

Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. ¿Un ensayo de 1955 todavía vigente?

FERNANDO GOMOLLÓN^a Y JAVIER P. GISBERT^b

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Facultad de Medicina, IACS, CIBEREHEAD, Zaragoza, España.

^bHospital de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, CIBEREHEAD, Madrid, España.



Ilustración: Roger Ballabrera

Puntos clave

- Se trata de un ensayo clínico publicado en 1955, con algunos defectos metodológicos, de acuerdo con los estándares actuales. Sin embargo, sigue siendo el ensayo de referencia para valorar la eficacia de los corticoides en la colitis ulcerosa.
- Como demuestra este ensayo, la buena selección de pacientes, que refleje la realidad de la práctica clínica, es muy importante a la hora de llevar a cabo un estudio con resultados relevantes.
- Este estudio demuestra la eficacia de los corticoides en el brote agudo de colitis ulcerosa, e indica los conceptos de resistencia a los esteroides y dependencia a los esteroides que se han desarrollado posteriormente.
- Una revisión sistemática posterior de la bibliografía confirma los resultados del estudio, uno de los primeros ensayos controlados publicados en aparato digestivo, cuya evidencia sobrevive, a pesar de haber pasado 50 años.

Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ*. 1955;2:1041-8.

Una revisión sobre el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal¹ escoge 65 referencias de la bibliografía: 51 del siglo XXI, 13 de la década de 1990 y una de 1955. Curiosamente, lo hace al referirse a uno de los conceptos más modernos en enfermedad inflamatoria intestinal: la cicatrización de la mucosa como objetivo terapéutico. Tal vez sería motivo suficiente para que revisemos este ensayo clínico, pero estamos seguros que merece la pena por varias razones más, como podrá comprobar el lector si continúa con la lectura de esta revisión.

Resumen

Se trata de un ensayo controlado, aleatorizado y doble ciego, en el que se incluyó a 213 pacientes diagnosticados mediante criterios predefinidos de colitis ulcerosa (CU)². Todos ellos recibieron tratamiento con hidrocortisona oral a una dosis estándar de 100 mg (inicial) o placebo, además del resto de tratamientos indicados por su médico, también predefinidos. Se evaluó la respuesta al tratamiento con un índice clinicobiológico elaborado al efecto por los autores y se categorizó como remisión, respuesta o fracaso; por último, se realizaron subanálisis teniendo en cuenta la gravedad inicial del brote, la historia natural (primer brote o brotes sucesivos) y el sistema de valoración de la res-

puesta (clinicobiológico, radiológico o endoscópico). Asimismo, se llevó a cabo un análisis separado de la mortalidad. En el análisis se incluyó a 210 del total de 213 pacientes (> 98%) y se especificó el motivo de exclusión de los 3 restantes. Se llevó a cabo un análisis estadístico, con técnicas de comparación de proporciones. Globalmente, los pacientes tratados con hidrocortisona evolucionaron mejor y se valoró tanto las remisiones (el 41,3 frente al 15,8%), las respuestas (el 27,5 frente al 24,8%) y los fracasos (el 31,2 frente al 59,4%) ($p < 0,001$). Los subanálisis sucesivos mostraron que la hidrocortisona era más eficaz en todos ellos que el placebo: en todo tipo de brotes (graves, moderados o leves); en primeros brotes o sucesivos; en pacientes evaluados radiológicamente, o, específicamente, en cicatrizar la mucosa, con valoración endoscópica e histológica. Se evaluaron las complicaciones, en las que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Se observaron 5 fallecimientos en 2 meses de seguimiento en el grupo de hidrocortisona (4,6% de mortalidad) frente a 11 en el grupo control (10,9% de mortalidad). No se analizó estadísticamente esta diferencia (nuestro propio cálculo indica que no alcanza la significación estadística [intervalo de confianza del 95%, -13,5 a 0,0931]). Se informaba con detalle de cada uno de los casos en los que se registró un fallecimiento, con una descripción breve de la historia clínica individual. La conclusión fundamental era: "*Cortisone is a valuable addition to the medical treatment of ulcerative colitis. We think it likely that better short-term results than we have obtained by the use of higher doses when necessary. However, its effect is far from permanent, particularly in established disease, though it is possible that more prolonged treatment than we have so far used will give better long-term results*".

