

## RETOS EN EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA: INNOVACIÓN Y FUTURO

### Cicatrización mucosa: ¿un objetivo realista o un mito empresarial?

Valle García-Sánchez\* y Eva Iglesias-Flores

Unidad Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

**PALABRAS CLAVE**  
Cicatrización mucosa;  
Colitis ulcerosa;  
Salicilatos;  
Terapia biológica

**Resumen** El objetivo clásico del tratamiento de los pacientes con colitis ulcerosa (CU) ha sido inducir y mantener la remisión. Sin embargo, este objetivo no ha demostrado su utilidad para evitar la aparición de complicaciones a largo plazo. Los objetivos actuales del tratamiento intentan cambiar la tendencia a la complicación de la enfermedad. La cicatrización de la mucosa intestinal ha supuesto una estrategia terapéutica que, ya en algunos estudios, ha mostrado mejorar el pronóstico del paciente a largo plazo. En el caso de la CU, ha mostrado disminuir la recidiva, el riesgo de cáncer colorrectal (CCR), la necesidad de cirugía y mejorar la calidad de vida del paciente. Los fármacos que han conseguido una mayor evidencia para no sólo inducir, sino también mantener la cicatrización de las lesiones, han sido los salicilatos y las terapias biológicas. Es posible que en un futuro próximo tengamos que emplear la monitorización endoscópica en la práctica clínica para evaluar la respuesta al tratamiento y actuar en función de la persistencia o no de lesiones.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

**KEYWORDS**  
Mucosal healing;  
Ulcerative colitis;  
Salicylates;  
Biological therapy

**Mucosal healing: a realistic aim or marketing myth?**

**Abstract** The classical aim of the treatment of ulcerative colitis is to induce and maintain remission. However, this aim has not been shown to prevent long-term complications. Current treatment goals attempt to prevent complications. In some studies, healing of the intestinal mucosa has been shown to improve long-term outcomes. In ulcerative colitis, mucosal healing reduces recurrence, the risk of colorectal cancer and the need for surgery, and improves patients' quality of life. The drugs for which there is greatest evidence of their efficacy in inducing and maintaining mucosal healing are salicylates and biological agents. In the near future, endoscopic monitoring may be required to evaluate response to the treatment and decisions may have to be taken according to the persistence or disappearance of these lesions.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vallegarciasanchez@gmail.com (V. García-Sánchez).

## Introducción

El objetivo clásico del tratamiento de los pacientes con colitis ulcerosa (CU) ha sido inducir y mantener la remisión<sup>1</sup>. Sin embargo, este objetivo no ha demostrado su utilidad para evitar la aparición de complicaciones a largo plazo. Los objetivos actuales del tratamiento intentan cambiar la tendencia a la complicación de la enfermedad y, para ello, se han propuesto dos estrategias terapéuticas fundamentales: emplear más precozmente fármacos capaces de reducir la aparición de complicaciones, así como alcanzar la cicatrización de las lesiones, dado que en algunos estudios se ha demostrado que pueden influir en el pronóstico a largo plazo de los pacientes. No es excepcional en la clínica diaria encontrar a pacientes que, a pesar de no tener síntomas, mantienen lesiones endoscópicas de mal pronóstico. En los últimos años hay una gran controversia alrededor del concepto de la cicatrización de la mucosa (CM) y su impacto en el pronóstico del paciente con CU<sup>2,3</sup>. Durante esta revisión pretendemos dar a conocer cuáles son los resultados, limitaciones y expectativas en torno de este término.

### ¿Cómo se define la cicatrización de la mucosa en los pacientes con colitis ulcerosa?

La CM se evalúa en los pacientes con CU mediante la colonoscopia. En el colon normal, la mucosa es brillante, de color rosa pálido y mantiene un patrón vascular normal. En la CU leve, la mucosa se vuelve más opaca y roja, a menudo con un aspecto "granular" o textura fina y, el patrón vascular desaparece. En casos moderados, aparece friabilidad con sangrado fácil al roce y finalmente en los casos graves, se aprecian úlceras con exudado mucopurulento y hemorragia espontánea<sup>4</sup>.

Hasta el momento, no existe una definición validada de CM o remisión endoscópica y ambos términos se pueden utilizar indistintamente en los pacientes con CU. La CM se podría considerar como el retorno de la mucosa al patrón vascular normal y la ausencia de friabilidad o úlceras en la mucosa intestinal<sup>5</sup>. Sin embargo, como en la enfermedad de Crohn, este objetivo es difícil de conseguir. Además, se desconoce si la mejoría de la apariencia endoscópica, pero, con persistencia de eritema leve o granularidad, mejora el pronóstico clínico del paciente.

