



Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



COMENTARIOS A ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y BÁSICA

Comentarios a artículos sobre colitis ulcerosa grave

Comments to articles about severe ulcerative colitis

Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, Nanda KS, Keegan D, Byrne K, et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:330-335.

Resumen

El objetivo del trabajo es comparar la tasa de colectomía de 2 regímenes de tratamiento de inducción con infliximab en pacientes con una colitis ulcerosa aguda grave refractaria a corticoides por vía intravenosa. Un régimen es el tratamiento estándar con infliximab 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 en 35 pacientes frente a un régimen acelerado de 3 dosis de infliximab 5 mg/kg en una media de 24,5 días, establecido según respuesta clínica y serológica en 15 pacientes.

Se trata de un estudio poblacional retrospectivo de un único centro en el que se incluye a 50 pacientes consecutivos hospitalizados con colitis ulcerosa aguda grave y refractaria a corticoides por vía intravenosa entre 2005 y 2013.

La tasa de colectomía durante la inducción fue significativamente menor con el régimen acelerado frente al convencional, el 6,7 frente al 40%, respectivamente ($p=0,039$). Sin embargo, en el seguimiento a 2 años no se encontraron diferencias en la tasa de colectomía entre los 2 grupos. Los niveles normales de albúmina y el régimen acelerado fueron factores independientes de evitar la colectomía durante la inducción en el análisis multivariante.

Comentario

La colitis ulcerosa aguda grave (CUAG) es una situación urgente en la que está indicada la utilización de corticoides por vía intravenosa como primer escalón, según las

recomendaciones de la guías¹. Sin embargo, hasta un tercio de los pacientes no responderá, por lo que habrá que utilizar otros tratamientos de rescate entre los que se encuentra la ciclosporina y el infliximab. El régimen de infliximab establecido procede de los estudios pivotaes ACT1 y 2 realizados en pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave en los que se excluía a los graves hospitalizados, con tasas de colectomía del 10%². Los trabajos que han valorado las tasas de colectomía en los pacientes con CUAG y refractaria tratados con infliximab son muy escasos, con tasas variables entre el 17 y el 80%, y con colectomías muy precoces durante la inducción^{3,4}.

Esta diferencia en la necesidad de cirugía en la CUAG podría explicarse por la situación de gravedad, en la que se describen unas alteraciones especiales. Así se ha establecido que los niveles circulantes de TNF- α serían superiores por la mayor superficie de mucosa inflamada y la vida media de infliximab estaría acortada, por un lado, por el mayor aclaramiento del fármaco por las pérdidas a través de las heces y, por otro, por la hipoalbuminemia que se suele asociar. Todo ello podría explicar la falta de respuesta a infliximab y sugeriría que en estos casos se podría plantear el aumento de la frecuencia de la administración del fármaco, con el fin de mantener unos niveles más estables en sangre⁵.

Basándose en estos datos, los autores llevan a cabo este estudio poblacional retrospectivo en el que analizan la tasa de colectomía precoz en los pacientes con CUAG refractarios a corticoides tratados con infliximab e ingresados consecutivamente entre 2005 y 2011. Valoran la respuesta al régimen convencional, es decir, 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, en los pacientes ingresados entre 2005 y 2011, y la obtenida con el régimen acelerado, según la respuesta clínica y serológica, en los que ingresan después de 2011, que es cuando se empieza a plantear este escenario. En este último grupo plantean adelantar la siguiente dosis de infliximab en caso de empeoramiento clínico o elevación de la proteína C reactiva (PCR), con un tiempo medio de inducción con este régimen de 24,5 días.

Detectan que la tasa de colectomía durante la inducción, es decir, precozmente, fue significativamente menor en el régimen acelerado frente al convencional (el 6,7 vs. el 37,1%, respectivamente, $p=0,039$), con un tiempo significativamente menor para la colectomía en el grupo estándar ($p=0,042$). El régimen acelerado y la tasa de albúmina previa al tratamiento fueron factores independientes asociados a la prevención de la colectomía precoz en el análisis

multivariante. También exploraron si la normalización de la PCR durante la inducción se asociaba a una tasa menor de colectomía, sin detectar diferencias significativas. Sin embargo, la mayoría de los pacientes colectomizados presentaron tasas de PCR elevadas.

