

PREDICTORES DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CORTICOIDEO EN LA COLITIS ULCEROSA

Eva Barreiro Alonso¹, Cristina Saro Gismera¹, Manuel Sánchez²

¹Sección de Aparato Digestivo, Hospital de Cabueñes, Gijón (Asturias)

²Farmacología, Departamento de Medicina de la Universidad de Oviedo (Asturias)

Introducción:

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica, de etiología multifactorial, que se caracteriza por un curso fluctuante y variado de recurrencias de inflamación mucosa diferente en cada paciente. Existen diversos protocolos terapéuticos, que incluyen los corticoides sistémicos ante brotes leves-moderados, si no hay respuesta al tratamiento de inducción de remisión con 5-ASA, y en brotes graves. Para la predicción de respuesta a corticoides, cuyo tratamiento conlleva reacciones adversas conocidas, se han propuesto índices con incierta utilidad clínica, como el índice de Ho (Tabla 1).

Tabla 1. Probabilidad de respuesta a corticoides (índice de Ho). Tomado de: Gomollon *et al.* *Gastroenterol Hepatol.* 2013, 36(8):e1-47.

Variable (día 3)	Puntuación
<i>Frecuencia media de las deposiciones</i>	
< 4	0
4- < 6	1
6- < 9	2
> 9	4
<i>Dilatación del colon</i>	4
<i>Hipoalbuminemia (albúmina < 30 g/l)</i>	1

Valoración del índice (probabilidad estimada de fallo con el tratamiento médico):
Puntuación índice. Probabilidad de no respuesta al tratamiento médico:
0-1 = 11%.
2-3 = 43%.
≥ 4 = 85%.

El presente estudio pretende establecer la prevalencia de respuesta a sucesivos tratamientos con corticoides en pacientes con CU e investigar si existen características clínicas diferenciables potencialmente útiles para predecir la respuesta a corticoides. Los resultados podrían ser de utilidad en las consultas clínicas de Aparato Digestivo generales o específicas de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, e incluso, en el ámbito de Atención Primaria, dado que también prescriben tratamiento corticoideo ante brotes de CU. Para ello, nos hemos planteado los siguientes objetivos.

Objetivos:

- Predecir la respuesta a corticoides en base a las características de los pacientes, combinado con índices y clasificaciones establecidas.
- Validar el valor predictor del índice de Ho, descrito para brotes graves, a la respuesta general a corticoides.

Metodología:

Estudio observacional retrospectivo en 136 pacientes diagnosticados de CU, con seguimiento hospitalario en el Hospital de Cabueñes (Gijón, Asturias), durante un período de 14 años, mediante la revisión de las características epidemiológicas, sociodemográficas y específicas de la evolución de la enfermedad en relación con el tipo de respuesta a corticoides.

Los pacientes fueron diagnosticados de acuerdo a los criterios clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos de Lennard-Jones (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Lennard-Jones. Tomado de: Gomollon *et al. Gastroenterol Hepatol.* 2013, 36(8):e1-47.

Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Rectorragia • Diarrea crónica (aunque en un 10% de los casos puede haber estreñimiento) • Dolor abdominal • Manifestaciones extraintestinales
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos • Cambios del calibre: estrechamiento de la luz (aumento del espacio recto-sacro), acortamiento del colon, pérdida de haustración
Criterios endoscópicos	<ul style="list-style-type: none"> • Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable • Exudado o ulceraciones • Hemorragia al roce o espontánea • Pseudopólipos y pólipos • Lesiones característicamente continuas y con afectación prácticamente constante de recto
Criterios anatomopatológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de la criptas, microabscesos, depleción de células caliciformes • Menores: infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfoide

La CU se clasifica siguiendo la Clasificación de Montreal (Tabla 3) y las modificaciones introducidas en la última Guía de Consenso de la *European Crohn and Colitis Organization* (ECCO), que recoge la edad de debut de la enfermedad (A1: menor de 16 años; A2: 17-40 años; A3: mayor de 40 años) y la presencia de colangitis esclerosante primaria (CEP).

Tabla 3. Clasificación de Montreal para la colitis ulcerosa. Hb: hemoglobina. Tomado de:

Extensión (E)

- E1) Proctitis ulcerosa: afección limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosigmoidea)
- E2) Colitis izquierda: afección limitada al colon izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico)
- E3) Colitis extensa (pancolitis): afección que se extiende más allá del ángulo esplénico

Gravedad (S)

- S0) Colitis en remisión (colitis silente): no hay síntomas de la enfermedad.
- S1) Colitis leve: 4 o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la VSG
- S2) Colitis moderada: criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afección sistémica leves (véase índice de Truelove-Witts, tablas 3 y 4)
- S3) Colitis grave: 6 o más deposiciones diarias con sangre, fiebre (> 37,5) o taquicardia (> 90 lat./min) o anemia (Hb < 10,5 g/dl) o aumento de la VSG (> 30 mm/h), a menudo con signos de afección («toxicidad») sistémica grave

Gomollon *et al. Gastroenterol Hepatol.* 2013, 36(8):e1-47.

