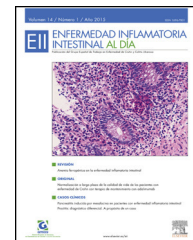




Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



LECTURA CRÍTICA

Más allá de la curación mucosa endoscópica en la colitis ulcerosa: la remisión histológica predice mejor la utilización de corticoides y la necesidad de hospitalización durante 6 años de seguimiento

Beyond endoscopic mucosal healing in UC: Histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up

Bryant RV, Burger DC, Delo J, Walsh AJ, Thomas S, von Herbay A, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: Histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. Gut. 2015; 1-7 (publicación electrónica: 18 May 2015). doi:10.1136/gutjnl-2015-309598.

En la última década estamos asistiendo a un cambio en los objetivos terapéuticos en la colitis ulcerosa (CU), evolucionando desde el mero control de los síntomas hasta objetivos más ambiciosos como la curación mucosa, la normalización de la calidad de vida relacionada con la salud, la prevención de la discapacidad y, en definitiva, la modificación de la historia natural de la enfermedad¹. Tres son los motores principales de este cambio: la constatación de que el control de los síntomas no modifica la historia natural de la enfermedad², la evolución de las necesidades y exigencias de los pacientes³ y la aparición de tratamientos más potentes y más eficaces⁴.

Debido a que la ausencia de síntomas no se correlaciona bien con la actividad inflamatoria⁵, la remisión endoscópica y la normalización de los marcadores biológicos de inflamación se han erigido como medidas más objetivas de remisión de la CU⁶. De hecho, la curación mucosa ha demostrado mejorar el curso clínico de la enfermedad, con menos brotes, menos hospitalizaciones y menores tasas de colectomía en aquellos pacientes en los que se consigue⁷.

Sin embargo, aun consiguiendo la curación mucosa, entre un 6-40% de los pacientes va a continuar presentando actividad histológica⁸. Incluso, en algunos estudios observacionales se mostraba que aquellos pacientes en los que se conseguía la remisión histológica el curso clínico era mejor, aunque en la mayoría de los estudios el seguimiento era a 12 meses⁸. El mayor problema de la remisión histológica es que existen un gran número de índices histológicos distintos pero ninguno de ellos está validado⁹; además, tampoco hay un acuerdo en la definición de remisión histológica⁸.

El estudio que analizaremos a continuación es el primero que evalúa de forma prospectiva y a largo plazo (con una mediana de seguimiento de 6 años) la capacidad de la remisión histológica para predecir el curso clínico de la enfermedad, comparándolo con la capacidad predictiva de la remisión endoscópica. Los autores evalúan la utilización de corticoides, las hospitalizaciones debidas a brotes graves de CU y las necesidades de colectomía en una cohorte de 91 pacientes con CU con distintos grados de actividad clínica, endoscópica e histológica, comparando además la concordancia entre los 3 índices. Mediante los métodos Critical Appraisal Skill Program España (CASPe; www.redcaspe.org) de evaluación crítica de la literatura, analizaremos críticamente la importancia y validez de estos resultados, así como su reproducibilidad.

¿El estudio se centra en un tema claramente definido?

Sí. Los autores diseñaron el estudio para comparar la capacidad de predecir la evolución clínica de la CU de la remisión histológica frente a la remisión endoscópica; esta evolución clínica se valoró mediante objetivos concretos y previamente definidos: la utilización de corticoides, los ingresos por un brote agudo grave y la necesidad de colectomía.

¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?

No lo podemos saber con seguridad. Se trata de pacientes ambulatorios que acudieron a la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal de un único centro terciario, el Hospital John Radcliffe de Oxford, que fueron reclutados de forma prospectiva. Se incluyeron pacientes que habían sido

reclutados previamente para otro estudio en el que se comparaban distintos índices clínicos y endoscópicos entre sí¹⁰. En la metodología de dicho estudio los autores comentan que se incluyeron pacientes «con distintos grados de extensión y actividad» sin especificar cuántos pacientes (y de qué características) rechazaron participar en el estudio y si había diferencias significativas con los pacientes que finalmente aceptaron participar. La mediana de edad de los pacientes de la cohorte fue de 50 años (intervalo intercuartílico 36-63) y la duración mediana de la enfermedad era de 9 años (intervalo intercuartílico 3-17), por lo que podemos sospechar que no fueron incluidos muchos pacientes de diagnóstico reciente. Es posible, además, que al tratarse de un hospital terciario hubiera un predominio de los pacientes más graves. Aunque el haber incluido una cohorte de base poblacional hubiera sido más representativo de la población de pacientes con CU, en la tabla I del estudio se observa que tanto el porcentaje de pacientes con proctitis/colitis izquierda/colitis extensa (30, 49 y 21% respectivamente) como el porcentaje de pacientes en remisión clínica/actividad leve/actividad moderada/actividad severa (41, 26, 27, y 6% respectivamente) como el porcentaje de pacientes en tratamiento con inmunosupresores/biológicos (34 y 3% respectivamente) coinciden con los publicados en series poblacionales^{11,12}.

