Chiesi

NEWSLETTER EN GASTROENTEROLOGÍA

Higher vs standard adalimumab induction and maintenance dosing regimens for treatment of ulcerative colitis: SERENE UC trial results.

Autores

Panés J, Colombel JF, D'Haens GR, Schreiber S, Panaccione R, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Tanida S, Okuyama Y, Louis E, Armuzzi A, Ferrante M, Vogelsang H, Hibi T, Watanabe M, Lefebvre J, Finney-Hayward T, Sanchez Gonzalez Y, Doan TT, Mostafa NM, Ikeda K, Xie W, Huang B, Petersson J, Kalabic J, Robinson AM, Sandborn WJ.

Referencia

Gasteroenterology 2022; 162: 1891-1910.

Artículo

La colitis ulcerosa (CU) es uno de los dos subtipos principales de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), de etiología aún no bien conocida, de carácter crónico y progresivo, que, al igual que la enfermedad de Crohn, se asocia a una importante pérdida de calidad de vida para los pacientes (1). La eficacia de los tratamientos convencionales (mesalamina, esteroides y tiopurinas) para lograr los objetivos terapéuticos finales (inducción/mantenimiento de la remisión clínica y endoscópica y reducción de la discapacidad) es limitada (2).

El adalimumab ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con CU moderada/grave con una inadecuada respuesta a los tratamientos convencionales (3). Las posologías aceptadas son de una dosis de inducción de 160 mg en la semana 0, seguido de 80 mg durante la semana 2 y a partir de entonces 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 4 (4,5). Sin embargo, estudios con modelos predictivos basados en datos de farmacocinética y farmacodinamia sugieren que una dosis de inducción de adalimumab más elevada puede lograr una mayor eficacia en algunos pacientes con CU moderada/grave activa (6).

Los pacientes con una pérdida de respuesta con adalimumab a las dosis de 40 mg en semanas alternas podrían beneficiarse de un incremento de la dosis a 40 mg cada semana o a 80 mg a semanas alternas (3).

Panés y Cols. han diseñado el estudio SERENE UC (Study of a Novel Approach to Induction and Maintenance Dosing With Adalimumab in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis) para evaluar la eficacia del tratamiento con adalimumab con dosis de inducción y mantenimiento más altas vs. la estándar en pacientes con CU moderada/grave activa.

Se trata de un estudio en fase 3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico internacional que incluye estudios de inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes adultos con CU. Los pacientes (18-75 años, con puntuación en el índice Mayo de 6-12 puntos, con un subíndice de lectura endoscópica centralizada con una puntuación de 2-3 puntos) fueron aleatorizados (3:2) para recibir un régimen de inducción a dosis altas de adalimumab (160 mg a las semanas 0,1,2 y 3) vs. el régimen de inducción estándar (160 mg en la semana 0 y posteriormente 80 mg en la semana 2); todos recibieron 40 mg en las semanas 4 y 6. En la semana 8, todos los pacientes fueron de nuevo aleatorizados (2:2:1) para recibir 40 mg cada semana, 40 mg a semanas alternas o bien una monitorización terapéutica de la dosis; o en el caso del estudio japónes 1:1 para recibir 40 mg cada semana o 40 mg a semanas alternas como terapia de mantenimiento.

En el estudio principal, 13,3% de los pacientes que recibieron un régimen de inducción a dosis elevadas vs. 10,9% de los pacientes que recibieron el régimen de inducción estándar alcanzaron la remisión clínica (índice Mayo ≤ 2 y subíndice endoscópico no >1) a la semana 8 (objetivo principal en la inducción de la remisión; P=0,265); entre los respondedores a la semana 8, un 39,5% vs. 29% de los pacientes que recibieron 40 mg de adalimumab cada semana vs. 40 mg en semanas alternas alcanzaron la remisión clínica en la semana 52 (objetivo principal en el mantenimiento de la remisión; P=0,096). Cuando se incluyeron también los pacientes del estudio japonés, un 41,1% vs. 30,1% de los respondedores a la semana 8 recibiendo 40 mg de adalimumab cada semana vs. 40 mg a semanas alternas alcanzaron la remisión clínica a la semana 52 (p=0,045).

Los autores concluyen que, aunque no se obtuvieron los objetivos principales del estudio, sí se obtuvo una diferencia >10% en la remisión clínica utilizando dosis altas de adalimumab como terapia de mantenimiento. Los regímenes con dosis altas de adalimumab fueron en general bien tolerados.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra la falta de un grupo placebo como control.