El grado de actividad al diagnóstico es el registrado en las historias clínicas valorado mediante índices clínicos como el índice de Truelove-Witts y el de Mayo.

Se recogen todos los datos clínicos de frecuencia de deposiciones, radiológicos de dilatación del colon, y datos analíticos sanguíneos previos al inicio de dicho tratamiento, con niveles analíticos en cada una de las veces que se administran corticoides. La primera vez que un brote de CU se trata con corticoides, se le denomina Corticoide 0 (C0), y a las sucesivas

administraciones de corticoides a lo largo de la evolución de su enfermedad, se le denomina Corticoide 1 (C1), Corticoide 2 (C2), y así sucesivamente, hasta Corticoide 5 (C5). En el momento en el cual, el paciente presenta corticodependencia o corticorrefractariedad, se finaliza este registro.

Tras el análisis de todos los datos epidemiológicos, sociodemográficos y específicas de la evolución de la enfermedad (CU) se analizan en relación con el tipo de respuesta a corticoides.

Resultados:

La edad de debut de la CU muestra tres picos: a los 31, 47 y 69 años, sin diferencias entre sexos.

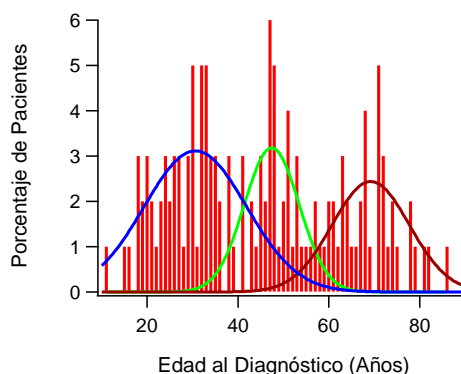


Figura 1. Distribución del porcentaje pacientes según la edad de diagnóstico de colitis ulcerosa.

El 20,59% de los pacientes nunca había sido tratado con corticoides, y se corresponden en su mayoría con A3 y/o E1 y/o S0-1, según la Clasificación de Montreal. Los tratados, en función de la respuesta, se dividieron en: sin respuesta (33,09%), con corticodependencia (24,26%) o corticorrefractariedad (8,82%), y con buena respuesta (46,32%).

La positividad de respuesta va disminuyendo linealmente tras cada nueva administración de corticoides, cuya ecuación es $Y = -13,53 * X + 92,38$, con el 98,9% de predicción de respuesta al tratamiento.

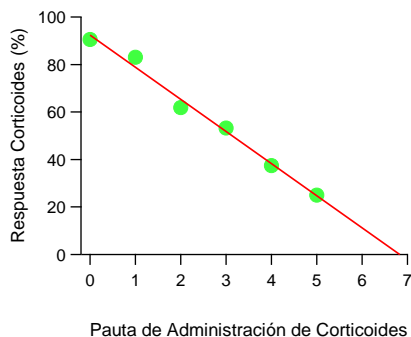


Figura 2. Porcentaje de respuesta a Corticoides tras las pautas de administraciones sucesivas de corticoides sistémicos en los pacientes con buena respuesta a Corticoides.

La escasez de índices para la CU aplicables en la práctica clínica para predecir su respuesta al tratamiento con corticoides y su evolución, promueve la búsqueda de la validación del conocido índice de Ho, descrito para la predicción de no respuesta al tratamiento con corticoides en los brotes graves, que se intenta extrapolar a todos los pacientes con CU.

Por tanto, el índice de Ho (Tabla 1) se aplica con los mismos criterios de puntuación establecidos, en cada administración de corticoides (C0, C1, C2, C3, C4 y C5), en los casos graves y se aplica también en todos los demás casos no graves.

El índice de Ho, propuesto en brotes graves de CU, solo se aproxima en el caso de baja puntuación (0-1 puntos) y en la primera administración de corticoides.

El análisis de regresión logística binaria establece un modelo predictor de respuesta a corticoides en base a la edad de diagnóstico de la CU, número de días transcurridos hasta el inicio del tratamiento corticoideo y valor de proteína C reactiva (PCR).

Conclusiones:

- La CU debuta a cualquier edad, aunque en nuestra población se observan tres picos: a los 31, 47 y 69 años, sin diferencias entre sexos.
- En pacientes que responden a corticoides se produce disminución predecible de respuesta en sucesivos tratamientos.
- El índice de Ho, en nuestro estudio, no se ajusta al índice descrito, tanto en los casos de CU grave como no graves.
- La edad de los pacientes al diagnóstico, la demora en el tratamiento corticoideo y la PCR, podría predecir la respuesta a corticosteroides.

Bibliografía

- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785-94.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012 Dec;6(10):965-90.
- Faubion WA, Jr., Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001 Aug;121(2):255-60.
- Gomollon F, Garcia-Lopez S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J. [Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct;36(8):e1-47.
- Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996 Jun;38(6):905-10.
- Ventham NT, Kalla R, Kennedy NA, Satsangi J, Arnott ID. Predicting outcomes in acute severe ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;9(4):405-15.