Existe una gran disparidad en la literatura sobre la definición de CM en la CU, lo cual hace que la comparación de resultados entre los diferentes estudios sea complicada<sup>6</sup>. Así, en la mayoría de los estudios, la definición de CM permite la presencia de eritema y friabilidad en la endoscopia. En 2007, la Organización Internacional de Enfermedad Inflamatoria Intestinal propuso la siguiente definición: "Ausencia de friabilidad, sangre, erosiones y úlceras en todos los segmentos visualizados de la mucosa intestinal"<sup>7</sup>. Aunque en teoría la CM total consistiría en la ausencia absoluta de lesiones visibles, los expertos concluyeron que un patrón vascular anormal en ausencia de otras características endoscópicas de enfermedad podría ser considerarse CM.

### ¿Qué índices nos permiten valorar la actividad endoscópica de esta enfermedad?

Para valorar los cambios de las lesiones identificadas mediante colonoscopia y evaluar el impacto que pueden tener en el pronóstico de la enfermedad, necesitamos medir mediante índices la actividad de la enfermedad. Se han desarrollado múltiples índices de actividad, que se han utilizado en diferentes ensayos clínicos<sup>8,9</sup>. Ninguno de ellos ha sido validado<sup>7</sup> y, además, han mostrado tener una gran variabilidad interobservador<sup>10</sup>.

El primer índice que incorporó los cambios de la apariencia endoscópica de la mucosa intestinal fue el índice de Truelove y Witts<sup>11</sup>. Se utilizó por primera vez en un ensayo clínico que comparó placebo con cortisona para el tratamiento de la enfermedad activa. Las lesiones endoscópicas se clasificaron como normales o casi normales, mejoría, no cambios o empeoramiento de las lesiones. El valor de los cambios endoscópicos le dieron muy poco valor a la puntuación global del índice. Posteriormente, se desarrollaron otros índices de actividad con diferentes apartados y definiciones de CM. Por ejemplo, el índice de Baron<sup>12</sup> y Powell-Tuck<sup>13</sup>, que se basaron más en la valoración de la gravedad del sangrado sin considerar las úlceras u otros cambios mucosos. El resto de los índices, entre ellos el índice de Mayo<sup>14</sup>, incluyeron la variabilidad del patrón vascular, granularidad, friabilidad, sangrado y úlceras (tabla 1). Este índice es el que más se está utilizando en los últimos ensayos clínicos, que consideran la CM cuando se alcanza una puntuación del índice de 0 o 1. Es muy interesante tener en cuenta este hecho al interpretar los resultados de los estudios publicados, ya que aquellos estudios que utilizan este índice están definiendo la CM también como la persistencia de eritema y friabilidad mínimos, diferente de como se clasifica en otros estudios clínicos y de la definición que deberíamos considerar. En la tabla 2 se resumen las características principales de los diferentes índices de actividad.

Actualmente, se está desarrollando un índice validado para evaluar la gravedad de la CU (UCEIS). Este índice supone una iniciativa internacional y ha mostrado tener una baja variabilidad interobservador<sup>15</sup>, a diferencia del resto de índices, que se han desarrollado para ensayos clínicos y, por tanto, pueden ejercer una influencia en el pronóstico y el manejo del paciente dentro de los estudios donde se están empleando.

### ¿Qué fármacos han conseguido cicatrizar la mucosa intestinal en los pacientes con colitis ulcerosa?

Los fármacos que inducen CM con un nivel de evidencia 1a se muestran en la tabla 3.

Clásicamente, la evidencia de la eficacia de los fármacos se mostraba en función de los cambios de la puntuación de los índices de actividad clínica, ya que era de esta forma como se evaluaba el objetivo principal<sup>7</sup>. Aunque en la mayoría de los estudios se hace referencia a los porcentajes de CM, éste suele ser considerado un objetivo secundario. Es importante apuntar que no debemos comparar diferentes fármacos de acuerdo con su capacidad para alcanzar la CM,

**Tabla 1** Índice endoscópico de Mayo

0	Normal o enfermedad inactiva
1	Enfermedad leve: eritema, pérdida del patrón vascular, leve friabilidad
2	Enfermedad moderada: marcado eritema, ausencia del patrón vascular, friabilidad y erosiones
3	Enfermedad grave: sangrado espontáneo y úlceras

ya que la variabilidad de la definición de CM entre los diferentes estudios y el tiempo de realización de la endoscopia para evaluar este objetivo puede ser muy diferente.