Bibliografía

1.- Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, et al. Ulcerative colitis. Nat Rev Dis Primers 2020; 6: 74.

2.- Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. Am J Gastroenterol 2019; 114: 384–413.

3.- Humira (INN-adalimumab). Annex I: summary of product characteristics. AbbVie Biotechnology GmbH. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_en.pdf. Accessed January 8, 2021.

4.- Humira (adalimumab). Highlights of prescribing information. AbbVie Inc. Available at: https://www.rxabbvie.com/ pdf/humira.pdf. Accessed March 22, 2021.

5.- Report on the Deliberation Results. Humira (INN-adali-mumab). AbbVie GK. September 14, 2016, Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000224547.pdf. Accessed January 14, 2021.

6.- Mostafa NM, Eckert D, Pradhan RS, et al. Exposure-efficacy relationship (ER) for adalimumab during induction phase of treatment of adult patients with moderate to severe ulcerative colitis. United Eur Gastroenterol J 2013;1(Suppl 1): A221–A222.

Chiesi

NEWSLETTER EN GASTROENTEROLOGÍA

The risk of unexpected hospital admissions and primary care visits after an elective day-case gastroscopy: a cohort study within England.

Autores

Crooks CJ, Card TR, West J.

Referencia

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2022; 56: 56-66.

Artículo

La endoscopia es una herramienta inherente a la especialidad de Aparato Digestivo y su empleo es crucial para la práctica diaria de la especialidad. Aunque tanto el volumen como las dificultades técnicas de los procedimientos endoscópicos digestivos han aumentado de forma importante en los últimos años, los requisitos de seguridad y de calidad de estas pruebas continúan siendo claves. Las complicaciones de las endoscopias deben minimizarse, independientemente de la indicación del procedimiento, tomando medidas proactivas antes, durante y después de su realización (1). El conocimiento de los posibles eventos adversos asociados con los procedimientos endoscópicos, sus causas, factores de riesgo, manejo y consecuencias deben ser conocidos por los endoscopistas y todo el equipo de endoscopia, así como por los médicos que solicitan las exploraciones para, de esta forma, poder realizar una adecuada política en su prevención.

La endoscopia digestiva alta (EDA) es un procedimiento habitualmente muy seguro para el paciente. Un estudio realizado en EE. UU. en 1976 observó una tasa de efectos adversos del 0,13% y una mortalidad asociada con la exploración del 0,004% (2). Datos más recientes describen tasas de efectos adversos causados por las exploraciones es de 1/2.000 a 1/10.000 y de mortalidad causada por la exploración es entre ningún caso a 1/2.000 (3,4). Los pacientes suelen referir leves molestias orofaríngeas y abdominales inespecíficas tras la realización de una EDA; pero, se describe que hasta un 2,5% de los pacientes solicitan atención médica tras la realización de este procedimiento endoscópico (5).

La EDA es una de las intervenciones médicas más realizadas en atención especializada y su demanda está en claro aumento (6). A nivel mundial se describe un uso inapropiadamente elevado de este tipo de exploraciones (7-12). Si bien generalmente la EDA se percibe como un procedimiento seguro (3), actualmente más del 10% de estas endoscopias se realizan en pacientes mayores de 80 años (13), en los que es frecuente unos niveles elevados de fragilidad y comorbilidad compleja que les hace más vulnerables a posibles efectos adversos. Por otro lado, debido a que se ha generalizado la sedación endoscópica en los últimos años se ha modificado la realización de la EDA, que no siempre se traduce en una mayor seguridad para el paciente (14).

Crooks y Cols. han efectuado un estudio de cohorte retrospectivo en Inglaterra utilizando una base electrónica de datos médicos que relacionan la atención primaria con la atención especializada. Se incluyeron 277.535 EDA diagnósticas realizadas a 225.304 pacientes entre 1998 y 2016 las cuales fueron monitorizadas durante al menos 30 días tras su realización. Los datos fueron apareados por año, edad y fecha de nacimiento con los de 1.383.535 personas a los que no se les realizó ese procedimiento diagnóstico. Se identificaron los casos de muerte no causados por cáncer, los ingresos en los servicios de urgencia hospitalarios por problemas no relacionados con cáncer y las consultas en las unidades de atención primaria por problemas cardiovasculares o respiratorios, todo ello se ajustó con el grupo control.

