

¿Qué es la corticorresistencia? ¿Qué es la corticodependencia?

Isabel Vera Mendoza

Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

Los corticoides son unos fármacos efectivos para controlar los brotes en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sin embargo, la utilización de estos fármacos lleva implícita una serie de problemas derivados de los efectos secundarios, que en ocasiones son limitantes. Además, por un lado, se puede dar la necesidad de utilizarlos de manera prácticamente continuada en el tiempo para mantener la respuesta lograda y, por el otro, tras su utilización, es posible que no se obtenga la respuesta o que ésta sea incompleta. Es lo que se ha llamado *corticodependencia* y *corticorrefractariedad*, respectivamente.

En un seguimiento prospectivo de 2 cohortes de pacientes durante un año, tras un primer ciclo de corticoides, se obtiene que la respuesta se divide en remisión completa o desaparición del brote, en el 45 y el 58% de los pacientes, respuesta parcial o mejoría del brote en el 26 y el 32% de los pacientes, y falta de respuesta en el 16 y el 20%, en ambas cohortes. Entre los respondedores primarios, la respuesta fue prolongada en el 32 y el 44% de los casos; apareció corticodependencia en el 28 y el 36%, y resistencia a los corticoides en el 20 y el 29%, respectivamente^{1,2}. En otras series las tasas de respuesta y resistencia han sido similares³⁻⁷.

El curso evolutivo en la población pediátrica tras utilizar un primer ciclo de corticoides es superponible al de los adultos, con tasas de remisión completa del 62%, respuesta parcial del 27% y ausencia de respuesta del 12%. La prolongación de la respuesta al año en esta población pediátrica es del 42%, mientras que el desarrollo de corticodependencia y corticorresistencia aparece en el 31 y el 27%, respectivamente⁸.

Globalmente, la respuesta inicial a los corticoides es relativamente elevada; sin embargo, aproximadamente un tercio de los pacientes tratados desarrollará dependencia y otro tercio no responderá a ellos.

DEFINICIÓN DE CORTICODEPENDENCIA

No hay una definición unánime y precisa acerca de lo que se entiende por *corticodependencia*, por lo que es necesario consensuar los criterios a tener en cuenta para definir este concepto.

En la reunión de consenso de la European Crohn's & Colitis Organization, se aceptó como corticodependencia la imposibilidad de reducir la prednisona u otro corticoide equivalente por debajo de 10 mg/día, o la budesonida por debajo de 3 mg/día, después de los 3 meses del inicio del tratamiento, así como la aparición de recaídas en los 3 meses del inicio de los corticoides⁹. Por otro lado, hay otras definiciones menos precisas, pero no por ello menos reconocidas, como son la aparición de al menos 2 brotes con necesidad de esteroides en 6 meses, o la imposibilidad de retirar los esteroides tras 2 intentos consecutivos.

DEFINICIÓN DE CORTICORRESISTENCIA

La *respuesta* a los corticoides tampoco está perfectamente definida y es necesario conocer qué entendemos por respuesta para poder etiquetar la resistencia o la refractariedad. En general, se acepta como respuesta a la mejoría clínica y analítica obtenida tras un tratamiento con dosis altas de corticoides, comprendidas entre 40 y 60 mg de prednisona o equivalente, dentro de un período de 30 días en los casos en que el brote no sea grave. Sin embargo, cuando el brote es grave, se considera respuesta a la mejoría clínica obtenida después de utilizar dosis altas de corticoides, generalmente 1 mg/kg/día de metilprednisona o corticoide equivalente por vía intravenosa, durante un período de 7-10 días^{1,2}. Últimamente, se considera que 5 días es un período suficiente para comprobar la respuesta al tratamiento intravenoso durante un brote grave¹⁰. La cuantificación de la respuesta se realiza mediante la aplicación de los índices de actividad, que generalmente incluyen parámetros clínicos y analíticos, y en algunos también endoscópicos¹¹⁻¹³.

