

Sección: Revisión de temas

Nuevos esteroides en enfermedad inflamatoria intestinal: uso de la budesonidaJosé Humberto Arango, M.D.¹, Gustavo Mariño, M.D.², Abraham Kestenberg, M.D.³**RESUMEN**

Este artículo revisa las aplicaciones de los esteroides en el manejo de la colitis ulcerativa, con énfasis en la budesonida. La budesonida se diseñó para disminuir los efectos adversos, gracias a su alto metabolismo de primer paso por el hígado. El uso tópico de este esteroide es una alternativa en el manejo de los pacientes con colitis ulcerativa distal.

Palabras claves: Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerativa. Enfermedad de Crohn. Sistema inmune. Esteroides.

La colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son las dos formas más conocidas de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), condición devastadora para quienes la padecen. Aún no se conocen con exactitud todos los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, pero se sabe que el sistema inmune está alterado. También se ha dicho que factores ambientales, genéticos e inmunológicos contribuyen a causar estos trastornos¹. Desde hace cuatro décadas, el tratamiento ha estado dirigido a modular los factores del sistema inmune².

En los países desarrollados, la incidencia de CU es de 3 a 15 por 100,000 habitantes^{3,4} y de 4 a 9 por 100,000 habitantes para la EC⁵⁻⁹. En los últimos años, la incidencia de CU ha aumentando, mientras que la incidencia de la EC tiende a estabilizarse¹⁰⁻¹². La enfermedad se presenta en dos picos, el primero entre los 15 y 30 años y el segundo a los 60 años, y hay ligero predominio en la CU de los hombres sobre las mujeres (1:1.4)^{13,14}.

Tanto en la CU como en la EC el tratamiento farmacológico comprende tres grandes grupos: los derivados del 5-ASA, los corticosteroides y los inmunosupresores. El uso de cada uno depende de la forma y severidad de la enfermedad.

El objeto de este artículo es revisar el estado actual del empleo de esteroides, en especial de la budesonida en el tratamiento de la EII. En general se limitará a hablar de CU, aunque en ocasiones se toquen generalidades sobre EC, una entidad poco frecuente en Colombia.

CÓMO FUNCIONA EL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-GLÁNDULA SUPRARRENAL¹⁵

La homeostasis basal y la relacionada con el estrés la mantienen el eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal y los sistemas simpático y adrenergico. Las áreas superiores del cerebro y el hipotálamo, estimulan la liberación de la hormona liberadora de corticotropina, que actúa sobre la hipófisis anterior

durante el reposo, en los ciclos circadianos, mediante el envío de señales neurosensoriales y con el influjo de ciertas citocinas, como la interleucina 1, 6 y el factor alfa de necrosis tumoral.

Esta acción, permite que se libere hormona corticotrópica (ACTH), que encuentra receptores a nivel de la glándula suprarrenal encargados del aumento de los niveles de cortisol y adrenalina. La elevación de estos niveles a su vez, hace que se produzca una retroalimentación negativa en el hipotálamo, con disminución del factor liberador de corticotropina. De esta manera se mantiene un equilibrio en la producción de esteroides endógenos.

La producción de cortisol tiene un comportamiento circadiano; el pico más alto se produce en las primeras horas de la mañana y los niveles más bajos durante la noche.

Los esteroides exógenos alteran este ciclo al suprimir la liberación del factor liberador de corticotropina por parte del hipotálamo¹⁶. Si este freno se mantiene por largo tiempo, más de una semana, comienza a presentarse, en la mayoría de los casos, una atrofia de la glándula suprarrenal con la consecuente incapacidad de producción activa de esteroides endó-

1. Internista, Residente de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.
2. Docente Adjunto, Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.
3. Profesor Asociado, Departamento de Cirugía, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.

genos, fenómeno identificado como insuficiencia suprarrenal.

