

Evaluación de actividad endoscópica e histológica como predictores de recaída clínica en colitis ulcerativa

Evaluation of endoscopic and histological activity as predictors of clinical relapse in ulcerative colitis

Juan Eloy Paredes Méndez^{1a}, Paulo Anibal Alosilla Sandoval^{1a}, Wilmer Gustavo Quiroga Purizaca^{1a}, Ana Lucía Mestanza Rivasplata^{1a}, Victor Cieza Mestanza^{1a}, Henry Vargas Marcacuzco^{1b}, Luis Lazo Molina^{1a}, Jose Luis Arenas Gamio^{2c}

¹ Servicio de Gastroenterología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irgoyen. Lima, Perú.

² Servicio de Patología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irgoyen. Lima, Perú.

^a Médico Gastroenterólogo, ^b Médico Residente de Gastroenterología, ^c Médico Patólogo

RESUMEN

La colitis ulcerativa es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por un curso recurrente y remitente. La remisión clínica y curación mucosa son los objetivos terapéuticos actuales en el manejo. La remisión histológica podría ser un mejor objetivo por su impacto pronóstico. **Objetivo:** Evaluar la actividad endoscópica e histológica como predictores de recaída clínica en colitis ulcerativa. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo prospectivo realizado desde enero 2015 a junio 2018 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irgoyen. Se evaluaron 33 pacientes con diagnóstico de colitis ulcerativa que presentaron remisión clínica luego de un brote. Se valoró la remisión endoscópica (score de Mayo ≤ 1) luego de 6 meses de seguimiento con ileocolonoscopia y toma de biopsias rectosigmoideas. Se definió remisión histológica, como puntaje < 2 en el score simplificado de Geboes (SSG). Se realizó seguimiento durante un año para observar recaídas. **Resultados:** 26 (78,8%) pacientes lograron remisión endoscópica a los 6 meses (edad promedio 53 años; varones 57,7%). Se observó remisión histológica en 69,2% (18/26). Luego de 1 año de seguimiento, el 83,3% (15/18) de los pacientes que presentaron remisión clínica, endoscópica e histológica permanecieron clínicamente asintomáticos. El RR de recaída clínica al año fue 3,18 (95% IC, 1,58-6,42, $p=0,004$) en los pacientes sin remisión endoscópica y 4 (95% IC, 1,34-11,94, $p=0,003$) en los pacientes sin remisión histológica. **Conclusiones:** La actividad histológica podría ser mejor predictor de recaída respecto a la actividad endoscópica. La remisión histológica debería ser el objetivo terapéutico final en el manejo de pacientes con colitis ulcerativa. **Palabras clave:** Colitis ulcerosa; Recurrencia; Histología (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease characterized by a recurrent and remitting course. Clinical remission and mucosal healing are the current therapeutic goals in management. The histological remission could be a better objective because of its prognostic impact. **Objective:** To evaluate endoscopic and histological activity as predictors of clinical relapse in patients with ulcerative colitis. **Materials and methods:** Prospective descriptive study conducted from January 2015 to June 2018 at Guillermo Almenara Irgoyen National Hospital. Thirty-three patients diagnosed with ulcerative colitis who presented clinical remission after a flare were evaluated. Endoscopic remission was assessed (Mayo Score ≤ 1) after 6 months of follow-up with ileocolonoscopy and rectosigmoid biopsies. Histological remission was defined as score < 2 in the Simplified Geboes Score (SGS). Follow-up was performed for one year to observe relapses. **Results:** 26 (78.8%) patients achieved endoscopic remission at 6 months (mean age 53 years, males 57.7%). Histological remission was observed in 69.2% (18/26). After 1 year of follow-up, 83.3% (15/18) of the patients who presented clinical, endoscopic and histological remission remained clinically asymptomatic. The RR of clinical relapse at one year was 3,18 (95% IC, 1,58-6,42, $p=0,004$) in patients without endoscopic remission and 4 (95% IC, 1,34-11,94, $p=0,003$) in patients without histological remission. **Conclusions:** Histological activity could be a better predictor of relapse compared to endoscopic remission, and should be the final therapeutic objective in the management of patients with ulcerative colitis. **Keywords:** Colitis, ulcerative; Recurrence; Histology (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerativa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa colorrectal, que resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales. Se caracteriza por periodos de actividad y remisión alternados, manteniendo por lo general un comportamiento ondulante. El objetivo terapéutico ha

variado constantemente en las últimas décadas con la aparición de nuevos fármacos, pero la principal meta sigue siendo modificar el curso de la enfermedad, enfocándose en mejorar la calidad de vida de los pacientes, ya que no existe aún tratamiento curativo.

