

Response of first attack of inflammatory bowel disease requiring hospital admission to steroid therapy

M. Abu-Suboh Abadía, F. Casellas, J. Vilaseca and J-R. Malagelada

Service of Digestive Diseases. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. Spain

ABSTRACT

Introduction: corticoid administration is the usual treatment of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) attacks. However, information available on response rates and their predictive factors is scarce.

Objective: to establish response to steroidal treatment in a homogeneous group of patients with CD or UC during their first admission to hospital.

Methods: retrospective analysis of 86 patients who received systemic steroidal treatment for a severe flare-up during their first hospital admission between 1995 and 2000. Patients were treated per protocol with fluid therapy, absolute diet, IV 6-methyl-prednisolone 1 mg/kg/day, and enoxaparin at prophylactic doses. Clinical response at 30 days was considered good in case of complete remission, and poor in case of partial or absent remission. Univariate and multivariate analyses according to non-parametric statistics were performed for sociodemographic and biologic variables.

Results: 45 patients with CD and 41 with UC were included. Good response rates were 64.4% for CD and 60.9% for UC. The univariate analysis showed that patients with good response have shorter evolution times and fewer previous flare-ups ($p < 0.05$) regarding CD. However, the multivariate analysis showed that none of the analyzed variables had predictive value.

Conclusion: the response rate of severe inflammatory bowel disease attacks to corticoids is around 60% in CD and UC. Data resulting from the current study cannot predict which patients will ultimately respond to therapy.

Key words: Inflammatory bowel disease. Ulcerative colitis. Crohn's disease. Severe relapse. Prognostic factors. Treatment. Corticosteroids.

Abu-Suboh Abadía M, Casellas F, Vilaseca J, Malagelada J-R. Response of first attack of inflammatory bowel disease requiring hospital admission to steroid therapy. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 539-547.

Recibido: 04-09-03.
Aceptado: 27-01-04.

Correspondencia: Francesc Casellas. Servicio de Digestivo. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119. 08035 Barcelona. e-mail: fcasellas@vhebron.net

INTRODUCTION

Inflammatory bowel disease includes a group of conditions with chronic inflammation of the gastrointestinal tract of unknown etiology. It primarily consists of two diseases: ulcerative colitis (UC), in which inflammation involves the colon mucosa and submucosa, and Crohn's disease (CD), in which inflammation involves the whole wall and may affect any or all gastrointestinal segments. Both conditions are characterized by repeat, clinically active flare-ups alternating with varying periods of inactivity. The management of inflammatory bowel disease varies depending on its aim—the control of clinically active attacks or maintenance of remission. In order to keep remission various drugs may be used, including 5-amino salicylic (5-ASA) compounds and immunosuppressors such as azathioprine and 6-mercaptopurine (1). The standard treatment of moderate to severe flare-ups, both for CD and UC, includes oral or parenteral corticoid administration (2-5). Although the efficacy of corticoids may vary, cumulative experience and the absence of severe complications during acute use have kept them as the therapy of choice. Therapeutic alternatives in case of steroidal therapy failure include intravenous cyclosporine in severe refractory ulcerative colitis (6-8), methotrexate (9,10), and infliximab for CD (11).

Despite a wide acceptance of steroidal therapy in active inflammatory bowel disease, information is sparse on response rates, on factors that may predict them, and on whether outcome is changed on the long run. Since new treatments are increasingly available, which are more powerful though more expensive and with potentially more serious adverse effects, a recognition of factors—if any—allowing to predict response to steroid therapy for moderate to severe flare-ups would be most relevant, in order to identify which patients are eligible for other therapies as early as possible.

The goal of this study was to establish response rates to systemic corticoid therapy in a homogeneous group of inpatients with an initial severe attack of CD or UC both in the short and the long term.

METHODS

Patients

Patients requiring their first hospital admission for a severe attack of inflammatory bowel disease, either CD or UC, who received corticoids from 1995 to 2001 were included. Patients were diagnosed according to standardized clinical, endoscopic, radiographic and histological criteria (12). Activity extent was assessed using clinical indices. Clinical activity in patients with CD was assessed using Harvey-Bradshaw criteria (13), which refer to general condition, abdominal pain, number of daily stools, complications, and abdominal mass. Activity in patients with UC was assessed using Rachmilewitz criteria (14), which refer to number of weekly stools, blood in feces, general condition in the investigator's view, abdominal pain, fever, hemoglobin, and erythrocyte sedimentation rate.

Procedure

All patients in the study had been admitted to hospital and received treatment per protocol with absolute diet, total parenteral nutrition, i.v. methylprednisolone 1 mg/kg/day, and enoxaparin at prophylactic doses; they also underwent conventional clinical and laboratory monitoring. Response to corticoid therapy was assessed at 30 days after treatment onset by meeting the following criteria:

—*Complete remission*: complete regression of clinical symptoms; fewer than 2 daily stools, with no blood, pus or mucus in feces; no abdominal pain, and absence of fever, without weight loss or extraintestinal complaints.

—*Partial remission*: improvement from symptoms with fewer than 4 daily stools, with blood, pus or mucus in feces, abdominal pain but not daily, and no weight loss or extraintestinal complaints.

—*No remission*: unchanged or worsened clinical symptoms during follow-up (15,16).