ESTRUCTURABÁSICA DE LOSESTEROIDES

Los esteroides son moléculas cuyo núcleo está conformado por tres anillos hexanos y un anillo pentano. Aquellos con actividad antiinflamatoria tienen una cadena de dos carbonos en la posición 17 y un grupo metilo en las posiciones 18 y 19; además, algunos pueden tener un grupo hidroxilo en la posición 17. Se ha logrado que los esteroides mantengan su efecto terapéutico cuando se aplican en enemas al sustituir o añadir un grupo lipofílico en la posición 17; esta modificación aumenta el metabolismo de primer paso por el hígado, con lo que se disminuyen los niveles séricos, por ende los efectos colaterales, mientras se conserva su efectividad.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Los esteroides se clasifican como glucocorticoides o mineralocorticoides según sus efectos fisiológicos. Estas moléculas se unen con receptores específicos dentro del citoplasma de las células. Tal unión permite la formación de un dímero, que al disociarse da nacimiento a dos tipos de proteínas, la inmunofilina p-59 y la proteína de choque de calor. Por otra parte, este dímero se puede traslocar al núcleo, para modular a nivel genético la producción de ciertas proteínas comprometidas en el mecanismo de la inflamación^{17,18}.

Las principales acciones de los corticosteroides se pueden resumir así:

1. Disminuyen la producción de enzimas como la fosfolipasa A₂, la 5-lipo-oxigenasa y la ciclo-oxigenasa, con lo que se logra inhibir la cascada del ácido

araquidónico y la subsecuente generación de prostanglandinas y de leucotrieno¹⁹.

2. Reducen la producción y la actividad de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 1,2,3,4,5,6,8, el interferón gamma, el activador del plasminógeno y el factor gamma de necrosis tumoral^{19,20}. En consecuencia tienen actividad antiinflamatoria.
3. Modulan las moléculas de adhesión, específicamente el ELAM 1 (*endothelial leukocyte adhesion molecule*) y el ICAM 1 (*intercellular adhesion molecule*) al estimular el endotelio^{21,22}.
4. Modulan la lisis de linfocitos y eosinófilos²³ y suprimen la actividad de las células asesinas naturales²⁴. En roedores se ha demostrado que producen apoptosis de las células linfoides inmaduras^{25,26}.
5. Reducen la presentación de antígenos.

En resumen evitan o disminuyen la inflamación mediante la reducción del edema, el descenso en la formación de granulomas, en la producción de antígenos y en la proliferación linfocitaria¹⁶.

CLASIFICACIONES DE LA COLITIS ULCERATIVA Y DEFINICIONES

La CU se clasifica de acuerdo con el compromiso anatómico en²⁷:

1. **Colitis distal.** Es la colitis del ángulo esplénico hacia abajo. Representa hasta 50% de las colitis. De acuerdo con la región comprometida la CU distal se subdivide también en proctitis, proctosigmoiditis o colitis del lado izquierdo. Desde el punto de vista práctico, el diagnóstico de colitis distal tiene implicaciones terapéuticas, en la medida que los pacientes con enfermedad en esta localización se benefician

de tratamiento local (en forma de enemas).

2. **Colitis extensa.** Término usado para describir la enfermedad que se extiende proximalmente al ángulo esplénico. Esto implica que el tratamiento se debe hacer en forma oral, aunque el tratamiento con enemas puede ser un adyuvante en el control de los síntomas. De acuerdo con la severidad se habla de:

- **Colitis leve.** Comprende al paciente afebril, con menos de cuatro deposiciones diarias. Se ve sangre en la materia fecal de manera intermitente, no hay alteraciones en la hemoglobina y la eritrosedimentación es menor de 30.
- **Colitis severa.** Con deposiciones entre 6 y 10 diarias, sangre frecuente en la materia fecal, hay fiebre mayor de 37.5° C, con caída de la hemoglobina, y elevación de la eritrosedimentación.
- **Colitis fulminante o megacolon tóxico.** La colitis fulminante habla del enfermo con más de 10 deposiciones diarias, sangrado rectal continuo, estado febril, con taquicardia, alza de la eritrosedimentación y distensión abdominal²⁸. En este caso se impone el uso de régimen terapéutico intensivo por vía endovenosa.

De acuerdo con la respuesta a los esteroides los pacientes con CU y EC se pueden clasificar así:

1. **Dependiente de esteroide.** Así se denomina al enfermo que tiene una respuesta positiva inicial a los esteroides pero en quien no es posible retirar la droga a pesar de dosis óptimas de aminosalicilatos. Entre 70% y 80% de los pacientes con EC serán resistentes a los esteroides o dependientes de ellos al finalizar el año de tratamiento.
2. **Refractario.** Se refiere al indi-

viduo que no responde a las dosis iniciales de corticosteroides.

