



EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DE RESCATE EN LA COLITIS ULCEROSA CORTICORREFRACTARIA GRAVE REFRACTARIA A INFLIXIMAB O CICLOSPORINA (ESTUDIO REASUC)

María José García¹, Sabino Riestra², Aurelien Amiot³, Mette Julsgaard⁴, Irene García de la Filia⁵, Margalida Calafat⁶, Mariam Aguas⁷, Luisa de la Peña⁸, Cristina Roig-Ramos⁹, Berta Caballol¹⁰, María José Casanova¹¹, Klaudia Farkas¹², Trine Boysen¹³, Luis Bujanda¹⁴, Camila Cuarán¹⁵, Daniela Dobru¹⁶, Fotios Fousekis¹⁷, Carla Jerusalén Gargallo-Puyuelo¹⁸, Edoardo Savarino¹⁹, Xavier Calvet²⁰, José María Huguet²¹, Limas Kupcinskas²², Julia López-Cardona²³, Tim Raine²⁴, Joep van Oostrom²⁵, Javier P. Gisbert¹¹ y María Chaparro^{*11}

¹Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander.

²Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo. ³Department of Gastroenterology, CHU Bicêtre, Université Paris Saclay, Paris, Francia. ⁴Department of Gastroenterology and Hepatology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca.

⁵Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁶Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Badalona. ⁷Servicio de Digestivo, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia.

⁸Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona. ⁹Servicio de Digestivo, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ¹⁰Servicio de Digestivo, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona. ¹¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid.

¹²Department of Medicine, University of Szeged, Hungría. ¹³Gastrounit, Medical Section, Copenhagen University Hospital Hvidovre, Hvidovre, Dinamarca. ¹⁴Servicio de Digestivo, Instituto Bionostia, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián.

¹⁵Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ¹⁶Gastroenterology Department, University of Medicine and Pharmacy, Science and Technology "G E Palade" Tg, Mures, Târgu-Mure, Rumanía. ¹⁷Department of Gastroenterology, University Hospital of Ioannina, Grecia.

¹⁸Servicio de Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Zaragoza. ¹⁹Gastroenterology Unit, Azienda Ospedale Università di Padova (AOUP), Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology (DiSCOG), University of Padua, Italia. ²⁰Servicio de Digestivo, Servei d'Aparell Digestiu, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Universitat Autònoma de Sabadell.

²¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario General de Valencia. ²²Institute for Digestive Research, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lituania. ²³IBD Unit, Guy's and St Thomas' Hospital, London, Reino Unido. ²⁴Department of Gastroenterology, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, Reino Unido. ²⁵Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam UMC, Amsterdam, Países Bajos.

²¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario General de Valencia. ²²Institute for Digestive Research, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lituania. ²³IBD Unit, Guy's and St Thomas' Hospital, London, Reino Unido. ²⁴Department of Gastroenterology, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, Reino Unido. ²⁵Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam UMC, Amsterdam, Países Bajos.

²¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario General de Valencia. ²²Institute for Digestive Research, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lituania. ²³IBD Unit, Guy's and St Thomas' Hospital, London, Reino Unido. ²⁴Department of Gastroenterology, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, Reino Unido. ²⁵Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam UMC, Amsterdam, Países Bajos.

²¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario General de Valencia. ²²Institute for Digestive Research, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lituania. ²³IBD Unit, Guy's and St Thomas' Hospital, London, Reino Unido. ²⁴Department of Gastroenterology, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, Reino Unido. ²⁵Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam UMC, Amsterdam, Países Bajos.

²¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario General de Valencia. ²²Institute for Digestive Research, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lituania. ²³IBD Unit, Guy's and St Thomas' Hospital, London, Reino Unido. ²⁴Department of Gastroenterology, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, Reino Unido. ²⁵Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam UMC, Amsterdam, Países Bajos.

Resumen

Introducción: Objetivo principal: evaluar la tasa libre de colectomía en pacientes con colitis ulcerosa aguda grave (CUAG) corticorefractaria que reciben tratamiento de rescate tras fracaso a

infliximab (IFX) o ciclosporina (CyA). Objetivos secundarios: evaluar la eficacia y la seguridad de la terapia secuencial.

Métodos: Estudio internacional, multicéntrico de pacientes hospitalizados por CUAG corticorefractaria que recibieron una terapia de rescate de segunda línea (2^aL), tras fracaso de CyA o IFX, durante el mismo ingreso. La actividad clínica se evaluó mediante el índice de Mayo parcial y el índice de Lichtiger. La interrupción del tratamiento de 2^aL por actividad clínica o efectos adversos (EA) se consideró “fracaso”. La supervivencia libre de colectomía a corto plazo se analizó mediante regresión logística, y a largo plazo mediante regresión de Cox.