—*Response* was considered good in case of complete remission, and poor in case of partial or no remission.

In order to establish factors predictive of good response, various social and demographic (age, gender, tobacco use, evolution time, and number of flare-ups), clinical (number of stools, blood in feces, fever, site, and activity index), and laboratory (leukocytes, erythrocyte sedimentation rate, hemoglobin, hematocrit, albumin, platelets, and fibrinogen) variables were collected at enrolment.

Patients who attained complete remission received maintenance therapy and a standardized corticoid-tapering regimen (weekly reduction of 10 mg down to 30 mg/day; hence weekly reduction of 5 mg to complete discontinuation); they were followed-up at outpatient clinics with clinical and laboratory monitoring every 6 months. Outcome was assessed during the following year, and the development of clinical activity evidence calling for therapy change was considered a new flare-up.

Statistics

Regarding the statistical analysis patients were divided up into two groups: ulcerative colitis and Crohn's disease,

which were independently analyzed. Results were expressed as median and 25-75 percentile values. Statistical differences were first calculated by using a Mann-Whitney non-parametric univariate analysis or Fisher's exact test, when needed, and then a multivariate analysis.

RESULTS

Patients

Of 86 patients enrolled, 45 had CD and 41 had UC. Of 45 patients with CD, hospital admission was prompted by a first attack in 36, whereas the remaining 9 patients had already been diagnosed with CD during previous flare-ups, which had been exclusively managed on an outpatient basis. In the UC group, 35 were on their first attack and 6 were on a subsequent flare-up.

Short-term response to steroid therapy

At 30 days after treatment onset, 29 of 45 patients with CD had a good response, whereas the remaining 16 patients had a poor response (14 partial responses and 2 nil responses). The rate of good response to steroid therapy in the CD group was 64.4%.

Of 41 patients with UC, 25 had a good response and 16 had a *poor response* (10 partial responses and 6 nil responses) at 30 days after treatment onset; thus, the rate of good response in UC was 60.9%, not statistically different to that seen for CD.

Predictive factors for response

Table I includes all clinical, laboratory and sociodemographic data collected for patients with CD and UC at enrolment by response to steroid therapy.

For patients with CD, the univariate analysis showed that shorter evolution times and fewer previous flare-ups predicted a better response to corticoids ($p < 0.05$). In contrast, the univariate analysis showed no predictive variables regarding UC. A multivariate analysis of variables included in the univariate analysis showed that none of the analyzed variables (Table I) reached statistical significance in CD or UC.

Disease outcome in the long term

All 29 patients with CD who achieved complete remission by day 30 were followed up for one year. They received maintenance therapy with 5-ASA (22 patients) or azathioprine (4 patients), and 3 of them received no maintenance regimen. At one year, 16 patients (55%) were still in full clinical remission, 7 met steroid dependence criteria, and 6 had a new flare-up. Amongst the latter, 2 patients required surgery.

Table I. A description of major characteristics for patients included in the study. Results are represented as median (percentiles 25-75), absolute or percentage values

	Crohn's disease		Ulcerative colitis	
	Good response (n = 29)	Poor response (n = 16)	Good response (n = 25)	Poor response (n = 16)
Age	24 (19-28)	28 (24.7-30.2)	23 (20-43)	35 (26.7-47.5)
Evolution time	0 (0-0)*	4 (0-18)	0 (0-0)	0 (0-6)
Previous flare-ups	0 (0-0)*	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0.2)
Current attack duration (days)	30 (15-60)	21 (8.5-30)	21 (12-30)	18 (14.7-23.2)
Smokers	69%	56%	40%	31%
Gender M/F	27% / 73%	31% / 69%	44% / 56%	44% / 56%
Site				
Small bowel	0	0	-	-
Ileal	6	7	-	-
Ileocolic	12	4	-	-
Diffuse	4	0	-	-
Colon	7	4	-	-
Pancolitis	-	-	15	7
Left colitis	-	-	5	3
Proctitis	-	-	4	6
Unknown	0	1	1	0
Number of stools	5 (4-8)	5 (1.5-8)	7 (5-9)	9 (6-10)
Clinical index	9 (8-11)	9 (7.7-13.2)	10 (8.7-12.0)	11.5 (10.5-13.6)
Fever	24%	9%	18%	18%
Leukocytes	10900 (8500-12800)	10800 (7625-12000)	9700 (7700-13300)	10900 (10175-11600)
ESR	38 (23-58.5)	31 (15-47)	20 (7-40.5)	34 (12-50)
Hemoglobin	11.3 (10.5-12.5)	12.3 (11.2-12.7)	12.8 (10.9-13.9)	12.1 (10.6-13.2)
Hematocrit	34.0 (31.6-38.1)	37.2 (33.8-38.4)	38.0 (32.5-40.2)	34.9 (32-39.1)
Albumin	3.57 (3.2-4.07)	3.50 (3.3-3.8)	3.67 (3.0-4.2)	3.02 (2.8-3.3)
Platelets ($\cdot 10^3$)	367 (304-422)	315 (261-384)	340 (220-411)	311 (226-471)
Fibrinogen	5.2 (4.4-6)	4.3 (3.9-4.7)	4.8 (3.6-5.3)	4.6 (3.4-5.4)

ESR: erythrocyte sedimentation rate; F: female; M: male.

