



CICLOSPORINA VS. INFLIXIMAB EN LA COLITIS ULCEROSA GRAVE REFRACTARIA A ESTEROIDES INTRAVENOSOS

D^{ra} E Garrido

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

La colitis ulcerosa (CU) grave es una situación que pone en peligro la vida del paciente¹. El 15-25% de los brotes de CU son graves y requieren hospitalización^{2,3}. El tratamiento convencional en este escenario son los esteroides intravenosos, pero el 25% de los pacientes desarrollan corticodependencia y el 10-40% resistencia a esta terapia⁴⁻⁶.

Antiguamente, el tratamiento de rescate tras el fracaso de los corticoides en el brote grave de CU era la cirugía (colectomía). Posteriormente, la ciclosporina (CyA) demostró ser eficaz en los brotes resistentes a corticoides en estudios controlados⁷⁻⁹, consiguiendo una respuesta en el 76-85% de los pacientes y evitando la colectomía a corto plazo⁷⁻¹².

No obstante, la CyA presenta tres inconvenientes: su relativamente complicado manejo, sus potenciales efectos secundarios graves y la dificultad de conseguir un mantenimiento de la remisión a largo plazo¹³. El problema del mantenimiento a largo plazo disminuye al realizar la transición a una tiopurina oral, sobre todo en pacientes naïve a estos fármacos^{11,14-16}, siendo los pacientes con CU refractaria al tratamiento tiopurínico candidatos menos adecuados para la terapia de rescate con CyA¹.

Por su parte, el infliximab (IFX) se ha utilizado en los últimos años en brotes graves de CU, con resultados al menos controvertidos en ensayos clínicos¹⁷⁻¹⁹.

Existen escasos estudios que comparen el uso de CyA e IFX en esta situación. Una revisión retrospectiva de dos cohortes de pacientes con CU grave corticorrefractaria que recibieron terapia de rescate bien con IFX o bien con CyA obtuvo una tasa de colectomía menor en el grupo de CyA²⁰. En el año 2012 se publicó el estudio Cysif²¹, llevado a cabo en 27 centros de 4 países europeos, que consistió en el primer estudio controlado y aleatorizado que comparó la eficacia y la seguridad de la CyA y del IFX, administrados a las dosis habituales, para evitar la colectomía en pacientes con brote grave de CU corticorresistente. Se obtuvieron los siguientes resultados: 60% de fallo del tratamiento con CyA y 54% de fracaso del tratamiento con IFX, diferencia que no alcanzó la significación estadística. Las tasas de colectomía a

los tres meses fueron similares al igual que los efectos adversos graves, donde tampoco hubo diferencias. Los autores concluyeron que en la práctica clínica el tratamiento debe decidirse en función de la experiencia del centro y del médico; recomendación que también realiza el último consenso europeo de la ECCO¹. Un reciente meta-análisis que incluyó 4 estudios retrospectivos observacionales refuerza esta igualdad de ambos fármacos en tasas de colectomía a medio plazo, efectos secundarios y complicaciones postoperatorias²².

Como los estudios no hallan diferencias en cuanto a la eficacia, se pueden considerar diferentes factores a la hora de la elección de uno de los dos fármacos, además de la experiencia del centro como se ha comentado anteriormente. Un punto importante ya nombrado es la necesidad de un tratamiento de mantenimiento posterior, algunos autores recomiendan el uso de CyA en aquellos pacientes naïve a tiopurinas (para posteriormente iniciar el tratamiento de mantenimiento con azatioprina o mercaptopurina tras la suspensión de la CyA), reservando el IFX para aquellos pacientes que a pesar del tratamiento tiopurínico han presentado un brote grave²³. La CyA desaparece de la circulación periférica con mayor rapidez, siendo un beneficio en el caso de que fracase y se requiera cirugía, por no aumentar el riesgo de infección postquirúrgicas²⁴. En series retrospectivas recientes se ha demostrado una mortalidad similar en el tratamiento con CyA o IFX pero una tasa de efectos adversos menor con CyA lo que refuerza la posición de este fármaco como primera opción de rescate tras el fracaso de los esteroides¹². Por último, es preciso destacar el elevado coste que supone el tratamiento con IFX, factor que debe considerarse, especialmente en las circunstancias actuales de restricción de presupuestos sanitarios.

