

PAPEL DE LA GRANULOCITOAFÉRESIS EN LA COLITIS ULCEROSA CORTICODEPENDIENTE. RESULTADOS A LARGO PLAZO.

ROLE OF GRANULOCYTE AND MONOCYTE APHERESIS IN CORTICOSTEROID-DEPENDENT COLITIS. LONG-TERM RESULTS.

V. Aguilera-Jaldo, C. Trigo-Salado, M.D. De la Cruz-Ramírez, A. Cervera-Barajas, J.L. Márquez-Galán, J.M. Herrera-Justiniano, E. Leo-Carnerero

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Resumen

Introducción y objetivos: actualmente no está definido el papel de la granulomonocito-aféresis (GMA) en el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU). Nuestro objetivo fue conocer la evolución a largo plazo de pacientes CU corticodependiente tratados mediante GMA, especialmente en función de la refractariedad a otros tratamientos.

Material y métodos: estudio retrospectivo descriptivo de 35 pacientes con CU corticodependiente en los que se realizó GMA entre 2008 y 2016. Se recogieron datos clínico-epidemiológicos y tratamientos realizados. Consideramos fracaso terapéutico la necesidad de esteroides y de progresar en el tratamiento médico o cirugía.

Resultados: tras un seguimiento medio de 50 meses el 20% de los pacientes (7/35) se encuentran en remisión libre

de esteroides, siendo la probabilidad global de no progresar en el tratamiento de 60%, 46% y 41% a los uno, dos y tres años de seguimiento. El 26,7% de los pacientes naïve para tratamiento con inmunomoduladores (IMMs) y biológicos anti-TNF-alfa (BLGs) permanecen libres de esteroides sin progresar en el tratamiento; por el contrario, todos los pacientes con fracaso a IMM requirieron esteroides o escalada terapéutica. En el 63,4% de los pacientes con fracaso a BLGs se evitó la colectomía.

Conclusiones: el 20% de los pacientes con CU corticodependiente se beneficia de la GMA. Es en los refractarios a BLGs donde el beneficio parece más claro, permitiendo evitar la colectomía en la mayoría. No apreciamos beneficio en pacientes refractarios a tiopurinas, mientras que en los pacientes naïve parece limitado y condicionado por su alto coste y la existencia de terapias farmacológicas alternativas muy eficaces. Sí parece ser una buena opción en los pacientes con neoplasias o en los que esté contraindicado usar IMMs o BLGs.

Lista de abreviaturas: enfermedad inflamatoria intestinal (EII), colitis ulcerosa (CU), granulomonocito-aféresis (GMA), inmunomoduladores (IMMs), biológicos (BLGs).

Palabras clave: aféresis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, corticodependiente.

CORRESPONDENCIA

Virginia Aguilera Jaldo
UGC Aparato Digestivo
Hospital Universitario Virgen del Rocío. 41013 Sevilla.
v.aguilerajaldo@gmail.com

Fecha de envío: 11/06/2017
Fecha de aceptación: 29/11/2017

Abstract

Introduction and aims of this study: the role of granulocyte and monocyte apheresis (GMA) in the treatment of ulcerative colitis (UC) is not currently defined. Our objective was to know the long-term evolution of corticoid-dependent UC patients treated with GMA, especially in terms of refractoriness to other treatments.

Material and methods: retrospective-descriptive study of 35 patients with corticoid-dependent UC treated with GMA between 2008 and 2016. Clinical-epidemiological data and treatments were collected. We consider therapeutic failure the need for steroids and progress in medical treatment or surgery.

Results: after an average follow-up of 50 months, 20% of patients (7/35) were in steroid-free remission, with the overall probability of not progressing in treatment being 60%, 46% and 41% at one, two and three years of follow-up. 26.7% of treatment-naive patients treated with immunomodulators (IMM) and biological anti-TNF-alpha remained steroid-free without progressing in treatment; on the contrary, all patients with bad results when treated with IMM required steroids or therapeutic escalation. In 63.4% of patients with failure to biological anti-TNF-alpha, colectomy was avoided.

Conclusions: 20% of patients with corticoid-dependent UC benefited from GMA. It is in cases refractory to biological anti-TNF-alpha where the benefit seems clearer, allowing to avoid colectomy in the majority of cases. We see no benefit in patients refractory to thiopurine, while in treatment-naive patients it seems limited and conditioned by its high cost and the existence of very effective alternative pharmacological therapies. It seems to be a good option in patients with neoplasms or in those who are contraindicated to be treated with IMM or biological anti-TNF-alpha.

