



TRATAMIENTO DE ELECCIÓN DEL BROTE GRAVE DE COLITIS ULCEROSA CORTICORRESISTENTE. CICLOSPORINA VS INFLIXIMAB. POSTURA A FAVOR DE INFLIXIMAB.

Mercedes Garrido Martínez.

Médico Residente del
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) la constituyen principalmente dos entidades, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Ambas presentan una evolución crónica, tienen una etiopatogenia desconocida y cursan en brotes de enfermedad. La colitis ulcerosa afecta de forma difusa y continua a la mucosa del colon y puede tener distinta extensión (proctitis, proctosigmoiditis, colitis extensa, pancolitis).

Ante un brote de colitis ulcerosa debemos evaluar la gravedad del mismo y la extensión de la enfermedad. Existen diversos índices de actividad, uno de los más utilizados es el índice de Troulove y Witts que clasifica la enfermedad en inactiva (< 6 puntos), con actividad leve (7-10 puntos), moderada (11-14 puntos) y grave (>14 puntos), y que tiene en cuenta el número de deposiciones al día, la existencia de sangre en heces, la frecuencia cardiaca, la temperatura axilar, la hemoglobina y la VSG. También existen dos situaciones de especial gravedad que deben conocerse, la colitis fulminante y el megacolon tóxico. La prueba más indicada para evaluar la extensión de la enfermedad es una colonoscopia, siempre valorando el riesgo-beneficio en el caso de un brote grave por el peligro de perforación que conlleva. También nos permite tomar biopsias y descartar infección por CMV.

Aproximadamente el 15% de los pacientes presentan a lo largo de su enfermedad un brote grave que requiere hospitalización y tratamiento intravenoso¹. Hasta la llegada de los corticoesteroides en 1950 la mortalidad era alta, reportando un 22% de fallecimientos en algunas series, a pesar del tratamiento quirúrgico². Alrededor de un 60% de ellos responde a la terapia con altas dosis de corticoesteroides intravenosos, pero sobre un 30% son no respondedores o corticorresistentes³. Varios factores

pronósticos se han relacionado con la pobre respuesta a corticoides intravenosos, como la frecuencia defecatoria, una PCR > 45mg/L, la existencia de lesiones endoscópicas severas, el megacolon tóxico, bajos niveles de albúmina o fiebre duradera⁴⁻⁶. Hasta la llegada de nuevos fármacos en la década de los noventa, estos pacientes eran subsidiarios de tratamiento quirúrgico (proctocolectomía o colectomía con un "pouch" anal) de forma urgente con mucha frecuencia. Este procedimiento básicamente cura la enfermedad, pero no está exento de complicaciones como infecciones o "pouchitis".

Se denomina terapia de rescate a aquella utilizada en pacientes con brote grave de colitis ulcerosa corticorresistente para inducir la remisión e intentar evitar la cirugía, utilizándose en la actualidad Ciclosporina A e Infliximab. Los fármacos inmunosupresores (como la Azatioprina) pueden ser eficaces a largo plazo, pero no son útiles en el brote agudo, pues tienen un inicio de acción tardío.

CICLOSPORINA A

La Ciclosporina A (CyA) es un fármaco que actúa mediante la inhibición de la función de los linfocitos T, que participan en la amplificación de la inflamación, y es de acción rápida. No se usa como terapia a largo plazo, sino como tratamiento puente a una terapia de mantenimiento como puede ser la Azatioprina. La eficacia de la CyA en el brote grave de CU corticorresistente fue demostrada por primera vez en 1994 por Lichtiger⁷. 3 de 11 pacientes y 4 de 9 pacientes necesitaron colectomía tras la infusión intravenosa de 4mg/kg de CyA y placebo respectivamente, demostrando un 85% de respuesta a la CyA. Este estudio fue detenido por un comité ético por demostrar una clara evidencia de la eficacia de CyA, pero también hay que tener en cuenta que ha sido muy criticado por el bajo número de pacientes incluidos. Desde entonces se han publicado unos 30 ensayos abiertos demostrando respuesta clínica en al menos dos tercios de los pacientes con el uso de la ciclosporina como terapia de rescate⁸⁻¹⁰. Un ensayo también demostró que la CyA tiene una eficacia similar a la metilprednisolona intravenosa, sugiriendo que la monoterapia con CYA puede ser una opción para los pacientes con infección aguda grave de CU que tienen contraindicaciones para la terapia con esteroides, como la psicosis esteroidea, la necrosis avascular o la osteoporosis severa. Merece la pena mencionar que un número de pacientes en los que la monoterapia con corticoides o CYA no fue efectiva, respondió a la terapia de combinación con ambos, siendo esta más eficaz¹¹. Simultáneamente a la administración de CyA debe iniciarse Azatioprina ó 6-Mercaptopurina para mantener la respuesta. Factores como la edad, la trombocitosis, la extensión de la enfermedad o haber recibido previamente ciclosporina, se han asociado con pobre respuesta a la Ciclosporina¹².

