

Ciclosporina *versus* infliximab en pacientes con colitis ulcerosa grave refractaria a corticoides endovenosos: un estudio randomizado, paralelo, abierto

Eduardo Kattan T.¹, Rodrigo Irrarrázaval del C.² y Roberto Candia B.^{3,4}

Ciclosporin *versus* infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label, randomized controlled trial

Pregunta clínica

En pacientes con colitis ulcerosa grave, refractaria a tratamiento con corticoides endovenosos ¿Ciclosporina es igual o más efectivo que infliximab para conseguir remisión clínica y/o endoscópica?

Para responder la pregunta clínica se revisará el siguiente artículo: Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Ciclosporin *versus* infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1909-1915¹.

Contexto

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad caracterizada por la inflamación crónica y/o recurrente de la mucosa colónica. La enfermedad comienza en el recto y se extiende en forma variable hacia proximal en forma continua. En EE.UU. la tasa de incidencia es entre 9 a 20 casos por 100.000 años-persona, presentándose con patrón de incidencia bimodal entre los 15-30 años y los 50-70 años. La sintomatología está dada por la inflamación colónica: diarrea, hematoquezia, dolor abdominal y tenesmo. También presenta síntomas sistémicos, como fiebre, fatiga y baja de peso, y síntomas extra-intestinales, como poliartritis, uveítis, epiescleritis, y eritema nodoso, entre otros. La CU se asocia a otras enfermedades, como trombosis venosa profunda (TVP), cáncer de colon y cirrosis biliar primaria².

Las crisis de CU pueden variar en su rango de actividad, desde síntomas leves hasta crisis graves, con riesgo de complicaciones e incluso muerte. Existen diversos puntajes que combinan variables clínicas, de laboratorio y endoscópico para definir la gravedad. Uno de ellos es el *score* de Lichtiger en el que se evalúan 8 factores clínicos, con un máximo de 21 puntos, siendo una crisis grave aquella que presente más de

10 puntos³. El tratamiento inicial de las crisis graves habitualmente requiere hospitalización e inicio de corticoides endovenosos, sin embargo, hasta 40% de los pacientes no responde a esta terapia, grupo conocido como corticorrefractarios. En este escenario se ha utilizado exitosamente tanto el rescate con ciclosporina (inhibidor de calcineurina) e infliximab (anticuerpo monoclonal anti-TNF) para evitar la colectomía. La primera es una droga de menor costo, pero con pocos estudios clínicos que avalen su utilidad, por otro lado, infliximab es una droga de alto costo, pero con múltiples estudios clínicos que apoyan su utilización en este escenario. A pesar de lo anterior, ningún estudio clínico ha comparado ambos tratamientos en cuanto a su efectividad y perfil de seguridad^{4,5}.

El presente artículo compara la efectividad y el perfil de seguridad del tratamiento con ciclosporina *versus* infliximab en pacientes con CU grave refractaria a corticoides.

Métodos

Pacientes

Fueron reclutados 115 pacientes mayores de 18 años, con crisis aguda grave de CU (puntaje de Lichtiger mayor de 10), refractarios a terapia corticoidal en dosis altas (0,8mg/kg metilprednisolona/día o equivalente, por 5 días mínimo). Ninguno de estos pacientes recibió previamente ciclosporina o infliximab. Se excluyeron pacientes con antecedentes de uso de azatoprina por mas de 4 semanas, compromiso únicamente rectal, indicación de colectomía de urgencia, historia de displasia colorrectal, enfermedad de Crohn, *test* positivo para toxina *C. difficile*, *test* cutáneo de tuberculina o radiografía de tórax compatible con tuberculosis, VIH, infección bacteriana o viral activa, antecedente de infarto al miocardio (IM) o neoplasia los últimos 5 años, falla renal, o presión arterial elevada no controlada.

¹Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Residente de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

³Gastroenterólogo, Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁴Programa de Salud Basado en Evidencia (PROSABE), Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido: 20 de octubre de 2013
Aceptado: 28 de octubre de 2013

Correspondencia a:

Dr. Roberto Candia Balboa
Médico Internista
Gastroenterólogo
Programa de Salud Basado en Evidencia
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile,
Santiago, Chile
Tel:
E-mail: roberto.candia@gmail.com

Intervención

Los pacientes fueron randomizados a 2 grupos: ciclosporina *versus* infliximab. En el grupo ciclosporina se inició tratamiento con una infusión de 2mg/kg/día, midiendo concentraciones plasmáticas a las 24 h y cada 48 h la primera semana, ajustando la dosis para concentración plasmática objetivo 150-250 ng/mL. Los pacientes con respuesta clínica satisfactoria al día 7 continuaban con tratamiento oral con 2 mg/kg c/12h hasta el día 98, con medición plasmática semanal por 4 semanas y luego bisemanal por 8 semanas. Se inició profilaxis contra *P. jirovecii* en todos los que recibieron ciclosporina.