La terapia médica tiene diversos objetivos: controlar y prevenir las recaídas, evitar colectomías ⁽¹⁾, lograr la

Citar como: Paredes Méndez JE, Alosilla Sandoval PA, Quiroga Purizaca WG, Mestanza Rivasplata AL, Cieza Mestanza V, Vargas Marcacuzco H, et al. Evaluación de actividad endoscópica e histológica como predictores de recaída clínica en colitis ulcerativa. Rev Gastroenterol Peru. 2019;39(3):222-8

curación mucosa y remisión histológica, siendo ésta última considerada en la actualidad como el mayor desafío terapéutico en el manejo de la CU ^(2,3).

Los pacientes que alcanzan la curación mucosa y la remisión histológica tienen mejores resultados durante el seguimiento, presentando menos recaídas, respuesta libre de corticoides, menores índices de hospitalización y riesgo de cirugías ⁽⁴⁻⁸⁾.

La evaluación de la actividad y severidad de la enfermedad es importante para la elaboración de estrategias terapéuticas óptimas, así como para el seguimiento de los pacientes con CU ⁽⁹⁻¹¹⁾. Para tal efecto, la ileocolonoscopía con toma de biopsias ha demostrado ser la mejor herramienta ⁽¹²⁾, aunque no se ha llegado a un consenso en cuanto al momento ideal para su realización luego de un brote ⁽¹³⁾. El estudio microscópico de la actividad de la enfermedad debería realizarse rutinariamente asociado a la evaluación endoscópica. Esta correlación ha sido materia de diferentes estudios desde hace varios años ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

La curación mucosa endoscópica no necesariamente refleja enfermedad microscópica quiescente ⁽¹⁷⁾. A pesar de los resultados encontrados en los años noventa por Riley *et al.*, no se prestó mayor importancia a la inflamación microscópica como factor pronóstico del curso de la enfermedad en la CU hasta hace pocos años. Ellos analizaron por primera vez que en los pacientes con presencia de infiltrado inflamatorio agudo en las biopsias, 52% recaían en el primer año, mientras que en ausencia de éste, solamente 25% recayeron ⁽¹⁸⁾.

Hasta la actualidad se han publicado aproximadamente 20 diferentes scores histológicos de actividad en CU. Sin embargo, solamente tres de ellos han sido al menos parcialmente validados (score de Geboes, índice histopatológico Robarts y el índice Nancy). Estos tres índices han sido comparados recientemente por Magro *et al.*, evidenciando una correlación entre ellos cercana al 100%, así como con el score endoscópico de Mayo para la estratificación de la actividad endoscópica ⁽¹⁹⁾.

El índice de Riley fue el primero que analizó cambios estructurales e infiltrado inflamatorio como actividad histológica, pero a diferencia del Score de Geboes, no tomaron en cuenta la presencia de eosinófilos en la lámina propia y sólo evaluaron la integridad de la superficie epitelial. Algunos otros como el índice de Gupta y el sistema Gramlich, se enfocaron solamente en la infiltración de neutrófilos y daño epitelial, pero el primero se desarrolló específicamente para determinar si la severidad de la inflamación microscópica es un factor de riesgo independiente para la progresión neoplásica; y el segundo no fue desarrollado para el uso clínico, sólo es aplicable en piezas quirúrgicas.

Todos estos sistemas difieren en cuanto a la localización y cuantificación de neutrófilos para valorar la actividad, pero ninguno incluye la plasmocitosis basal ⁽²⁰⁾.

El score de Geboes es el más utilizado internacionalmente puesto que, a diferencia de los otros dos parcialmente validados, considera la presencia de eosinófilos y plasmocitosis basal en la lámina propia. El no considerar la presencia de eosinófilos en estos scores es controversial, ya que aun no se ha definido por completo la función exacta de estas células en la enfermedad inflamatoria intestinal ni su relación con la actividad. Por el contrario, la plasmocitosis basal ha sido identificada como predictor de falla al tratamiento y recaídas ^(21,22), por lo que se sugiere su evaluación en la biopsia con fines pronósticos. La desventaja del Score de Geboes es su complejidad, que limita su uso en la práctica clínica. Por ese motivo, recientemente se desarrolló el score simplificado de Geboes (SSG), reduciendo las subcategorías pero manteniendo la plasmocitosis basal, mostrando una buena correlación con el score original y con la actividad endoscópica ⁽²³⁾.