En el análisis de los resultados observaron que el 5,1% de la EDA requirieron atención en los servicios de urgencia hospitalarios en los 30 días siguientes a la realización del procedimiento; de ellos un 0,4% por problemas cardiovasculares. Cuando se ajustaron los datos por edad, sexo, morbilidad, indicaciones y factores de riesgo se observó una diferencia de un 0,1% más de ingresos hospitalarios relacionados con complicaciones cardiovasculares frente a la del grupo control. Ese riesgo se redujo al 0,05% (IC 95%: 0,04-0,06) entre las personas menores de 40 años sin morbilidad y, sin embargo, se elevó al 1,1% (IC 95%: 0,6-1,6) en los pacientes mayores de 90 años con elevada comorbilidad. La neumonía fue el efecto adverso relacionado con la EDA más frecuentemente atendido en los ingresos hospitalarios de urgencia. En relación con la edad, el riesgo de ingreso en los servicios de urgencia fue del 0,06% entre los menores de 65 años y del 0,31% en los mayores de 79 años. En los 30 días del seguimiento tras la realización de la exploración endoscópica, un 3,8% de las personas a las que se les realizó una EDA realizaron una consulta en atención primaria por un problema cardiovascular, con un incremento frente al grupo control tras el ajuste de las variables que osciló entre el 0,13 (IC 95%: 0,11-0,16) al 0,31 (IC 95%: 0,14-0,5). La tos fue el síntoma más frecuente de atención tras la EDA en los servicios de atención primaria. En relación con la edad, el riesgo de consultar en las unidades de atención primaria fue del 0,4% entre los menores de 65 años y del 0,3% en los mayores de 79 años. La cifra total de EDA para que ocurriese un daño relacionado con ellas osciló entre 1 por cada 294 EDA a 1 por cada 67 EDA.

Los autores concluyen que en el estudio realizado se observó un exceso de episodios cardiovasculares y respiratorios relacionados con la realización de una EDA diagnóstica. Entre las personas jóvenes este riesgo se manifiesta en forma de un aumento en el número de consultas en las unidades de atención primaria, mientras que en personas mayores hubo un incremento en los ingresos de los servicios de urgencia hospitalarios.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra su diseño retrospectivo y el no disponer de datos relativos al efecto de la sedación durante el procedimiento endoscópico. Por otro lado, su carácter nacional impide la extrapolación de los resultados a otros entornos sanitarios del mundo.

Bibliografía

1.- Levy I, Gralnek IM. Complications of diagnostic colonoscopy, upper endoscopy, and enteroscopy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2016; 30: 705-718.

2.- Silvis SE, Nebel O, Rogers G, et al. Endoscopic complication. Results of the 1974 American Society for Gastrointestinal Endoscopy survey. JAMA 1976; 235: 928e30.

3.- Sieg A, Hachmoeller-Eisenbach U, Eisenbach T. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists Gastrointest Endosc 2001; 53: 620–7.

4.- Wolfsen HC, Hemminger LL, Achem SR, et al. Complications of endoscopy of the upper gastrointestinal tract: a single- center experience. Mayo Clin Proc 2004; 79: 1264e7.

5.- Zubarik R, Eisen G, Mastropietro C. Prospective analisis of complications 30 days after outpatient upper endoscopy. Am J Gastroenterol 1999; 94:1539e45.

6.- Brown H, Wyatt S, Croft S, et al. Scoping the future: an evaluation of endoscopy capacity across the NHS in England. University of Birmingham: 2015. http://www.cancerresearchuk.org/sites/defau lt/files/scoping_the_future_-_final.pdf

7.- Malik HT, Marti J, Darzi A, et al. Savings from reducing low- value general surgical interventions. Br J Surg. 2018; 105: 13–25.

8.- Rajan S, Amaranathan A, Lakshminarayanan S, et al. Appropriateness of American Society for Gastrointestinal Endoscopy guidelines for upper gastrointestinal endoscopy: a prospective analytical study. Cureus 2019; 11: 1–8.

9.- Zullo A, Manta R, De Francesco V, et al. Diagnostic yield of upper endoscopy according to appropriateness: a systematic review. Dig Liver Dis. 2019; 51: 335–9.

10.- Di Giulio E, Hassan C, Marmo R, et al. Appropriateness of the indication for upper endoscopy: a meta-analysis. Dig Liver Dis. 2010; 42: 122–6.