Abbreviations: inflammatory bowel disease (IBD), ulcerative colitis (UC), granulocyte and monocyte apheresis (GMA), immunomodulators (IMM), biologics (BLGs).

Keywords: apheresis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, corticoid-dependent.

Introducción

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) engloban una serie de enfermedades crónicas donde la CU y la enfermedad de Crohn son las más relevantes. La etiología es multifactorial, estando implicados factores genéticos y ambientales que condicionan una respuesta inmune anómala en la mucosa intestinal con consecuencias locales y sistémicas¹. El objetivo terapéutico fundamental es conseguir la remisión en el brote agudo y mantenerla a largo plazo, todo ello a través de la máxima eficacia terapéutica y menor toxicidad posible.

Los fármacos utilizados para el manejo de la enfermedad dependerán de si buscamos la remisión o el mantenimiento de la respuesta, siendo en todos los casos el objetivo final el control de

un sistema inmune anormalmente reactivo. En los brotes agudos los utilizados clásicamente son los corticoides y aminosalicilatos mientras que como tratamiento de mantenimiento los empleados son los IMM tiopurínicos (azatioprina y 6-mercaptopurina) y BLGs siendo los anti-TNF los más conocidos y representativos. La aparición de estos últimos han supuesto un gran avance en el tratamiento de la EII, demostrando gran eficacia en el control y mantenimiento de la CU^{2,3}.

Desgraciadamente tras años de utilización de estos fármacos nos encontramos con un pool de pacientes que son refractarios a los mismos, pierden eficacia, existe contraindicación para su uso o han provocado efectos secundarios. Simultáneamente al desarrollo de los BLGs, se evaluaron en Japón distintos sistemas de extracción mediante aféresis de sustancias mediadoras de la inflamación del torrente sanguíneo. Las técnicas de aféresis tienen la ventaja frente a los tratamientos habituales de sus escasos efectos secundarios. Los resultados iniciales fueron alentadores⁴ y la técnica se introdujo en Europa como una terapia alternativa en pacientes con EII que no respondían a los tratamientos habituales, especialmente en CU. Sin embargo, el hecho de que estos resultados se basaran en estudios poco robustos metodológicamente y la ineficacia demostrada en un ensayo clínico comparado con columnas ficticias⁵ ha enfriado las expectativas creadas en los países occidentales y la técnica no ha llegado a implantarse de forma generalizada.

Nos planteamos como objetivo evaluar la evolución a largo plazo de pacientes con CU corticoid-dependiente tratados mediante GMA, especialmente en función de la refractariedad a otros tratamientos convencionales e intentar esclarecer el papel y el lugar de la GMA en el algoritmo terapéutico de la CU.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo de una muestra de pacientes consecutivos con CU corticoid-dependiente en los que se realizó GMA como tratamiento en algún momento de la evolución de la EII en nuestro centro entre febrero de 2008 y mayo de 2016.

Pacientes

En total realizamos GMA en 47 pacientes con EII. Excluimos un paciente con diagnóstico de enfermedad de Crohn y otro de colitis no clasificable, dos en los que no se pudo completar la aféresis por dificultad de accesos venosos, otros dos en los que la indicación de la misma es la corticorefractariedad y seis pacientes con un periodo de seguimiento corto (inferior a seis meses). Se incluyeron finalmente en el estudio 35 pacientes con CU de comportamiento corticoid-dependiente. La dependencia a esteroides se consideró como la imposibilidad de reducir los esteroides por debajo de 10 mg/día a los tres meses del inicio del tratamiento así como la aparición de recaídas en los tres meses siguientes al inicio de los corticoides. La decisión de utilizar la aféresis u otra alternativa terapéutica farmacológica fue del médico responsable en el desarrollo de su práctica diaria, en consenso con el paciente.

Dividimos a los pacientes en tres grupos: pacientes que no habían sido tratados previamente con IMMs -o retirados antes de tres meses por efectos secundarios- ni tratamientos con BLGs (grupo A, n 15), pacientes refractarios solo a terapia con IMMs (grupo B, n 9) y pacientes con fracaso a IMMs y BLGs (grupo C, n 11).