La *corticorresistencia* es la ausencia de respuesta a los corticoides, con los criterios de respuesta utilizados en el párrafo anterior, aunque también se considera ausencia de respuesta

Correspondencia: I. Vera Mendoza.
Servicio de Gastroenterología y Hepatología.
Hospital Universitario Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.
Correo electrónico: isabel.vera@supportfactory.net

a la persistencia de la actividad después de utilizar prednisona o un equivalente a la dosis de al menos 0,75 mg/kg/día durante 4 semanas en los brotes que no sean graves².

La resistencia a los esteroides no parece tener una relación directa con la intensidad del brote¹⁴.

A la hora de considerar estos términos se han de tener en cuenta una serie de factores, como la gravedad del brote a tratar, el peso del paciente, la dosis, la vía de administración y el tiempo durante el cual se han utilizado. Aun con todos estos datos, hay problemas en las definiciones debidos a la variabilidad en las dosis consideradas de unos grupos a otros, así como en los tiempos de mantenimiento del tratamiento, e incluso en las pautas diferentes de reducción del fármaco, por lo que las definiciones no son totalmente homogéneas.

MECANISMO DE ACTUACIÓN DE LOS CORTICOIDES

Es necesario conocer el mecanismo de actuación de los corticoides para entender las posibles causas de fracaso o dependencia de éstos, e incluso la aparición de toxicidad. El principal efecto antiinflamatorio de estos fármacos se basa en la inhibición de la transcripción genética de numerosos genes que codifican para determinadas proteínas proinflamatorias, como:

- Interleucina (IL) 1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, IL-13.
- Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).
- Factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF).
- Quimiocinas, como IL-8, y proteínas quimiotácticas de los monocitos.
- Moléculas de adhesión, como la e-selectina.
- Enzimas reguladoras de la síntesis de mediadores (óxido nítrico sintetasa inducible, ciclooxigenasa A, fosfolipasa A2).

Por otro lado, son unos inhibidores potentes de la activación de los linfocitos T, implicados directamente en la respuesta inflamatoria de la EII.

Los corticoides se absorben con facilidad, dada su liposolubilidad, y circulan en la sangre unidos en su mayor parte a proteínas. Sin embargo, es la fracción libre la que penetra en el interior de la célula para ejercer su acción farmacológica.

En el interior celular siempre actúan a través de su unión al receptor intracitoplasmático específico de los glucocorticoides (RG). Este receptor tiene 2 isoformas: la RG α y la RG β . La isoforma RG α es la activa, mientras que la RG β no tiene capacidad para unirse a los corticoides. El receptor del corticoide (RG) se compone de 3 dominios. Por un lado, el dominio aminoterminal (NH2) contiene la región AF-1, que se ha relacionado con la actividad transcripcional y la unión con las proteínas coactivadoras y los factores transcripcionales. Por otro lado, el extremo carboxiterminal (COOH) contiene la región AF-2, que es la encargada de la unión a la hormona o corticoide, aunque también parece que puede interaccionar con los coactivadores de la transcripción genética. El tercer dominio es el central, a través de cual se une al ácido desoxirribonucleico (ADN).

El receptor inactivo está unido en el citoplasma a través del extremo C terminal a 2 subunidades de proteínas activadas por calor o hsp90, a la inmunofilina p59 y a la p23¹⁵ (fig. 1).

Cuando el RG se une al corticoide (GC) se libera de sus interacciones con las hsp90 e induce un cambio en la conformación del receptor (RG α), que lo activa y posteriormente se transloca al núcleo. En el núcleo se unirá al ADN en forma de dímero (RG-GC, RG-GC) a través del dominio central del receptor, concretamente a una secuencia específica conocida como elemento de respuesta a los corticoides (ERG). Esto dará lugar a la inducción o la represión de la transcripción genética, fenómeno que se conoce como transactivación o transrepresión, respectivamente (fig. 2).