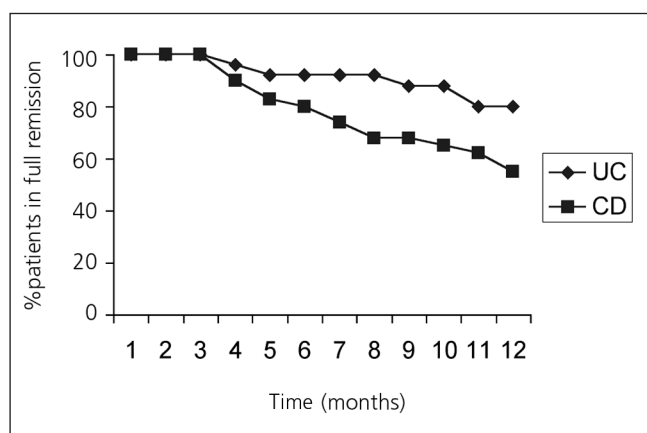


Fig. 1.- Actuarial curve showing patient outcome during 1 year of clinical follow-up for good responders to initial steroid therapy. *Curva actuarial que muestra la evolución durante el año de seguimiento clínico de los pacientes que habían presentado buena respuesta al tratamiento corticoideo inicial.*

Furthermore, of 25 patients with UC who had a good response at day 30 during the study, 23 received maintenance therapy with 5-ASA, 1 with cyclosporine, and 1 received no maintenance treatment. At follow-up completion (one year) 20 (80%) were still in clinical remission and 5 (20%) had a new flare-up (Fig. 1). Amongst the latter, 1 required surgery

(Fig. 2). The rate of new flare-ups during long-term follow-up was similar for CD and UC (55 vs 80%, respectively, $p = ns$).

DISCUSSION

This study assessed response to corticoids by first severe attacks of inflammatory bowel disease requiring hospital admission. After 30 days of standardized therapy with 1 mg/kg/day of parenteral 6-methyl-prednisolone a good response was achieved in 64.4% of patients with CD and 60.9% of patients with UC ($p = ns$). The rates of good response obtained by this study were similar to those reported elsewhere. Thus, Faubion, et al. (16) similarly established that full clinical response rates after 30 days of steroid therapy in 74 patients with active CD and 63 patients with active UC were 58% for CD and 54% for UC. In 1995, Kornbluth, et al. (17) published a meta-analysis that revealed mean remission rates of 62% (43-80%) for UC and 65% (55-94%) for CD.

Furthermore, sociodemographic and biologic variables able to predict good response to therapy have been researched. Our results suggest that shorter evolution times and fewer previous attacks predict a better response to steroids in CD ($p < 0.05$). However, the same analysis showed that no variable was of statistically significant

