

## ¿Podemos predecir la respuesta a ciclosporina?

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad crónica caracterizada por episodios de actividad y remisión. El tratamiento médico se adapta dependiendo de la gravedad del brote y de la extensión de la enfermedad. Alrededor del 15% de los pacientes presentan un brote grave definido por más de 6-10 deposiciones/día, con sangre, fiebre, taquicardia, afectación del estado general y/o aumento de los niveles de proteína C reactiva (PCR) (1-3). Esta situación requiere ingreso hospitalario y tras descartarse otras causas de colitis, especialmente de naturaleza infecciosa, se inicia tratamiento con corticoides intravenosos con una tasa de respuesta variable estimada alrededor del 60%. Los pacientes que entre 3 y 5 días de tratamiento esteroideo a dosis adecuadas no responden a esta pauta son subsidiarios de tratamiento de rescate con alguna de las siguientes opciones: ciclosporina (CyA) intravenosa, infliximab o cirugía (proctocolectomía) (2,3). La elección entre estas tres opciones es una decisión médico-quirúrgica basada en signos clínicos, hallazgos radiológicos y endoscópicos y parámetros biológicos (PCR, albúmina). Sin embargo, un aspecto importante para la práctica clínica es acortar los intervalos de tiempo a la hora de poder elegir las diferentes estrategias terapéuticas en pacientes con brote grave de colitis ulcerosa. Diferentes estudios han identificado una serie de factores predictivos de no respuesta al tratamiento con corticoides en pacientes con brote grave de colitis ulcerosa (más de 8 deposiciones/día, persistencia de sangre en las heces, fiebre superior a 38°, albúmina inferior a 30 g/l, lesiones endoscópicas graves, persistencia de valores de la PCR por encima de 45 mg/l y frecuencia cardíaca superior a 100 l/min) de manera que su persistencia en el tercer día tras inicio de la terapia con dosis plenas de esteroides avalan una elevada probabilidad de corticorrefractoriedad y marcan la necesidad de iniciar una terapia de rescate (4-7).

La CyA modula la actividad fosfatasa de la calcineurina, lo que provoca la supresión nuclear de los factores de transcripción de diversos genes que codifican proteínas implicadas en el proceso inflamatorio, no sólo interleuquinas proinflamatorias como la IL-2, sino también otras moléculas como el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) o interferón gamma (8). Sin embargo, un aspecto que influye en alguna medida en su eficacia es la gran variabilidad individual en su biodisponibilidad dependiente de los polimorfismos genéticos del citocromo P-450, lo que obliga a monitorizar sus niveles plasmáticos (9). La indicación mejor establecida para el empleo de la CyA en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es el brote grave y corticorrefractorio de colitis ulcerosa (10,11). La CyA intravenosa ha demostrado ser un tratamiento de rescate eficaz en pacientes con brote grave de CU. En el estudio inicial de Litchiger 9 de los 11 pacientes tratados con 4 mg/kg i.v. de CyA evitaron la colectomía frente ninguno de los 9 pacientes de la rama de placebo (12). Los datos de un segundo ensayo controlado confirman que CyA (2 mg/kg i.v.) en monoterapia es eficaz en inducir la remisión en pacientes con brote grave de CU, aunque no todos. Los pacientes eran refractarios a esteroides i.v. (13). El análisis global de los resultados de los estudios controlados y no controlados en los que se evalúa la eficacia de la CyA en estos pacientes estima una media ponderada entre el 76-85% de respues-

## Editorial

tas obviando la colectomía a corto plazo (14); sin embargo, a los cinco años de seguimiento solamente el 50% de los inicialmente respondedores a este fármaco se mantienen libre de colectomía, siendo el subgrupo de pacientes previamente “naïve” a azatioprina los que mejor responden (estrategia puente) (15,16).