El SSG se aplica en las biopsias tomadas de la mucosa con evidente inflamación o de la unión rectosigmoidea en caso de no observarse compromiso endoscópico. Cada segmento colónico se estudia por separado y se registra en grados que van del 0 al 4, dependiendo de los hallazgos histológicos: Grado 0: ausencia de anomalías inflamatorias; Grado 1: incremento de las células plasmáticas basales; Grado 2A: incremento de eosinófilos en lámina propia; Grado 2B: incremento de neutrófilos en lámina propia; Grado 3: presencia de neutrófilos en criptas epiteliales; Grado 4: daño epitelial, incluyendo destrucción de criptas, úlceras y granulaciones.

Aun no existe una definición exacta de remisión histológica, sin embargo en la mayoría de índices se considera al menos la ausencia de infiltrado inflamatorio de neutrófilos en la mucosa ^(24,25). La presencia de infiltrado de eosinófilos en la lámina propia también ha sido identificada en pacientes con enfermedad activa ⁽²¹⁾. La inflamación microscópica persistente, tanto aguda como crónica, ha sido asociada también en diversos reportes con mayores tasas de recaídas, hospitalizaciones, colectomías y de riesgo de cáncer colorrectal ⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Cada vez más expertos sugieren que la actividad histológica es un mejor predictor de recaídas que la actividad endoscópica. Es por tal motivo que en los últimos años se ha planteado como el objetivo final del tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal.

El objetivo de este estudio es evaluar la actividad endoscópica e histológica como predictores de recaída clínica en colitis ulcerativa.

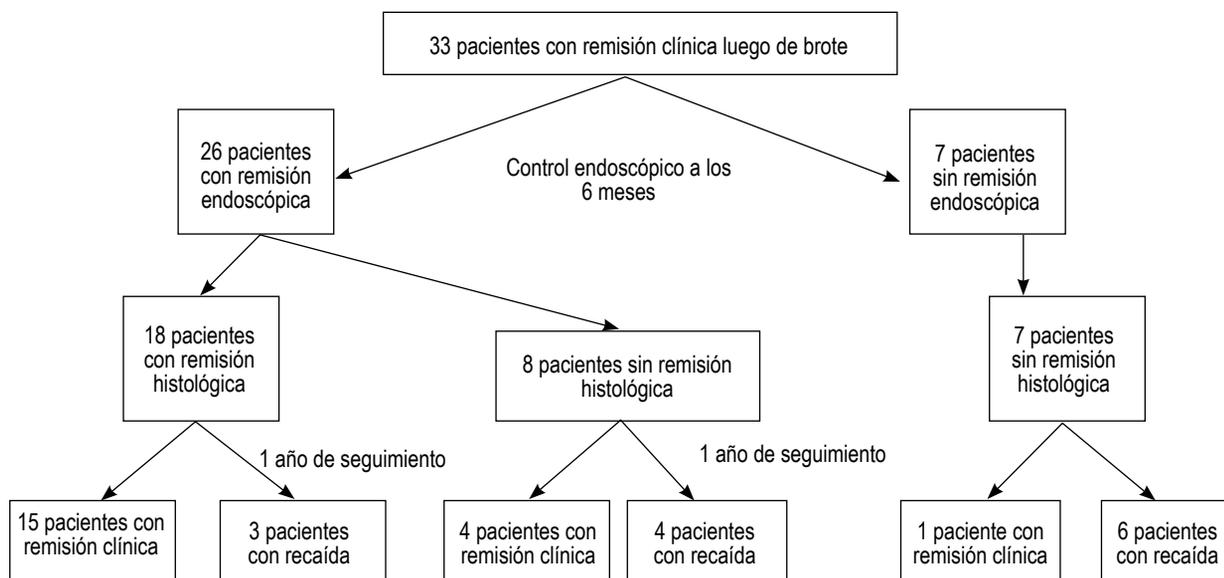


Figura 1. Flujograma de seguimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Presentamos un estudio analítico, prospectivo y longitudinal en el que se evaluaron a todos los pacientes con diagnóstico de CU con remisión clínica en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, en Lima – Perú, durante el periodo de enero 2015 a junio 2018. El protocolo fue aprobado por el comité de ética del hospital, y los pacientes dieron su consentimiento por escrito al momento de ser captados para formar parte del estudio.

El diagnóstico de CU fue basado en los criterios clínicos, endoscópicos e histológicos ya establecidos internacionalmente. Se registraron las características clínicas de los pacientes: edad, sexo, extensión de la enfermedad, tiempo de enfermedad, PCR, hemoglobina, índice de severidad Mayo, Score endoscópico de Mayo. La remisión clínica fue definida mediante el índice de Mayo ≤ 2 puntos por al menos 6 meses. Se consideró remisión endoscópica un score endoscópico de Mayo ≤ 1 .