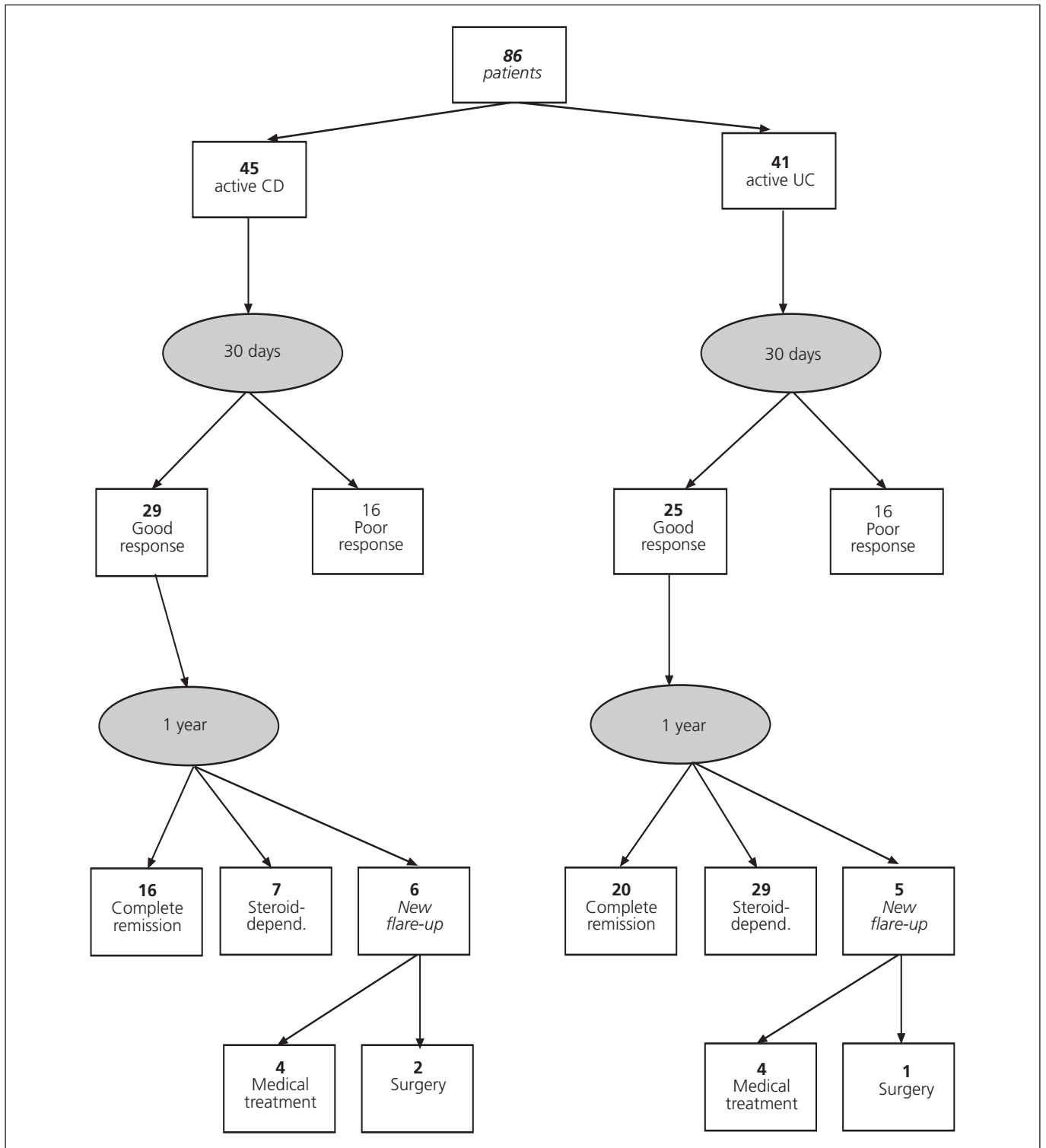


Fig. 2.- Experimental design and results obtained.
Esquema del diseño experimental y de los resultados obtenidos.

dictive value for UC, even though a higher number of stools and a poorer clinical activity index score indicated a non-significant trend towards poorer response to therapy. This finding suggests that variables with significant predictive values could possibly be found with higher numbers of pa-

tients. *The lack of predictive value of selected variables in our study confirms previous experiences with factors such as tobacco smoking (18).*

The presence of predictive factors for good response to steroid therapy in inflammatory bowel disease attacks has

been previously studied (19). In 1990, Malchow et al. showed that patients with CD exhibiting poorer response to treatment also had lower Crohn's Disease Activity Index (CDAI) scores, lower erythrocyte sedimentation rate, and longer disease when compared to those who responded (20). These findings could not be confirmed by Munkholm et al. (15) four years later, as they found no relationship between clinical symptoms (gender, abdominal pain, diarrhea, fever, and site of disease) or laboratory parameters (hemoglobin, leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, serum albumin, and orosomucoid) and response to therapy in CD. On the other hand, Linsgren et al. identified as predictive factors for poorer response in UC the presence of fever, persistent diarrhea, and increased C-reactive protein on the third day of treatment (21). Travis et al. reported a good correlation between poorer response to steroids (defined as a need for colectomy in patients with UC) and more than 8 stools/day, or between C-reactive protein above 45 mg/L and 3 to 8 stools/day (22). Therefore, it may be safely affirmed that some agreement exists in that a greater number of stools, higher C-reactive protein levels, and decreased rates of serum albumin are all predictive factors for therapy failure in patients with severe active UC (19). However, no consensus exists on factors that may predict therapy failure in CD. Our study results provide no evidence supporting a predictive role of clinical variables for response to steroid therapy in inflammatory bowel disease flare-ups.

Long-term response in patients who were in full remission by day 30 was assessed after one year, and a prolonged clinical response was seen in 55% of patients with CD and 80% of patients with UC. This difference is not statistically significant ($p = ns$). Results obtained in our study seem more favorable than those reported by Faubion et al. (16), who described a maintained response rate at 1 year of 49% in UC, and merely of 32% in CD; however, these studies cannot be statistically compared. We could not analyze the presence of predictive factors for relapse in our investigation, due to the number of patients enrolled for long-term follow-up, and to the characteristics of the methodology used. In UC remission, variables such as younger age and presence of previous repeat flare-ups have been suggested as independent predictive factors for disease relapse (23). In CD remission, however, no clinical factors with long-term predictive value are known (24).

Patients with a good response at day 30 were followed up for one year. Seven patients with EC (24%) and none with UC (0%) exhibited a steroid-dependent course, defined as their inability to discontinue steroid therapy without symptom relapse. These findings are consistent with those of Munkholm, who showed a steroid dependency rate of 36% in CD (15). Subsequently, Franchimont et al. identified younger age, smoking, oral contraceptive use, and colon or perianal disease as risk factors for steroid dependency (25).

To conclude, the rate of response to corticoids during severe, hospitalization-requiring first inflammatory bowel disease flare-ups is 64.4% for CD and 60.9% for UC, with response persisting in more than half of patients after one year. Data from our study allows no variables able of reliably predicting response to steroid therapy to be identified.