La administración intravenosa de la CyA requiere una monitorización cuidadosa ya que su toxicidad, y posiblemente su eficacia, depende de los valores plasmáticos siendo aconsejable su monitorización cada dos días. Demostrada la similitud de eficacia entre las dosis de 4 y 2 mg/kg, se aconseja empezar por esta última ajustándola a los niveles plasmáticos obtenidos (17). La mediana de respuesta a la CyA intravenosa es de 4-5 días planteándose en los pacientes respondedores dos alternativas de tratamiento, el cambio a CyA oral asociado a azatioprina o el inicio de azatioprina sin puente con CyA oral (18). Los pacientes no respondedores son subsidiarios de colectomía. El planteamiento de rescate con infliximab en este grupo de pacientes no respondedores a CyA sólo debe realizarse en centros con amplia experiencia en estos tratamientos y en el manejo de estos pacientes (19). Sin embargo, debido a su perfil de efectos secundarios la CyA se considera como un tratamiento de segunda línea. Además de la nefro- y neurotoxicidad, se han descrito infecciones oportunistas, algunas graves y asociadas a mortalidad, por lo que se ha recomendado la profilaxis con trimetropin-sulfometoxazol si el tratamiento se prolonga 7 o más días, y con la pauta de la triple inmunosupresión.

Analizados de forma conjunta todos estos puntos parece coherente el evaluar posibles factores de respuesta que nos puedan ayudar a seleccionar los candidatos más adecuados a este tratamiento. De la misma forma que como señalábamos antes disponemos de factores predictivos de respuesta a tratamiento esteroideo en los brotes graves de CU que nos permiten seleccionar precozmente los pacientes refractarios en los que hay que optar por un tratamiento de segunda línea (CyA, infliximab, cirugía) sería importante el conocer la existencia de factores predictivos de respuesta a CyA. En este sentido el trabajo de Huamán Rios y cols. analiza 41 brotes de CU corticorrefractaria en 35 pacientes con la finalidad de determinar de forma precoz qué factores clínicos o biológicos permitirían discriminar a los no respondedores a la CyA (20). Los autores concluyen que la mayor edad (> 40 años), la trombocitosis y el uso previo de ciclosporina predisponen a una mala respuesta a la CyA endovenosa en los brotes graves de CU corticorrefractaria. A pesar de las limitaciones que marcan la naturaleza retrospectiva del estudio y el no disponer de colonoscopia sistemáticamente realizada en todos los pacientes la disponibilidad de datos que ayuden a seleccionar los pacientes de riesgo es de por sí ya importante. Estudios realizados con la misma finalidad, uno de ellos el de Aceituno (21) realizado en nuestro país con dos cohortes de pacientes de dos centros distintos, identifican factores que tienden a repetirse como los valores de la PCR, la hipoalbuminemia y las lesiones endoscópicas, parámetros que se comportan como predictivos de colectomía en los pacientes bajo tratamiento con CyA (22,23). El infliximab ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los brotes graves refractarios a esteroides como ha demostrado una serie corta escandinava reduciendo el riesgo de colectomía de forma significativa a los tres meses respecto al grupo placebo y estabilizándose alrededor del 50-60% a los tres años, cifras similares a las observadas con la CyA (24,25). La elección entre una u otra opción de tratamiento de rescate no está bien establecida aunque se ha sugerido que el subgrupo de pacientes con tratamiento previo con azatioprina sería el que inicialmente se beneficiaría del rescate con infliximab (14). Sin embargo, en estos momentos debemos de esperar al resultado del estudio europeo promovido por el grupo francés (GETAID), en el que participa GETECCU, compa-

## *Editorial*

rando ambas opciones de tratamiento, CyA *versus* infliximab, para poder analizar los resultados en términos de eficacia lo que indudablemente ayudará a la hora de seleccionar la mejor alternativa de tratamiento.

Mientras tanto es importante ajustar los tiempos en el tratamiento del brote grave de CU, tanto para establecer la corticorretractariedad (3 días de terapia intensiva, PCR y presumiblemente el índice de Ho) como para definir los factores predictivos de mala respuesta a CyA (índice de Ho, PCR > 45 mg/dl, edad > 40 años, taquicardia) que de alguna forma nos ayudarán a la hora de plantear otras alternativas terapéuticas.

J. Hinojosa del Val y N. Maroto Arce

*Unidad de Digestivo. Hospital de Sagunto. Valencia*