### Aminosalicilatos

El porcentaje de CM de los salicilatos orales obtenido en los diferentes ensayos publicados se sitúa entre el 24 y el 41% a las 6 y 8 semanas<sup>14,16,17</sup>. Las pruebas más convincentes de la eficacia de estos fármacos provienen de los estudios realizados con mesalazina *multimatrix* (MMX), dado su mayor tamaño muestral así como el rigor en el diseño de los estudios y definición estricta de CM. El nuevo sistema de liberación de esta mesalazina hace que el tiempo

de exposición del fármaco en la mucosa del colon sea mayor (gastroresistencia y dependencia de pH)<sup>18</sup>. Dos estudios de fase 3, aleatorizados, controlados con placebo, evalúan la eficacia a las 8 semanas de 2 dosis de mesalazina MMX en pacientes con CU activa leve-moderada<sup>17,19</sup>. Entre sus objetivos secundarios se evalúa la capacidad de este fármaco para alcanzar la remisión endoscópica, entendida como la presencia de una puntuación endoscópica igual a 0 mediante el índice UC-DAI. Se demuestra que la CM se alcanza, tanto con 2,4 g como con 4,8 g, en el 32% de los pacientes en comparación con el 16%, en el grupo placebo<sup>20</sup> (fig. 1).

En un estudio de extensión abierta que incluye a los pacientes procedentes de estos estudios que no alcanzaron la remisión a las 8 semanas, se evalúa la eficacia de 4,8 g/día de mesalazina, durante 8 semanas más<sup>21</sup>. El 45% de los pacientes consiguió cicatrizar la mucosa intestinal. Este hecho puede indicar que algunos pacientes que no han conseguido una respuesta completa a las 8 semanas de la inducción pueden alcanzar la CM si continúan con dosis más altas de forma prolongada durante más tiempo, evitando en algunos casos una escalada terapéutica. Es posible que dosis más altas sean más eficaces porque, como demuestra algún estudio, la concentración de mesalazina en la mucosa rectal se puede correlacionar con la CM<sup>22,23</sup>.

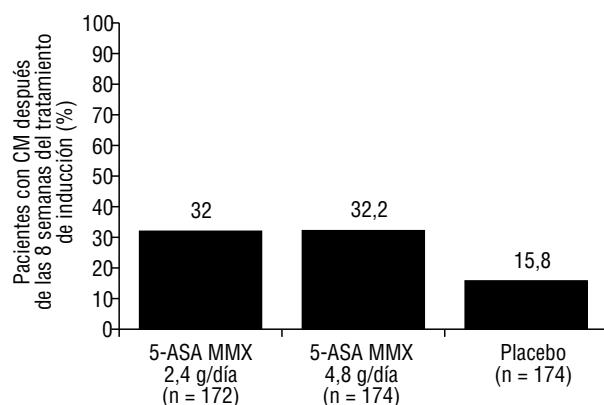
**Tabla 2** Índices de actividad endoscópica

	Validación	Variables endoscópicas	Fortalezas	Debilidades
Índice endoscópico Mayo	No	Eritema, patrón vascular, friabilidad, sangrado, erosiones y ulceración	Fácil de usar, escala de 4 puntos (0-3)	No validada la definición de CM
Valoración endoscópica Truelove y Witts	No	Apariencia de la mucosa	Ninguna	Sin descripción de lesiones endoscópicas. Importante variabilidad interobservador. No validada la definición de CM
Índice endoscópico Powell-Tuck	No	Sangrado	Fácil de usar, escala de 3 puntos (0-2)	No incluye una valoración de úlceras y no validada la definición de CM
Índice endoscópico Rachmilewitz	No	Granulación, patrón vascular, vulnerabilidad de la mucosa y daño mucoso	Ninguna	Escala subjetiva y compleja. No validada la definición de CM
Índice endoscópico	No	Eritema, friabilidad, ulceración, mucosidad y patrón vascular	Ninguna	Escala subjetiva y compleja. No validada la definición de CM
Índice de graduación inflamatoria endoscópico	No	Edema, patrón vascular, granularidad, friabilidad, sangrado y úlceras	Fácil de usar, escala de 4 puntos	No validada la definición de CM
Valoración de la apariencia mucosa Sutherland	No	Friabilidad, exudación y sangrado	Fácil de usar, escala de 4 puntos (0-3)	Escala subjetiva. No validada la definición de CM
Índice modificado Baron	No	Friabilidad, patrón vascular, sangrado y ulceración	Fácil de usar, escala de 5 puntos (0-4)	No validada la definición de CM
Índice Baron	No	Sangrado	Fácil de usar, escala de 4 puntos (0-3), buena correlación interobservador	No incluye una valoración de úlceras y no validada la definición de CM