Los pacientes que presentaron remisión clínica por al menos 6 meses fueron sometidos a ileocolonoscopía y se les realizó 4 biopsias de sigmoides y 4 biopsias de recto para evaluar la actividad histológica. Ningún paciente presentó infección sobreagregada por Clostridium difficile o Citomegalovirus.

Todas las biopsias fueron evaluadas por un patólogo experto en enfermedad inflamatoria intestinal de nuestro centro. La actividad histológica fue definida usando el Score simplificado de Geboes (SSG), con una puntuación Grado $\geq 2A.1$. El grado más alto encontrado en las biopsias del mismo paciente fue considerado el score final.

Los pacientes con remisión endoscópica continuaron terapia de mantenimiento con: Mesalazina, mesalazina asociada a azatriopina e Infiximab asociado a azatriopina. Realizamos seguimiento de un año a todos los pacientes para observar el curso clínico y la presencia de recaídas. La recaída fue definida por la

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con remisión endoscópica.

| Variable | N: 26 (%) |
|--------------------------------------|---------------------------|
| Edad (años) | 53,02 (14 - 71 años) |
| < 40 | 9 (34,6) |
| > 40 | 17 (65,4) |
| Género | M: 15 (57,7) F: 11 (42,3) |
| T. enfermedad | |
| < 2 años | 15 (57,7) |
| 2-5 años | 8 (30,8) |
| > 5 años | 3 (11,5) |
| Hemoglobina (gr/dL) | |
| < 10 gr/dL | 8 (30,8) |
| > 10 gr/dL | 18 (69,2) |
| PCR | |
| < 10 | 17 (65,4) |
| >10 | 9 (34,6) |
| Extensión en el brote | |
| Proctitis (E1) | 12 (46,1) |
| Colitis izquierda (E2) | 8 (30,8) |
| Pancolitis (E3) | 6 (23,1) |
| Ileon | 0 (0) |
| Índice de severidad Mayo en el brote | |
| Leve | 3 (11,5) |
| Moderada | 12 (46,1) |
| Severa | 11 (42,3) |

presencia de un score clínico o parcial de Mayo ≥ 3 , en ausencia de infección sobreagregada. Al finalizar el seguimiento, se les realizó una nueva ileocolonoscopia más toma de biopsias.

Para describir las características clínicas y epidemiológicas se usaron tablas de frecuencias y medidas de tendencia central. Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de asociación para variables cualitativas (Chi cuadrado y RR, con intervalo de confianza de 95%), considerándose significativo el valor de $p < 0,05$, mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 24.

RESULTADOS

Del total de 33 pacientes que presentaron remisión clínica por al menos seis meses luego de un brote de CU, 26 (78,8%) presentaron remisión endoscópica y 18 presentaron remisión histológica (54,5%). Luego de un año de seguimiento, 20 (60,6%) permanecieron con remisión clínica y 13 presentaron recaídas (39,4%). Dentro del grupo de pacientes con remisión endoscópica sin actividad histológica, solo 3 (16,6%) presentaron recaída luego de un año de seguimiento. Por otro lado, de los que presentaban remisión endoscópica con actividad histológica, la mitad presentó recaída dentro del primer año de seguimiento (Figura 1).

Los pacientes con remisión endoscópica a los seis meses, tenían un promedio de edad de 53 años, la mayoría eran varones (57,7%), con un tiempo de diagnóstico de CU menor a dos años. Además durante el brote previo presentaron fenotipo: E1 en 46,2% (12/26), seguido por E2 con 30,8% (8/26) y E3 con 23,1% (6/26) (Tabla 1).

Al analizar las características clínicas y epidemiológicas del subgrupo de pacientes con remisión endoscópica, con y sin actividad histológica, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2). Sin embargo, la asociación entre actividad endoscópica y recaída clínica a los 12 meses fue estadísticamente significativa, con un RR de 3,18 (95% IC, 1,58-6,42, $p = 0,004$) con correlación de Yates).

La actividad histológica por si sola mostró un RR = 4 (95% IC, 1,34-11,94) para recaída clínica a los 12 meses, siendo también una asociación estadísticamente significativa ($p = 0,0003$ con correlación de Yates).

