

Ciclosporina oral en microemulsión para el tratamiento de la colitis ulcerativa crónica idiopática grave refractaria a esteroides intravenosos; experiencia en dos casos

Coss-Adame E,^{1,2} Barahona-Garrido J,^{1,2} Yamamoto-Furusko JK.^{1,2}

¹ Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D. F.

² Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F.

Correspondencia: Dr. Enrique Coss Adame, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14000, México, D. F.; Tel: (+ 5255) 5573 3418. Fax: (+ 5255)5655 0942- Correo electrónico: ecossmex@hotmail.com

Resumen

Se han producido avances importantes en el tratamiento de formas graves de colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). Entre ellas figuran la terapia biológica e inmunomoduladores como la ciclosporina. Estas terapias tienen como objetivo principal evitar la colectomía en pacientes con enfermedad grave cuando los esteroides por vía intravenosa fracasan. La ciclosporina se ha utilizado con éxito para inducir la remisión de la CUCI grave, pero los efectos secundarios indeseables se presentan con rapidez, quizá debido a la administración por vía intravenosa. Se presentan dos formas graves de CUCI que se trataron de manera exitosa con ciclosporina oral en microemulsión.

Palabras clave: CUCI, refractaria, actividad grave, ciclosporina oral, colectomía, México.

Abstract

There have been important advances in the treatment of severe forms of ulcerative colitis (UC). They include biologic therapy and immunomodulators such as cyclosporine. The primary end-point of these therapies is to avoid colectomy in patients with severe disease when intravenous steroids have failed. Cyclosporine has been successful for induction of remission in severe UC, but undesirable side effects present quickly after intravenous delivery. We report two cases with severe UC that were successfully treated with oral microemulsion form of cyclosporine.

Key words: ulcerative colitis, refractory, severe, oral cyclosporine, colectomy, Mexico.

Introducción

En la actualidad se encuentran disponibles mejores estrategias para el manejo de los pacientes con

actividad grave y refractaria de la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) que consisten en nuevos fármacos inmunomoduladores, además de la

terapia biológica dirigida al bloqueo de vías inflamatorias, en particular contra el factor de necrosis tumoral alfa.

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer la experiencia con ciclosporina oral en microemulsión como tratamiento inicial en dos pacientes con CUCI grave refractaria a esteroides intravenosos, según la escala de Truelove-Witts.

Casos clínicos

Caso 1

Hombre de 40 años con historia de tabaquismo desde los 22 años. CUCI con afectación distal de seis años de evolución. De manera intermitente tuvo cuadros de actividad moderada a grave, que al principio recibieron tratamiento ambulatorio con 4.5 g/día de mesalacina y prednisona con dosis mayores de 20 mg/día. Se agregó azatioprina a dosis de 100 mg/día, equivalente a 1.5 mg/kg/día. Presentó dos brotes que requirieron hospitalización, y en los mismos se recurrió a los esteroides intravenosos con mejoría.

Acudió por cuadro grave con dolor abdominal sin irritación peritoneal, anemia, fiebre de 39 °C y diarrea con rectorragia y 8 a 10 evacuaciones al día. La placa simple de abdomen en dos posiciones, exámenes de laboratorio, hemocultivo, urocultivo y coprocultivo arrojaron resultados negativos. Se realizó rectosigmoidoscopia flexible, durante la cual se observó actividad grave grado III de la Clínica Mayo¹⁹ y se tomaron muestras para biopsia, que mostró CUCI con actividad grave y descartó presencia de citomegalovirus (CMV). La toxina A de *Clostridium difficile* la ameba en fresco resultaron negativas. Se inició tratamiento con 100 mg IV cada ocho horas de hidrocortisona, 4.5 g/día de mesalacina y la azatioprina se incrementó a 150 mg/día. Los valores basales de proteína C reactiva (PCR) fueron de 7.83 mg/dL, los de magnesio de 1.8 mg/dL y el colesterol total de 156 mg/dL. Tras cinco días de tratamiento con esteroides intravenosos, continuó con 6 a 8 evacuaciones y rectorragia. Se decidió iniciar microemulsión de ciclosporina oral con 1.7 mL cada 12 horas. Después de 24 horas de tratamiento disminuyeron las evacuaciones, mejoró el dolor abdominal y se egresó con tratamiento a base de 40 mg/día de prednisona, 150 mg/día de azatioprina, 4.5 g/día de mesalacina y 1.7 mL cada 12 horas de ciclosporina (3 mg/kg). Se siguió por consulta externa cada mes. Al segundo mes

desarrolló diabetes mellitus secundaria a esteroides que se manejó con la combinación de sulfonilurea y biguanida. La PCR, la velocidad de sedimentación globular y la concentración de hemoglobina mejoraron en forma significativa (Tabla 1). La glucemia se controló tras la disminución gradual de esteroides. Al sexto mes se encontró asintomático, se retiraron la prednisona y la ciclosporina, pero se lo mantuvo en vigilancia en la consulta externa con remisión completa de la CUCI.