Resultados: Se incluyeron 78 pacientes de 24 centros europeos. Como tratamiento de rescate de primera línea se utilizó IFX en 32 pacientes y CyA en 46. Como terapia de rescate de 2^aL, 45 recibieron IFX, 17 CyA, 13 tofacitinib y 3 ustekinumab (fig. 1A). 29 pacientes (37%) precisaron colectomía en una mediana de 14 días (RIC 3-23) (fig. 1B). El porcentaje de colectomía fue mayor en los tratados con CyA de 2^aL (fig. 1C). 31 pacientes (44%) estaban en remisión clínica en la semana 12, y 18 (30%) al año; 39 (55%) presentaban respuesta clínica en la semana 12, y 20 (33%) al año. Al final del seguimiento, 26 (33%) pacientes continuaban con el tratamiento de 2^aL sin necesidad de colectomía. 26 presentaron EA (fig. 1D). Se produjeron 2 *exitus* (bacteriemia tras colectomía y tromboflebitis cerebral); ambos habían recibido CyA tras IFX como 2^aL.

Figura 1-A. Diagrama de pacientes según el tratamiento recibido durante el ingreso. Los pacientes marcados con asterisco (*) precisaron colectomía.

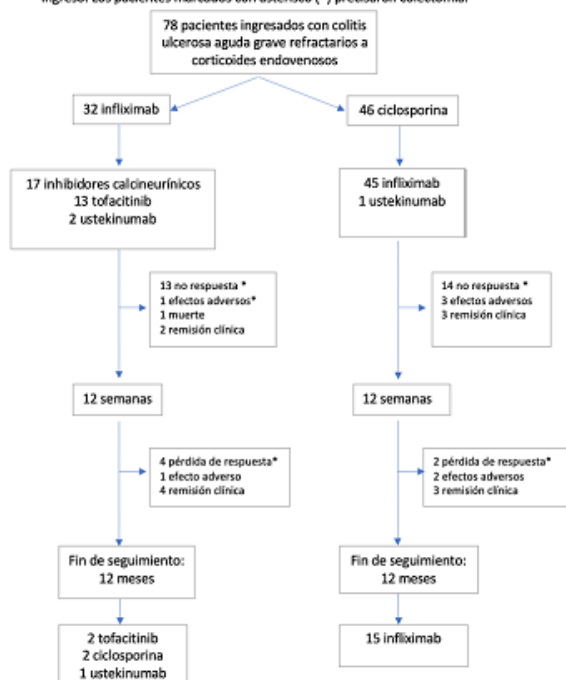


Figura 1-B. A) Supervivencia libre de colectomía a lo largo del seguimiento. B) Supervivencia libre de colectomía en función del tratamiento de rescate de segunda línea administrado.

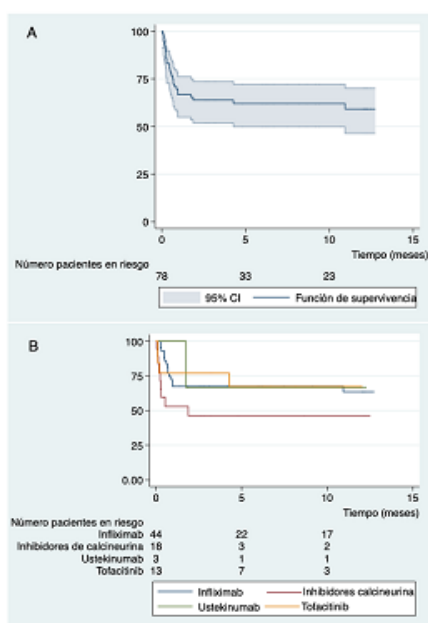


Figura 1-C. Factores predictores de colectomía.

Corto plazo: 12 semanas	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%
Corticoides al alta	19,7	4,4-88,9
Hemorragia durante el ingreso	5,6	1,1-27,6
Largo plazo: 12 meses	Hazard ratio	Intervalo de confianza 95%
Corticoides al alta	0,1	0,1-0,3
Tratamiento con azatioprina durante el ingreso	0,4	0,2-0,9
Inhibidores calcineurínicos como tratamiento de segunda línea vs. otro tratamiento	3,4	1,5-7,9

Imagen 1-D. Efectos adversos durante el seguimiento.

	Efectos adversos, n (%)	Efectos adversos graves n (%)	Suspensión del tratamiento n (%)	Efectos adversos acontecidos fuera del período de administración de la segunda línea n (%)
Infecciones	15 (19)	8 (10)*	1 (1,3)	10 (12)
Reacciones infusionales	5 (6,4)	3 (3,8)	0 (0)	0 (0)
Lesiones cutáneas	1 (1,3)	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)
Artralgia o mialgia	1 (1,3)	0 (0)	1 (1,3)	1 (1,3)
Eventos cardiovasculares	2 (2,6)	2 (2,6)*	5 (6,4)	4 (5,1)
Otros	9 (12)	4 (5,1)	4 (5,1)	1 (1,3)

* Éxitus

Conclusiones: El tratamiento de rescate en la CUAG tras el fracaso de IFX o CyA evita la colectomía en una relevante proporción de pacientes. Esta estrategia puede asociarse a EA graves, por lo que la decisión debe ser individualizada y consensuada con los pacientes.