¿El resultado se midió de forma precisa para minimizar posibles sesgos?

No podemos saberlo con seguridad. Aunque las variables de resultado son objetivas (utilización de corticoides, hospitalización debida a brote grave de CU y colectomía), el método para evaluarlas fue la revisión de las historias clínicas y los autores no especifican si hubo pérdidas en el seguimiento de algún paciente que, por ejemplo, hubiera podido cambiar de residencia y haber precisado tratamiento con corticoides, ingreso o colectomía en otro centro. La utilización de corticoides como medida indirecta de la actividad de la enfermedad es limitada, ya que no contabiliza aquellos brotes que solo precisaron para su control el incremento en la dosis de mesalazina oral o tópica. Los autores utilizan un protocolo de tratamiento idéntico en todos los pacientes que consiste en el incremento de la dosis de mesalazina ante un brote moderado y añadir corticoides si no había respuesta tras 15 días. Esta protocolización evita el sesgo de utilización de diferentes pautas terapéuticas por parte de distintos médicos. El ingreso por brote grave también estaba protocolizado, siguiendo la definición de brote grave del índice de Truelove y Witts, así como las indicaciones de colectomía (CU grave refractaria, megacolon tóxico y cáncer colorrectal). Por otro lado, en el estudio no se evalúan otras variables que pueden tener un mayor interés clínico en la práctica habitual que la utilización de corticoides, como es la necesidad de utilizar inmunosupresores o biológicos o la ya comentada evaluación de todos los brotes de la enfermedad.

Respecto a las variables basales, los autores utilizaron variables objetivas mediante índices ya existentes, el Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI, o índice de Walmsley) para la actividad clínica, el índice de Baron para la actividad endoscópica y el índice de Truelove y Richards para la actividad histológica. Aunque el primer índice si está

validado, ninguno de los otros 2 lo está, si bien es cierto que otros índices más utilizados como el índice endoscópico de Mayo y el índice histológico de Geboes tampoco lo están. También es discutible que las endoscopias realizadas fueran solo rectosigmoidoscopias o colonoscopias izquierdas. Si bien es cierto que, en general, la actividad endoscópica e histológica es mayor cuanto más distal; hasta en un 25% de los pacientes la actividad máxima aparece en el colon descendente o colon transverso, especialmente en los pacientes en tratamiento tópico (Kato M 2015)¹³.

La actividad endoscópica e histológica fue evaluada antes de conocer los resultados clínicos y los evaluadores eran ciegos respecto a la actividad clínica de la enfermedad en ese momento. Sin embargo, los autores no especifican si los pacientes y los médicos responsables de la toma de decisiones clínicas lo eran, por lo que no puede descartarse que esto haya influido en los resultados, por ejemplo, con una mayor predisposición a la utilización de corticoides u hospitalización en aquellos pacientes que tenían una mayor actividad endoscópica.

¿Han tenido los autores en cuenta el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?

-No. En el análisis univariante se incluyeron la edad, el tiempo de evolución y el tratamiento de base para el análisis; ninguno de ellos mostró significación estadística. Sin embargo, otros factores que pueden influir en el curso de una CU como el tabaquismo, la apendicectomía o los tratamientos posteriormente utilizados no fueron incluidos. (aunque quizá esto se debería haber incluido como variable de resultado/objetivo).

También hubiera sido deseable la realización de subanálisis con los pacientes con una puntuación endoscópica de Baron=0 (los autores definen remisión endoscópica como Baron ≤ 1 sin presencia de friabilidad) o con aquellos con proctitis (solo analizan enfermedad extensa vs. enfermedad no extensa), aunque probablemente el número de pacientes en estas categorías sea insuficiente para realizar este análisis.

¿El seguimiento de los sujetos fue suficientemente largo y completo?