Caso 2

Hombre de 43 años, con historia de tabaquismo desde los 14 años, ingesta de alcohol ocasional. Bajo tratamiento médico antihipertensivo con captopril, a dosis de 25 mg tres veces al día desde 2006 con buen control.

Se estableció el diagnóstico de CUCI de 7 años de evolución con pancolitis y tratamiento con mesalacina y 30 mg/día vía oral de prednisona en dosis descendente por espacio de tres meses hasta suspender. Se mantuvo en remisión de 2003 a 2005, en que presentó un nuevo brote de actividad moderada. Requirió azatioprina adyuvante y se logró la mejoría de los síntomas. Suspendió el tratamiento con azatioprina tres meses antes del nuevo brote. Se ingresó con ligero dolor abdominal y evacuaciones con rectorragia 10 a 12 veces al día. Inició tratamiento con 100 mg de hidrocortisona intravenosa cada ocho horas, 4.5 g/día de mesalacina e incremento de azatioprina a 100 mg/día (equivalente a 1.5 mg/kg/día). Se realizó rectosigmoidoscopia flexible y se encontró actividad grave grado III de la clínica Mayo;¹⁹ también se tomaron muestras para biopsia. La ameba en fresco y la toxina A de *Clostridium difficile* resultaron negativas. La biopsia reportó CUCI con actividad grave, sin inclusiones de CMV. Después de cinco días de tratamiento continuó con una rectorragia de 6 a 8 evacuaciones e incremento del dolor abdominal. Se obtuvieron valores basales de PCR, magnesio y colesterol total. Se inició microemulsión de ciclosporina a dosis de 1.5 mL cada 12 horas. Tras 36 horas de tratamiento disminuyó la rectorragia hasta desaparecer. Egresó con tratamiento de 40 mg/d de prednisona, 125 mg/d de azatioprina, 2 g/d de mesalacina y 1.9 mL cada 12 horas de ciclosporina (3 mg/kg). Se siguió con frecuencia mensual en consulta externa y a los 6 meses de tratamiento con ciclosporina mostró mejoría clínica y de laboratorio. Se suspendió la prednisona y la ciclosporina.

Tabla 1.
Estudios de laboratorio antes y después del tratamiento (caso 1)

| | Pretratamiento | Postratamiento | | |
|--|----------------|----------------|---------|---------|
| | | 2 meses | 4 meses | 6 meses |
| Hemoglobina g/dL | 12.4 | 14.8 | 14.3 | 15.1 |
| Leucocitos x10 ³ /mm ³ | 9.6 | 8.6 | 7.6 | 7.9 |
| Plaquetas x10 ³ /mm ³ | 352 | 362 | 328 | 289 |
| Glucosa mg/dL | 158 | 98 | 86 | 93 |
| Creatinina mg/dL | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 0.8 |
| Magnesio mg/dL | 1.8 | 1.8 | 1.93 | 2.1 |
| Albúmina g/dL | 3 | 4 | 3.8 | 4.1 |
| VSG mm/h | 38 | 23 | 18 | 15 |
| PCR mg/dL | 7.8 | 0.2 | 0.2 | 0.1 |
| Colesterol total mg/dL | 156 | 178 | ---- | 169 |
| Ciclosporina ng/mL | ---- | 259.2 | 189 | 197 |

VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva

Tabla 2.
Estudios de laboratorio antes y después del tratamiento (caso 2)

| | Pretratamiento | Postratamiento | | |
|--|----------------|----------------|---------|---------|
| | | 2 meses | 4 meses | 6 meses |
| Hemoglobina g/dL | 9.6 | 13.7 | 14.2 | 14.4 |
| Leucocitos x10 ³ /mm ³ | 17.0 | 5.7 | 4.5 | 5.8 |
| Plaquetas x10 ³ /mm ³ | 315 | 234 | 237 | 328 |
| Glucosa mg/dL | 131 | 99 | 102 | 91 |
| Creatinina mg/dL | 0.9 | 0.8 | 0.7 | 0.9 |
| Magnesio mg/dL | 2.3 | 1.8 | 2.4 | 2.7 |
| Albúmina g/dL | 3.1 | 3.8 | 4.1 | 3.9 |
| VSG mm/h | 10 | 9 | 9 | 12 |
| PCR mg/dL | 0.9 | 0.2 | 0.2 | 0.1 |
| Colesterol total mg/dL | 188 | 195 | 189 | 198 |
| Ciclosporina ng/mL | ---- | 132.8 | 187 | 176 |

VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva

En la actualidad, la enfermedad sigue en remisión. En la **Tabla 2** se muestran los parámetros de laboratorio previos y posteriores al tratamiento.

