

## Factores predictivos de mala respuesta precoz a la ciclosporina endovenosa en la colitis ulcerosa grave corticorretractaria

J. W. Huamán Ríos, F. Casellas Jordá y J. R. Malagelada Benaprés

*Unitat d'Atenció Crohn-Colitis. Servicio de Digestivo. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd)*

### RESUMEN

**Introducción:** el tratamiento de los brotes graves de colitis ulcerosa (CU) incluye medidas como la hospitalización y corticoides e.v., a pesar de ello, en una cuarta parte de los pacientes no se consigue inducir la remisión. Dada la disponibilidad de diferentes estrategias terapéuticas en los pacientes con CU corticorretractaria (ciclosporina, infliximab, aféresis, cirugía) se hace necesario predecir que tratamiento será el más eficaz para cada paciente.

**Objetivos:** determinar de forma precoz qué factores clínicos o biológicos permiten discriminar los enfermos con CU corticorretractaria que no responderán a ciclosporina.

**Métodos:** se han incluido 41 brotes de CU corticorretractaria (35 pacientes) tratados con ciclosporina e.v. La respuesta se evaluó al día 10 de tratamiento con el índice de actividad de Truelove-Witts modificado. Para el análisis univariante se compararon los grupos con respuesta completa y mala respuesta. Las variables independientes con significación pronóstica se determinaron mediante análisis de regresión lineal múltiple.

**Resultados:** de los 41 brotes el 48% tuvieron una respuesta completa, el 22% tuvieron una respuesta parcial y el 29% tuvieron mala respuesta. El análisis univariante demostró diferencia significativa en cuatro factores predictivos: mayor edad ( $p = 0,008$ ), trombocitosis ( $p = 0,01$ ), extensión de la enfermedad (pancolitis versus colitis izquierda ( $p = 0,04$ )) y haber recibido ci-

ciclosporina previamente ( $p = 0,01$ ). Sin embargo, en el análisis de regresión lineal múltiple no se confirmó la extensión de la enfermedad como factor predictivo de mala respuesta.

**Conclusión:** una mayor edad, la trombocitosis y el uso previo de ciclosporina predisponen a una mala respuesta a la ciclosporina endovenosa en los brotes graves de CU corticorrefractaria.

**Palabras clave:** Ciclosporina. Colitis ulcerosa. Corticorrefractaria. Factores predictivos.

## INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica del intestino caracterizada por periodos de remisión alternando con episodios de recaídas que ocurren con intensidad variable, caracterizados por diarrea, rectorragia, dolor abdominal y fiebre (1,2).

Aproximadamente el 15% de pacientes con CU presentan un brote grave que requiere hospitalización durante su enfermedad, y requieren como terapia de primera línea dosis altas de corticoides endovenosos (3,4). A pesar de los corticoides endovenosos, los brotes graves tienen una alta tasa de colectomía que varían desde el 20 al 47% (5,6).

Desde 1994 la ciclosporina A se ha mostrado efectiva para reducir la necesidad de cirugía en los pacientes con brote grave de CU refractaria a esteroides (7). Sin embargo, el 70% de pacientes que inicialmente respondieron a ciclosporina requirieron colectomía dentro de los 6 a 12 meses siguientes (8). Además, el uso de ciclosporina A se relaciona con efectos adversos frecuentes como la hipertensión arterial o la insuficiencia renal (9,10). Por otro lado, existen otras estrategias terapéuticas alternativas a la ciclosporina para los brotes graves de CU corticorrefractarios, como el infliximab (11-16) o la aféresis leucocitaria (17-19). Por todo ello, es necesario disponer de parámetros que permitan facilitar la decisión terapéutica de forma precoz en los casos de brotes graves de CU.