**Tabla 3** Eficacia terapéutica para alcanzar la cicatrización mucosa (Nivel de Evidencia 1a)

	Porcentaje de CM	Semanas
5-ASA oral	24% Asacol®	6 semanas
	41% Mezavant®	8 semanas
5-ASA rectal	40-50%	
Corticoides	30-50%	6 semanas
Ciclosporina	30-50%	
Azatioprina	-	
Metotrexato	-	
Infliximab	60-61%	8 semanas
Adalimumab	47%	8 semanas
Certolizumab	-	

CM: cicatrización de la mucosa.



**Figura 1** Cicatrización de la mucosa a las 8 semanas (UC-DAI = 0) en pacientes con colitis ulcerosa activa leve-moderada. Comparación de 2 dosis de mesalazina mulimatrix (2,4 g/día y 4,8 g/día).

También la CM puede mantenerse durante 12 meses de tratamiento de mantenimiento con dosis de 2,4 g/día en aquellos pacientes con apariencia endoscópica normal en el momento de la inclusión<sup>24</sup>.

En cuanto a mesalazina por vía rectal, un metanálisis que incluye 10 ensayos clínicos evaluó la eficacia de las diferentes mesalazinas rectales para el tratamiento de la colitis distal y el porcentaje de remisión endoscópica fue del 36% en comparación con el 17% alcanzado con placebo después de 2-6 semanas. Sin embargo, este metaanálisis tiene algunas limitaciones. La más importante es que la definición de CM no es homogénea entre los diferentes estudios incluidos<sup>25</sup>.

### Inmunosupresores

La evidencia a cerca de la eficacia de los inmunosupresores, tales como la azatioprina, metotrexato y/o ciclosporina, para inducir CM es baja. En cuanto a la ciclosporina, los resultados son controvertidos. Un estudio publicado en 2001 que incluye a 30 pacientes con CU grave muestra una dis-

creta mejoría endoscópica, con CM, a las 4 semanas<sup>26</sup>. Otro estudio incluye a 73 pacientes con CU grave en el que se compararon 2 dosis de ciclosporina (2 mg/kg/día y 4 mg/kg/día) no demostrándose buenos resultados a los 8 días de tratamiento<sup>27</sup>. En el caso de la azatioprina hay 2 trabajos, uno publicado en 2002 que es un estudio abierto con 32 pacientes tratados con azatioprina por CU refractaria<sup>28</sup>. El 68% de los pacientes presentaron CM al menos a los 6 meses de iniciar el tratamiento; 10 pacientes fueron intolerantes o no respondieron e iniciaron metotrexato y después de 6 meses el 60% alcanzó la CM<sup>28</sup>. Otro estudio compara azatioprina con mesalazina en pacientes corticodependientes y se evalúa la CM a los 6 meses. Los pacientes recibieron 8 semanas de corticoides de forma concomitante. El 55% alcanzó la remisión completa con azatioprina y el 19%, con mesalazina ( $p = 0,006$ )<sup>29</sup>, por lo que azatioprina puede inducir CM en pacientes con CU, aunque lo consigue a lo largo de períodos más prolongados.

### Corticoides

En la CU, la capacidad de los corticoides para inducir CM es bien conocida. En 2 estudios publicados en 1950, Truelove y Witts demostraron que la administración por vía oral de dosis altas de corticoides (100 mg al día) inducía CM dentro de las 6 semanas en el 30% de los pacientes con brote grave de CU comparado con el 10%, en el grupo placebo ( $p = 0,02$ )<sup>30</sup>. La misma influencia se observó en la administración por vía intravenosa para el tratamiento de la CU grave. Al final de las 6 semanas, la cortisona consiguió 3 veces más CM, entendida como el retorno a una mucosa normal o casi normal<sup>31</sup>. Sin embargo, los corticoides son fármacos que no han mostrado su eficacia para mantener la remisión y su empleo continuado se asocia a frecuentes efectos adversos<sup>32</sup>.