La isoforma beta (RG β) no tiene funciones de transactivación ni de transrepresión, aunque puede unirse a las moléculas aisladas de la isoforma alfa unida al corticoide (RG α -GC), de tal manera que este complejo impediría su unión al ADN.

El complejo GC-RG también es capaz de actuar mediante la regulación de genes indirectamente a través de la síntesis de proteínas antiinflamatorias, es decir, con la inhibición del factor nuclear de transcripción proinflamatorio NF- κ B, o también a la proteína activadora AP-1, o incluso con la reducción de la estabilidad de las enzimas relacionadas con la expresión genética y la proliferación celular que tiene lugar en el proceso inflamatorio, como las MAPK (*mitogen-activated protein kinases*). También participa en la selección y en la actividad de las enzimas histona acetiltransferasa (HAT).

Cuando el dímero del receptor del corticoide pasa al núcleo y se une al ADN a través del elemento de respuesta del corticoide, se producen 2 mecanismos de actuación. Por un lado, inducirían la síntesis de moléculas antiinflamatorias, como IL-4, IL-10, IL-13, I κ B y factor de crecimiento transformador beta, a través de los mecanismos de transactivación. Por otro lado, la molécula aislada del RG-GC se uniría a proteínas coactivadoras, como AP1 y NF- κ B, produciendo una inhibición directa de la expresión genética de moléculas proinflamatorias, como IL-1 β , IL-2, TNF α , lo que correspondería al llamado mecanismo de transrepresión. También se puede unir al transductor de señal y activador de la transcripción (STAT5), e inducir la expresión genética de moléculas, como IL-2R¹⁶ (fig. 3).

Teorías sobre posibles mecanismos de resistencia a los corticoides

El mecanismo molecular exacto del desarrollo de la resistencia o refractariedad a los corticoides no está claramente definido; sin embargo, se barajan varias teorías.

Inicialmente, en el caso de sospecha de resistencia a los corticoides, debe descartarse la forma familiar primaria, que se caracteriza por iniciar con valores elevados de cortisol plasmático, en ausencia de signos y síntomas del síndrome de Cushing¹⁷. Al parecer, en esta enfermedad congénita hay una reducción del número de RG, una dis-