Aquellos pacientes de ambos grupos que pudieron evitar una colectomía precoz recibieron tratamiento de mantenimiento con infliximab a las dosis habituales. Como era de esperar, no se encontraron diferencias en la remisión libre de esteroides al año, como tampoco en la tasa de colectomía a los 2 años entre los 2 grupos.

Entre las limitaciones de este trabajo se encuentra el tipo de estudio, la imprecisión respecto al régimen acelerado, dejándolo a juicio del clínico en función de la evolución clínica, no tipificada, y serológica (PCR), en los que según el empeoramiento de los síntomas y la elevación de la PCR se ajustaban la siguiente dosis de inducción. Además, la ausencia en la utilización de niveles de infliximab en sangre resta valor a este trabajo.

Sin embargo, este estudio tiene fortalezas, como la justificación apropiada y muy bien argumentada sobre la necesidad de incrementar la frecuencia en la administración de infliximab en este grupo de pacientes, con el objeto de reducir de la tasa de colectomía precoz, que, por otro lado, conlleva una elevada morbilidad. En conclusión, la posibilidad de tratar las colitis ulcerosas graves corticorre-fractarias con infliximab en pautas de inducción superiores a las habituales, como indica este trabajo, resulta atractiva y merecería ser evaluada en ensayos clínicos aleatorizados que incluyeran variables farmacocinéticas.

Bibliografía

1. Axel Dignass, James O. Lindsay, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012;6:991-1030.
2. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-2476.
3. Järnerot G1, 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(7):1805-1811.
4. Sjöberg M, Magnuson A, Björk J, Benoni C, Almer S, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in hospitalised patients with steroid-refractory acute ulcerative colitis: A long-term follow-up of 211 Swedish patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:377-387.
5. Kevans D, Murthy S, Iacono A. Accelerated clearance of infliximab during induction therapy for acute ulcerative colitis is associated with treatment failure. *Gastroenterology*. 2012;142:S384-S385.

Narula N, Fine M, Colombel JF, Marshall JK, Reinisch W. Systematic review: Sequential rescue therapy in severe ulcerative colitis: Do the benefits outweigh the risks? *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1683-1694.

Resumen

Este trabajo se basa en una revisión sistemática de la literatura sobre los resultados del tratamiento secuencial de rescate en la colitis ulcerosa grave y refractaria al tratamiento con corticoides, con infliximab y con inhibidores calcineurínicos como ciclosporina o tacrolímus.

Para ello seleccionan los trabajos observacionales, bien prospectivos o retrospectivos de cohortes o casos-control y los estudios de intervención, tanto aleatorizados como no aleatorizados. Los estudios debían cumplir además los siguientes requisitos: colitis ulcerosa aguda grave refractaria a corticoides, bien endovenosos u orales, tratamiento inicial de rescate bien con infliximab o con inhibidores calcineurínicos, paso al siguiente tratamiento (infliximab o inhibidores calcineurínicos) si fallo, pérdida de respuesta o efectos adversos al previo, sin superar 3 meses entre el cese del primer tratamiento de rescate y el comienzo del segundo. Con estas premisas incluyen finalmente 10 trabajos sobre un total de 314 pacientes. En todos ellos se valoran como objetivo primario la respuesta clínica y como secundarios la remisión y la mortalidad. En la mayoría, aunque no en todos, se valoran los efectos adversos de la medicación, las infecciones graves y la tasa de colectomías a los 3 y 12 meses.

Los resultados obtenidos fueron: respuesta clínica en el 62,4%, remisión clínica en el 38,9%, efectos adversos en el 23%, infecciones graves en el 6,7% y mortalidad en el 1%.