### Terapias biológicas

El infliximab ha demostrado inducir CM en pacientes con CU activa moderada-grave refractaria a tratamientos convencionales<sup>33</sup>. Los estudios ACT 1 y 2 incluyeron a 728 pacientes de los cuales 364 recibieron infliximab a dosis de 5 mg/kg a las 0-2-6 semanas. El 62% de los pacientes alcanzó la CM a las 8 semanas en el ACT 1 y el 60,3% en el ACT 2, comparado con el 39,9 y el 30,9% en el grupo placebo de cada estudio ( $p < 0,001$ )<sup>33</sup>. En el ACT 1, el porcentaje de CM a las 54 semanas se alcanzó en el 45,5% de los pacientes que continuaron tratamiento de mantenimiento con infliximab cada 8 semanas en comparación con 18,2% en el grupo placebo ( $p < 0,001$ )<sup>33</sup>. En estos 2 estudios la CM se midió como una puntuación del índice endoscópico de Mayo de 0-1. Esta definición permitía una leve friabilidad de la mucosa, lo que puede explicar el alto porcentaje de pacientes con CM.

Además de este trabajo, se ha publicado recientemente otro estudio abierto prospectivo en el que se evaluó la eficacia clínica y endoscópica de infliximab en 17 pacientes con CU corticodependientes, todos ellos refractarios o intolerantes a azatioprina<sup>34</sup>. Los resultados a 2 años mostraron una remisión clínica y endoscópica superior al 50%, con una alta concordancia entre ambos hallazgos.

En el último congreso de la ECCO, se presentó un estudio que evaluó la eficacia de azatioprina, infliximab o trata-

miento combinado de ambos fármacos para inducir la remisión en pacientes con CU activa moderada grave *naïve* a infliximab y azatioprina, o que al menos hubieran recibido esta última durante menos de 3 meses antes de la inclusión del paciente en el estudio<sup>35</sup>. Se evaluó la CM como objetivo secundario, a las 16 semanas de la inclusión. Se pudo comprobar que una mayor proporción de pacientes que estaban en las estrategias de tratamiento con infliximab alcanzaron la CM con respecto a aquellos que tan sólo recibían tratamiento con azatioprina.

En relación con adalimumab, la evidencia disponible acerca de su eficacia en pacientes con CU es más limitada. Sin embargo, también en este congreso de la ECCO se presentó un estudio que evaluó la eficacia de adalimumab para inducir y mantener la remisión en pacientes con CU activa moderada-grave<sup>36</sup>. La CM se consideró un objetivo secundario y se midió a las 8 y 52 semanas de la inclusión de los pacientes en el estudio. Se utilizó, al igual que en los anteriores estudios, el índice endoscópico de Mayo, considerando CM como una puntuación de 0-1. A las 8 semanas, el 41% de los pacientes tratados con adalimumab alcanzaron la CM en comparación con el 32% con placebo, alcanzándose diferencias estadísticamente significativas.

## La cicatrización mucosa, ¿mejora el pronóstico del paciente a largo plazo?

La CM se considera actualmente un objetivo secundario de los ensayos clínicos y, cada vez, aparece más evidencia de su importancia en la práctica clínica y su asociación con la mejoría del pronóstico a largo plazo<sup>2,37</sup>.

Un análisis retrospectivo de los estudios ACT mostró que los pacientes con CU moderada-grave quienes tenían una puntuación del índice endoscópico de Mayo de 0-1 en la semana 8, tenían un menor grado de recidiva en la semana 30 que los pacientes con una puntuación de 2-3<sup>38</sup>. Así la proporción de pacientes en remisión a la semana 30 fue cuatro veces mayor para los pacientes con CM a las 8 semanas (48,3%) comparada con esos sin CM a las 8 semanas (9,5%). Disponemos también de datos preliminares de un estudio prospectivo y multicéntrico en el cual se incluyó a 78 pacientes con CU activa leve-moderada que recibieron mesalazina oral y rectal durante 6 semanas, seguido de tratamiento de mantenimiento con mesalazina oral durante 12 meses<sup>39</sup>. Los pacientes en remisión clínica con menos lesiones endoscópicas graves (apariencia normal de la mucosa con solo leve enrojecimiento y/o friabilidad) después de la semana 6 del tratamiento de inducción tuvieron menos probabilidad de recidivar al año que los pacientes que tan sólo alcanzaron la remisión clínica (el 23 frente al 80%,  $p < 0,0001$ ).