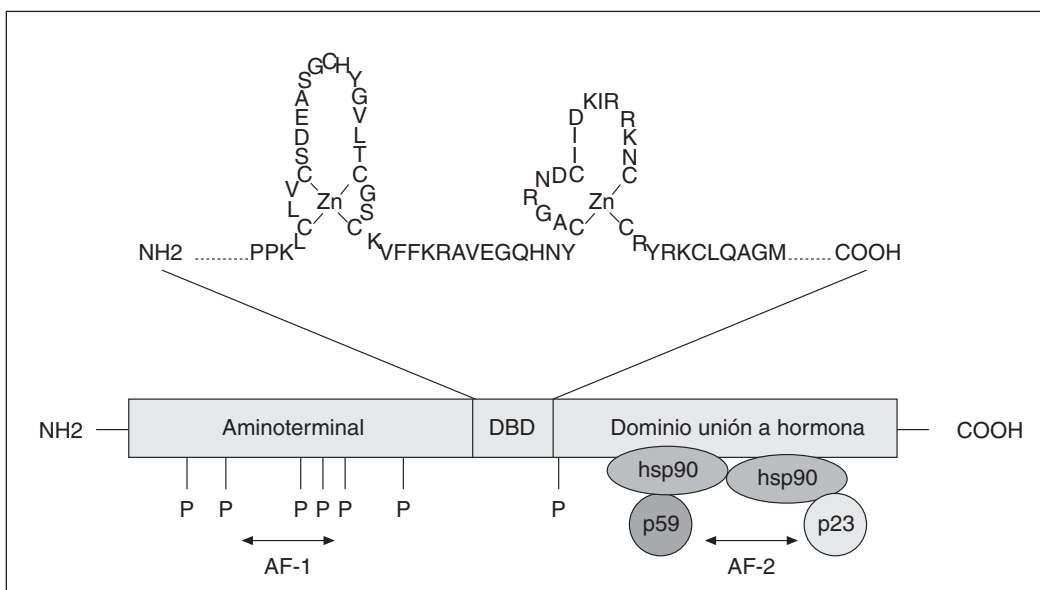


Fig. 1. Receptor del glucocorticoide (RG), con los 3 dominios. Dominio aminoterminal con la actividad transcripcional y unión con las proteínas coactivadoras y los factores transcripcionales. Dominio carboxiterminal (COOH) de unión a la hormona o corticoide. El tercer dominio es el central, mediante el cual se une al ácido desoxirribonucleico (ADN). El receptor inactivo está unido en el citoplasma mediante el extremo COOH a 2 subunidades de proteínas activadas por calor o hsp90, a la inmunofilina p59 y a la p23.

minución de la afinidad entre el receptor y los corticoides, así como una reducción de la unión del complejo corticoide-receptor con el elemento de respuesta a los corticoides, situado en el núcleo (RG-GC-ERG).

En la EII, la resistencia a los corticoides no parece ser permanente, ya que hay pacientes que en un momento dado de su curso evolutivo presentan una falta de respuesta a los corticoides, mientras que posteriormente pue-

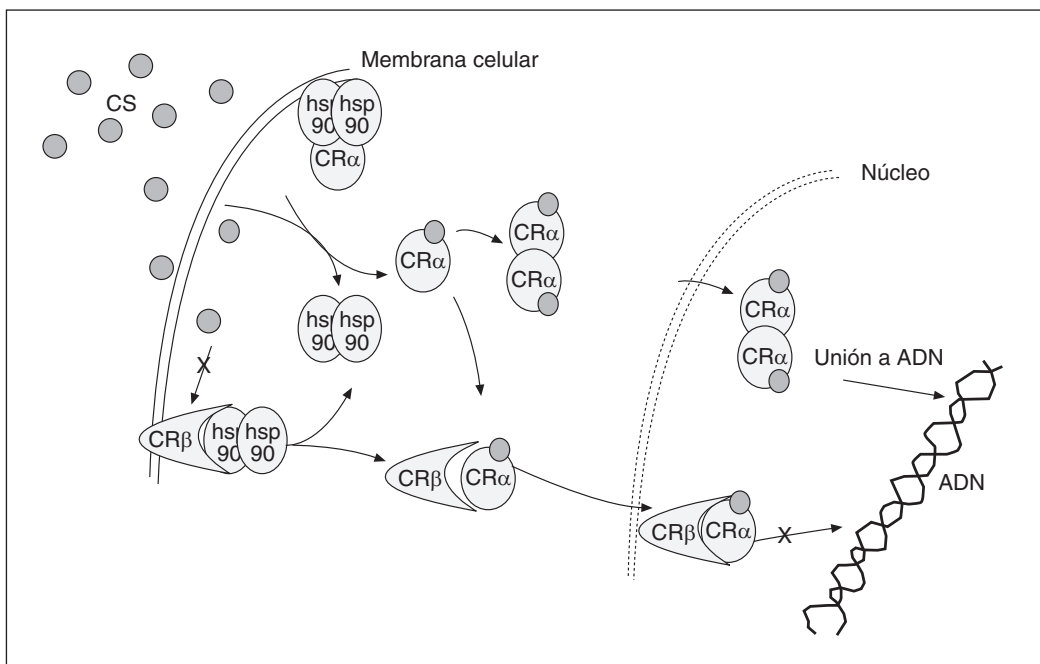


Fig. 2. Mecanismo de acción de los corticoides (CS): el CS se une al receptor del glucocorticoide α (CRα), una vez liberadas las moléculas hsp90 y en forma de dímero pasa al núcleo donde se une al ácido desoxirribonucleico (ADN) a través del elemento de respuesta a los glucocorticoides (ERG). La isoforma β del receptor (CRβ) puede unirse a una molécula aislada de CRα-CS, pasar al núcleo e inhibir la unión de este complejo al ADN.