Se han establecido en varias investigaciones los factores predictivos de CU grave que no responderán al tratamiento con corticoides sistémicos en: más de 8 deposiciones al día, frecuencia cardíaca mayor de 100 por minuto, temperatura mayor de 38 °C, albúmina menor de 3 mg/dl o falta de disminución de la proteína C reactiva (20,21). Sin embargo, en el caso de la ciclosporina no están bien establecidos qué criterios permitirían discriminar aquellos pacientes con CU refractaria grave que responderían al tratamiento (22).

El objetivo del presente estudio fue determinar qué factores clínicos y/o biológicos permiten discriminar los enfermos con CU corticorrefractaria grave que no responderán a ciclosporina de forma precoz.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Se revisaron retrospectivamente, los registros de los pacientes procedentes del Servicio de Aparato Digestivo

del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, diagnosticados de colitis ulcerosa grave corticorrefractaria tratados con ciclosporina endovenosa durante el periodo 2000-2006 por falta de respuesta al tratamiento con dosis de 1 mg/kg de corticoides e.v., durante 1 semana.

Para realizar el diagnóstico de colitis ulcerosa se utilizaron los criterios convencionales, que incluyen aspectos clínicos, endoscópicos, radiológicos y anatomopatológicos (23-25).

La severidad de la enfermedad fue definida de acuerdo al Índice de actividad de enfermedad de Truelove-Witts modificado (mTLW) (26,27): de la suma de los nueve parámetros se obtiene una puntuación que estratifica la severidad de la enfermedad en remisión (puntuación inferior a 11), brote leve (puntuación entre 11 y 15), brote moderado (puntuación entre 16 y 21) y brote grave (puntuación entre 22 y 27).

### Procedimiento

#### *Protocolo de administración de ciclosporina*

La dosis de corticoides no fue modificada, añadiéndose la ciclosporina a dosis de 4 mg/kg/día e.v. repartidos en 2 dosis (en 250 cc SG 5% a pasar en 4 horas) (28). La dosis fue ajustada según los niveles de ciclosporinemia a las 48 horas (valores normales de ciclosporinemia: 100-400 ng/ml, determinada por RIA). Si se obtuvo respuesta, definida como una disminución en el mTLW de al menos 10 puntos, se cambió a ciclosporina oral a dosis de 5 mg/kg/día en dos tomas durante tres meses (29), con controles de los niveles de ciclosporinemia semanales hasta el alta y luego mensuales. Al iniciar el tratamiento oral se añadió azatioprina oral (2-2,5 mg/kg/día) con controles analíticos periódicos.

#### *Recogida de datos relacionados con la enfermedad*

Se registraron en cada paciente *parámetros demográficos*: edad, sexo, hábito tabáquico (nunca ha fumado, fumador, exfumador), historia familiar de enfermedad inflamatoria intestinal. *Características de la enfermedad*: extensión de la enfermedad (pancolitis vs. colitis izquierda) (30), duración de la enfermedad en meses, número y severidad de brotes previos, número de hospitalizaciones previas, número de transfusiones sanguíneas, si ha usado corticoides, 5-ASA, 6-mercaptopurina, azatioprina o antibióticos en brotes previos y si habían usado previamente ciclosporina. *Características del brote actual*: se recogieron los datos al iniciar ciclosporina e.v.: temperatura, frecuencia cardíaca, número de deposiciones, intensidad del dolor abdominal, síndrome rectal, presencia de úlceras profundas por sigmoidoscopia (al inicio), mTLW (al inicio del tratamiento con ciclosporina), manifestaciones extraintestinales, número de transfusiones sanguíneas y

peso corporal; parámetros de laboratorio (hemoglobina, número de leucocitos, neutrófilos no segmentados, albúmina, VSG, fibrinógeno, PCR, número de plaquetas), presencia de toxina de *Clostridium difficile* en heces.

También se registraron las complicaciones de la ciclosporina como mayores o menores (31). En las complicaciones mayores fue necesario retirar la ciclosporina mientras que las complicaciones menores se resolvieron ajustando la dosis.

