) han sido varios los estudios no controlados que han señalado una eficacia similar a la administración intravenosa. La formulación Neoral<sup>®</sup> tiene unos parámetros farmacocinéticos aceptables<sup>4</sup> e incluso se ha indicado que dosis bajas (4 mg/kg de peso/día) pueden ser efectivas y seguras<sup>5</sup>. En la carta de Molnar et al<sup>6</sup> referente al estudio de Van Assche et al<sup>3</sup> publicada en *Gastroenterology*, los

Correspondencia: Dra. P. Nos.  
 Servicio de Medicina Digestiva. Hospital La Fe.  
 Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.  
 Correo electrónico: nos\_pil@gva.es

Recibido el 1-6-2005; aceptado para su publicación el 8-6-2005.

autores ya remarcan este hecho y consideran que el rango adecuado puede ser a partir de los 100-150 ng/ml y apuntan que 2 h después de la administración de ciclosporina oral ya hay concentraciones séricas adecuadas. El rango 0-h es de 150-300 ng/ml; 5 mg de ciclosporina oral equivalen a 2 mg de ciclosporina intravenosa. En la respuesta de Van Assche y Rutgeerts<sup>7</sup>, éstos están de acuerdo en que la ciclosporina oral debe investigarse en ensayos clínicos controlados adecuados como tratamiento inicial de la colitis grave, con la ciclosporina intravenosa como elemento de comparación activo. Sólo un ensayo de estas características podría darnos la respuesta. En los pacientes trasplantados ya hace tiempo en quienes se utiliza la ciclosporina oral de entrada como inmunodepresor en cuanto el paciente es capaz de tolerar la vía oral, y en algunos centros, entre ellos los nuestros, cada vez es más frecuente la utilización de ciclosporina oral de entrada para el rescate de las formas graves corticorresistentes de colitis ulcerosa.

Por otra parte, tal como señalan García-López et al<sup>2</sup>, la experiencia clínica y los estudios pronósticos sobre la colitis ulcerosa grave indican que hay otra variable fundamental para mejorar la respuesta, y es la rápida introducción del fármaco. A este respecto, se ha demostrado que al tercer día de evolución el 85% de los pacientes con más de 8 deposiciones y/o entre 3 y 8 deposiciones y una concentración de proteína C reactiva mayor de 45 mg/l no responden al tratamiento convencional con corticoides<sup>8</sup>. Más recientemente se ha diseñado, utilizando datos prospectivos y con técnicas estadísticas de regresión logística, un índice en el que determinadas variables, que se determinan al tercer día de la instauración del tratamiento, predicen la falta de respuesta<sup>9</sup>. El mayor número de deposiciones, la dilatación radiológica del colon y una concentración de albúmina menor a 30 g/l son capaces de predecir en un modelo matemático simple sumatorio la posibilidad de colectomía. El estudio se realizó en 167 pacientes consecutivos, de los que al 40% se les practicó una colectomía.

También existe otro punto de conflicto, y es el relativo a la realización de una colonoscopia precoz en esta situación. En otro estudio reciente, aunque con todos los inconvenientes que implica el hecho de que se trate de un estudio retrospectivo, se ha señalado que las lesiones endoscópicas graves predicen una mala evolución<sup>10</sup>. La endoscopia permite, además, descartar la existencia de reactivación del citomegalovirus (CMV), causa conocida de refractariedad en el brote grave de colitis ulcerosa<sup>11</sup>. La evaluación endoscópica debe efectuarse con rectoscopia o rectosigmoidoscopia, que parece segura en estos casos, realizada sin preparación, sin apenas insuflación y por endoscopistas experimentados. Nuestra propuesta es llevarla a cabo al tercer día de evolución si ésta no está siendo adecuada; nos será útil para valorar la gravedad de las lesiones mucosas y para descartar la infección por CMV. Si los parámetros clínicos, analíticos y endoscópicos orientan hacia un mal pronóstico, debemos valorar la ciclosporina como alternativa a la cirugía en una decisión consensuada con el paciente y el cirujano; si se detecta

sobreinfección por CMV, se debe añadir ganciclovir intravenoso al tratamiento con ciclosporina.

Aunque cada vez se conozcan más datos sobre la resistencia a los corticoides<sup>12</sup>, desconocemos si el fenómeno de la corticorresistencia es permanente en esta situación. No sabemos hasta qué punto el hecho de que tratemos la infección por CMV revierte el componente inflamatorio que la reactivación vírica perpetúa. Desconocemos si, atacado el proceso inflamatorio por otro punto de la cascada inflamatoria con la ciclosporina, la situación de corticorresistencia se mantiene o no. Por todo ello, no parece prudente una retirada inmediata o excesivamente rápida de los corticoides.