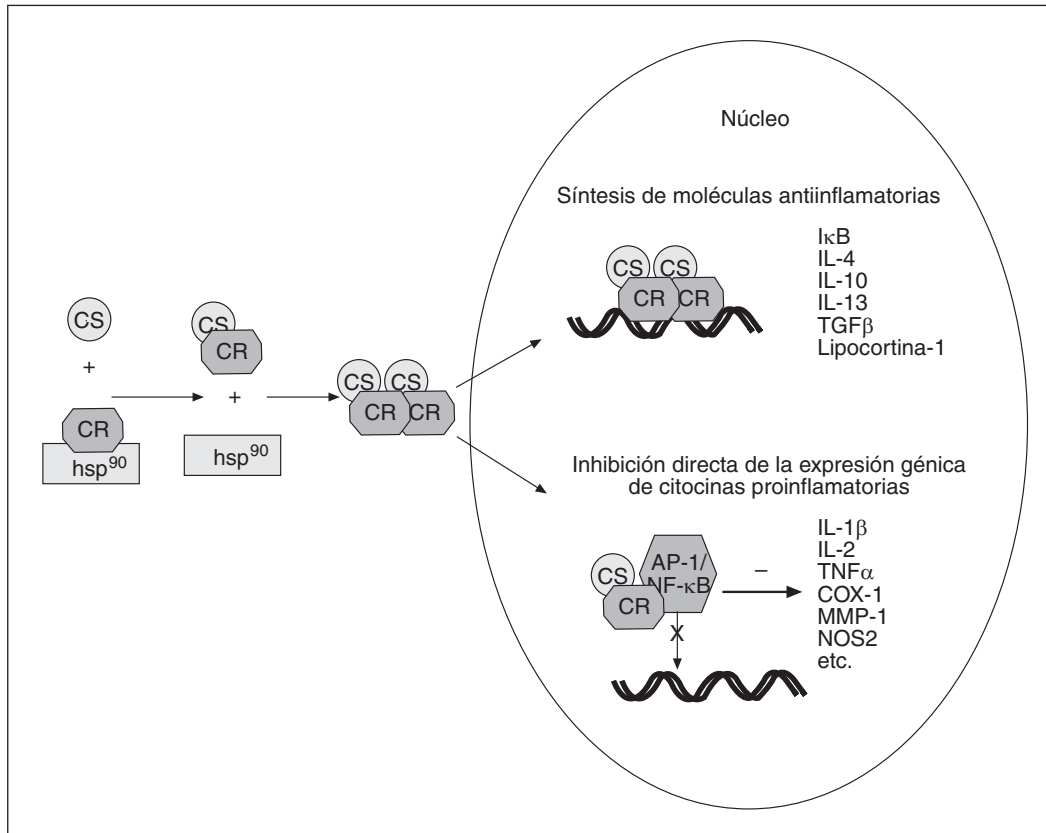


Fig. 3. Mecanismos de transactivación y transrepresión del complejo corticoide-receptor (CS-RC) en el ámbito nuclear. El CS-RC induce la síntesis de moléculas antiinflamatorias, como interleucina (IL) 4, IL-10, IL-13, IkB y el factor de crecimiento transformador beta (TGFβ), a través de los mecanismos de transactivación. La molécula aislada del RG-GC se une a proteínas coactivadoras, como AP-1 (proteína activadora 1) y NF-κB (factor de transcripción proinflamatorio nuclear kappa β), y produce una inhibición directa de la expresión génica de moléculas proinflamatorias, como la IL-1β, IL-2, el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), mediante el mecanismo de transrepresión. COX-1: ciclooxigenasa 1; MMP-1: matriz collagenasa intersticial; NOS2: óxido nítrico sintetasa 2; RG-GC: receptor de glucocorticoide unido al glucocorticoide; indica que se han unido físicamente (RG y GC, respectivamente).

den tener respuesta a ellos, lo que hace pensar que en este mecanismo deben participar no sólo factores genéticos, sino también adquiridos.