Se ha sugerido que puede existir una asociación entre la inflamación crónica y el riesgo de cáncer de colon (CCR) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal<sup>40,41</sup>. Esta idea está basada tanto en hallazgos epidemiológicos como en datos moleculares que demuestran que existen señales de carcinogénesis dentro de la mucosa inflamada y no en la mucosa normal incluso antes del desarrollo de la displasia y el CCR<sup>41</sup>. En un estudio epidemiológico de casos y controles, en el que se incluyó a 68 pacientes y 136 controles, Rutter

et al<sup>42</sup> mostraron que el grado de inflamación intestinal fue uno de los factores de riesgo para el desarrollo de CCR en pacientes con CU de larga evolución. El análisis univariado reveló que existía una correlación entre los índices de actividad endoscópica e histológica y el riesgo de esta complicación (*odds ratio [OR]* 2,54 y 5,13, respectivamente). En el análisis multivariado, la inflamación histológica fue un factor predictor independiente de malignidad (*OR* = 4,69). Además, la evidencia endoscópica de inflamación previa o la presencia de pólipos inflamatorios y/o estenosis predijeron un incremento del riesgo de CCR en la misma población del estudio anterior<sup>43</sup>. Los hallazgos macroscópicos normales redujeron el riesgo de CCR a los 5 años igual que la población general. Estos datos indican que la inflamación de la mucosa intestinal puede ser un factor predictor del riesgo de desarrollo de un CCR asociado a la colitis y que el control de la actividad puede reducir el riesgo de aparición de esta complicación.

También se ha demostrado que la CM puede reducir la necesidad de colectomía. En una comunicación presentada en el congreso ECCO de este año<sup>44</sup>, se valoró si existía alguna asociación entre el grado de CM que alcanzaron los pacientes con CU activa moderada-grave incluidos en los estudios ACT 1 y 2 a las 8 semanas, con el pronóstico clínico a las 54 semanas de seguimiento. La CM fue evaluada con el índice endoscópico de Mayo. Los pacientes en tratamiento con infliximab que presentaron una mejoría endoscópica a las 8 semanas (puntuación del índice endoscópico de Mayo de 0-1) tuvieron menos probabilidad de colectomía a las semana 54. Se concluiría que la CM precoz podía reducir el riesgo de colectomía al año del seguimiento (tabla 4). En un estudio noruego de cohortes también se demostró que la CM después de un año de tratamiento se asoció a una reducción del riesgo de cirugía en pacientes con CU. Tres de los 178 pacientes que alcanzaron la CM después de un año fueron sometidos a colectomía durante los 5 años de seguimiento en comparación con los 13 de los 176 pacientes que no alcanzaron la CM ( $p = 0,02$ )<sup>37</sup>.

Sabemos también que la calidad de vida está comprometida con frecuencia en pacientes con CU, particularmente cuando hay un brote de actividad inflamatoria<sup>45,46</sup>. Es posible que la mejoría de la apariencia macroscópica de la mucosa del colon pueda mejorar la calidad de vida del paciente. En un análisis de los datos de calidad de vida procedentes de los estudios ACT 1 y 2, los pacientes con una puntuación menor del índice endoscópico (0-1 del índice endoscópico de Mayo), independientemente del tratamiento que recibieran, mostraron una mayor mejoría en la puntuación del índice de calidad de vida en comparación con aquellos pacientes con una puntuación del índice endoscópico más alta, tanto a las 8 semanas (el 48,1 frente al 15,8%,  $p < 0,05$ ) como a las 30 semanas (el 58,3 frente al 6,6%,  $p < 0,001$ )<sup>47</sup>. Estos hallazgos mostraban que la CM completa puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con CU.

Recientemente se ha publicado un estudio interesante por tratarse del primer estudio prospectivo que analiza el pronóstico clínico de los pacientes con CU en relación con la CM. En este estudio se incluyó a 157 pacientes con CU de reciente diagnóstico que habían requerido tratamiento con corticoides sistémicos a dosis de 40-60 mg al día por un brote de actividad moderada-grave<sup>48</sup>. A los 3 meses se eva-

**Tabla 4** Asociación entre la cicatrización de la mucosa (índice endoscópico de Mayo) a las 8 semanas y el riesgo de colectomía a las 54 semanas (análisis post hoc ACT 1 y 2)

Pacientes aleatorizados a infliximab (n = 466*)	Número de colectomías	Probabilidad libre de colectomía a las 54 semanas (%)	p
0 (n = 120)	6	95	0,0004
1 (n = 175)	8	95	
2 (n = 114)	14	87	
3 (n = 57)	10	80	

\*Se excluyó del estudio a los pacientes que requirieron una colectomía o se retiraron del estudio antes de las 8 semanas.

