



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

María José García<sup>1</sup>, Sabino Riestra<sup>2</sup>, Aurelien Amior<sup>3</sup>, Mette Julsgaard<sup>4</sup>, Irene García de la Fila<sup>5</sup>, Margalida Calafat<sup>6</sup>, Mariam Aguas<sup>7</sup>, Luisa de la Peña<sup>8</sup>, Cristina Roig-Ramos<sup>9</sup>, Berta Caballo<sup>10</sup>, María José Casanova<sup>11</sup>, Klaudia Farkas<sup>12</sup>, Trine Boysen<sup>13</sup>, Luis Bujanda<sup>14</sup>, Camila Cuarán<sup>15</sup>, Daniela Dobru<sup>16</sup>, Fotios Fousekis<sup>17</sup>, Carla Jerusalén Gargallo-Puyuelo<sup>18</sup>, Edoardo Savarino<sup>19</sup>, Xavier Calver<sup>20</sup>, José María Huguet<sup>21</sup>, Limas Kupcinskas<sup>22</sup>, Julia López-Cardona<sup>23</sup>, Tim Raine<sup>24</sup>, Joep van Oostrom<sup>25</sup>, Javier P. Gisbert<sup>11</sup> y María Chaparro<sup>\*11</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander. <sup>2</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo. <sup>3</sup>Department of Gastroenterology, CHU Bicêtre, Université Paris Saclay, Paris, Francia. <sup>4</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca. <sup>5</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. <sup>6</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Badalona. <sup>7</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia. <sup>8</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona. <sup>9</sup>Servicio de Digestivo, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. <sup>10</sup>Servicio 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. <sup>11</sup>Servicio 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. <sup>12</sup>Department of Medicine, University of Szeged, Hungría. <sup>13</sup>Gastrounit, Medical Section, Copenhagen University Hospital Hvidovre, Hvidovre, Dinamarca. <sup>14</sup>Servicio de Digestivo, Instituto Bionostia, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián. <sup>15</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. <sup>16</sup>Gastroenterology Department, University of Medicine and Pharmacy, Science and Technology "G E Palade" Tg, Mures, Târgu-Mure, Rumanía. <sup>17</sup>Department of Gastroenterology, University Hospital of Ioannina, Grecia. <sup>18</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Zaragoza. <sup>19</sup>Gastroenterology Unit, Azienda Ospedale Università di Padova (AOUP), Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology (DiSCOG), University of Padua, Italia. <sup>20</sup>Servicio 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. <sup>21</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario General de Valencia. <sup>22</sup>Institute for Digestive Research, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lituania. <sup>23</sup>IBD Unit, Guy's and St Thomas' Hospital, London, Reino Unido. <sup>24</sup>Department of Gastroenterology, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, Reino Unido. <sup>25</sup>Department 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 (2ªL), 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 2ªL 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<sup>a</sup>L, 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<sup>a</sup>L (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<sup>a</sup>L 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<sup>a</sup>L.

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

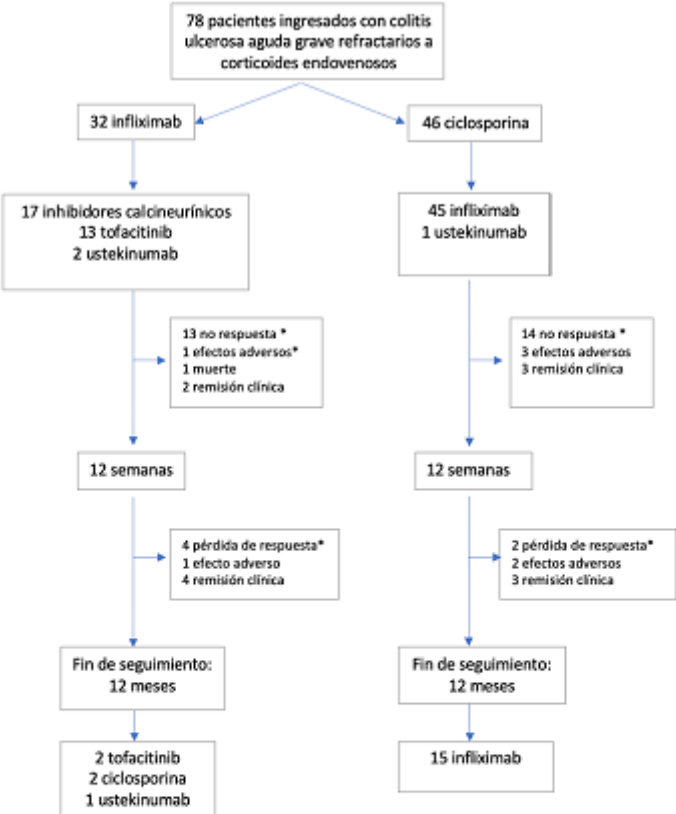


Figura 1-B. A) Supervivencia libre de colectomía a lo largo del seguimiento. B) Supervivencia libre de colectomía en función del tratamiento de rescate de segunda línea administrado.

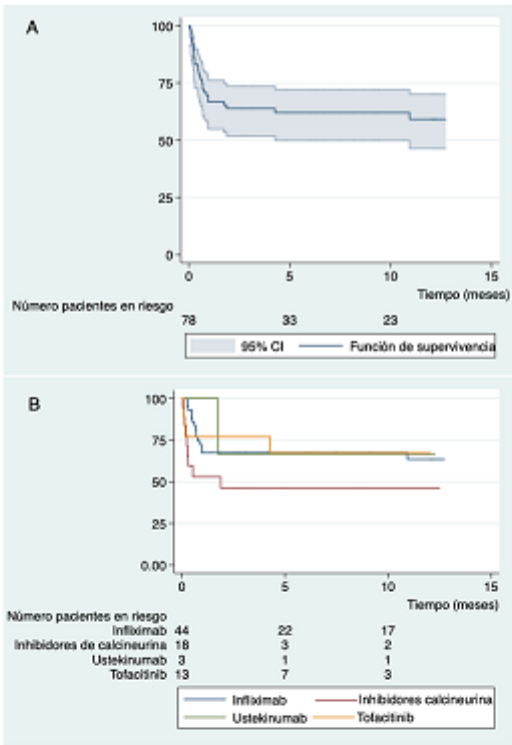


Figura 1-C. Factores predictores de colectomía.

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 periodo de seguimiento, n (%)

**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.