Los autores concluyen que el riesgo del tratamiento secuencial en la colitis ulcerosa aguda grave es menor que el que se había reportado previamente. Advierten de la baja calidad de evidencia utilizando el sistema GRADE y recomiendan que, en caso de utilizar la terapia secuencial, esta se lleve a cabo en centros de referencia y con familiarización en el uso de tratamiento calcineurínico.

Comentario

En la colitis ulcerosa grave y refractaria al tratamiento con corticoides, tanto infliximab como los inhibidores calcineurínicos, tales como ciclosporina y tacrolímus, han resultado ser eficaces, con una tasas de respuesta superiores al 50% y sin diferencias significativas entre ambos¹, por lo que cualquiera de ellos podría ser una alternativa terapéutica en caso de fallo al tratamiento inicial con corticoides en la colitis ulcerosa grave. Sin embargo, las guías disponibles no recomiendan su uso en estos casos sobre la base del riesgo que suponen, especialmente por las infecciones y la mortalidad asociadas comunicadas².

Los autores de este trabajo tratan de analizar en esta revisión si la terapia de rescate secuencial en estos pacientes con colitis ulcerosa grave y refractaria es segura y efectiva. Tras el análisis de los 10 trabajos seleccionados

sobre la base de las premisas comentadas en el resumen, con la terapia secuencial de infliximab y ciclosporina o tacrolimus obtienen unas tasas de respuesta del 62,5%, remisión del 38,9%, efectos adversos del 23%, infecciones graves del 6,7% y mortalidad del 1%. Estos resultados aportan cierta tranquilidad respecto al tratamiento secuencial, especialmente en el riesgo asociado, aunque también en la respuesta obtenida, máxime cuando 8 de los 10 trabajos analizados utilizaron concomitantemente el tratamiento secuencial corticoides y/o tiopurínicos, que presumiblemente incrementarían el riesgo.

No encontraron diferencias significativas en la eficacia ni en el riesgo en función de la secuencia utilizada, aunque sí detectaron una mayor mortalidad en caso de administrar infliximab tras el fallo de inhibidores calcineurínicos, especialmente ciclosporina, aunque también es cierto que este grupo fue el más numeroso (254 pacientes de fallo a calcineurínicos frente a 62 de fallo a infliximab).

Si estos datos obtenidos con la terapia de rescate se comparan con algunos publicados sobre morbilidad tras la colectomía urgente en la colitis ulcerosa grave y refractaria (el 50 y el 5,6%, respectivamente)³, podríamos pensar que cabría dar la oportunidad al tratamiento de rescate para poder convertir una colectomía urgente en una posible colectomía electiva, con menos morbilidad asociada. Sin embargo, hemos de tener cautela ante este entusiasmo inicial por varios motivos. Por un lado, la calidad de la evidencia de los trabajos analizados es baja, según la aplicación del sistema GRADE, que se lleva a cabo en esta revisión. Por otro lado, la experiencia con la utilización de los inhibidores calcineurínicos no es extensiva a muchos centros. Esto llevaría a plantear la situación según el caso, según la experiencia del centro, según la disponibilidad de medios (determinación de niveles de calcineurínicos y/o infliximab) y sobre todo según la evidencia que se vaya comunicando, especialmente con trabajos prospectivos. Lo que no deberíamos demorar es la cirugía, si la terapia de rescate no es efectiva

en un tiempo prudente (no definido), dado que las complicaciones posquirúrgicas se incrementan con el aumento de tiempo desde el ingreso del paciente⁴.

Bibliografía

1. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Ciclosporine versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: A parallel, open-label randomized controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1909-1915.
2. Dignass A, Lindsay J, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6:991-1030.
3. Teeuwen PH, Stommel MW, Bremers AJ, van der Wilt GJ, de Jong DJ, Bleichrodt RP. Colectomy in patients with acute colitis: A systematic review. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:676-686.
4. De Silva S, Ma C, Proulx MC, Crespín M, Kaplan BS, Hubbard J, et al. Postoperative complications and mortality following colectomy for ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:972-980.

I. Vera Mendoza

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

Correo electrónico: Isabel.veramendoza@gmail.com

Disponible en Internet el 3 de marzo de 2016