### Crterios de respuesta

En función de la respuesta a la ciclosporina a los 10 días se definieron tres grupos de pacientes: *no respuesta* al tratamiento con ciclosporina e.v., definida como no mejora clínica significativa y con una disminución de 5 o menos puntos de mTLW después de 10 días de iniciado el tratamiento. *Respuesta parcial* definida como una disminución superior a 5 puntos de mTLW pero sin alcanzar la remisión (mTLW > 10 puntos). *Respuesta completa*, definida como remisión clínica cuando la puntuación del mTLM ha sido inferior a 11, después de 10 días de iniciado el tratamiento.

### Análisis estadístico

Los registros con la información de los casos incluidos se gestionaron mediante hoja de cálculo Excel. Los análisis estadísticos de los datos se realizaron mediante el programa computarizado GraphPad InStat. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado significativo.

Se utilizó el test exacto de Fischer para variables cualitativas y el test de Mann-Whitney para variables cuantitativas y para comparar los grupos con respuesta completa o con mala respuesta a la ciclosporina. En las variables que alcanzaron significación estadística ( $p < 0,05$ ), el siguiente paso fue hacer un análisis de regresión lineal múltiple para identificar los factores predictivos independientes de mala respuesta al tratamiento con ciclosporina.

## RESULTADOS

Las características de los pacientes incluidos se muestran en la tabla I. Se incluyeron en el estudio 35 pacientes con CU grave corticorrefractaria que habían recibido ciclosporina e.v., de los cuales 6 también habían recibido ciclosporina e.v. en algún brote previo, por lo que se ha analizado un total de 41 brotes. Quince pacientes (42,8%) fueron mujeres y 20 pacientes (57,8%) fueron hombres. La mediana de la edad a la admisión fue de 34 (26-40). Cinco pacientes (14,3%) eran fumadores y 21 pacientes (60%) eran no fumadores. Habían recibido tratamiento de mantenimiento con azatioprina 8 pacientes (22,9%).

De los 41 brotes de CU grave corticorrefractaria, se obtuvo respuesta completa a los 10 días a la ciclosporina e.v. en 20 brotes (48,8%), respuesta parcial en 9 brotes (22%) y mala respuesta en 12 brotes (29,2%) (Tabla II).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tipo de respuesta a la ciclosporina y los niveles de ciclosporina en sangre los días 3 y 10 de tratamiento (Tabla III).

**Tabla I. Características de los pacientes expresadas en números absolutos, medianas y percentiles (25-75)**

Número	35
Sexo (H/M)	15/20
Edad	34 (26-40)
Hábito tabáquico: (no fumador, fumador, fumador antiguo)	21/5/9
Historia familiar de CU (No/Sí)	31/4
Evolución de la CU (meses)	18 (1,5-35,5)
Extensión de la CU (colitis izquierda/pancolitis)	15/20
Número de brotes previos	2 (1-4)
Tratamiento de mantenimiento antes del brote (ninguno/salicilatos/azatioprina)	10/17/8
Recibieron ciclosporina e.v. en el brote previo	6

**Tabla II. Tipo de respuesta a la ciclosporina a los 10 días**

	Nº	%
Respuesta completa	20	48,8
Respuesta parcial	9	22,0
Mala respuesta	12	29,2
Total de brotes de CU	41	100

**Tabla III. Mediana de los niveles de ciclosporinemia según el tipo de respuesta**

	Día 3	Día 10	p
Respuesta completa	218	280	NS
Respuesta parcial	228	300	NS
Mala respuesta	211	290	NS

NS: no significativo.

### Factores asociados con mala respuesta clínica

Para determinar si algún parámetro epidemiológico, clínico o de laboratorio podía definir a los pacientes que responderán mal a la ciclosporina e.v., se analizaron diferentes variables clínico-epidemiológicas (Tabla IV) para comparar el grupo de los pacientes con respuesta completa y mala respuesta (Tabla V) mediante análisis univariante.

