



## CICLOSPORINA COMO TRATAMIENTO EN BROTES SEVEROS DE COLITIS ULCEROSA CORTICORREFRACTARIOS

I Moraleja Yudego, MA Miseses Pun, J Crespo García

Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.

Hasta un 15% de los pacientes con colitis ulcerosa (CU), podría presentar un brote grave durante la evolución de la enfermedad. A pesar de la eficacia de los corticoides en estos pacientes, entre un 30 – 40% no responden a esta terapia precisando tratamiento quirúrgico, que no está exento de morbi/mortalidad. En los últimos años se ha intentado encontrar otras alternativas a la cirugía. Tanto la Ciclosporina (CYA) como el Infliximab (IFX) han demostrado su eficacia en estos pacientes reduciendo la necesidad de colectomía.

El moderador me ha encargado la defensa de a ciclosporina endovenosa (ev) como inductor de la remisión del brote grave corticorefractario. Aunque existen numerosos estudios que avalan la eficacia de la ciclosporina en el brote grave de la CU, a los cuales me referiré más adelante, lo cierto es que el único estudio controlado que compara de forma prospectiva la eficacia de CYA e IFX demuestra unos resultados en términos de remisión a corto plazo a los 7 días (84% vs 86%), remisión libre de corticoides a los 3 meses (60% para ambos), tasa de colectomía (18% vs 21%) y efectos adversos (15% vs 25%) prácticamente idénticos en ambos grupos<sup>(1)</sup>.

La CYA es capaz de inducir la respuesta precoz y remisión de la enfermedad en el 63 y 82% de los pacientes respectivamente<sup>(2, 3, 6-9)</sup>. Nosotros obtuvimos unos resultados similares en una serie de 14 pacientes con brote severo corticorefractario tratados con CYA ev, demostrando su eficacia y seguridad<sup>(4)</sup>.

Una vez obtenida la respuesta, es imprescindible la adición de Azatioprina (AZA) para su mantenimiento. En nuestra opinión, el único subgrupo en el que parece lógico el uso de IFX frente a CYA, serían aquellos pacientes en tratamiento con AZA en el momento el brote grave.

Una de las ventajas de la CYA, es el ser un fármaco de fácil administración y con un tiempo medio de respuesta rápido (4-5 días)<sup>(2)</sup>. A pesar de ello, una de las limitaciones en su uso, son la inexperiencia en su manejo y la falta de disponibilidad para la determinación de los niveles sanguíneos en algunos centros. Este fármaco se asocia a varios efectos adversos que son dosis depen-

dientes, tales como la HTA, insuficiencia renal, parestesias, convulsiones, etc. La monitorización de los niveles sanguíneos, permitiría el ajuste de una dosis óptima y menos tóxica del fármaco (150-300 ng/m). En los pacientes con hipocolesterolemia o hipomagnesemia, que tiene un mayor riesgo de toxicidad neurológica, la corrección de estos déficits, puede evitar estos efectos. Por otro lado se ha demostrado que el uso de dosis de 2 mg/kg en vez de la dosis estándar 4 mg/kg, podría reducir la incidencia de estos efectos adversos con la misma eficacia<sup>(5)</sup>.

Los detractores de la CYA abogan que la triple terapia aumenta considerablemente el riesgo de infecciones oportunistas, como el P. Jiroveci, sin embargo en algunas series sólo se ha visto esta infección en reducido número de pacientes<sup>(7, 8)</sup>. En este caso, se podría minimizar este riesgo con la profilaxis con Cotrimoxazol como viene reflejado en las guías norteamericanas (AGA 2006) y europeas (ECCO 2008).

Al tener una vida media más corta (a diferencia del IFX: horas vs semanas) en caso de ineficacia de la CYA, se podría valorar la posibilidad de utilizar la terapia biológica como rescate de segunda línea, y así poder disminuir el mayor grado de inmunosupresión y las complicaciones sépticas que parecen asociarse en mayor medida al rescate en sentido inverso<sup>(10)</sup>.

Como conclusión, la CYA es un fármaco que ha demostrado ser eficaz y seguro en pacientes con CU grave corticorefractaria con una adecuada monitorización. No se ha de olvidar, que estos pacientes precisan de un control diario en conjunto de especialistas de Gastroenterología y Cirugía General; y que la elección del tratamiento farmacológico debe ser individualizada teniendo en cuenta las características clínicas del paciente y la experiencia de cada centro.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Laharie D, Bourrille A, Branche J et al. Cyclosporine versus infliximab in severe acute ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a randomized trial. *Gastroenterology* 2011; 140: S-112.
2. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K. et al. Intravenous Cyclosporin versus Intravenous Corticosteroids as single Therapy for severe attacks of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-9.
3. Mocchiari F, Renna S, Orlando A et al. Cyclosporine or infliximab as rescue therapy in severe refractory ulcerative colitis: Early and long-term data from a retrospective observational study. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012.
4. Castro B, Crespo J, García-Suárez C et al. Triple immunosuppressive therapy in the treatment of severe ulcerative colitis. *Gastroenterology and Hepatology* 2004; 27:1-5.



5. Van Assche G, D'Haens G, Noman M et al. Randomized, double-blind comparison of 4mg/kg versus 2mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025-31.
6. Lichticher S, Present DH, Kornbluth A. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *The New England Journal of Medicine* 1994;330:1841-5.
7. Arts J, D'Haens G, Zeegers M. Long term outcome of treatment with intravenous cyclosporine in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:73-8A.
8. Campbell S, Travis S and Jewell D. Cyclosporine use in acute ulcerative colitis: a long term experience. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2005;17:79-84.
9. Cohen RD, Stein R and Hanauer S.B. Intravenous cyclosporine in ulcerative colitis: a five-year experience. *The American Journal of Gastroenterology* 1999;94:1587-92.
10. Leblanc S, Allez M, Seksik P et al. Successive treatment with Cyclosporine and Infliximab in Steroid Refractory Ulcerative Colitis. *The American Journal of Gastroenterology* 2011;106:771-7.