Idealmente, la farmacogenética quiere estudiar la posible correlación entre las diferentes respuestas a los fármacos, con la toxicidad y la variabilidad genética, con el objeto de disminuir la toxicidad farmacológica y obtener la mayor respuesta terapéutica posible¹⁸. Para ello, es necesario conocer los principales e hipotéticos mecanismos de refractariedad a los corticoides.

Se han barajado numerosas teorías que podrían explicar los factores implicados en la refractariedad a los corticoides. Inicialmente, se consideró una alteración posible de la absorción y el metabolismo de los esteroides, pero esta teoría se abandonó por no tener fundamentos claros.

Alteración en el receptor de los glucocorticoides

Se ha planteado la aparición de una alteración en los receptores de los corticoides (RC). Concretamente, podría haber diferencias en el número de isoformas del receptor.

Así, se ha detectado un incremento de las isoformas GRβ¹⁹, que son las inactivas, en el 83% de los pacientes con colitis ulcerosa corticorresistente, frente al 9% de los pacientes con colitis ulcerosa sensibles a los esteroides²⁰. Sin embargo, se especula que esto podría ser, más que la causa de la resistencia, un factor predictor de ésta. También hay la posibilidad de una nueva isoforma gamma (RCγ) como causa de la resistencia, mediante la reducción de la actividad transcripcional de la isoforma activa, es decir, GRα¹⁴.

Reducción de la afinidad del receptor por el ADN

Algunos datos sobre la corticorrefractariedad en la EII se extrapolan de otras enfermedades. De este modo, en pacientes asmáticos corticorrefractarios, se ha descrito una reducción de la afinidad del receptor de los corticoides por el ligando en el ámbito nuclear comparado con los pacientes sensibles y con los controles, lo cual hace pensar que éste puede ser uno de los mecanismos causantes de la refractariedad²¹.

Alteración de la expresión de factores transcripcionales y de citocinas

Por otro lado, se especula con una alteración de la expresión de los factores de transcripción y/o de las citocinas, especialmente de la IL-4 y la IL-2, que serían las encargadas de reducir la translocación nuclear del receptor. Concretamente, el tratamiento con IL-2 produce corticorresistencia en ratones HT-2²².

También parece que la resistencia a los corticoides se podría justificar por un incremento de la activación de MAP-cinasa, que participan en la fosforilación del RG y, por tanto, en su viabilidad¹⁴.

El NF-κB induce la síntesis de citocinas proinflamatorias. La distribución de NF-κB dentro de las células es variable y se ha relacionado con la corticorresistencia. Hay una activación mayor de NF-κB en las células epiteliales en los corticorresistentes, frente a una mayor activación de NF-κB en los monocitos de la lámina propia en los sensibles a los esteroides²².

Factores genéticos

También parece que los factores genéticos podrían estar implicados en los mecanismos etiopatogénicos de la respuesta a los corticoides y, por tanto, en la corticorre-fractariedad.

En este sentido, el gen *MDR1* (*multidrug resistant gene 1*) codifica para síntesis de la bomba de paso de los fármacos, como la P-glucoproteína 170, que se expresa en la superficie de los linfocitos y en las células epiteliales del intestino. En la sobreexpresión de este gen habría una concentración menor de corticoide en el citoplasma, ya que tendría un flujo mayor de salida al exterior y esto podría explicar el mecanismo; de hecho, se ha encontrado esta sobreexpresión en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa refractarias²³. Sin embargo, se especula que esto podría ser secundario a la utilización de dosis elevadas de corticoides²⁴.