Los pacientes que tuvieron una buena respuesta fueron significativamente más jóvenes comparados con los que tuvieron una mala respuesta 30 (24-40) años vs. 40 (34-42) años,  $p < 0,001$ ). El sexo, el hábito tabáquico, trata-

**Tabla IV. Variables analizadas en el momento de iniciar el tratamiento con ciclosporina en relación al tipo de respuesta entre los tres grupos de respuesta**

	Respuesta completa (20)	Respuesta parcial (9)	Mala respuesta (12)
Sexo (H/M)	9/11	3/6	4/8
Edad	30 (24-40)	35 (26-38)	40 (34-42)
Extensión (I/Pan)	9/11	2/7	1/11
Evolución (meses)	30,4 (3-48)	34,2 (2-42)	41 (1-48)
Ciclosporina previa	1/19	1/8	4/8
Nº deposiciones	5 (4,0-5,3)	7 (6-8)	6 (4,7-7,0)
Temperatura	36,5 (36,2-36,8)	37,2 (36,8-37,5)	36,7 (36,4-37,0)
Frecuencia cardiaca	76 (70-88)	96 (84-105)	77 (70-83)
Hemoglobina	10,8 (8,5-12,2)	10,6 (8,2-12,1)	10,7 (8,3-12,5)
Leucocitos	9.250	10.800	9.700
No segment. (Sí/No)	7/13	4/5	3/9
VSG	45 (33,8-54,0)	50 (38,1-69,0)	56 (44,5 -64,5)
PCR	2,9 (2,6-3,4)	7,8 (4,7-10,0)	3,8 (2,4-5,1)
Plaquetas ( $\cdot 10^3$ )	334 (289-427)	474 (341-540)	472 (418-506)
Albumina	2,9 (2,6-3,2)	2,5 (2,3-2,6)	2,8 (2,7-3,0)
mTLW	23 (22-24)	24 (22-25)	24 (22-26)

Izda.; izquierrda; Pan: pancolitis.

**Tabla V. Análisis univariante**

	Respuesta completa	Mala respuesta	p
Sexo (H/M)	9/11	4/8	0,7
Edad	30 (24-40)	40 (34-42)	0,008*
Extensión (I/Pan)	9/11	1/11	0,04*
Evolución (meses)	30,4 (3-48)	41 (1-48)	0,1
Azatioprina previa	4/16	2/10	0,4
Ciclosporina previa	1/19	4/8	0,01*
Nº deposiciones	5 (4,0-5,3)	6 (4,7-7,0)	0,07
Temperatura	36,5 (36,2-36,8)	36,7 (36,4-37,0)	0,1
Hemoglobina	10,8 (8,5-12,2)	10,7 (8,3-12,5)	0,34
Leucocitos	9250	9700	0,8
No segment. (Sí/No)	7/13	3/9	0,7
VSG	45 (33,8-54,0)	56 (44,5 -64,5)	0,3
PCR	2,9 (2,6-3,4)	3,8 (2,4-5,1)	0,3
Plaquetas ( $\cdot 10^3$ )	334 (289-427)	472 (418-506)	0,01*
Albumina	2,9 (2,6-3,2)	2,8 (2,7-3,0)	0,5
mTLW	23 (22-24)	24 (22-26)	0,4

Los resultados son expresados como medianas; \* = estadísticamente significativo.

miento de mantenimiento previo y la duración de la enfermedad antes de recibir ciclosporina no influyeron en la respuesta clínica. En cambio, la extensión de la enfermedad (pancolitis vs. colitis izquierda), el grado de trombocitosis y haber recibido ciclosporina e.v. en un brote previo, se asociaron de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con una mala respuesta a la ciclosporina.