Una de las consideraciones a tener en cuenta y en contra del uso de CyA es su toxicidad. Sus efectos adversos son: nefrotoxicidad, trastornos gastrointestinales, elevación de tensión arterial, hepatotoxicidad, hiperlipidemia e hipercolesterolemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, temblor, cefalea, hipertrofia gingival, hirsutismo e hipertricosis. La mayoría de ellos son dosis-dependientes. Todo ello hace que sea necesario monitorizar sus niveles en plasma cada 48 horas inicialmente y una vez a la semana posteriormente, así como seguir de cerca la función hepática, renal y la tensión arterial del paciente durante su administración. Se han informado largas series de casos con toxicidad importante, con un 5% de infecciones severas y una mortalidad entre 1-3%¹³. Se debe realizar profilaxis con trimetopim-sulfametoxazol para evitar la neumonía por *Pneumocystis*. El uso de CyA está contraindicado en la lactancia y tiene un grado de recomendación C en el embarazo. Hay que mencionar también que puede presentar interacciones con fármacos de uso habitual en muchos pacientes como antihipertensivos, calcioantagonistas, hipolipemiantes, diuréticos, antibióticos o antiinflamatorios. Un ensayo controlado y aleatorizado comparó el uso de CyA a dosis de 2mg/kg con 4mg/kg, demostrando similar eficacia y un buen perfil de seguridad¹⁴. Sin embargo este estudio ha sido criticado por realizarse en un solo centro y porque a ambos grupos de pacientes se ajustó la dosis inicial a las concentraciones séricas que consideraron adecuadas en cada grupo.

Otro punto importante a destacar del uso de CyA en el brote grave de colitis ulcerosa corticorresistente es su eficacia a largo plazo. En un estudio retrospectivo sobre 76 pacientes, el 74% presentaron una remisión inicial con CyA, pero en un plazo de 7 años el 56% de ellos había sido colectomizado¹⁵. Otros muchos estudios muestran altas tasas de colectomía a largo plazo en pacientes tratados con CyA que inicialmente no la necesitaron¹⁶⁻¹⁷.

INFLIXIMAB

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico antiTNF α de tipo IgG, cuyo mecanismo de acción incluye la neutralización del TNF α , una citocina proinflamatoria que participa en la patogenia de la EII, y más concretamente en la CU¹⁸. También induce la apoptosis de los linfocitos T activados participantes en la cascada inflamatoria.

INF ha demostrado su eficacia en el tratamiento de pacientes con EC fistulosa e inflamatoria refractaria en múltiples estudios durante los últimos 17 años, estando indicado su uso en la actualidad en esta entidad. Su utilidad en la CU activa moderada y grave que no responde a tratamiento con inmunosupresores quedó demostrada en dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, ACT I y II¹⁹. Concluían que el uso de INF

intravenoso en dosis de 5-10mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas, y posteriormente cada 8 semanas conseguía una curación mucosa, remisión clínica, menor tasa de colectomía y menos tiempo de hospitalización durante 54 semanas desde la primera infusión. Pero en estos ensayos se excluyeron aquellos pacientes que habían recibido corticoides por vía intravenosa dentro de 2 semanas o se juzgara probable que requirieran colectomía dentro de 12 semanas. Por lo tanto, no eran válidos para demostrar el uso de INF en un brote grave de colitis ulcerosa corticorresistente.

De 2001 a 2003 se publicaron 3 estudios no controlados que apoyaban la eficacia de INF en el brote agudo grave corticorresistente de CU²⁰⁻²². Se incluyeron un total de 32 pacientes, con un 81% de respuesta al fármaco. En un estudio En 2005 Järnerot et al. publican un estudio controlado y aleatorizado que incluía a 45 pacientes²³. El 29% de los pacientes que recibieron INF fue colectomizado, comparado con el 67% del grupo que recibió placebo, encontrando una diferencia estadísticamente significativa. Que los pacientes hubieran recibido durante el tiempo de inclusión Azatioprina no influyó en los resultados. No se encontraron diferencias significativas en los efectos secundarios ocurridos en ambos grupos de pacientes. El grupo que mayores efectos postoperatorios presentó fue el de placebo. Los autores concluyen que INF es un tratamiento efectivo y seguro como terapia de rescate en pacientes con brote agudo moderado-grave de CU.