Comentario

Cincuenta y cuatro años después de esta primera contribución a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de Sidney Truelove, no hay duda que se han producido numerosos cambios. Así, en la actualidad se ha llegado a utilizar como criterio de éxito terapéutico poder evitar los corticoides, o al menos reducir su uso al mínimo¹. En estos 54 años, se ha obtenido mucha información sobre los efectos de los corticoides, tanto positivos como negativos^{3,4}; se han desarrollado los conceptos de dependencia a los corticoides y refractariedad a los corticoides^{5,6}; se han introducido nuevos fármacos diseñados para minimizar la toxicidad y maximizar la eficacia⁷, e incluso los propios pacientes han contribuido de forma significativa al conocimiento de los efectos de estos fármacos⁸. Sin embargo, si se intenta llevar a cabo una revisión sistemática de la bibliografía —desde la perspectiva de la medicina basada en la evidencia, sobre los corticoides y la EII, y muy especialmente sobre los corticoides y las EII graves—, el único estudio disponible controlado con placebo es el que revisamos⁹. Es poco probable que se hagan más, lo que añade interés a un análisis más detallado de este estudio.

Desde la perspectiva actual, el estudio puede ser criticado por diversas razones, y bastaría compararlo con cualquiera de los estudios publicados recientemente en colitis ulcerosa (CU)¹⁰. Así, los criterios de valoración de la gravedad no se validaron previamente, y, de hecho, se diseñaron ad hoc para este estudio. El tamaño muestral no fue predefinido, y el análisis estadístico se limitó a una simple comparación de proporciones con tests du-

dosamente adecuados (la comparación que citamos, por ejemplo, habría requerido un análisis de variancia previo). Los subanálisis no estaban predefinidos al inicio del estudio, y muchos de ellos se basan en criterios totalmente subjetivos, como en el grado de lesión endoscópica o la intensidad de la lesión radiológica. Es más, no es nada improbable que en 1955 se incluyera a pacientes con enfermedad de Crohn del colon, como CU, dado que el mismo concepto de Crohn cólico no había aparecido en la bibliografía médica. Para colmo, la dosis de hidrocortisona se escogió de forma arbitraria y, finalmente, no fue igual ni se administró durante el mismo tiempo a todos los pacientes. Todas estas limitaciones, y alguna más, harían dudar al *metodólogo* riguroso de los resultados de este estudio. Teniendo en cuenta estas limitaciones, las conclusiones del estudio deberían ser poco fiables.

El paso del tiempo, juez inexorable sobre la validez de las conclusiones, nos permite valorarlo con perspectiva¹¹. Las conclusiones principales eran:

— La hidrocortisona (y por extensión, probablemente, el resto de corticoides) son eficaces en el tratamiento de la CU a corto plazo. Es probable que su uso reduzca la mortalidad.

— La eficacia se relaciona con la cicatrización de la mucosa.

— La eficacia no es uniforme: en un 30% de los pacientes no se obtiene respuesta. La eficacia en el primer brote no siempre se mantiene en los sucesivos (y la ineficacia en el primer brote no implica ineficacia en nuevos brotes).

- La eficacia aguda no siempre se mantiene a largo plazo.
- La hidrocortisona se asocia con algunos efectos adversos.

Medio siglo después, todas estas conclusiones se mantienen. Y no sólo cualquier clínico experto en EII avalará con su experiencia las afirmaciones anteriores, sino que la evidencia acumulada las confirma una por una. Así:

- Las guías de tratamiento escogen los corticoides como el tratamiento de elección de los brotes moderados o graves de CU¹².
- Se pone cada vez más énfasis en el objetivo de obtener (y si es posible mantener) la cicatrización de la mucosa¹.
- Se ha desarrollado el concepto de resistencia a esteroides, resistencia que en muchos casos no es permanente, como ya indicaban Truelove y Witts^{4,6}. Es más, en una revisión sistemática a partir de procesos matemáticos complejos de metarregresión concluye que en un 30% de los pacientes los corticoides no son efectivos en el brote grave, lo que se ha confirmado también en niños^{13,14}.
- Efectivamente, los corticoides no son eficaces en el mantenimiento de la respuesta⁹.
- Los efectos adversos son el factor limitante más importante de los esteroides para su uso en la práctica diaria.