En la tabla VI se indican las variables incluidas en el análisis de regresión lineal múltiple. En dicho análisis, sólo la edad ( $p = 0,02$ ), haber recibido previamente ciclosporina endovenosa ( $p = 0,05$ ) y el número de plaquetas ( $p = 0,03$ ) fueron factores predictivos independientes de mala respuesta precoz a la ciclosporina

**Tabla VI. Análisis de regresión lineal múltiple**

	Coefficiente	T	p	VIF
Edad	0,042	3,38	0,02	1,25
Tabaco	-0,103	-0,49	0,63	1,53
Extensión (I/Pan)	0,57	1,86	0,07	1,50
Evolución (meses)	-0,002	-0,73	0,47	2,13
Ciclosporina previa	0,74	2,003	0,05	1,71
Hemoglobina	-0,0597	-0,644	0,52	2,89
Leucocitos	0,00009	0,29	0,77	2,53
VSG	-0,004	-0,63	0,53	1,54
PCR	0,03	1,28	0,21	1,27
Plaquetas ( $\cdot 10^3$ )	0,00002	2,22	0,03	1,47
mTLW	-0,02	-0,29	0,77	3,07

endovenosa en paciente con colitis ulcerosa grave corticorrefractaria. Según estos resultados, los pacientes con CU refractaria de mayor edad, que habían recibido ciclosporina en brotes previos y que en la actualidad presentaran trombocitosis, serían los pacientes mal respondedores a la ciclosporina.

## DISCUSIÓN

Hay una considerable evidencia de la eficacia de la ciclosporina en el tratamiento de la colitis ulcerosa corticorrefractaria, con tasas de respuesta inicial que oscilan entre el 60 y el 85% (7,32-36). En nuestro estudio se obtuvo la remisión clínica en cerca de la mitad de los pacientes, resultado que consideramos bueno puesto que se evalúa la respuesta en sólo 10 días de tratamiento. Otros estudios que han analizado los resultados obtenidos con ciclosporina en la CU refractaria entre las dos semanas y los tres meses han obtenido mayores tasas de respuesta, lo que sugiere la importancia de la duración del tratamiento en su eficacia.

Varios estudios han identificado los factores predictivos de mala respuesta a corticoides endovenosos: lesiones endoscópicas severas, valores de PCR superiores a 45 mg/l después de 3 días de tratamiento intensivo, más de 8 deposiciones al día, megacolon tóxico, niveles bajos de albumina y una larga duración del brote actual (20,37-39). Sin embargo para factores predictivos de respuesta a la ciclosporina existe muy poca información. Nuestro estudio ha identificado tres variables de mala respuesta a la ciclosporina, una biológica (trombocitosis) y 2 epidemiológicas (la edad y haber recibido ciclosporina previamente).

Rowe y cols. (40) han publicado un estudio retrospectivo en 36 pacientes en el que identificaron tres factores predictivos de mala respuesta a la ciclosporina: taquicardia, hipoalbuminemia y alto porcentaje de neutrófilos no segmentados. Recientemente se han publicado dos estudios que valoran factores predictivos de respuesta a ciclosporina. El estudio de Cacheux

y cols. (41) identificó tres variables (taquicardia, fiebre y PCR superior a 45 mg/dl) como factores predictivos de colectomía y la colonoscopia fue decisiva para cambiar el tratamiento. El estudio de Aceituno y cols. (42) demostró la asociación de la colectomía con la elevación de la PCR.

La falta de concordancia entre las variables detectadas en nuestro estudio con las publicadas en los otros estudios referidos anteriormente podría atribuirse al hecho de valorarse la respuesta a muy corto plazo y a posibles limitaciones en el diseño del trabajo como el hecho de ser retrospectivo y no incluir colonoscopia previa al inicio de la ciclosporina (43). La endoscopia

no fue realizada sistemáticamente en todos los pacientes, dado el riesgo de complicaciones graves por el procedimiento en este tipo de pacientes, por lo que nosotros no incluimos el estado de la mucosa dentro de los factores predictivos.

En conclusión, el presente estudio ha identificado tres variables asociadas a mala respuesta precoz en los pacientes con CU corticorrefractaria que recibieron ciclosporina endovenosa: trombocitosis, mayor edad y haber recibido previamente ciclosporina. Por lo tanto, en estos casos habría que plantearse otras alternativas terapéuticas, aunque de este estudio no se puede indicar una pauta concreta.