En los pacientes que tuvieron remisión endoscópica pero no alcanzaron remisión histológica (30,7%, 8/26), los hallazgos fueron: eosinófilos y neutrófilos en lámina propia (87,5%, 7/8), neutrófilos en epitelio (87,5%, 7/8) e injuria epitelial (87,5%, 7/8) (Figura 2) (Tabla 3). Respecto a la presencia de plasmocitosis basal, no se

encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin actividad histológica.

Luego del año de seguimiento, se les realizó una nueva ileocolonoscopia más toma de biopsias de control a los pacientes con remisión endoscópica previa. Se evidenció que todos los pacientes (7) que habían presentado recaída clínica presentaban un Score simplificado de Geboes $\geq 2A.1$, mientras que los que permanecieron asintomáticos, no presentaban actividad histológica ($p = 0,001$) (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Desde hace algunos años, la curación mucosa es considerada uno de los principales objetivos del tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente desde la aparición de la terapia biológica. La mucosa del colon es relativamente más fácil de curar en la CU en comparación con la enfermedad de Crohn, ya que las úlceras están limitadas a la mucosa y submucosa. En un estudio realizado por Rutgeerts et al, se demostró en pacientes con CU que el infliximab logró curación mucosa sólo en 62% a las 8 semanas, 50% en la semana 30 y 46% en la semana 54 (29). En nuestro estudio evidenciamos que a las 24 semanas de tratamiento de mantenimiento, 78,8% presentaron curación mucosa (Score endoscópico de Mayo ≤ 1), pero solo 54,5% logró remisión histológica.

Se han realizado múltiples investigaciones para evaluar el impacto de la curación mucosa como

Tabla 2. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con remisión histológica.

| Variable | Remisión histológica (N:18) | Sin remisión histológica (N:8) | p-valor |
|-------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------|
| Edad (años) | | | |
| < 40 | 6 | 3 | 0,8367 |
| > 40 | 12 | 5 | |
| Género | | | |
| Masculino | 12 | 5 | 0,8367 |
| Femenino | 6 | 3 | |
| T. enfermedad | | | |
| < 2 años | 11 | 5 | 0,959 |
| 2-5 años | 4 | 2 | |
| > 5 años | 3 | 1 | |
| Extensión de enfermedad | | | |
| E1 | 10 | 4 | 0,884 |
| E2 | 5 | 2 | |
| E3 | 3 | 2 | |
| Score Mayo | | | |
| Mayo 0 | 15 | 5 | 0,508 |
| Mayo 1 | 3 | 3 | |

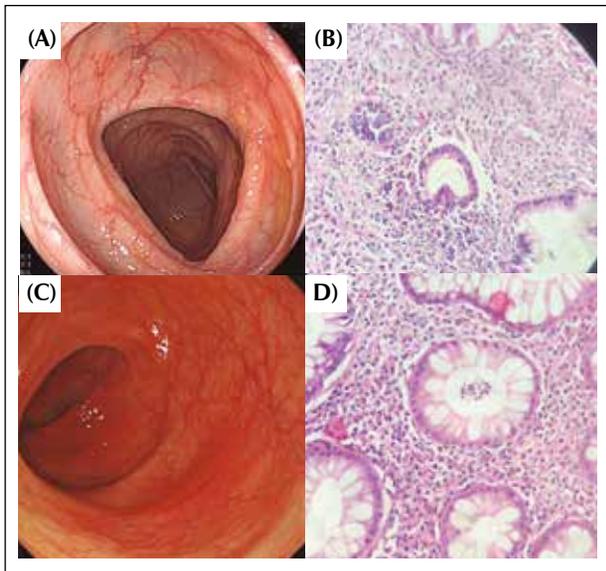


Figura 2. (A) Mucosa de sigmoides de aspecto normal (score endoscópico de Mayo 0). (B) Biopsia del mismo paciente mostrando infiltrado inflamatorio en la lámina propia con presencia de neutrófilos y algunos eosinófilos. Presencia de neutrófilos en las criptas (score de Geobes 3.1). (C) Mucosa de recto con eritema leve, ligera pérdida del patrón vascular y leve friabilidad (score endoscópico de Mayo 1). (D) Biopsia del mismo paciente mostrando infiltrado inflamatorio de neutrófilos y absceso de cripta (score de Geobes 3.1). Cortesía del Dr. José Luis Arenas Gamio.

objetivo terapéutico, encontrando una reducción en el riesgo de recaídas, hospitalizaciones, resecciones quirúrgicas y cáncer colorrectal ^(4,7,30).