Discusión

Alrededor de 15% de los pacientes con CUCI tiene algún ataque grave que requiere hospitalización para tratamiento con esteroides intravenosos.¹ Por

falta de respuesta al tratamiento médico, 25% a 35% requieren proctocolectomía. Por tradición, los esteroides intravenosos (hidrocortisona, 200-400 mg/día, o metilprednisolona, 40-60 mg/día) se han utilizado como terapia de primera línea en casos graves o en casos de falta de respuesta a la terapia con esteroides orales a dosis máxima.² De no obtener mejoría entre el tercer y quinto día

de terapia con esteroides intravenosos y antes de la realización de proctocolectomía, se debe considerar el uso de ciclosporina a dosis de 2 a 4 mg/kg/día o infliximab, 5 mg/kg.³⁻⁵ En pacientes sin respuesta a los esteroides intravenosos, la tasa de requerimiento de proctocolectomía puede llegar a ser hasta de 23%.^{6,7} El uso de ciclosporina intravenosa por 7 a 10 días puede reducir la necesidad de proctocolectomía hasta en 80% de los casos, en especial cuando se utiliza ciclosporina oral y análogos de la purina como terapia de mantenimiento, pero pese a ello, la tasa de proctocolectomía es de 20% a 35% al año y 40% a los 4 años.⁸⁻¹¹ La ciclosporina en microemulsión para administración oral puede ser tan efectiva como la terapia estándar de ciclosporina para administración intravenosa en pacientes con cuadros graves y refractarios a los esteroides.^{12,13} Los eventos adversos más comunes son hipertensión arterial, convulsiones, parestesias, temblor, cefalea, hiperplasia gingival, hipertricosis, trastornos electrolíticos, infecciones oportunistas, anafilaxis y nefrotoxicidad. Se recomienda la vigilancia estrecha con biometría hemática, electrolitos séricos, pruebas de función renal y hepática así como determinar los niveles séricos de ciclosporina.^{14,15} El nivel sérico de ciclosporina debe mantenerse entre 100 ng/mL y 200 ng/mL, dosis que parecen ser igual de efectivas en la fase de mantenimiento. La dosis recomendada es de 4 a 8 mg/kg/día y puede modificarse a 0.5 mg/kg a 1 mg/kg para conseguir los niveles requeridos.¹⁶ La ciclosporina oral se ha utilizado como puente para el uso posterior de inmunomoduladores y como terapia de mantenimiento por 3 a 6 meses en los pacientes respondedores.

La experiencia reportada en estos dos casos y lo publicado en la literatura permiten concluir que la terapia con ciclosporina oral puede ser una

opción terapéutica para inducir la remisión de cuadros de CUCI grave refractarios a tratamiento con esteroides IV a dosis convencionales, y evitar la colectomía en pacientes con cuadros graves refractarios a la terapia convencional.

Referencias

1. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis: part 1: short-term prognosis. *Gut* 1963;4:300-8.
2. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, et al. American Gastroenterological Association institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:935-9.
3. Van Assche G, D'Haens G, Norman 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.
4. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. On behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(Suppl V):v1-v16.
5. 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.
6. Truelove SC, Willoughby CP, Lee EC, Kettlewell MG. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1978;2:1086-8.
7. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974;1:1067-70.
8. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1587-92.
9. Arts J, D'Haens G, Zeegers M, et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:73-8.
10. Actis GC, Bresso F, Astegiano M, et al. Safety and efficacy of azathioprine in the maintenance of cyclosporin-induced remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025-31.
11. Domenech E, García-Planella E, Bernal I, et al. Azathioprine without oral cyclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous cyclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2061-5.
12. Actis GC, Aimo G, Priolo G, et al. Efficacy and efficiency of oral microemulsion cyclosporin versus intravenous and soft gelatin capsule cyclosporin in the treatment of severe steroid-refractory ulcerative colitis: an open label retrospective trial. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:276-9.
13. Navazo L, Salata H, Morales S, et al. Oral microemulsion cyclosporine in the treatment of steroid-refractory attacks of ulcerative and indeterminate colitis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:610-4.
14. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996;91:423-33.
15. Sternthal MB, Murphy SJ, George J, et al. Adverse events associated with the use of cyclosporine in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:937-43.
16. Saussure P, Soravia C, Morel P, et al. Low-dose oral microemulsion cyclosporin for severe, refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:203-8.
17. Daniel F, Lorito MA, Seksik P, et al. Multidrug resistance gene-1 polymorphisms and resistance to cyclosporine A in patients with steroid resistant ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:19-23.
18. Caprilli R, Viscido A, Latella G. Current management of severe ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:92-101.
19. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625-9.