Metodología de la aféresis

Cada sesión de aféresis consistía en un volumen de filtrado de 1.800 ml de sangre con velocidad de bombeo de 30 ml/minuto mediante sendos abordajes venosos antecubitales con catéteres intravasculares 18 G (Figura 1). Cada sesión se programó para un tiempo de 60 minutos y en régimen de hospital de día requiriendo de un profesional de enfermería entrenado específicamente para la técnica. Empleamos filtros de acetato de celulosa (Adacolumn®, Otsuka Pharmaceuticals. Japan Immunoresearch Laboratories, Takasaki, Japan). No hubo un protocolo estandarizado sobre el número de sesiones semanales ni del total de sesiones realizadas, si bien la mayoría de los pacientes fueron tratados con dos sesiones de aféresis semanales las dos primeras semanas y posteriormente una semanal durante tres semanas consecutivas hasta un total de siete. En algunos pacientes, según criterio del facultativo responsable, se prescribieron sesiones de aféresis de mantenimiento mensuales o bimensuales para el mantenimiento tras obtener buena respuesta y ante la ausencia o fracaso de otras opciones terapéuticas.

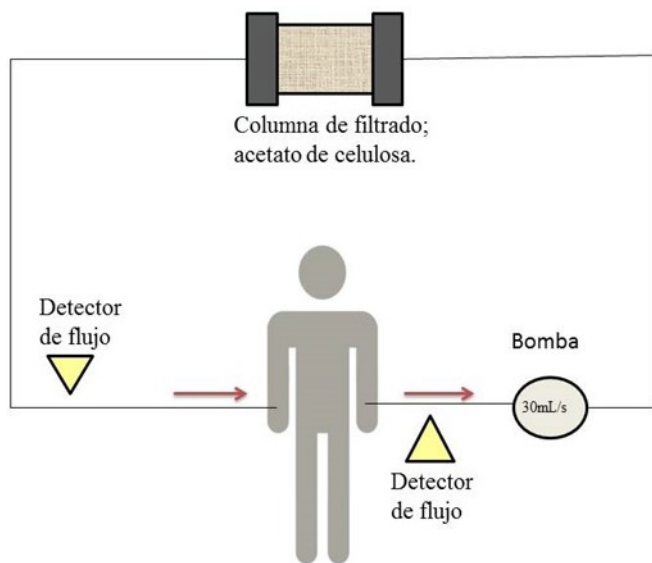


Figura 1 Esquema del procedimiento del sistema de aféresis.

Variables a estudio

Recogimos edad, sexo, hábito tabáquico, antecedentes de neoplasia maligna, extensión de la colitis según la clasificación de Montreal, severidad endoscópica según índice de Mayo en los casos en los que se realizó colonoscopia y datos analíticos previos y posteriores a la aféresis. También se analizaron tratamientos realizados previos, concomitantes y posteriores a la aféresis (incluyendo esteroides, salicilatos, IMMs y BLGs), necesidad de cirugía y uso de aféresis de mantenimiento.

Se evaluó la eficacia de la GMA considerando fracaso la necesidad de realizar escalada terapéutica: en el grupo A paso a IMMs o BLGs, en el grupo B uso de BLGs y en el C necesidad de cirugía. Dada la heterogeneidad de nuestra población y los diferentes criterios de fracaso establecidos consideramos la remisión libre de corticoides como principal variable de éxito.

Secundariamente recogimos los efectos secundarios originados atribuibles a la técnica. En cuanto a la analítica recopilamos los valores de PCR antes y después de la técnica, además de hemograma para valorar el posible efecto deletéreo de la aféresis sobre las diferentes series hematológicas.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y distribución de frecuencias para variables cualitativas. Se compararon subgrupos mediante el test de chi-cuadrado para variables cualitativas de interés y T-Student para cuantitativas, utilizando análisis de regresión logística para estudio multivariante. Realizamos análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier comparando las mismas mediante la prueba Log-Rank. Se estableció el nivel de significación estadística en p<0,05.

Resultados

En la Tabla 1 se describen las características basales de los 35 pacientes incluidos. La edad media al inicio de la GMA fue de 41,8±13,9 años (rango 14-65), con un tiempo de evolución de la enfermedad al inicio de la misma de 5,29±5,6 años (rango 0-22).