De esta manera nació el concepto “treat to target”, creando la necesidad de guiar el tratamiento en base a objetivos y avocando los esfuerzos terapéuticos no solo a la resolución de síntomas, sino también de la inflamación, estableciendo como objetivo terapéutico a la remisión clínica más curación mucosa, denominada “remisión profunda” ⁽³¹⁾. A pesar de estos hallazgos, aproximadamente el 25% de pacientes que presentan remisión endoscópica, presentan recaídas durante el seguimiento al año ⁽³²⁾. Eso se podría atribuir a que los pacientes con remisión endoscópica podrían tener aun actividad histológica.

En un estudio realizado por Bessissow et al, incluyeron 75 pacientes con CU y remisión endoscópica (score de Mayo 0). Evidenciaron que 40% presentaban actividad histológica en las biopsias (score de Geobes ≥ 3.1) y 21% plasmocitosis basal. Luego de un año de seguimiento, 20% de los pacientes presentaron recaída, y de estos el 79% tenían actividad histológica previamente, confirmando una asociación fuerte (OR: 6,63, $p=0,002$, IC=95%) con el riesgo de recaídas. Además al realizar un análisis multivariado se comprobó que la presencia de plasmocitosis basal fue un predictor

independiente de recaída durante el seguimiento (OR: 5,13, $p=0,019$, IC=95%) ⁽²²⁾. En nuestro estudio encontramos cifras similares, del grupo de pacientes con remisión endoscópica a los seis meses, 30,8 % presentaban actividad histológica. Durante el año de seguimiento 26,9% presentaron recaída clínica y de estos, 57,1% habían tenido actividad histológica en las biopsias. Sin embargo, no encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la plasmocitosis basal y la actividad histológica, no obstante, no la correlacionamos con el riesgo de recaída directamente.

Existen dos estudios muy similares metodológicamente al nuestro. El primero fue realizado

Tabla 3. Parámetros histológicos según el score simplificado de Geobes en pacientes con remisión endoscópica con y sin remisión histológica.

| Tipo | Remisión histológica (N:18) | Sin remisión histológica (N:8) | p-valor |
|--|-----------------------------|--------------------------------|---------|
| Grado 0 (no actividad inflamatoria) | 8 | 0 | 0,051 |
| 0.0 No anomalidades | 9 | 6 | |
| 0.1 cambios arquitectura | 1 | 2 | |
| 0.2 cambios archit. más infiltrado crónico mononuclear | | | |
| Grado 1 (plasmocitos basales) | 16 | 7 | 0,995 |
| 1.0 No incremento | 2 | 1 | |
| 1.1 Incremento leve | 0 | 0 | |
| 1.2 Incremento marcado | | | |
| Grado 2A (eosinófilos en lámina propia) | 18 | 1 | 0,0001 |
| 2A.0 No incremento | 0 | 4 | |
| 2A.1 Incremento leve | 0 | 3 | |
| 2A.2 Incremento marcado | | | |
| Grado 2B (neutrófilos en lámina propia) | 18 | 1 | 0,0001 |
| 2B.0 No incremento | 0 | 5 | |
| 2B.1 Incremento leve | 0 | 2 | |
| 2B.2 Incremento marcado | | | |
| Grado 3 (neutrófilos en epitelio) | 18 | 1 | 0,0001 |
| 3.0 No | 0 | 5 | |
| 3.1 < 50% criptas comprometidas | 0 | 2 | |
| 3.2 > 50% criptas comprometidas | | | |
| Grado 4 (injurias epiteliales: criptas y epitelio) | | | 0,0001 |
| 4.0 No | 18 | 1 | |
| 4.1 Marcada atenuación | 0 | 3 | |
| 4.2 Probable destrucción de criptas/probable erosiones | 0 | 2 | |
| 4.3 Destrucción evidente criptas: erosiones | 0 | 2 | |
| 4.4 Ulcera o tejido granulación | 0 | 0 | |

Tabla 4. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con remisión endoscópica según la presencia o no de recaída al año de seguimiento.

| Variable | Con recaída (N:7) | Sin recaída (N:19) | p-valor |
|----------------------------|-------------------|--------------------|---------|
| Edad (años) | | | 0,698 |
| < 40 | 1 | 4 | |
| > 40 | 6 | 15 | |
| Género | | | 0,838 |
| Masculino | 4 | 10 | |
| Femenino | 3 | 9 | |
| Tiempo de remisión clínica | | | 0,556 |
| 6-12 meses | 5 | 14 | |
| 12-24 meses | 2 | 3 | |
| > 24 meses | 0 | 2 | |
| Extensión de enfermedad | | | 0,582 |
| E1 | 4 | 7 | |
| E2 | 2 | 6 | |
| E3 | 1 | 6 | |
| SSG* | | | |
| ≥ 2A.1(N:7) | 7 | 0 | 0,001 |
| ≥ 2B.1 (N:7) | 7 | 0 | 0,001 |
| ≥ 3.1 (N:7) | 7 | 0 | 0,001 |
| ≥ 4.1 (N:7) | 7 | 0 | 0,001 |
| Score endoscópico Mayo | | | 0,780 |
| Mayo 0 | 4 | 12 | |
| Mayo 1 | 3 | 7 | |