Sí. Todos los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 6 años con intervalo intercuartílico estrecho (54-75 m) lo que parece bastante tiempo para que aparezcan suficientes eventos de resultado (tratamiento con corticoides, hospitalizaciones y colectomías) ya que en estudios poblacionales la mayor parte de las colectomías se producían en los primeros 6 años de la enfermedad¹¹. De hecho, un 66% de los pacientes de la cohorte requieren tratamiento esteroideo y un 22% ingreso, cifras semejantes a las que aparecen en cohortes poblacionales¹⁴. Sin embargo, solo 11 pacientes (12%) fueron colectomizados lo que impide que hayan podido extraerse conclusiones definitivas sobre este resultado; un mayor tamaño muestral y no tanto un mayor seguimiento habría podido resolver este problema.

Los pacientes fueron reclutados entre noviembre de 2007 y marzo de 2008, un periodo corto que impide que haya habido modificaciones importantes en el manejo de los pacientes incluidos al principio y al final del reclutamiento. Sin embargo, como hemos comentado antes, los autores no explican si el seguimiento de todos los pacientes fue completo o si hubo muchas pérdidas de pacientes durante el seguimiento.

¿Cuáles son los resultados de este estudio y cuál es la precisión de los mismos?

En el estudio se reportan tanto los resultados netos como los porcentajes de pacientes de cada grupo (remisión clínica, remisión endoscópica y remisión histológica) que alcanzan cada uno de los resultados. Los pacientes en remisión histológica en la evaluación basal presentaban una reducción estadísticamente significativa ($p = 0,02$ en ambos casos) del riesgo de utilización de corticoides del 58% (HR: 0,42; IC95%: 0,2-0,9) y de la necesidad de ingreso del 79% (HR: 0,21; IC95%: 0,1-0,7). En cambio, los pacientes que estaban en remisión endoscópica en la evaluación inicial no demuestran esa disminución significativa del riesgo (HR: 0,86; IC95%: 0,5-1,7 para el tratamiento con corticoides y HR: 0,83; IC95%: 0,3-2,5 para la hospitalización). Sin embargo, debido a esos intervalos de confianza tan amplios no es posible saber con seguridad y con precisión la magnitud de este efecto, que podría ir desde una reducción de solo el 10% a una reducción del 80% en el caso de la utilización de corticoides, por ejemplo. Para conocer con más exactitud la magnitud del efecto el estudio hubiera requerido un mayor tamaño muestral.

Respecto a la necesidad de colectomía, en el estudio aparece una tendencia a la reducción del riesgo en los pacientes en remisión histológica (HR: 0,36; IC95%: 0,1-1,8), que no alcanza significación estadística ($p = 0,22$), probablemente debido al tamaño muestral insuficiente (error estadístico tipo II), como hemos comentado antes.

¿Te parecen creíbles los resultados?

-Sí. Aunque hemos comentado algunas deficiencias en el diseño del estudio, no parece haber sesgos importantes y muchos de los factores de confusión parecen haber sido tenidos en cuenta. Además, los resultados son estadísticamente significativos, con lo que la posibilidad de que sean debidos al azar se limitan al 5%. Además, los resultados son coherentes, ya que todas las variables analizadas muestran resultados en la misma dirección y la hipótesis demostrada en el estudio tiene verosimilitud biológica, ya que parece razonable que aquellos pacientes en los que ni siquiera se observa inflamación a nivel microscópico presenten mejor evolución que aquellos que sí la tienen. La realización de un subanálisis que hubiera tenido en cuenta los distintos grados de inflamación histológica (leve vs. moderada vs. grave) hubiera sido interesante para comprobar un posible efecto dosis-respuesta.

¿Los resultados del estudio coinciden con otra evidencia disponible?

Sí. En estudios previos observacionales y con seguimiento a más corto plazo también se demuestra que aquellos pacientes que están en remisión histológica obtienen mejores resultados clínicos (menor recurrencia clínica y menor necesidad de colectomía) que aquellos en los que persiste actividad histológica a pesar de estar en remisión endoscópica⁸. La concordancia entre remisión histológica y endoscópica (75%) es también semejante a la encontrada en esos estudios.

Sin embargo en este estudio no se demuestra el efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad que sí han demostrado muchos otros estudios, en forma de reducción en la necesidad de corticoides, ingresos y colectomías⁷. La utilización de un índice con gran variabilidad interindividual como el índice de Baron y la definición de remisión endoscópica (Baron 0 o 1 en lugar de solo Baron 0) han podido influir en la falta de significación estadística de la remisión endoscópica.