Tabla 1. Características basales de los pacientes.	
Sexo	
Hombres (%)	23 (65,7%)
Mujeres (%)	12 (34,3%)
Hábito tabáquico	
Fumadores	2 (5,7%)
No fumadores	17 (48,6%)
Ex fumadores	16 (45,7%)
Antecedentes neoplasia maligna	3 (8,6%)
Extensión colitis (Clasif. Montreal)	
Extensa	17 (48,6%)
Izquierda	14 (40%)
Proctosigmoiditis	3 (8,6%)
Proctitis	1 (2,8%)
Tratamientos previos	
Salicilatos	35 (100%)
Inmunomoduladores	28 (80%)
Biológicos	11 (31,4%)

Entre los 15 pacientes del grupo A, 8 iniciaron tiopurinas pero las suspendieron antes de cuatro meses por efectos secundarios; los 9 pacientes del grupo B se habían tratado con tiopurinas y uno además metotrexato; de los 11 pacientes del grupo C 9 se habían tratado con infliximab y 2 con adalimumab. Por otra parte, 34 pacientes (97%) mantienen tratamiento con salicilatos, 15 (43%) con IMMs y 8 (22,9%) con BLGs concomitantes a la GMA. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes tras GMA fue de 50,23±31,8 meses (6-97). Un total de seis pacientes se sometieron a aféresis mensual de mantenimiento temporalmente (menos de seis meses) y uno cada dos meses hasta el fin del seguimiento.

El 20% de los pacientes (7/35) permanecieron en remisión libre de esteroides sin precisar progresar en el tratamiento a lo largo del seguimiento, siendo la probabilidad a 1, 2 y 3 años del 36%, 26% y 15%, respectivamente (Figura 2A). En función del fallo farmacológico previo apreciamos:

En el grupo A, 4 de los 15 pacientes (26,7%) quedaron en remisión libre de esteroides. Precisaron escalada terapéutica 10 pacientes (66,7%), progresando 8 a IMMs y dos a BLGs. El paciente restante se mantuvo con corticoterapia a demanda por desarrollo de neoplasia.

En el grupo B ningún paciente consiguió remisión libre de esteroides, de los 9 pacientes 7 (77,8%) precisaron escalada terapéutica a BLGs y dos se mantuvieron con esteroides a demanda con clara disminución de la necesidad de los mismos. Ninguno requirió colectomía.

En el grupo C, 3 de los 11 pacientes (27,3%) quedaron en remisión libre de esteroides y en otros 3 pacientes se consigue incluso desescalar en el tratamiento (1 por buena evolución, otro por neoplasia -sigue necesitando esteroides en mucha menor cuantía- y otro por mejoría). Cuatro pacientes se intervienen a los 2, 4, 6 y 16 meses pero se consigue evitar la colectomía en 7 (63,6%).

La probabilidad de estar en remisión libre de esteroides al año en pacientes naïve es del 35%, en fallo a IMM del 11% y tras fallo a BLGs del 54%; p 0,16 (Figura 2B).

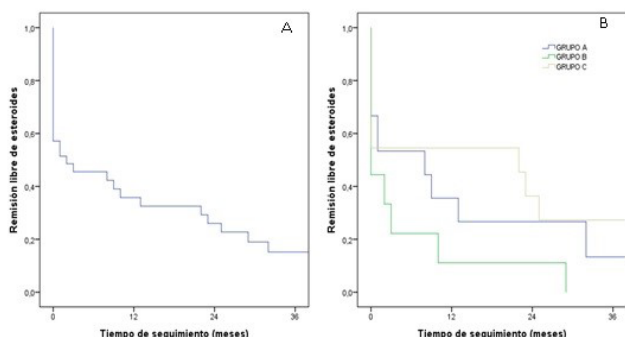


Figura 2 Probabilidad de remisión libre de esteroides tras la GMA en el global de pacientes (A) y según fracasos terapéuticos previos (B).

Por otra parte, la probabilidad de no precisar progresar en el escalón terapéutico es en el global de los pacientes del 60%, 46% y 41% a los 1, 2 y 3 años (Figura 3A); siendo al año del 67%, 33% y 72% en los grupos A, B y C respectivamente; p 0,08 (Figura 3B).

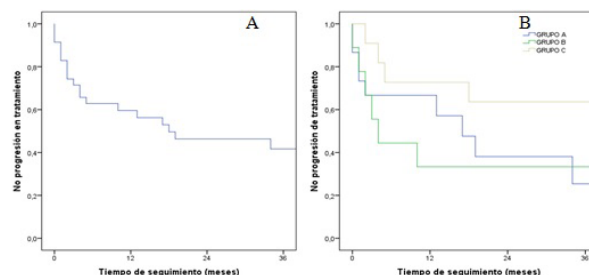


Figura 3 Probabilidad de escalada terapéutica tras la GMA en el global de pacientes (A) y según fracasos terapéuticos previos (B).