También han sido publicados estudios con resultados no tan buenos a favor de INF. En 2003 Probert publica un estudio controlado con placebo que incluía a 43 pacientes con CU moderada-severa corticorresistente²⁴. En él se excluían aquellos pacientes que tuvieran un alto riesgo de colectomía urgente, por lo que sus resultados poco favorables para INF son criticables.

Las tasas de colectomía a largo plazo de los pacientes tratados con INF como terapia de rescate son bastante aceptables, encontrándose entre el 30 y el 50%. Kohn et al. publican una serie de 83 pacientes seguidos durante 23 meses tratados con INF, encontrando que un 70% de los pacientes no habían sido colectomizados²⁵. En 2010 se publica el seguimiento durante 3 años de aquellos pacientes que participaron en el estudio controlado con placebo publicado por Järnerot en 2005²⁶. El 50% de los pacientes que fueron tratados con INF fueron colectomizados, en comparación con el 76% de los pacientes que recibieron placebo. En otro estudio escocés se encuentra una tasa de colectomía del 38% para los pacientes tratados con INF durante 203 días de seguimiento²⁷. Se debe tener en cuenta que en varios de estos estudios se utilizó una sola infusión de INF, y no varias como posteriormente se ha visto que es más efectivo a largo plazo.

Los principales efectos adversos comunicados con infliximab son las infecciones respiratorias, las infeccio-

nes oportunistas (TBC), empeoramiento de psoriasis preexistente, reacciones a la perfusión y de hipersensibilidad, síndrome lupoide, pancitopenias y menos frecuentemente la aparición de síndromes linfoproliferativos y enfermedades desmielinizantes. Presenta interacciones con otros anti-TNF α y con vacunas vivas. Se tiene poca experiencia con él en el embarazo, por lo que de momento no se recomienda su uso en lactancia materna ni en el embarazo, aunque se han documentado 680 embarazos sin problemas de teratogenicidad. No se han documentado casos de sobredosis. Está contraindicado en TBC u otras enfermedades oportunistas, hipersensibilidad, infecciones graves e insuficiencia cardiaca moderada/grave. En una revisión de la librería Cochrane para evaluar la seguridad y la eficacia de INF para inducir la remisión en la CU, se analizaron 7 estudios controlados con placebo u otros fármacos²⁸. Se concluye que los efectos adversos graves atribuibles a INF no fueron frecuentes en los estudios incluidos. En cuatro estudios (Järnerot 2005; Ochsenkuhn 2004; Probert 2003; Sands 2001) durante un seguimiento de 8-13 semanas no informaron eventos adversos graves o reacciones a la infusión.

DISCUSIÓN

En la actualidad es difícil asegurar que un fármaco sea mejor que otro como terapia de rescate en aquellos pacientes en una situación tan difícil como un brote grave de CU que no responde al tratamiento convencional con corticosteroides.

En 2005 se publica una revisión de la Biblioteca Cochrane que concluye que la evidencia para utilizar CyA en la CU es limitada y que se debe individualizar su uso por los efectos adversos. En 2011 se publica CYSIF²⁹, el primer estudio controlado y aleatorizado que comparaba directamente CyA e INF. Concluyó que no había diferencias entre ambos fármacos (2mg/kg/día intravenosa de CyA Vs 5mg/Kg intravenosa de INF en 0, 2 y 6 semanas) en términos de inducción de la remisión clínica y tasas de colectomía a tres meses. Poco después Dean et al. dan a conocer los resultados de un análisis retrospectivo de 38 pacientes que habían recibido CyA (19) o INF (19)³⁰. A los 3 meses la tasa de colectomía fue del 63% para el grupo de CyA y del 21% para el de INF. A los 12 meses de seguimiento el 68% de los pacientes que recibieron CyA había sido colectomizados, en comparación con el 37% de los que recibieron INF. Estos resultados fueron estadísticamente significativos. Además los pacientes que habían recibido CyA habían requerido 5 días más de hospitalización, habían sufrido más efectos adversos y eran más dependientes de corticoides a los 12 meses de seguimiento. Actualmente se encuentra en curso un estudio aleatorizado y controlado sobre CyA e INF que proporcionará más información con respecto a la eficacia aguda, la calidad de vida y coste-efectividad de ambos fármacos³¹.

En la situación económica en la que nos encontramos, desgraciadamente el coste de los fármacos es un tema que no puede ser obviado. Es cierto que INF como fármaco es bastante más caro que CyA, pero si pensamos en los costes derivados de la monitorización, número de días de hospitalización, determinación de los niveles del fármaco, costes secundarios a reacciones de toxicidad, y personal y tiempo implicado en el uso de CyA, quizá resulta una terapia mucho más cara que la infusión intravenosa de INF.