REFERENCES

- Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485-9.
- Shepherd HA, Barr GD, Jewell DP. Use of an intravenous steroid regimen in the treatment of acute Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 154-9.
- Oshitani N, Kitano A, Matsumoto T, Kobayashi K. Corticosteroids for the management of ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1995; 30 (Supl.) 8: 118-20.
- Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Becketl JM, Best WR, Kern F, et al. National cooperative Crohn's disease study; results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-69.
- Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Summer H, et al. European cooperative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-66.
- Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five year experience. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 830.
- Hyde GM, Thillainayagam AV, Jewell DP. Intravenous cyclosporin as rescue therapy in severe ulcerative colitis: time for a reappraisal?. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 411-3.
- Santos JV, Baudet JA, Casellas F, Guarner L, Vilaseca J, Malagelada JR. Efficacy of intravenous cyclosporine for steroid refractory attacks of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 285-9.
- Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A, Crispino P, Iacopini F, Iannone 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: 1571-80.
- Alfandhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD003459.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogerzand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
- Hodgson HJF, Bhatti M. Assessment of disease activity in ulcerative colitis and Crohn's disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 1995; 1: 117-43.
- Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514.
- Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: A randomized trial. *BMJ* 1989; 298: 82-6.
- Munkholm P, Langholz E, Davidsen E, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 360-2.
- Faubion WA, Edward V, Loftus JF, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn J. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-60.
- Kornbluth A, Marion J-F, Salomon P, Janowitz HD. How effective is current medical therapy for severe ulcerative and Crohn's colitis? *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 280-4.
- Medina C, Vergara M, Casellas F, Lara F, Naval J, Malagelada JR. Influencia del hábito tabáquico en la cirugía de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig* 1998; 90: 771-4.
- Gelbmann CM. Position of treatment refractoriness in ulcerative colitis and Crohn's disease-Do we have reliable markers? *Inflam Bowel Diseases* 2000; 6: 123-31.
- Malchow H, Steinhart HJ, Lorenz-Meyer H. Feasibility and effectiveness of a defined-formula diet regimen in treating active Crohn's disease. European Cooperative Crohn's Disease Study III. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 235-44.
- Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Löfberg R, Persson TB, Sjö Dahl RI. Early predictors of glucocorticoids treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 831-5.
- Travis SPL, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MGW, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905-10.

23. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, et al. Clinical, biological and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 13-20.
24. Loftus EV, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 51-60.
25. Franchimont DP, Louis E, Croes F, Belaiche J. Clinical pattern of corticosteroid dependent Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 821-5.

Respuesta al tratamiento esteroideo del primer brote de enfermedad inflamatoria intestinal que requiere ingreso hospitalario

M. Abu-Suboh Abadía, F. Casellas, J. Vilaseca y J-R. Malagelada

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

Introducción: la administración de corticoides constituye el tratamiento habitual de los brotes de enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU). Sin embargo, existe poca información sobre las tasas de respuesta y los factores que puedan predecirla.

Objetivo: determinar la respuesta al tratamiento esteroideo en un grupo homogéneo de pacientes de EC y CU que ingresan por primera vez en el hospital.

Métodos: análisis retrospectivo de 86 pacientes que en su primer ingreso hospitalario recibieron tratamiento esteroideo sistémico por brote grave de EC o CU entre 1995 y 2000. Fueron tratados de forma protocolizada con sueroterapia, dieta absoluta, 6-metil-prednisolona 1 mg/kg/día IV y enoxaparina a dosis profilácticas. Se ha considerado la respuesta clínica a los 30 días como buena en caso de remisión completa o mala si la remisión es parcial o ausente. Se realizó estudio univariado y multivariado según estadística no paramétrica de diferentes variables sociodemográficas y biológicas.

Resultados: se han incluido 45 pacientes con EC y 41 con CU. La tasa de buena respuesta fue del 64,4% en la EC y del 60,9% en la CU. El análisis univariado demostró que los pacientes con buena respuesta tienen un tiempo de evolución más corto y un menor número de brotes previos ($p < 0,05$) para la EC. Sin embargo, el análisis multivariado no demostró que alguna variable de las analizadas tuviera valor predictivo.

Conclusión: la respuesta de los brotes graves de enfermedad inflamatoria intestinal a los corticoides es alrededor del 60% en la EC y CU. Los datos del presente estudio no permiten predecir qué pacientes son los que responderán al tratamiento.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerosa. Enfermedad de Crohn. Brote grave. Factores pronósticos. Tratamiento. Corticoides.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal comprende un grupo de enfermedades que cursan con inflamación crónica del tubo

digestivo de etiología desconocida. Engloba principalmente a dos enfermedades: la colitis ulcerosa (CU) en la que la inflamación afecta a la mucosa y la submucosa del colon, y la enfermedad de Crohn (EC), en la cual la inflamación es transmural y puede abarcar cualquiera o todos los segmentos del tubo digestivo. Ambas enfermedades se caracterizan por presentar repetidos brotes de actividad clínica, que alternan con periodos variables de inactividad. El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal difiere según se trate de controlar los brotes de actividad inflamatoria o de mantener la remisión. Con el fin de mantener la enfermedad en remisión se utilizan diferentes fármacos, incluyendo los 5-aminosalicilatos (5-ASA) e inmunosupresores, como la azatioprina y la 6 mercaptopurina (1). El tratamiento habitual de los brotes moderados o graves de la enfermedad inflamatoria intestinal, tanto de EC como de CU, consiste en la administración oral o parenteral de corticoides (2-5). Aunque la eficacia de los corticoides es variable, la experiencia acumulada y la ausencia de complicaciones graves en su utilización aguda los ha mantenido como terapia de elección. Alternativas terapéuticas al fracaso del tratamiento esteroideo incluyen la ciclosporina intravenosa en la colitis ulcerosa grave refractaria (6-8), el metotrexato (9,10) o el infliximab en la EC (11).