Ninguna de las otras variables analizadas, incluyendo el grado de actividad endoscópica de la colitis y el valor de la proteína C reactiva basal, influyó negativamente sobre la eficacia de la aféresis (Tabla 2). Desde el punto de vista de la seguridad, no hubo eventos adversos mayores. Se produjo un descenso de la cifra de monocitos y linfocitos, este último no significativo y sin repercusión clínica en ninguno de los casos (Tabla 3).

Tabla 2. Influencia de las principales variables analizadas en la necesidad de esteroides y escalada terapéutica.

Remisión sin esteroides (%)		p	Progresión tratamiento (%)		p
Tabaco					
Si/Ex	4/18 (22%)	0,5	10/18 (56%)	0,4	
No	3/17 (18%)		11/17 (65%)		
Extensión CU					
Extensa	3/17 (18%)	0,5	10/17 (58%)	0,5	
C izq/ proctitis	4/18 (22%)		11/18 (61%)		
Act. endoscópica					
Leve	2/3 (33%)	0,7	2/6 (33%)	0,1	
Moderada	3/17 (18%)		13/17 (76%)		
Grave	1/8 (13%)		4/8 (50%)		
PCR basal					
<5 ml	2/18 (11%)	0,1	10/18 (56%)	0,4	
>5 ml	5/16 (31%)		10/16 (63%)		

Tabla 3. Modificaciones de las series hematológicas tras la GMA.

Variablen analíticas	Pre-aféresis	Post-aféresis	p
Leucocitos	9.508	8.239	0,01
Neutrófilos	6.374	5.644	0,20
Linfocitos	2.216	1.890	0,09
Monocitos	701	532	0,03
Plaquetas	342.085	336.057	0,64
Hemogloblina (g/l)	128	124	0,11

Discusión

Nuestro estudio es un análisis retrospectivo de la eficacia de la GMA en la CU corticodependiente, con el objetivo fundamental de conocer el papel real en práctica clínica de la técnica en estos pacientes a la hora de evitar la escalada terapéutica y sobre todo la colectomía. Aunque los resultados puedan parecer desalentadores, queremos empezar destacando que en pacientes en los que la única alternativa terapéutica es la colectomía al haber fracasado el tratamiento IMM y BLG, la GMA la evita hasta en dos tercios de los casos. A partir de aquí intentamos analizar en qué escenarios realmente es útil la GMA.

Existen varios tipos de técnicas de aféresis, según se basen en sistemas de adsorción o centrifugación, siendo los primeros los más usados. Entre los sistemas de adsorción, el de GMA con Adacolum® es el más empleado en nuestro medio y permite adsorber un 65% de granulocitos, 55% de monocitos y solo un 2% de linfocitos. La disminución del reservorio de leucocitos activados en la circulación sistémica condiciona una reducción de las citoquinas inflamatorias y aumento de mediadores antiinflamatorios⁶.

El papel de la aféresis ha sido evaluado tanto en enfermedad de Crohn como en CU, con mejores resultados en ésta última. Fernández Pérez *et al.*⁷ evaluaron la eficacia de la GMF en 18 pacientes en régimen de inducción y mantenimiento tanto en enfermedad de Crohn como en CU activa corticodependiente y corticorefractaria cuyos resultados demostraron unos ratios de respuesta y remisión similares en ambos grupos, sin embargo el de recaída fue mucho mayor en aquellos con enfermedad de Crohn. Con posterioridad fue evaluada únicamente en enfermedad de Crohn moderada-severa activa en un estudio multicéntrico controlado con placebo (columna ficticia) llevado a cabo por Sands *et al.*⁸ que incluyó 235 pacientes, donde la GMA no demostró ser eficaz en inducir la respuesta o remisión clínica frente al grupo control. Así pues, los resultados que permiten posicionar la aféresis en la enfermedad de Crohn son escasos y heterogéneos, y las pautas evaluadas hasta el momento indican que la aféresis podría tener utilidad en inducir la remisión pero no en mantenerla, pudiendo considerarse solo en casos de fracaso o contraindicación de la terapia convencional.