Teorías sobre posibles mecanismos de corticodependencia

Se han propuesto numerosas teorías acerca del mecanismo de la corticorresistencia en las enfermedades inflamatorias crónicas, como el asma, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y la EII. En este último caso, muchas de las teorías se han extrapolado de las otras enfermedades, ya que comparten cierta similitud en los mecanismos inflamatorios. En cambio, la corticodependencia no se ha estudiado de un modo tan extenso, por lo que los datos publicados en la bibliografía son sumamente escasos.

Parece que los pacientes con corticodependencia tienen, de manera similar a los corticorre-fractarios, un incremento de la expresión de NF-κB activado en la mucosa intestinal, en comparación con los pacientes respondedores²⁵, lo que llevaría a especular que podría tratarse de una forma menor de corticorre-fractariedad, pero no está avalado por estudios que puedan confirmarlo.

Declaración de conflicto de intereses

La autora ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994;35:360-2.
2. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet*. 1974;303:1067-70.
3. Lindgren S, Flood L, Kilander A, Lofberg R, Persson T, Sjo-dahl R. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10:831-5.
4. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38:905-10.
5. Chakravarty B. Predictors and the rate of medical treatment failure in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:852-5.
6. Truelove S, Willoughby C, Lee E, Kettlewell MG. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet*. 1978;2:1086-8.
7. Truelove S, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis. *BMJ*. 1995; ii:1041-8.
8. Tung J, Loftus EV Jr, Freese DK, El-Youssef M, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, et al. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:1093-100.
9. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55 Suppl I:i1-i15.
10. Järnerot G, 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;128:1805-11.
11. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041-8.
12. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70:439-44.
13. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317:1625-9.
14. Creed TJ, Probert SJ. Review article: steroid resistance in inflammatory bowel disease-mechanisms and therapeutic strategies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:111-22.
15. Cosío BG, Torrego A, Adcock IM. Mecanismos moleculares de los glucocorticoides. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:34-41.
16. Chikanza IC, Kozaci D, Chernajovsky Y. The molecular and cellular basis of corticosteroid resistance. *J Endocrinol*. 2003; 179:301-10.
17. Malchoff DM, Brufsky A, Reardon G, McDermott P, Javier EC, Bergh CH, et al. A mutation of the glucocorticoid receptor in primary cortisol resistance. *J Clin Invest*. 1993;91:1918-25.
18. Pierik M, Rutgeerts P, Vlietinck R, Vermeire S. Pharmacogenetics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12:3657-67.
19. Honda M, Orii F, Ayabe T, Imai S, Ashida T, Obara T, et al. Expression of glucocorticoid receptor beta in lymphocytes of patients with glucocorticoids-resistant ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2000;118:859-66.
20. Bantel H, Domschke W, Schulze-Osthoff K. Molecular mechanisms of glucocorticoid resistance. *Gastroenterology*. 2000;119: 1178-9.
21. Adcock IM, Lane SJ, Brown CR, Peters MJ, Lee TH, Barnes PJ. Differences in binding of glucocorticoid receptor to DNA in steroid-resistant asthma. *J Immunol*. 1995;154:3500-5.
22. Bantel H, Domschke W, Schulze-Osthoff K, Kaskas B, Gregor M. Abnormal activation of transcription factor NF-B involved in steroid resistance in chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1845-6.

23. Farrell RJ, Murphy A, Long A, Donnelly S, Chirikuri A, O'Toole D, et al. High multidrug resistance (P-glycoprotein 170) expression in inflammatory bowel disease patients who fail medical therapy. *Gastroenterology*. 2000;118:279-88.
24. Hirano T, Onda K, Toma T, Miyaoka M, Moriyasu F, Oka K. MDR1 mRNA expressions in peripheral blood mononuclear cells of patients with ulcerative colitis in relation to glucocorticoid administration. *J Clin Pharmacol*. 2004;44:481-6.
25. Wild GE, Waschke KA, Bitton A, Thomson AB. The mechanism of prednisone inhibition of inflammation in Crohn's disease involve changes in intestinal permeability, mucosal TNF- α production and nuclear factor kappa B expression. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:309-17.