A pesar de la amplia aceptación del tratamiento esteroideo en la enfermedad inflamatoria intestinal activa, existe poca información sobre las tasas de respuesta, los factores que puedan predecirla y si modifica la evolución de la enfermedad a largo plazo. Dado que cada vez se dispone de nuevos tratamientos más potentes pero también más caros y con efectos adversos potencialmente más graves, sería muy importante poder reconocer aquellos factores, si existen, que permitieran predecir la respuesta al tratamiento corticoideo de los brotes moderados-graves de la enfermedad para identificar lo antes posible qué pacientes serán potenciales candidatos a otros tratamientos.

El objetivo de este estudio es determinar la respuesta al tratamiento corticoideo sistémico en un grupo homogéneo de pacientes en brote grave de debut hospitalario de EC y CU, tanto a corto como a largo plazo. Otro objetivo secundario del estudio es identificar posibles factores predictivos de buena respuesta al tratamiento corticoideo.

MÉTODOS

Pacientes

Se han incluido aquellos pacientes que han requerido un primer ingreso hospitalario por brote grave de enfermedad inflamatoria intestinal, tanto EC como CU, tratado con corticoides en el periodo comprendido entre 1995 y 2001. Los pacientes fueron diagnosticados de acuerdo a criterios clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos estandarizados (12). El grado de actividad fue valorado mediante índices clínicos. La actividad clínica de los pacientes con EC fue valorada mediante los criterios de Harvey-Bradshaw (13), que hacen referencia al estado general, dolor abdominal, número diario de deposiciones, complicaciones y masa abdominal. La actividad de los pacientes con CU fue evaluada de acuerdo con los criterios de Rachmilewitz (14), que hacen referencia al número semanal de deposiciones, sangre en heces, estado general según el investigador, dolor abdominal, fiebre, hemoglobina y velocidad de sedimentación globular.

Procedimiento

Todos los pacientes incluidos en el estudio estuvieron ingresados y recibieron tratamiento protocolizado con dieta absoluta, nutrición parenteral total, metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg/día, enoxaparina a dosis profilácticas y seguimiento clínico-analítico convencional. La respuesta al tratamiento corticoideo se analizó a los 30 días del inicio del tratamiento según los siguientes criterios:

—*Remisión completa*: regresión total de los síntomas clínicos; menos de 2 deposiciones al día sin sangre, pus ni moco en las heces, sin dolor abdominal, ausencia de fiebre, sin pérdida de peso ni síntomas extraintestinales.

—*Remisión parcial*: mejoría de la sintomatología con menos de 4 deposiciones al día pero con sangre, pus o moco en las heces, con dolor abdominal no diario, sin fiebre ni pérdida de peso ni sintomatología extraintestinal.

—*No remisión*: No modificación de la sintomatología clínica o empeoramiento durante el seguimiento (15,16).

Se consideró la *respuesta* como *buena* en caso de remisión completa y mala en caso de remisión parcial o no remisión.

Para determinar los factores de buena respuesta se recogieron en el momento de la inclusión diferentes variables sociodemográficas (edad, género, tabaquismo, tiempo de evolución y número de brotes), clínicas (número de deposiciones, sangre en heces, fiebre, localización e índice de actividad), y analíticas (leucocitos, velocidad de sedimentación globular, hemoglobina, hematocrito, albúmina, plaquetas y fibrinógeno).

Los pacientes que presentaron remisión completa recibieron tratamiento de mantenimiento y corticoides en pauta descendente estandarizada (reducción semanal de 10 mg hasta alcanzar una dosis de 30 mg a partir de la cual se realizó reducción semanal de 5 mg hasta suspender) fueron seguidos en consultas externas con control clínico y analítico cada 6 meses. Se valoró la evolución durante el año siguiente, considerando un nuevo brote la aparición de signos clínicos de actividad que justificaran un cambio terapéutico.

Estadística

Para el análisis estadístico, los pacientes fueron divididos en dos grupos: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, que se analizaron independientemente. Los resultados se expresan como mediana y percentiles 25-75. La existencia de diferencias estadísticas se calculó primero mediante el análisis univariado para variables no-paramétricas de Mann-Whitney o el test exacto de Fisher, según fuera necesario, y posteriormente mediante análisis multivariado.

RESULTADOS

Pacientes

De los 86 pacientes incluidos, 45 correspondieron a EC y 41 a CU. De los 45 pacientes con EC, 36 eran pacientes en los que el primer brote obligó al ingreso hospitalario, los 9 restantes ya habían sido diagnosticados de EC con brotes previos que se habían manejado exclusivamente de forma ambulatoria. En el grupo de CU, 35 correspondieron al debut de la enfermedad y en 6 pacientes a un brote evolutivo.

Respuesta a corto plazo al tratamiento esteroideo

A los 30 días de tratamiento, 29 de los 45 pacientes con EC presentaron una buena respuesta, mientras que 16 presentaron mala respuesta (14 respuesta parcial y 2 nula respuesta). La tasa de buena respuesta al tratamiento esteroideo del grupo EC es del 64,4%.