A mediados de los años 90 empiezan a emerger en Japón las técnicas de aféresis con muy buenos resultados en las series

publicadas en CU, con tasas de remisión en las formas refractarias y dependientes de esteroides que en algunos estudios llegan a ser hasta del 90%⁹⁻¹¹. Un estudio multicéntrico evaluó la eficacia de GMA en 70 pacientes con CU activa comparando con prednisolona intravenosa. La aféresis mostró resultados comparables o incluso superiores a los esteroides aunque con una respuesta clínica más lenta¹². Todo esto hace que la Guía de Consenso Asia-Pacífico¹³ sobre CU haga referencia explícita a su papel terapéutico, con especial énfasis a la población japonesa al ser la procedencia de los estudios. Recientemente Lai *et al.*¹⁴ publicaron un estudio retrospectivo multicéntrico que fue el primero que evaluó eficacia y seguridad de GMA en población china con CU tras fracaso a terapéuticas de primera línea o situación de corticodependencia o corticorefractariedad. La tasa de eficacia fue alta (70%) y la técnica fue bien tolerada; un índice de Mayo bajo seleccionó pacientes buenos respondedores. Sin embargo, una de las principales críticas es que estas recomendaciones se basan en series observacionales sin grupo control o abiertas, con escaso número de pacientes que además son muy heterogéneos (corticorefractarios, corticodependientes o fracaso a inmunosupresores previos).

En Europa y América, existe controversia acerca del posicionamiento en cuanto a la utilidad de la aféresis. Sands *et al.*⁵ publicaron un ensayo clínico doble ciego, comparando la aféresis con columna ficticia que incluyó 168 pacientes con CU moderada-severa sin respuesta o intolerante a los tratamientos convencionales y no apreció ningún beneficio en lo que se refiere a remisión o respuesta ni clínica ni endoscópica. Contrariamente, un metaanálisis reciente incluye un total de nueve estudios y casi 900 pacientes y llega a la conclusión de que la aféresis no es inferior a los esteroides a la hora de conseguir la remisión y respuesta en el global de CU y en los casos graves, si bien tienen el inconveniente de los estudios antes referidos¹⁵. En la actualidad se está llevando a cabo un ensayo abierto de un solo brazo comparando la eficacia de la aféresis en los pacientes con CU moderada-grave corticodependiente tras fracaso a inmunosupresores (97%) o biológicos (42%) (estudio ART) diseñado para ver respuesta a 96 semanas. De momento solo se han publicado los resultados a semana 12 en 84 pacientes donde se consigue remisión primaria en el 39% de los pacientes y respuesta en el 56% siendo superior en los fallos a IMM (57%) que en los fallos a BLG o a ambos (sobre el 40%). La remisión y respuesta sin esteroides en semana 12 es del 23 y 36% respectivamente¹⁶. Aunque son series difícilmente comparables por heterogéneas y la definición de respuesta es muy diferente, la tasa de remisión libre de esteroides entre nuestros pacientes es similar (20%) incluso tras un mayor tiempo de seguimiento. Si lo comparamos con los resultados a un año de un estudio retrospectivo español de práctica clínica, que incluye 142 pacientes con CU (69% tras fallo a IS y 23% a IFX), los resultados son superponibles a los nuestros pues observan que la tercera parte de los pacientes con CU dependiente de esteroides no los precisan tras la aféresis¹⁷, resultado prácticamente idéntico al 36% de nuestra serie.

Con todos estos datos, existen discrepancias en las recomendaciones de los documentos de consenso; las Guía de la American College of Gastroenterology y una reciente guía canadiense no incluyen la aféresis como alternativa terapéutica^{18,19}, a diferencia de la última guía de la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) que la incluyen dentro de los tratamientos alternativos sobre cuya eficacia no hay evidencia suficiente al

respecto²⁰. A nivel nacional, existen varios documentos de consenso que remarcan la utilidad de la GMA en CU tanto para inducir la remisión como de mantenimiento.

Hay circunstancias aún no aclaradas cómo cuáles son los factores que predicen una mejor respuesta a la aféresis o la eficacia de la intensificación para conseguir la remisión (más de una sesión semanal), que parece ser útil sobre todo en pacientes refractarios a esteroides donde la respuesta es más pobre²¹. La eficacia de las sesiones de aféresis de mantenimiento está también por dilucidar, aunque sesiones mensuales parecen prevenir la recaída de CU en pacientes que han alcanzado la remisión a través de GMA semanal, especialmente en aquellos que han reducido la dosis de corticoides al inicio del tratamiento de mantenimiento²². Es difícil en nuestra serie por número de pacientes y ser retrospectiva sacar conclusiones al respecto, pero creemos que hay pacientes que pueden beneficiarse de las mismas, sobre todo cuando no tenemos otras alternativas. En nuestra serie uno de nuestros pacientes tiene un rhabdomyosarcoma, con la consiguiente limitación terapéutica, que tras dos años de aféresis de mantenimiento han evolucionado favorablemente evitando la colectomía. Sobre lo que no hay controversia entre autores ni entre los resultados de los diferentes estudios realizados es en la seguridad de la técnica, sin haberse reportado efectos secundarios relevantes de la misma²³. En nuestra serie el principal problema reportado es el acceso venoso, que impide la técnica en casi un 5% los pacientes. Aunque encontramos un déficit tras la GMA en las cifras de linfocitos y monocitos no tienen repercusión clínica alguna en el desarrollo de procesos infecciosos.