11.- Seematter-Bagnoud L, Vader J-P, Wietlisbach V, et al. Overuse and underuse of diagnostic upper gastrointestinal endoscopy in various clinical settings. Int J Qual Heal Care 1999; 11: 301–8.

12.- Badgery-Parker T, Pearson SA, Chalmers K, Brett J, Scott IA, Dunn S, et al. Low-value care in Australian public hospitals: prevalence and trends over time. BMJ Qual Saf 2019; 28: 205–14.

13.- Green J. Complications of gastrointestinal endoscopy. BSG Guidelines in Gastroenterology 2006; 1–30.

14.- Sarkar S, Bowering K, Azim W, et al. Safer sedation practice may not translate into improvements in endoscopic outcomes. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21: 534–43.

NEWSLETTER EN GASTROENTEROLOGÍA

Optimal timing of cholecystectomy after necrotising biliary pancreatitis.

Autores

Hallensleben ND, Timmerhuis HC, Hollemans RA, Pocornie S, van Grinsven J, van Brunschot S, Bakker OJ, van der Sluijs R, Schwartz MP, van Duijvendijk P, Römkens T, Stommel MWJ, Verdonk RC, Besselink MG, Bouwense SAW, Bollen TL, van Santvoort HC, Bruno MJ, for the Dutch Pancreatitis Study Group.

Referencia

Gut 2022; 71: 974-982.

Artículo

La pancreatitis aguda (PA) es una de las patologías digestivas más frecuente, responsable de un gasto sanitario importante (1). Estudios recientes refieren una incidencia global de la PA en el mundo de 33,74 casos por 100.000 personas año (IC 95%: 23,33-48,81), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres (2). En los últimos años se está observando una tendencia ascendente en la incidencia anual de esta enfermedad (3,4). Aunque la etiología de la PA es diversa, los cálculos biliares son la causa más frecuente, representando el 40-70% de las causas de esta enfermedad (5).

En 1974, Acosta y Ladesma fueron los primeros autores en demostrar que el movimiento de cálculos en el colédoco y la obstrucción temporal de este conducto se relacionaban con el desarrollo de PA (6). Desde entonces, existe el consenso que el tratamiento de elección tras un episodio de PA de origen biliar es la colecistectomía, con el fin de prevenir nuevos episodios de esta enfermedad, así como de cuadros de colangitis y colecistitis aguda (7-9). Sin embargo, se ha mantenido el debate acerca de cuál es el momento óptimo para realizar esa colecistectomía. En el simposio de Atlanta de 1992 sobre PA, se estableció la clasificación de PA en leve y grave (10). En el último simposio de Atlanta de 2012 sobre PA, esta clasificación fue modificada a leve, moderada-grave y grave (11). Un estudio aleatorizado reciente describe que en pacientes con PA moderada la realización de la colecistectomía durante el mismo ingreso de la PA es segura y reduce los episodios de patología biliopancreática recurrente, en especial de PA, comparado con la realización de la colecistectomía de forma diferida y programada (12). Sin embargo, en los pacientes con PA biliar necrotizante no existe hasta el momento evidencia consistente acerca de cuál es el momento de elección para realizar la colecistectomía (13).

Una reciente revisión sistemática de 11 guías clínicas describe que de ellas tan sólo 4 especifican la franja de tiempo para la realización de la colecistectomía en pacientes con PA con colecciones peripancreáticas (14), recomendando retrasar la intervención hasta que esas colecciones se hayan resuelto completamente o al menos 6 semanas después del comienzo de la enfermedad en el caso de colecciones persistentes (9,15-17). Las 7 guías restantes tan sólo recomiendan al clínico a posponer la colecistectomía a que los signos de inflamación local y sistémicos hayan disminuido. Los estudios en los que se basan las recomendaciones anteriormente mencionadas son antiguos (entre 1978 y 2007) y tienen importantes limitaciones metodológicas (tamaños muestrales pequeños y definiciones distintas para una misma enfermedad y para el concepto de colecistectomía precoz o diferida).

En los pacientes con PA biliar en los que no se considera (de momento) la realización de una colecistectomía, la esfinterotomía endoscópica (EE) reduce el riesgo de problemas biliares recurrentes pero su valor preventivo en pacientes con PA biliar necrotizante no está establecido (18).