Aunque en general sólo se debe intentar un tratamiento de rescate con un inhibidor de la calcineurina o con IFX antes de valorar la colectomía, se han utilizado tratamientos médicos de tercera línea con éxito, aunque con una elevada tasa inicial de morbilidad y mortalidad²⁵. Solo en casos muy seleccionados, y después de una cuidadosa discusión entre el paciente, el gastroenterólogo y el cirujano, puede considerarse una tercera línea de tratamiento médico en centros especializados²⁶⁻²⁷, siendo probablemente la mejor secuencia primero la CyA (por tener menor vida media) y luego el IFX para intentar no potenciar los efectos adversos²⁸, lo que en algunas series ha disminuido la colectomía a corto plazo un 60%²⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis* 2012;6:991-1030.

2. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, Heap G, Cummings F, Warren BF, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis* 2010;4:431-7.
3. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 1963;4:299-315.
4. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955;2:1041-8.
5. Faubion WA, Jr., Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-60.
6. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103-10.
7. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-5.
8. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-9.
9. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, 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.
10. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1587-92.
11. Moskovitz DN, Van AG, Maenhout B, Arts J, Ferrante M, Vermeire S, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:760-5.
12. Ordás I, Domènech E, García-Sánchez V, Peñalva M, Cañas-Ventura A, Merino O, et al. Toxicidad y Mortalidad Relacionada con la Administración de Ciclosporina en la Colitis Ulcerosa Corticorefractaria: un estudio multicéntrico (ENEIDA). *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:163-4.
13. Arts J, D'Haens G, Zeegers M, Van Assche G, Hiele M, D'Hoore A, et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:73-8.
14. Cheifetz AS, Stern J, Garud S, Goldstein E, Malter L, Moss AC, et al. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2011;45: 107-12.
15. Bamba S, Tsujikawa T, Inatomi O, Nakahara T, Koizumi Y, Saitoh Y, et al. Factors affecting the efficacy of cyclosporin A therapy for refractory ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:494-8.
16. Walch A, Meshkat M, Vogelsang H, Novacek G, Dejaco C, Angelberger S, et al. Long-term outcome in patients with ulcerative colitis treated with intravenous cyclosporine A is determined by previous exposure to thiopurines. *J Crohns Colitis* 2010;4:398-404.
17. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, et al. Infiliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003;52:998-1002.
18. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, et al. Infiliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:83-8.
19. Järnerot G, Hertvig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infiliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
20. Sjöberg M, Walch A, Meshkat M, Gustavsson A, Järnerot G, Vogelsang H, et al. Infiliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2011;18:212-8.
21. Laharie D, Bourrille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1909-15.
22. Chang KH, Burke JP, Coffey JC. Infiliximab versus cyclosporine as rescue therapy in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:287-93.
23. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut* 2011;60:130-3.
24. Hyde GM, Jewell DP, Kettlewell MG, Mortensen NJ. Cyclosporin for severe ulcerative colitis does not increase the rate of perioperative complications. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1436-40.
25. Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, Ullman T, Present DH, Kornbluth A. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1112-6.
26. Leblanc S, Allez M, Seksik P, et al. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in severe ulcerative colitis (UC). *Am J Gastroenterol* 2011;106:771-7.
27. Chaparro M, Burgueño P, Iglesias E, et al. Infiliximab salvage therapy after failure of ciclosporin in corticosteroid-refractory ulcerative colitis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:275-83.
28. Singh S, Loftus EV Jr. Management of severe steroid-refractory ulcerative colitis: cyclosporine or infliximab? *Gastroenterology* 2013;144:1138-40.