El grupo infliximab recibió una infusión única de 5 mg/kg ev. en dos horas el día 0. Aquellos pacientes con respuesta clínica satisfactoria al día 7, recibieron dos infusiones adicionales 5 mg/kg en día 14 y 42.

En ambos grupos la terapia esteroideal se mantuvo estable hasta el día 7. En aquellos con respuesta satisfactoria se agregó azatioprina 2-2,5 mg/kg/día y se cambió a metilprednisolona oral 30mg/día, disminuyendo la dosis gradualmente. El uso de antibióticos o soporte nutricional quedó a discreción del tratante, mientras que el uso de aminosalicilatos, tacrolimus, otras terapias biológicas, loperamida, o antiinflamatorios no esteroidales (AINES) no fue permitido.

Se registró *score* Lichtiger diario desde el día 0-7, luego en los días 14, 28, 42, 60 y 98. El índice de actividad de enfermedad Mayo se calculó al inicio y en día 98. Se registró tratamientos de rescate, necesidad de colectomía y eventos adversos hasta el día 98.

Outcomes

Outcome primario: *Outcome* compuesto (cualquiera de los siguientes criterios clínicos): ausencia de respuesta al séptimo día; recaída entre el día 7-98 (definido por aumento de *score* de Lichtiger de tres o más puntos por 3 o más días y que conlleva modificación de tratamiento); ausencia de remisión sin uso esteroides (definido por índice de actividad de enfermedad Mayo ≤ 2 con subíndice endoscópico ≤ 1); evento adverso severo que indicase interrupción de tratamiento, colectomía o muerte.

Outcomes secundarios: respuesta clínica al día 7; *score* Lichtiger diario entre día 0-7, tiempo a respuesta clínica; curación de mucosa al día 98 (definida por un sub-índice de actividad de enfermedad Mayo endoscópica 0-1); cambio de calidad de vida entre día 0 y 98 (medido con el cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal); supervivencia sin colectomía, y seguridad (evaluado por dos especialistas en seguridad independientes del estudio).

Evaluación de validez interna

- *Diseño:* Ensayo clínico randomizado, prospectivo, multicéntrico.

- *Randomización:* Se realizó randomización centralizada 1:1 con tablas de permutación 2 x 4 generadas por un computador y estratificadas por centro.
- *Ocultamiento de la secuencia de randomización:* A cada paciente incluido en el estudio se le asignó un código secreto, el que fue entregado en un sobre opaco sellado.
- *Grupos similares en relación a variables conocidas:* Sí para la mayoría de las variables pronósticas evaluadas, excepto en el *score* de gravedad de Lichtiger, que fue más alto para el grupo infliximab al inicio del estudio.
- *Ciego:* Ni los pacientes ni los tratantes ni los adjudicadores de *outcomes* fueron ciegos al grupo asignado. Los analistas de datos y los evaluadores de efectos adversos fueron ciegos.
- *Pacientes que completaron seguimiento:* 113 (98,26%).
- *Tipo de análisis de resultados:* Por intención de tratar.
- *Interrumpido precozmente por beneficio:* No.
- *Rol de fuente de financiamiento:* No se recibieron fondos de entidades comerciales ni empresas farmacéuticas.

Resultados

Los principales resultados para efectividad de tratamiento y los efectos adversos están resumidos en las Tablas 1 y 2.

La respuesta clínica al 7° día fue de 86% en los pacientes que recibieron ciclosporina y de 84% entre los que recibieron infliximab (p 0,76). A pesar de lo anterior, la tasa de falla de tratamiento acumulada al día 98 fue 60 y 62% en grupos ciclosporina e infliximab, respectivamente (p 0,52).

La curación de la mucosa bajo visión endoscópica fue alcanzada en 47% de los pacientes con ciclosporina y en 45% de los pacientes con infliximab (p 0,85). Veintidos pacientes fueron sometidos a colectomía, 10 en el grupo de ciclosporina y 12 del grupo infliximab (p 0,60). En sólo 36 pacientes se logró evaluación de la calidad de vida, no se observaron diferencias entre ciclosporina e infliximab.

En el análisis multivariado, la edad mayor a 40 años y un nivel de hemoglobina 95-125 g/L, fueron factores independientemente asociados a falla de tratamiento. Al ajustar por ambas variables no se detectaron diferencias significativas entre ambos tratamientos.

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

Tabla 1. Comparación entre ciclosporina e infliximab en *outcome* primario compuesto y sus sub-componentes

<i>Outcome</i>	Ciclosporina % (58 pacientes)	Infliximab % (57 pacientes)	Riesgo relativo	p
Ausencia de respuesta clínica al día 7	13,8	15,8	0,87 [0,36 – 2,1]	0,8
Falla de tratamiento entre día 7 y 98	22,4	19,3	1,16 [0,57 – 2,37]	0,82
Falla de tratamiento al día 98	24,1	19,3	1,25 [0,62 – 2,52]	0,62
Falla total de tratamiento	60	62	1,1 [0,8 – 1,52]	0,52

Tabla 2. Comparación entre ciclosporina e infliximab en incidencia de efectos adversos