Con todo esto consideramos que es lo más relevante de nuestro estudio es posicionar la aféresis en el algoritmo terapéutico de la CU dependiente de esteroides, circunstancia sobre la cual tampoco existe acuerdo. Analizando nuestra serie, entre los pacientes naïve a IMMs y BLGs la respuesta libre de esteroides al año fue del 35%, pero además atrasa el uso de otras opciones terapéuticas de modo que tras el primer año de seguimiento el 60% de los pacientes no precisan progresar en el tratamiento. Sin embargo el alto coste de la técnica y la existencia de dichas alternativas farmacológicas de eficacia demostrada para el control de la enfermedad nos hace decantarnos a favor del uso de IMMs y BLGs antes la GMA salvo en casos de antecedentes neoplásicos o contraindicación de dichos fármacos. En el caso de los pacientes con fallo solo a IMMs la respuesta a la aféresis es realmente pobre y creemos que no está indicado sino tratar directamente con BLGs, si bien asumimos el sesgo que implica la posibilidad de poder usar una alternativa no agresiva como sería la terapia BLG en caso de no respuesta, lo que implica fallo de la GMA según los criterios que hemos establecido; esto podría justificar la diferencia con el estudio ART donde la respuesta es superior en los pacientes que fallan a IMMs respecto a los refractarios a BLGs. Sin embargo, en los pacientes con fallo a IMMs y BLGs al ser el siguiente paso la colectomía en práctica clínica intentamos evitarla con la consiguiente no progresión terapéutica y éxito de la GMA. Sin embargo, es este último grupo de pacientes consideramos que lo más destacable es que evitamos la colectomía en 7/11 (63%), pero además de ellos en 3 se suspende finalmente el BLG y otros 3 siguen con anti-TNF pero sin precisar esteroides. Por tanto, consideramos que es un tratamiento que debemos utilizar siempre en pacientes corticodependientes refractarios a IMMs y BLGs antes de la cirugía.

Como limitaciones de nuestro estudio decir que se trata de un estudio retrospectivo con lo que ello conlleva, además del bajo número de pacientes, si bien no deja de ser relevante si lo consideramos con series publicadas. Por otra parte, el régimen de número de sesiones semanales en inducción y mantenimiento ha sido heterogéneo, al no existir un protocolo estandarizado para el mismo. Además, no se utilizaron índices clínicos ni endoscópicos para definir respuesta o fracaso de los tratamientos realizados o de la GMA. A pesar de las limitaciones, estos resultados son concordantes con lo descrito en la literatura más relevante.

Conclusiones

En nuestro estudio, la quinta parte de los pacientes con CU corticodependiente tratados con aféresis consiguen quedar en remisión tras una media de seguimiento de más de cuatro años en los que no precisan progresar en el tratamiento ni utilizar esteroides. Es en los refractarios a BLGs donde el beneficio parece más claro, permitiendo evitar la colectomía en un porcentaje importante. No apreciamos beneficio en los refractarios a IMMs y en los naïve está limitado por el alto coste y la existencia de alternativas terapéuticas de eficacia demostrada aunque no exentas de efectos secundarios.

En nuestra opinión, según los resultados obtenidos de nuestro estudio y los descritos en la literatura, las técnicas de aféresis debería considerarse una opción válida y útil en casos seleccionados de pacientes, como en situaciones en las que no sea posible el uso de las terapias convencionales (por contraindicación o efectos secundarios) así como en aquellos en los que fracasan las últimas líneas de tratamiento resultando aquí la aféresis la última opción válida previa a la cirugía.