Hallensleben y Cols. han efectuado un análisis a posteriori de un estudio prospectivo de cohortes multicéntrico nacional (Países Bajos) con el objetivo de determinar el momento óptimo de realizar la colecistectomía en pacientes con PA biliar necrotizante, teniendo en cuenta la asociación entre el momento de su realización y la aparición de nuevos episodios recurrentes de patología biliar y complicaciones relacionadas con el procedimiento; así como determinar el valor protector de la EE en la prevención de nuevos episodios de patología biliar.

Para ello incluyeron en el estudio pacientes con PA biliar con tres o más puntos en el índice de gravedad en la tomografía computarizada (TAC) (CTSI) de 27 hospitales de los Países bajos entre 2005 y 2014. El objetivo principal del estudio fue determinar el momento óptimo de realización de la colecistectomía en pacientes con PA biliar necrotizante definido como: momento óptimo en el tiempo con el mínimo riesgo de complicaciones biliares recurrente y el mínimo riesgo de complicaciones relacionadas con la colecistectomía. Como objetivos secundarios se determinó el número de complicaciones biliares recurrentes, las complicaciones peri-procedimiento de la colecistectomía y el valor protector de la EE frente a la recurrencia de complicaciones biliares.

Se incluyeron un total de 248 pacientes en el análisis. Se realizó una colecistectomía en 191 pacientes (77%) con una media de 103 días tras el alta hospitalaria (P25-P75: 46-222). La necrosis infectada tras la colecistectomía se produjo en 4 (2%) pacientes con colecciones pancreáticas persistentes. Antes de la colecistectomía, 66 pacientes (27%) desarrollaron complicaciones biliares. El riesgo global de complicaciones biliares recurrentes previo a la colecistectomía fue significativamente menor antes de la semana 10 del alta hospitalaria (RR: 0,49; IC 95%: 0,27-0,90; p=0,02). El riesgo de PA recurrente antes de la colecistectomía fue significativamente menor antes de las 8 semanas antes del alta hospitalaria (RR: 0,14; IC 95%: 0,202-1,0; p=0,02). La tasa de complicaciones de la colecistectomía no disminuyó con el tiempo. La EE no redujo el riesgo de recurrencias de complicaciones biliares (OR: 1,4; IC 95%: 0,74-2,83).

Los autores concluyeron que el momento óptimo para realizar la colecistectomía tras una PA biliar necrotizante en ausencia de colecciones peripancreáticas se sitúa entorno a las 8 semanas tras el alta hospitalaria.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra el análisis post hoc de los datos, si bien los datos del estudio se recogieron de forma prospectiva.

Bibliografía

1.- Wadhwa V, Patwardhan S, Garg SK, et al. Health care utilization and costs associated with acute pancreatitis. Pancreas 2017; 46: 410e5.

2.- Xiao AY, Tan ML, Wu LM, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016; 1: 45e55.

3.- Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. Pancreas 2006; 33: 323e30.

4.- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. Curr Gastroenterol Rep 2009; 11: 97e103.

5.- Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013; 108: 1400e15. 1416.

6.- Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. N Engl J Med 1974; 290: 484e7.

7.- Working Party of the British Society of Gastroenterology, Association of Surgeons of Great Britain and Ireland, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, et al. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. Gut 2005; 54 (Suppl 3): iii1–9.

8.- Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2379–400.

9.- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology 2013; 13: e1–15.

10.- Bradley 3rd EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg 1993; 128: 586e90.

11.- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62: 102e11.

12.- da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, et al. Same-Admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2015; 386: 1261–8.

13.- Gurusamy KS, Nagendran M, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2013: CD010326.

14.- Hughes DL, Morris-Stiff G. Determining the optimal time interval for cholecystectomy in moderate to severe gallstone pancreatitis: a systematic review of published evidence. Int J Surg 2020; 84: 171–9.

15.- Pezzilli R, Zerbi A, Di Carlo V, et al. Practical guidelines for acute pancreatitis. Pancreatology 2010; 10: 523–35.

16.- Hritz I, Czakó L, Dubravcsik Z, et al. Acute pancreatitis. Evidence-based practice guidelines, prepared by the Hungarian Pancreatic Study Group. Orv Hetil 2015; 156: 244–61.

17.- Schuster KM, Holena DN, Salim A, et al. American association for the surgery of trauma emergency general surgery guideline summaries 2018: acute appendicitis, acute cholecystitis, acute diverticulitis, acute pancreatitis, and small bowel obstruction. Trauma Surg Acute Care Open 2019; 4: e000281.

18.- Bakker OJ, van Santvoort HC, Hagenaars JC, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis. Br J Surg 2011; 98: 1446–54.