De los 41 pacientes con CU, 25 presentaron una buena respuesta a los 30 días de tratamiento y 16 *presentaron mala respuesta* (10 por respuesta parcial y 6 por respuesta nula), con lo que la tasa de buena respuesta en la CU fue del 60,9%, que no es estadísticamente diferente de la observada en la EC.

Factores predictivos de respuesta

Los datos clínicos-analíticos y socio-demográficos obtenidos en los pacientes con EC y CU en el momento de la inclusión agrupados en función de la respuesta al tratamiento esteroideo se especifica en la tabla I.

El análisis univariado demostró para los pacientes con EC que un menor tiempo de evolución y un menor número

Tabla I. Descripción de las principales características de los pacientes incluidos en el estudio. Los resultados se indican en medianas (percentiles 25-75), valor absoluto o porcentaje

	Enfermedad de Crohn		Colitis ulcerosa	
	Respuesta al tratamiento			
	Buena (n =29)	Mala (n =16)	Buena (n =25)	Mala (n =16)
Edad	24 (19-28)	28 (24,7-30,2)	23 (20-43)	35 (26,7-47,5)
Tiempo evolución	0 (0-0)*	4 (0-18)	0 (0-0)	0 (0-6)
Brotos previos	0 (0-0)*	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0,2)
Duración brote actual (días)	30 (15-60)	21 (8,5-30)	21 (12-30)	18 (14,7-23,2)
Fumadores	69%	56%	40%	31%
Género H/M	27% / 73%	31% / 69%	44% / 56%	44% / 56%
Localización				
Intestino delgado	0	0	-	-
Ileon	6	7	-	-
Ileocólica	12	4	-	-
Difusa	4	0	-	-
Colon	7	4	-	-
Pancolitis	-	-	15	7
Colitis izquierda	-	-	5	3
Proctitis	-	-	4	6
Desconocida	0	1	1	0
Número deposiciones	5 (4-8)	5 (1,5-8)	7 (5-9)	9 (6-10)
Índice clínico	9 (8-11)	9 (7,7-13,2)	10 (8,7-12,0)	11,5 (10,5-13,6)
Fiebre	24%	9%	18%	18%
Leucocitos	10900 (8500-12800)	10800 (7625-12000)	9700 (7700-13300)	10900 (10175-11600)
VSG	38 (23-58,5)	31 (15-47)	20 (7-40,5)	34 (12-50)
Hemoglobina	11,3 (10,5-12,5)	12,3 (11,2-12,7)	12,8 (10,9-13,9)	12,1 (10,6-13,2)
Hematocrito	34,0 (31,6-38,1)	37,2 (33,8-38,4)	38,0 (32,5-40,2)	34,9 (32-39,1)
Albúmina	3,57 (3,2-4,07)	3,50 (3,3-3,8)	3,67 (3,0-4,2)	3,02 (2,8-3,3)
Plaquetas ($\cdot 10^3$)	367 (304-422)	315 (261-384)	340 (220-411)	311 (226-471)
Fibrinógeno	5,2 (4,4-6)	4,3 (3,9-4,7)	4,8 (3,6-5,3)	4,6 (3,4-5,4)

VSG: velocidad de sedimentación; H: hombre; M: mujer

de brotes previos predice una mejor respuesta a los corticoides ($p < 0,05$). En cambio para la CU el análisis univariado no mostró ninguna variable predictiva. El análisis multivariado de las variables incluidas en el análisis univariado no demostró que ninguna variable de las analizadas (Tabla I) alcanzara significación estadística en la EC ni en la CU.

Evolución a largo plazo de la enfermedad

Los 29 pacientes con EC que habían presentado remisión completa al día 30 fueron seguidos durante un año. Recibieron tratamiento de mantenimiento con 5-ASA (22 pacientes), azatioprina (4 pacientes) y 3 de ellos no siguieron tratamiento de mantenimiento. Al cabo del año 16 pacientes (55%) seguían en remisión clínica completa, 7 presentaban criterios de corticodependencia y 6 presentaron rebrote. De los 6 que habían presentado rebrote, 2 precisaron cirugía.

Por otra parte, de los 25 pacientes con CU que habían presentado buena respuesta el día 30 del estudio, 23 recibieron tratamiento de mantenimiento con 5-ASA, uno ciclosporina y el restante no siguió tratamiento de manteni-

miento. Al finalizar año de seguimiento, 20 (80%) permanecían en remisión clínica mientras que 5 (20%) habían presentado un nuevo brote de actividad (Fig. 1). De los 5 pacientes que habían presentado rebrote de la enfermedad 1 precisó cirugía (Fig. 2). La tasa de rebrote en el seguimiento a largo plazo fue similar para la EC y CU (55 vs 80% respectivamente, $p = n.s.$).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se ha evaluado la respuesta a los corticoides del primer brote grave de enfermedad inflamatoria intestinal que requiere ingreso hospitalario. A los 30 días de tratamiento estandarizado con 1 mg/kg/día de 6-metilprednisolona parenteral, se obtuvo una buena respuesta en el 64,4% de los pacientes con EC y en el 60,9% de los afectados de CU ($p = n.s.$). Las tasas de buena respuesta obtenidas en el presente estudio son similares a las publicadas en otros estudios. Así, Faubion WA y cols. (16) determinaron, de forma similar a la utilizada en nuestro estudio, la respuesta clínica a los 30 días de tratamiento esteroideo de 74 pacientes con EC activa y 63 con CU activa, publicando una tasa de respuesta completa del

58% para EC y de 54% para CU. En 1995 Kornbluth y cols. (17), publican un meta-análisis en que se evidencian unas tasa de remisión media del 62% (43-80%) para CU y de 65% (55-94%) para EC.