Bibliografía

1. Baumgart DC, Carding SR, Fromm M, Schulzke J, Bueno L, Pothoulakis C, et al. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;369(9573):1627–40.
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(23):2462–76.
3. Sandborn WJ, Assche G, VAN, Reinisch W, Colombel JF, Haens GD, Wolf DC, et al. Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients With moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257–65.
4. Sawada K, Ohnishi K, Kosaka T, Chikano S, Yokota Y, Egashira A, et al. Leukocytapheresis with Leukocyte Removal Filter as New Therapy for Ulcerative Colitis. *Ther Apher*. 1997;1(3):207–11.
5. Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, Löfberg R, Hibi T, Wang T, et al. A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Study of Granulocyte/Monocyte Apheresis for Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2008;135(2):400–9.

6. Cabriada JL. Aféresis en enfermedad inflamatoria intestinal. ¿Una opción válida? *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35(1):22–31.
7. Fernández Pérez FJ, Rodríguez F, de Sola C, Fernández Moreno N, Vera F, Rivera R, et al. Granulocyte Apheresis in inflammatory bowel disease. Efficacy of an induction plus maintenance sessions protocol at 32 weeks. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99(11):628–35.
8. Sands BE, Katz S, Wolf DC, Feagan BG, Wang T, Gustafson L-M, et al. A randomised, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for moderate to severe Crohn's disease. *Gut.* 2013;62:1288–94.
9. Saniabadi AR, Hanai H, Takeuchi K, Umemura K, Adachi T, Shima C, et al. Adacolumn, an Adsorptive Carrier Based Granulocyte and Monocyte Apheresis Device for the Treatment of Inflammatory and Refractory Diseases Associated with Leukocytes. *Ther Apher Dial.* 2003;7(1):48–59.
10. Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, Bamba T, Munakata A, Hibi T, et al. Leukocytapheresis in Ulcerative Colitis: Results of a Multicenter Double-Blind Prospective Case-Control Study with Sham Apheresis as Placebo Treatment. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(6):1362–9.
11. Hanai H, Watanabe F, Takeuchi K, Iida T, Yamada M, Iwaoka Y, et al. Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: A prospective, uncontrolled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1(1):28–35.
12. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Kageoka M, et al. Intensive granulocyte and monocyte adsorption versus intravenous prednisolone in patients with severe ulcerative colitis: An unblinded randomised multi-centre controlled study. *Dig Liver Dis.* 2008;40(6):433–40.
13. Ooi CJ, Fock KM, Makharia GK, Goh KL, Ling KL, Hilmi I, et al. The Asia-Pacific consensus on ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(3):453–68.
14. Lai Y, Yao W-Y, He Y, Jiang X, Gu Y-B, Chen M-H, et al. Granulocyte and monocyte apheresis in the treatment of ulcerative colitis: The first multicenter study in China. *Gut Liver.* 2016;1–10.
15. Yoshino T, Nakase H, Minami N, Yamada S, Matsuura M, Yazumi S, et al. Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: A meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2014;46(3):219–26.
16. Dignass A, Akbar A, Hart A, Subramanian S, Bommelaer G, Baumgart DC, et al. Safety and Efficacy of Granulocyte/Monocyte Apheresis in Steroid-Dependent Active Ulcerative Colitis with Insufficient Response or Intolerance to Immunosuppressants and/or Biologics [the ART Trial]: 12-week Interim Results. *J Crohns Colitis.* 2016;10(7):812–20.
17. Cabriada JL, Domènech E, Ibargoyen N, Hernández V, Clofent J, Ginard D, et al. Leukocytapheresis for steroid-dependent ulcerative colitis in clinical practice: Results of a nationwide Spanish registry. *J Gastroenterol.* 2012;47(4):359–65.
18. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):501–23.
19. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of non hospitalized ulcerative colitis: The Toronto consensus. *Gastroenterology.* 2015;148(5):1035–1058.e3.
20. Dignass A, Lindsay JO, 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 Crohn's Colitis.* 2012;6(10):991–1030.
21. Sakuraba A, Motoya S, Watanabe K, Nishishita M, Kanke K, Matsui T, et al. An open-label prospective randomized multicenter study shows very rapid remission of ulcerative colitis by intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as compared with routine weekly treatment. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(12):2990–5.
22. Fukunaga K, Yokoyama Y, Kamokozuru K, Nagase K, Nakamura S, Miwa H, et al. Adsorptive granulocyte/monocyte apheresis for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a prospective randomized, double blind, sham-controlled clinical trial. *Gut Liver.* 2012;6(4):427–33.
23. Gerçeker E, Yüceyar H, Kasap E, Demirci U, Ekti BC, Aydoğdu İ, et al. Treatment of inflammatory bowel disease by leukocytapheresis. *Transfus Apher Sci.* 2017;39(0):1158–64.