*Score simplificado de Geboes de las biopsias tomadas en la ileocolonoscopy de control al año de seguimiento.

en un Hospital de la India por Narang et al, evaluaron endoscópicamente a 76 pacientes con CU en remisión clínica por al menos seis meses. Evidenciaron remisión endoscópica (Score endoscópico de mayo ≤ 1) en 60,5% de los pacientes, de los cuales 32,7% tenían aun actividad histológica (score de Geboes $\geq 2A$). Luego de un año de seguimiento, se observó que casi el doble de los pacientes con remisión histológica no tuvieron recaída frente a los que permanecían con actividad histológica (87,1% vs 46,6% respectivamente) ⁽³²⁾. En nuestro estudio esta diferencia fue mayor (83,3% vs 33,3%), resaltando el impacto sobre el pronóstico al conseguir remisión histológica.

El segundo, es un estudio prospectivo realizado por Zenlea et al., analizaron 172 sujetos con CU en remisión clínica. El 23% de los pacientes presentaron recaída clínica durante un año de seguimiento. Tanto la actividad endoscópica como histológica estuvieron asociados con el desarrollo de recaídas ($p=0,001$). Además se observó un RR de recaída de 3,5 (IC 95%, $p=0,001$) con score de Geboes $\geq 3,1$. De los pacientes que presentaban remisión clínica, endoscópica e

histológica solo 7% tuvieron recaídas durante el seguimiento ⁽³³⁾. Estos resultados fueron semejantes a los nuestros, ya que encontramos un RR de recaída clínica de 4 (95% IC, 1,34-11,94, $p=0,003$) en pacientes con actividad histológica.

En el estudio prospectivo multicéntrico realizado por Lobaton et al., se incluyeron 96 pacientes con colitis ulcerativa en remisión, observando mediante un análisis multivariado que solamente la actividad histológica (medida por un score de Geboes 2B.1) fue un factor de riesgo de recaída (OR 4,29, IC 95%, $p=0,005$), mientras que la actividad endoscópica no presentó asociación significativa ⁽³⁴⁾. Estos resultados también fueron encontrados en el estudio de cohorte de Frieri et al., donde 52 pacientes con terapia de mantenimiento con mesalazina fueron analizados, concluyendo que la actividad histológica era el único factor significativamente asociado con las recaídas (OR 10,2, IC 95%, 1,7-59,4) ⁽³⁵⁾. Por el contrario, en nuestro estudio, además de la actividad histológica, también se evidenció que la actividad endoscópica era un factor independiente asociado significativamente a recaídas con un RR=3,18 (95% IC, 1,58-6,42, $p=0,004$).

Según una revisión sistemática reciente, probablemente ya exista suficiente evidencia para sugerir que el objetivo final del tratamiento sea la combinación de la remisión clínica, endoscópica e histológica, denominada "remisión completa" ⁽²⁴⁾.

Sin embargo la principal barrera es que hasta la fecha no se cuenta con definiciones totalmente validadas de los diversos tipos de remisión. Esto es un reflejo de la variabilidad entre las diversas escalas utilizadas y limita la realización de estudios. Se requiere la estandarización y correlación de los scores clínicos, endoscópicos e histopatológicos para poder confirmar mediante ensayos clínicos el objetivo final del tratamiento de la CU.

En conclusión, la presencia de actividad endoscópica e histológica son predictores independientes de recaída en pacientes con remisión clínica. Los pacientes que no logran remisión histológica podrían presentar mayor riesgo de recaídas, por lo que debería ser el objetivo terapéutico final en el manejo de los pacientes con colitis ulcerativa.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses de ningún tipo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. N Engl J Med. 2011;365(18):1713-25.
2. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? Gut. 2007;56(4):453-5.
3. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, Campbell S, Franchimont D, Fidder H, et al. Results from the 2nd scientific workshop of the ECCO. I: impact of mucosal healing on