El hecho de que INF no precise monitorización de sus niveles en sangre, junto con su infusión en muy pocas administraciones lo hace mucho más sencillo y cómodo para el paciente. Esto supone una ventaja en comparación con el uso de CyA. A ello se suma que en muchos centros no existe la posibilidad de medir los niveles del fármaco.

Es indudable que los efectos secundarios y/o las reacciones adversas derivadas de CyA son mucho mayores y graves que las debidas a INF. Además los fármacos que presentan interacciones con CyA son muchos y de uso muy frecuente entre la población.

También es indudable que, en aquellos casos en los que el paciente está tratado de forma crónica con inmunosupresores (Azatioprina) y presenta un brote grave refractario, no sería adecuado utilizar CyA y posteriormente volver a dejar al paciente tratado con Azatioprina. Estos pacientes estarían infratratados y se debería subir un escalón más en la escala de tratamiento, es decir, los anti-TNF α (INF). En esta situación lo más sencillo sería utilizar INF como tratamiento de rescate, para luego proseguir con él como terapia de mantenimiento.

Es cierto que hasta que no dispongamos de estudios fiables, que comparen el uso de ambos fármacos en situaciones de igualdad y con un número aceptable de pacientes, deberemos individualizar cada caso. Pero en mi opinión la eficacia de INF se sostiene en una evidencia científica que parece ser mayor que la que apoya el uso de CyA. Además INF tiene menos efectos adversos y es de más sencilla administración, por lo que debería ser de primera elección en el brote grave de CU corticorresistente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blomberg B, Jarnerot G. Clinical evaluation and management of acute severe colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:214-27.
2. Rice-Oxley JM, Truelove SC. Ulcerative colitis: course and prognosis. *Lancet* 1950;1:663-6.
3. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and meta-regresion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103-10.



4. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905-10.
5. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, Satsangi J. 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.
6. Solem CA, Loftus Jr EV, Treamine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:707-12.
7. Lichtiger S, Present DH, Kombluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-5.
8. 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.
9. Dural D, Hawthorne AB. Review article: how and when to use cyclosporine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:907-16.
10. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, et al. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD004277.
11. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-9.
12. Huamán JW, Casellas F, Malagelada JR. Predictive factors of poor response to intravenous cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:163-71.
13. Cullen G, Keegan D, O'Donoghue D. Safety and efficacy of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2654-5.
14. 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.
15. Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:79-84.
16. Actis CG, Fadda M, David E, et al. Colectomy rate in steroid-refractory colitis initially responsive to cyclosporin: a long-term retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2007;7:13.
17. Shah SB, Parekh NK, Hanauer SB, et al. Intravenous cyclosporine in severe steroid refractory ulcerative colitis: long term follow up. *Gastroenterology* 2008;134(Suppl 1):133 (1041).
18. Lichtenstein GR. Is Infliximab effective for induction of remission in patients with ulcerative colitis? *Infl Bowel Dis* 2001;7:89-93.
19. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
20. Chey WY, Hussain A, Tyan C, Potter GD, Shah A. Infliximab for refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2373-81.
21. Kohu A, Prantera C, Pera A, Cosentino R, Sostegni R, Daperno M. Anti-tumor necrosis factor alpha (infliximab) in the treatment of severe ulcerative colitis: result of an open study on 13 patients. *Dig Liver Dis* 2003;34:626-30.
22. Järnerot G, Blomberg B, Bohr J, Curman B, Sandberg-Gertzén H. Infliximab (Remicade) as rescue therapy in acute corticosteroid resistant ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36(Suppl):233-08.
23. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
24. Probert CSJ, Hearing SD, Schrelber S, Kühbacher T, Ghosh S, Arnott IDR, Forbes A. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gut* 2003;52:998-1002.
25. Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:747-56.
26. Gustavsson A, Järnerot G, Hertevig E, et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis 3 year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study.
27. Lees CW, Heys D, Ho GT, et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:747-56.
28. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005112.
29. Laharie D, Bourrille A, Branche J et al. Cyclosporin versus infliximab in acute severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a randomized study. *Gastroenterology* 2011;140:S1-S112.
30. Dean KE, Hikaka J, Huskay JT, Walmsley RS. Infliximab or cyclosporine for acute severe ulcerative colitis: A retrospective analysis.
31. Williams JG. Comparison of infliximab and cyclosporin in steroid resistant ulcerative colitis: a trial. Cited 5 December 2011. Available from URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN22663589/infliximab>.