No son mayoría los estudios que producen una evidencia científica duradera, ni es fácil identificar las características que añaden supervivencia científica a sus conclusiones. ¿Cómo explicar que un estudio con tantas deficiencias metodológicas, visto desde la óptica actual, obtuviera conclusiones que revolucionaron el tratamiento de la CU y se han demostrado válidas durante más de 50 años? En nuestra opinión, hay diversos factores. Quizás el primero que llama la atención es la claridad y la contundencia de la pregunta principal: ¿es eficaz la hidrocortisona? Esta pregunta era (y es) de indudable relevancia clínica, puesto que con los tratamientos disponibles la tasa de mortalidad de los brotes graves de CU superaba el 30%. Un planteamiento adecuado de la hipótesis puede ser el punto clave en el éxito o el fracaso de un estudio. Es un estudio diseñado por clínicos para responder a una pregunta de gran interés para los pacientes. No es un estudio diseñado por la industria al para competir con otro producto. Probablemente por ello, el estudio se realizó en pacientes reales, en pacientes auténticos, parecidos a los que los clínicos continuamos encontrando hoy día. Un conjunto de factores complejo, en el que intervienen la industria farmacéutica, los investigadores y las autoridades reguladoras, que ha cambiado mucho desde 1955. Para no hablar de los propios pacientes: en algunas enfermedades hay verdaderos profesionales de los ensayos. La metodología de los ensayos clínicos trata de eliminar tantos sesgos que, al final, en la maraña de criterios de inclusión y exclusión se pierden, en muchos estudios, la mayoría de los pacientes. No sirven niños ni ancianos (si es que se puede definir al mayor de 65 años como

anciano); pacientes con hepatopatía ni con insuficiencia renal; los que tomaban esto o lo otro: a menudo el listado de criterios de exclusión e inclusión supera el medio centenar. Al final, el parecido entre el paciente real, el de todos los días, y el paciente del ensayo clínico es, a veces, pura coincidencia. Si a ello unimos el uso y abuso de técnicas sofisticadas de evaluación estadística, y refinadas técnicas de manipulación de la información...¹⁵ Quizá nos sorprenda, pero, en trabajos de nuestra especialidad, la vida media de supervivencia de la evidencia es de 45 años y no hay una buena correlación entre la presunta calidad del estudio y la durabilidad de sus conclusiones¹¹. El estudio de Truelove y Witts² no sólo continúa vigente¹⁶, sino que también, aunque con lo que hemos aprendido podría diseñarse todavía mejor, contiene lecciones que olvidamos demasiadas veces, aunque estemos en el siglo XXI.

Bibliografía



1. Sandborn WJ. Current directions in IBD therapy: What goals are feasible with biological modifiers? *Gastroenterology* 2008;135:1442-7.
2. Truelove SC, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ*. 1955;2:1041-8.
3. Gomollón F, Hinojosa J. Esteroides ¿Amigos o enemigos? *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(Supl 3):1-2.
4. Bastida G, Muñoz F. Corticoides sistémicos en las enfermedades inflamatorias intestinales: ¿son realmente eficaces? ¿Cuál es su toxicidad real? *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(Supl 3):3-9.
5. Vera I. ¿Qué es la corticorresistencia? ¿Qué es la corticodependencia? *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(Supl 3):10-5.
6. Esteve M. Mecanismo de acción de los corticoides. Corticodependencia y corticorrefractariedad. *Enfermedad Inflamatoria al Día*. 2008;7:69-75.
7. García Sánchez V, Iglesias Flores E, Gómez Camacho F. Ante un paciente concreto, ¿Qué determina la elección de un corticoide? *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(Supl 3):27-37.
8. Zuckerman E, Ingelfinger JR. Coping with prednisone. New York: St. Martin Press; 1997.
9. Muñoz F. Corticoides sistémicos en la EICI. *Enfermedad Inflamatoria al Día*. 2008;7:76-87.
10. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull MA, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:66-75.
11. Poynard T, Munteanu M, Benhamou Y, Di Martino V, Taieb J, Opolon P. Truth survival in clinical research: an evidence based requiem? *Ann Intern Med*. 2002;136:888-95.
12. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn Colitis*. 2008;2:24-62.
13. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:103-10.
14. Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Griffiths A, Mack D, Bousvaros A, et al. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1118-23.
15. Jorgensen AW, Hilden J, Gotzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analysis and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ*. 2006;33:782-7.
16. Picco MF. Everything old is new again? A fresh look at corticosteroids in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2517-8.