<i>Outcome</i>	Ciclosporina (58 pacientes)	Infliximab (57 pacientes)	Riesgo Relativo	p
Muerte	0	0	-	-
Eventos cardiovasculares	1	1	0,98 [0,06 – 15,3]	0,99
Infecciones severas	5	4	1,22 [0,35 – 4,34]	0,75
Eventos renales	0	0	-	-
Eventos hepáticos	0	4	-	-
Eventos pulmonares	1	0	-	-
Empeoramiento de CU	3	7	0,42 [0,11 – 1,55]	0,2
Eventos totales	10	17	0,57 [0,29 – 1,15]	0,12
Pacientes totales	9	14	0,63 [0,30 – 1,34]	0,25

Comentario

Riesgo de sesgo

El estudio es de calidad metodológica moderada a alta, ya que la randomización y el ocultamiento de la secuencia de randomización son adecuados, el cálculo del tamaño muestral está bien descrito, el estudio no fue interrumpido precozmente, el seguimiento de pacientes para los *outcomes* principales fue de 98% y el análisis fue por intención de tratar. El riesgo de sesgo está dado por la ausencia de ciego, el uso de *outcomes* compuestos para el cálculo de tamaño muestral y por diferencias en la gravedad de los pacientes al momento del inicio del estudio, la que es levemente peor para el grupo infliximab (el porcentaje de pacientes con *score* de Lichtiger > 14 pts fue 37% en el grupo infliximab, mientras que el grupo ciclosporina fue sólo 21%). Considerando que finalmente el estudio no muestra diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, nos parece que estos defectos en el diseño no invalidan los resultados del estudio.

Resultados

Este estudio no muestra diferencias significativas entre ciclosporina e infliximab, tanto en la efectividad como en el perfil de seguridad. A pesar de lo anterior,

cabe destacar que los investigadores utilizaron como *outcome* primario un *outcome* compuesto: ausencia de respuesta clínica, recaída, ausencia de remisión, efecto adverso severo, colectomía o muerte. Está fuera de los objetivos del presente artículo explicar en detalle las dificultades que implican el uso de *outcomes* compuestos, sin embargo, destacaremos 2 aspectos: por un lado este tipo de *outcomes* son útiles para los investigadores, porque permiten calcular tamaños muestrales de menor envergadura, por el otro, traen consigo grandes problemas relacionados a su interpretación. En este estudio en particular la interpretación es compleja, ya que cada uno de los componentes del *outcome* primario tiene distinta importancia. Por ejemplo, es evidente que los componentes “muerte” o “colectomía” son más importantes que la “ausencia de respuesta clínica” o “recaída”, sin embargo, en el *outcome* compuesto todos sus componentes “pesan” lo mismo, por tanto, en una situación hipotética, tener 3 muertes en un grupo y 3 recaídas en otro implica ausencia de diferencia en el *outcome* compuesto, lo que en la práctica clínica es un error. Afortunadamente los autores evalúan en forma diferenciada cada uno de los componentes del *outcome*, no detectando diferencias estadísticas significativas.

Otro aspecto importante es la efectividad global de

ambos tratamientos a largo plazo: si bien son altamente efectivos al 7° día de evolución (tasas de respuesta mayor a 80%), la respuesta al día 98 es de alrededor de 40%, porcentaje bajo para considerar a alguna de estas terapias como estándar.

Validez externa

Los resultados del estudio son aplicables a nuestra realidad, ya que cada vez con más frecuencia nos enfrentamos a pacientes refractarios a corticoides, con manejo complejo y resultados limitados. Considerando que en este estudio no se detectaron diferencias entre las drogas y ambas están disponibles en nuestro medio, las diferencias están dadas por el costo de su aplicación: infliximab es una droga de alto costo y de baja disponibilidad, especialmente en el sector público de salud. Ciclosporina es una droga de menor costo y ampliamente disponible, por lo que parece una buena alternativa, especialmente para el sector público. A

pesar de lo anterior, la forma de administración de infliximab es corta y de bajo costo (infusión continua por 2 a 4 h), en cambio, ciclosporina requiere infusión continua, accesos centrales y monitorización en unidades de alta complejidad, las que son de alto costo. Nos parece que los costos en la administración de cada droga deben ser evaluados según la realidad de cada centro. Otro aspecto importante a considerar es la baja tasa de respuesta a largo plazo: alrededor de 40% para ambas drogas. Esta situación implica que ambas drogas tienen bajo rendimiento, lo que debe ser considerado en la toma de decisiones.

Conclusiones

En un estudio randomizado de calidad metodológica moderada a alta no se detectaron diferencias en la efectividad del uso de ciclosporina *versus* infliximab como terapia de rescate en pacientes con colitis ulcerosa grave refractaria a corticoides.

Referencias

- 1.- Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1909-15.
- 2.- Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L. *Enfermedades Inflamatorias Intestinales*. En: Principios de Medicina Interna de Harrison, 17ª edición, McGraw-Hill's Access Medicine. Capítulo 289.
- 3.- 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: 1841-45.
- 4.- Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, 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.
- 5.- Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.