Por otro lado se ha analizado qué variables sociodemográficas y biológicas pueden predecir una buena respuesta al tratamiento. Nuestros resultados sugieren que en la EC un menor tiempo de evolución y un menor número de brotes previos predicen una mejor respuesta a los corticoides ($p < 0,05$). Sin embargo, el mismo análisis en la CU no demostró que ninguna de las variables tuviera un valor pronóstico estadísticamente significativo, aunque un mayor número de deposiciones y una peor puntuación del índice de actividad clínica al ingreso muestran una tendencia, no significativa, hacia una peor respuesta al tratamiento. Este resultado hace pensar que posiblemente con un mayor número de pacientes se podrían encontrar variables con valor pronóstico significativo. *La ausencia de valor pronóstico de determinadas variables analizadas en el presente estudio confirma experiencias previas con factores como el tabaquismo (18).*

La existencia de los factores predictivos de respuesta favorable a corticoides en los brotes de enfermedad inflamatoria intestinal ha sido estudiada con anterioridad (19). En 1990 Malchow y cols. demostraron que los pacientes con EC que presentaban una peor respuesta al tratamiento eran los que tenían una menor puntuación en el CDAI, una VSG baja y una duración de la enfermedad mayor que los que respondieron. (20). Estos hallazgos no pudieron ser confirmados por Munkholm y cols. (15), cuatro años después, al no encontrar relación entre síntomas clínicos (género, dolor abdominal, diarrea, fiebre y localización de la enfermedad) o determinaciones de laboratorio (hemoglobina, recuento de leucocitos, VSG, albúmina sérica y orosomucoide) y la respuesta al tratamiento de la EC. Por otro lado Linsgren y cols. identificaron en la CU como factores predictivos de una peor respuesta al tratamiento la fiebre, la persistencia de diarrea y la elevación de la proteína C reactiva al tercer día de tratamiento (21). Travis y cols. publicaron la existencia de una buena correlación entre una peor respuesta a corticoides (definida como necesidad de colectomía en pacientes con CU), la presencia de un número mayor de 8 deposiciones/día o una proteína C reactiva mayor de 45 mg/l con un número de deposiciones entre 3 y 8 al día (22). Por todo ello puede decirse que existe un cierto acuerdo en que en los pacientes con brote grave de CU, un mayor número de deposi-

ciones, niveles más elevados de proteína C reactiva y descenso de la albuminemia son factores predictivos de fracaso terapéutico (19). Sin embargo, en la EC no existe un consenso acerca de qué factores pueden predecir el fracaso terapéutico. Los resultados de nuestro estudio no aportan evidencia que apoye el papel pronóstico de variables clínicas en la respuesta al tratamiento esteroideo de los brotes de enfermedad inflamatoria intestinal.

La respuesta a largo plazo en los pacientes que se encontraban en remisión completa el día 30 fue evaluada al cabo de un año, observando una respuesta clínica prolongada en el 55% de los pacientes con EC y el 80% de los pacientes con CU. La diferencia no es estadísticamente significativa ($p = n.s.$). Los resultados obtenidos en nuestro estudio parecen más favorables que los publicados por Faubion y cols. (16), que describen una tasa de respuesta mantenida al año de seguimiento del 49% en la CU, aunque sólo del 32% en la EC aunque no es posible comparar estadísticamente ambos estudios. En nuestra investigación, debido al número de pacientes incluidos en la fase de seguimiento a largo plazo y a las características metodológicas utilizadas, no hemos podido analizar la existencia de factores predictivos de recidiva. En la CU en remisión, se ha sugerido que variables como una edad menor y la existencia de brotes repetidos previos son factores predictivos independientes de rebrote de la enfermedad (23). En la EC en remisión, en cambio, no se conocen factores clínicos que tengan valor predictivo a largo plazo (24).

Los pacientes con buena respuesta el día 30 fueron seguidos durante un año. Presentaron un curso corticodependiente, definido como la incapacidad de suspender el tratamiento corticoideo sin una recaída sintomática, 7 pacientes afectos de EC (24%) y ninguno de CU (0%). Estos resultados coinciden con los de Munkholm, que demostró una tasa de corticodependencia en la EC del 36% (15). Posteriormente Frachimont y cols. identificaron como factores de riesgo para corticodependencia un diagnóstico a edad temprana, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales, y enfermedad del colon y perianal (25).

En conclusión, la tasa de respuesta a los corticoides del primer brote grave hospitalario de enfermedad inflamatoria intestinal es del 64,4% para EC y de 60,9% para CU, que se mantiene al cabo de un año en más de la mitad de los pacientes. Los datos del presente estudio no permiten detectar variables que permitan predecir con fiabilidad la respuesta al tratamiento corticoideo.