¿Se pueden aplicar los resultados en nuestro medio?

Sí. Las características de los pacientes incluidos en la cohorte del estudio son semejantes a las que podemos encontrarnos en cualquiera de nuestros hospitales y también a los de estudios poblacionales como hemos comentado previamente. Los protocolos de manejo de los pacientes (incluyendo el momento de utilización de corticoides, los criterios de ingreso por un brote grave y las indicaciones de colectomía) también coinciden con los recomendados por las guías clínicas y son los utilizados habitualmente en la práctica clínica.

¿Va a cambiar esto mi decisión clínica?

Sí. Aunque hacen falta más estudios que incluyan un mayor número de pacientes y, sobre todo, una estandarización y validación de los índices histológicos, de la definición de remisión histológica y del número de biopsias a tomar y la localización de las mismas, cada vez existe mayor evidencia que apoya la utilización de la histología en la práctica clínica diaria como un factor predictivo del curso de la enfermedad, especialmente en aquellos pacientes que ya están en remisión endoscópica o que presentan actividad endoscópica leve. Sin embargo, todavía no existe suficiente evidencia científica que demuestre la necesidad de intensificar o cambiar el tratamiento para conseguir la remisión histológica como objetivo terapéutico a toda costa, aunque parece que el alcanzar la remisión completa (remisión endoscópica y remisión histológica) podría ser la situación ideal. En cualquier caso, el conocimiento de la actividad histológica de los pacientes con CU puede servirnos como un factor más a considerar en el manejo de nuestros pacientes, por ejemplo, no suspendiendo el tratamiento inmunosupresor o biológico en aquellos pacientes en los que no se haya alcanzado la remisión completa.

Bibliografía

1. Hindryckx P, Baert F, Hart A, Magro F, Armuzzi A, Peyrin-Biroulet L, et al. Clinical trials in ulcerative colitis: A historical perspective. *J Crohn's Colitis*. 2015;9:580–8.
2. Monstad I, Hovde O, Solberg IC, A Moum B. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: Results from population-based and observational studies. *Ann Gastroenterol*. 2014;27:95–104.
3. Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *J Crohn's Colitis [Internet]*. 2007;1:10–20.
4. Seo GS. Biological therapy for ulcerative colitis: An update. *World J Gastroenterol*. 2014;20:13234.
5. Rosenberg L, Lawlor GO, Zenlea T, Goldsmith JD, Gifford A, Falchuk KR, et al. Predictors of endoscopic inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:779–84.
6. Levesque BG, Sandborn WJ, Ruel J, Feagan BG, Sands BE, Colombel JF. Converging goals of treatment of inflammatory bowel disease from clinical trials and practice. *Gastroenterology*. 2015;148, 37-51.e1.
7. Walsh A, Palmer R, Travis S. Mucosal healing as a target of therapy for colonic inflammatory bowel disease and methods to score disease activity. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2014;24:367–78.
8. Bryant RV, Winer SSPLT, Riddell RH. Systematic review: Histological remission in inflammatory bowel disease. Is "complete" remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Crohn's Colitis*. 2014;8:1582–97.
9. Mosli MH, Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Behling C, Kaplan K, et al. Histologic evaluation of ulcerative colitis: A systematic review of disease activity indices. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:564–75.
10. Walsh AJ, Ghosh A, Brain AO, Buchel O, Burger D, Thomas S, et al. Comparing disease activity indices in ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis*. 2014;8:318–25.
11. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: Results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2015;44:431–40.
12. Jeuring SFG, Bours PHA, Zeegers MP, Ambergen TW, van den Heuvel TRA, Romberg-Camps MJL, et al. Disease outcome of ulcerative colitis in an era of changing treatment strategies: Results from the Dutch Population-Based IBD Cohort. *J Crohn's Colitis*. 2015, jjv129.
13. Suzuki Y, Uchiyama K, Kato M, Matsuo K, Nakagawa T, Kishikawa H, et al. Potential utility of a new ulcerative colitis segmental endoscopic index combining disease severity and the extent of inflammation. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:401–6.
14. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, Heap G, Cummings F, Warren BF, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohn's Colitis*. 2010;4:431–7.

D. Carpio

Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Instituto de Investigación Biomédica Galicia Sur (IBI), Pontevedra, España
 Correo electrónico: dcarlop1@yahoo.es