- the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011;5(5):477-83.
4. Frosliø KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133(2):412-22.
 5. 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(6):483-9.
 6. Parente F, Molteni M, Marino B, Colli A, Ardizzone S, Greco S, et al. Are colonoscopy and bowel ultrasound useful for assessing response to short-term therapy and predicting disease outcome of moderate-to-severe forms of ulcerative colitis?: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1150-7.
 7. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1194-201.
 8. Dave M, Loftus EV Jr. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: a true paradigm of success? *Gastroenterol Hepatol*. 2012;8(1):29-38.
 9. Targan SR, Karp LC. Inflammatory bowel disease diagnosis, evaluation and classification: state-of-the-art approach. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(4):390-4.
 10. Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol*. 2010;45(6):571-83.
 11. Ng SC, Kamm MA. Therapeutic strategies for the management of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(6):935-50.
 12. Rutgeerts P, Vantrappen G, Geboes K. Endoscopy in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24(suppl 170):12-5.
 13. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-70.
 14. Songur Y, Ensari A, Savas B, Senol A, Perçinel S. Quantitative endoscopic and histologic activity assessment of ulcerative colitis. *Acta Gastroenterol Belg*. 2009;72(2):225-9.
 15. Truelove SC, Richards WC. Biopsy studies in ulcerative colitis. *Br Med J*. 1956;1(4979):1315-8.
 16. Mahendra B, Hewavisenthi S. The agreement among different scoring systems used in the assessment of histological activity in ulcerative colitis. *Pathol Int*. 2007;57(suppl s1):A12.
 17. Rosenberg L, Nanda KS, Zenlea T, Gifford A, Lawlor GO, Falchuk KR, et al. Histologic markers of inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(8):991-6.
 18. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut*. 1991;32(2):174-8.
 19. Magro F, Lopes J, Borralho P, Lopes S, Coelho R, Cotter J, et al. Comparison of different histological indexes in the assessment of UC activity and their accuracy regarding endoscopic outcomes and faecal calprotectin levels. *Gut*. 2019;68(4):594-603.
 20. Marchal A, Riddell RH, Boulagnon-Rombi C, Reinisch W, Danese S, Schreiber S, et al. Review article: the histological assessment of disease activity in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(8):957-67.
 21. Zezos P, Patsiaoura K, Nakos A, Mpoumpoumaris A, Vassiliadis T, Gioulema O, et al. Severe eosinophilic infiltration in colonic biopsies predicts patients with ulcerative colitis not responding to medical therapy. *Colorectal Dis*. 2014;16(12):O420-30.
 22. Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, Bisschops R, Van Steen K, Geboes K, et al. Prognostic Value of Serologic and Histologic Markers on Clinical Relapse in Ulcerative Colitis Patients With Mucosal Healing. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1684-92.
 23. Jauregui-Amezaga A, Geerits A, Das Y, Lemmens B, Sagaert X, Bessissow T, et al. A simplified Geboes score for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(3):305-13.
 24. Bryant RV, Winer S, Travis SP, Riddell RH. Systematic review: Histological remission in inflammatory bowel disease. Is 'complete' remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Crohns Colitis*. 2014;8(12):1582-97.
 25. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827-51.
 26. Azad S, Sood N, Sood A. Biological and histological parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis: a prospective study. *Saudi J Gastroenterol*. 2011;17(3):194-8.
 27. 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(1):13-20.
 28. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1099-105.
 29. 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(23):2462-76.
 30. 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(2):451-9.
 31. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324-38.
 32. Narang V, Kaur R, Garg B, Mahajan R, Midha V, Sood N, et al. Association of endoscopic and histological remission with clinical course in patients of ulcerative colitis. *Intest Res*. 2018;16(1):55-61.
 33. Zenlea T, Yee EU, Rosenberg L, Boyle M, Nanda KS, Wolf JL, et al. Histology grade is independently associated with relapse risk in patients with ulcerative colitis in clinical remission: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):685-90.
 34. Lobaton T, Bessissow T, Ruiz-Cerulla A, Hertogh GD, Bisschops R, Guardiola J, et al. Prognostic value of histological activity in patients with ulcerative colitis in deep remission: A prospective multicenter study. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(5):765-72.
 35. Frieri G, Galletti B, Ruscio MD, Tittoni R, Capannolo A, Serva D, et al. The prognostic value of histology in ulcerative colitis in clinical remission with mesalazine. *Ther Adv Gastroenterol*. 2017;10(10):749-59.

Correspondencia:

Paulo Anibal Alosilla Sandoval

Av. Manuel Cipriano Dulanto 1062 Pueblo Libre, Lima, Perú.

E-mail: paulo.alosilla@hotmail.com