El último punto a considerar es que la ciclosporina no es útil como tratamiento de mantenimiento y debe considerarse un puente hacia la azatioprina o hacia la cirugía. Se ha señalado, como bien comentan García-López et al<sup>2</sup>, que quizás si se usara de entrada en los brotes graves como alternativa a los corticoides podría presentar una mejor respuesta a largo plazo, aunque este punto sigue sin aclararse. Algunos autores propugnan la introducción de azatioprina o mercaptopurina simultáneamente a la ciclosporina y la rápida retirada de ésta tras la mejoría<sup>13</sup>; tampoco existe consenso en este caso. La guía publicada recientemente por la British Society of Gastroenterology<sup>14</sup> considera en el brote grave de colitis ulcerosa la opción de 2 mg/kg/día de ciclosporina por vía intravenosa o colectomía si no hay mejoría en 3 días de tratamiento con corticoides intravenosos a dosis (grado A de evidencia) y, después, recomienda mantener la ciclosporina oral durante 3-6 meses (grado de evidencia B). Obviamente, esta pauta aumenta los efectos adversos, en especial en lo concerniente a las infecciones, y obliga a mantener el tratamiento profiláctico para la sobreinfección por *Pneumocystis* durante más tiempo. Probablemente la retirada del tratamiento con ciclosporina una vez conseguida la remisión, y estando ya el paciente con dosis estables de azatioprina o mercaptopurina, pueda ser más rápida que la propuesta de 3-6 meses.

Con todo ello, estamos totalmente de acuerdo con García-López et al<sup>2</sup> en que, con los datos de la evidencia científica, parece razonable:

1. Una rápida introducción de la ciclosporina en situaciones de refractariedad a los corticoides (3-5 días) en el brote grave de colitis ulcerosa.
2. La dosis adecuada parece ser la de 2 mg/kg de peso/día, y la vía de administración, la intravenosa. Probablemente estudios futuros aclararán el papel de la ciclosporina oral en esta situación. Se deben ajustar los valores séricos a 150-300 ng/ml, aunque el rango podría ser inferior.
3. Se debe iniciar simultáneamente azatioprina o 6-mercaptopurina para mantener la respuesta, y realizar profilaxis con trimetropim-sulfametoxazol para evitar la sobreinfección por *Pneumocystis*.
4. La duración del tratamiento con ciclosporina y la forma de retirada de los corticoides no están definidas. Probablemente se podría retirar la ciclosporina antes de los

3-6 meses que recomiendan las guías de práctica clínica para minimizar los efectos adversos.

Esperemos que en los futuros ensayos clínicos los puntos dudosos queden aclarados y, como indica una reciente revisión Cochrane<sup>15</sup> en sus conclusiones e implicaciones para la práctica, se realicen ensayos de calidad que valoren la mejora de la remisión, la mejora en la tasa final de colectomía, el coste de añadir ciclosporina al tratamiento habitual y sus efectos a largo plazo. Siguen sin estar avaladas por una fuerte evidencia la vía a utilizar, la dosis y la duración del tratamiento.

Durante la edición de este editorial, se ha publicado un ensayo clínico controlado frente a placebo que apoya la eficacia del uso de fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) en el brote moderado y en el brote grave refractario<sup>16</sup>. La FDA (Food and Drug Administration) acaba de aprobar el infliximab para el tratamiento de la colitis ulcerosa en determinadas circunstancias, entre las que se incluye el brote grave refractario a los tratamientos convencionales. La reciente presentación de los ensayos clínicos que valoran el fármaco en la colitis ulcerosa (DDW. Mayo 2005; Chicago. [abstracts 688 y 689]) parece apoyar su eficacia. La decisión de usar anti-TNF como alternativa a la ciclosporina es compleja, no se conocen los efectos a largo plazo ni se han realizado comparaciones entre ambos fármacos. Debemos esperar la publicación definitiva de los resultados de los estudios ACT y, tras su revisión crítica, aplicar sus resultados en las situaciones que consideremos oportunas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Blomberg B, Jarnerot G. Clinical evaluation and management of acute severe colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6:214-27.
2. García-López S, Gomollón-García F, Pérez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28: 607-14
3. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003;125:1025-31.
4. Humbert H. Variability of the bioavailability of cyclosporine: benefit of the Neoral. *Therapie.* 1997;52:353-7.
5. Molnár T, Szepes Z, Nagy F, Lonovics J. Oral cyclosporine rescue therapy in severe, steroid refractory ulcerative colitis. *Gut.* 2003;52:A210.
6. Molnár T, Szepes Z, Nagy F, Szenohradzki P, Lonovics J. Open questions concerning cyclosporine therapy in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2004;126:1495-6.
7. Van Assche G, Rutgeerts P. Reply. *Gastroenterology.* 2004;126:1496.
8. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut.* 1996;38:905-10.
9. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:1079-87.
10. Carbonnel F, Gargouri D, Lemann M, Beaugerie L, Cattan S, Cosnes J, et al. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:273-9.
11. Kambham N, Vij R, Cartwright CA, Longacre T. Cytomegalovirus infection in steroid-refractory ulcerative colitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:365-73.
12. Farrell RJ, Kelleher D. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *J Endocrinol.* 2003;178:339-46.
13. Domènech E, García-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Cabré E, Fluvia L, et al. Azathioprine without oral ciclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous ciclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:2061-5.
14. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2004;53 Suppl 5:1-16.
15. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;25(1):CD004277.
16. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo controlled study. *Gastroenterology.* 2005;128:1805-11.