luó la respuesta clínica y endoscópica a los corticoides y posteriormente cada 6 meses, hasta completar un seguimiento de 5 años. Durante el seguimiento se recogieron las siguientes variables pronósticas: aparición de una recidiva, necesidad de corticoides, hospitalización, inmunomoduladores y/o colectomía. Los inmunomoduladores se iniciaron si apareció una situación de corticodependencia y/o corticorefractariedad. Para la evaluación clínica se utilizó el índice de Powel-Tuck<sup>13</sup> y para la endoscópica, el índice de Baron<sup>49</sup>. Se clasificó a los pacientes en 3 categorías, en función de la respuesta a los corticoides. Los pacientes del grupo A eran aquellos que consiguieron una respuesta completa, es decir, respuesta clínica y endoscópica, con una puntuación del índice de Baron igual a 0. Los pacientes del grupo B fueron aquellos que alcanzaron una respuesta parcial, pacientes con respuesta clínica pero no endoscópica, con un índice de Baron de 1-3 (edema, mucosa de aspecto granular, pérdida del patrón vascular, sangrado, erosiones y/o úlceras). El grupo C hacía referencia a los pacientes que no habían presentado ni mejoría clínica y tenían lesiones endoscópicas. El tratamiento con corticoides consiguió que el 63,1% de los pacientes alcanzara la remisión clínica después de 3 meses de tratamiento. Sin embargo, tan sólo el 38,2% cicatrizó la mucosa intestinal. Se pudo comprobar que los pacientes del grupo A tenían menos probabilidad de recidivar, menos necesidad de corticoides sistémicos, hospitalización, inmunomoduladores y/o colectomía que los pacientes pertenecientes al grupo B o C, con diferencias estadísticamente significativas. El análisis multivariado permitió identificar la ausencia de CM como el único factor asociado a resultados negativos tras 5 años (inmunosupresores: *hazard ratio* [HR] = 10,581; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,19-51,03; p = 0,0033; hospitalización: HR = 3,634; IC del 95%, 1,55-8,48; p = 0,0029; colectomía = HR 8,397; IC del 95%, 1,27-55,18; p = 0,0268). Concluyen que la ausencia de CM tras tratamiento con corticoides se asocia a un curso más agresivo de la enfermedad.

## Conclusiones

### Cicatrización mucosa: ¿un objetivo realista o un mito empresarial?

Cada vez disponemos de más evidencia para poder afirmar que el alcance de CM debe estar incluido entre nuestros objetivos terapéuticos. Este objetivo es el que mejor puede

reflejar el cambio evolutivo de la enfermedad. En el caso de la CU, la CM ha mostrado disminuir la recidiva, el riesgo de CCR, la necesidad de cirugía y mejorar la calidad de vida del paciente. Los fármacos que han conseguido una mayor evidencia para no sólo inducir, sino también mantener la CM hasta el momento han sido los salicilatos y las terapias biológicas. Es posible, por tanto, que la monitorización endoscópica deba emplearse en la práctica clínica para evaluar la respuesta terapéutica y actuar en función de la persistencia o no de lesiones. De todas formas, necesitamos de más estudios prospectivos y estudios de intervención (p. ej., intensificación de tratamiento en comparación con tratamiento convencional en caso de persistencia de lesiones) antes de incorporar definitivamente esta estrategia en la práctica clínica o incluso valorar el empleo de marcadores biológicos, tales como la calprotectina fecal, los cuales se han correlacionado adecuadamente al grado de inflamación de la mucosa intestinal, los cuales puedan en un futuro próximo emplearse para monitorizar la respuesta al tratamiento de estos pacientes.

## Conflictos de intereses

La autora principal ha participado en conferencias financiadas por la industria farmacéutica.

## Bibliografía

1. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008;2:24-62.
2. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? *Gut*. 2007;56:453-5.
3. Travis SP, Higgins PD, Orchard T, Van Der Woude CJ, Panaccione R, Bitton A, et al. Review article: defining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:113-24.
4. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:11-24.
5. Kane S, Lu F, Kornbluth A, Awais D, Higgins PD. Controversies in mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:796-800.
6. Kane S. Endoscopic healing should be a goal for everyone with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14,1542-7.

7. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:763-86.
8. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Lofberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122:512-30.
9. Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, Lavagna A, Rocca R, Pera A. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17 Suppl 2:11-7.
10. De Lange T, Larsen S, Aabakken L. Inter-observer agreement in the assessment of endoscopic findings in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2004;4:9.
11. Truelove SC, Wiggs LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041-8.
12. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J*. 1964;1:89-92.
13. Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol*. 1978;13:833-7.
14. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-amino-salicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317:1625-9.
15. Travis S. Developing an ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS): results of pilot phase. *Gut*. 2008;40 Suppl 1:A201.
16. Sninsky CA, Cort DH, Shanahan F, Powers BJ, Sessions JT, Pruitt RE, et al. Oral mesalamine (Asacol) for mildly to moderately active ulcerative colitis. A multicenter study. *Ann Intern Med*. 1991;115:350-5.
17. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis [quiz 432-3]. *Gastroenterology*. 2007;132:66-75.
18. Tenjarla S, Romasanta V, Zeijdner E, Villa R, Moro L. Release of 5-aminosalicylate from an MMX mesalamine tablet during transit through a simulated gastrointestinal tract system. *Adv Ther*. 2007;24:826-40.
19. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, Gubergits N, Lyne A, Butler T, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:95-102.
20. Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR, Lyne A, Butler T, Joseph RE. MMX multi matrix system mesalamine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:205-15.
21. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, et al. Effect of extended MMX mesalamine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1-8.
22. Naganuma M, Iwao Y, Ogata H, Inoue N, Funakoshi S, Yamamoto S, et al. Measurement of colonic mucosal concentrations of 5-aminosalicylic acid is useful for estimating its therapeutic efficacy in distal ulcerative colitis: comparison of orally administered mesalamine and sulfasalazine. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7:221-5.
23. Frieri G, Giacomelli R, Pimpo M, Palumbo G, Passacantando A, Pantaleoni G, et al. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration inversely correlates with severity of colonic inflammation in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2000;47:410-4.
24. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalamazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut*. 2008;57:893-902.
25. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 1997;40:775-81.
26. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandepitte L, Van Acker F, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120:1323-9.
27. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Assnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125:1025-31.
28. Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A, Crispino P, Iacopini F, Iannoni C, et al. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependent or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1751-9.
29. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55:47-53.
30. Truelove S. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Gastroenterologia*. 1954;81:86-90.
31. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet*. 1974;1:1067-70.
32. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Comparative tolerability of therapies for ulcerative colitis. *Drug Saf*. 2002;25:561-82.
33. 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;353:2462-76.
34. Barreiro-de Acosta M, Lorenzo A, Mera J, Dominguez-Munoz JE. Mucosal healing and steroid-sparing associated with infliximab for steroid-dependent ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2009;3:271-6.
35. Panaccione RGS, Middleton S, Velazquez JRM, Khalif I, Flint L, Van Hoogstraten HJ, et al. Infliximab, azathioprine, or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: The UC SUCCESS trial. *J Crohn Colitis*. 2011; 5:S8-S13
36. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, Colombel J, D'Haens G, Wolf DC, et al. Induction and maintenance of clinical remission by adalimumab in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *J Crohn Colitis*. 2011;5:S68.
37. Froslie KF, Jahnson J, Moun BA, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133:412-22.
38. Rutgeerts P, Colombel JF, Reinisch W, Feagan BG, Rachmilewitz D, Olson A, et al. Infliximab induces and maintains mucosal healing in patients with active ulcerative colitis: the ACT trial experience. *Gut*. 2005;54 Suppl VII:A58.
39. Meucci G, Fasoli R, Saibeni S, Valpiani D, Gullotta R, Colombo E, et al. Prognostic significance of endoscopy remission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalamine: preliminary results of a prospective, multicenter study [abstract S1302]. *Gastroenterology*. 2006;130:A197.
40. Loftus EV Jr. Epidemiology and risk factors for colorectal dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006;35:517-31.
41. Itzkowitz SH, Yio X. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;287:G7-17.
42. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, et al. Severity of inflammation is a risk factor for

- colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126:451-9.
43. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*. 2004;53:1813-6.
44. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. A post-hoc analysis: Mucosal healing in patients with UC associates with a reduced colectomy risk, high incidence of corticosteroid-free state and corticosteroid-free symptomatic remission. *J Crohn Colitis*. 2011;5:598(P203).
45. Casellas F, Rodrigo L, Vivancos JL, Riestra S, Pantiga C, Baudet JS, et al. Factors that impact health-related quality of life in adults with celiac disease: a multicenter study. *World J Gastroenterol*. 2008;14:46-52.
46. Irvine EJ. Quality of life of patients with ulcerative colitis: past, present, and future. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:554-65.
47. Zahn A, Hinz U, Karner M, Ehehalt R, Stremmel W. Health-related quality of life correlates with clinical and endoscopic activity indexes but not with demographic features in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:1058-67.
48. Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, Mazzali C, Penati C, Manes G, et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:483-9.
49. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Pare P, McDonald JW, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med*. 2005;352:2499-507.