Efecto de mantenimiento. Es un término que se refiere a la capacidad de un fármaco para prevenir las recaídas una vez que se ha logrado la remisión^{29,30}.

CUÁL ES LA INDICACIÓN DE LOSESTEROIDES CONVENCIONALES

La principal es el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal **activa** de moderada a severa^{31,32}, con tasas de remisión entre 60% y 80% cuando se usa la prednisona, la prednisolona o la metilprednisolona en terapias de corto plazo³³. El primer estudio controlado que demostró esta efectividad lo realizaron en 1955 Truelove y Witts²⁸.

Desde 1958, Truelove³³, Watkinson³⁵, y Kirsner *et al.*³⁶ demostraron que la hidrocortisona se podía usar en forma de enemas en los pacientes con colitis distal; sus observaciones se corroboraron luego^{37,38}, pero siempre se mencionó la inconveniencia de los efectos adversos frecuentes.

El uso endovenoso se relegó a los casos de enfermedad severa, más sobre la experiencia clínica directa que sobre ensayos clínicos controlados³⁹. Aunque no es claro, desde 1970 se sabe que la combinación de inmunosupresores y prednisolona parece ser superior en la enfermedad activa, con la ventaja de la disminución en la dosis del esteroide⁴⁰.

DOSIS

La dosis más adecuada en el tratamiento de la enfermedad aguda se basa en una experiencia empírica extensa porque no hay curvas de dosis-respuesta, como sí existen en el caso de los salicilatos.

La dosis establecida de prednisona para el paciente ambulatorio

es de 40 mg/día; dosis por debajo de 20 mg/día no son efectivas y mayores de 60 mg/día tienen un beneficio marginal pero traen un aumento significativo de los efectos adversos. No se sabe si la administración de los corticosteroides en bolos intravenosos es igual o mejor que las dosis orales³⁰.

No existen estudios de dosis-respuesta al empleo de esteroides por vía endovenosa, pero las recomendaciones establecen un rango de 200 a 400 mg/día de hidrocortisona. Muchos expertos opinan que se debe elegir la infusión continua porque, teóricamente, se logra mayor estabilidad en los niveles sanguíneos y además porque se disminuyen los costos de múltiples sesiones endovenosas. Se ha observado que algunos enfermos en quienes falla el tratamiento oral responden con el manejo endovenoso.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Casi todos los pacientes (60%) responden al tratamiento entre los días 7 a 10 de uso de hidrocortisona (300 a 400 mg/día) o de metilprednisolona (40 a 60 mg/día). Antes de clasificar a un sujeto como no respondedor se deben esperar por lo menos cuatro meses, porque los enfermos dependientes de esteroides pueden necesitar varios meses, antes de lograr una respuesta adecuada.

CÓMO EVALUAR LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

La valoración de la efectividad del tratamiento es importante para comparar los diferentes esquemas de manejo en la EII. En esta evaluación existen varios instrumentos validados, sin que ninguno de ellos sea perfecto. En general, los distintos

mecanismos tratan de determinar la localización, extensión, severidad y respuesta a tratamientos previos.

En la EC se ha validado lo que se conoce como el índice de actividad de la EC que comprende:

1. Número de deposiciones líquidas o blandas diarias por 7 días (multiplicado por factor 2).
2. Dolor abdominal: ninguno = 0; intermedio = 1 ó 2; y severo = 3 (multiplicado por factor 5).
3. Estado general: bueno = 0; intermedio = 1, 2 ó 3; pobre = 4 (multiplicado por factor 7).
4. Número de complicaciones: artralgias, artritis, iritis, uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, estomatitis aftosa, fisura anal, fístula, abscesos, fiebre mayor de 37.8° C durante la semana previa (multiplicado por factor 20).
5. Uso de opiáceos para diarrea: ninguno = 0; sí = 1 (multiplicado por factor 20).
6. Masa abdominal: ninguna = 0; dudosa = 2; definitiva = 5 (multiplicada por factor 10).
7. En hombres 47 menos hematocrito y 42 menos hematocrito en mujeres (multiplicado por factor 6).
8. Desviación porcentual por encima o por debajo del peso estándar (multiplicada por factor 1).

Cada variable se multiplica por el factor que aparece en paréntesis. Esta escala permite establecer que los pacientes con un índice menor de 150 se encuentran en remisión y aquellos por encima de 450 están en enfermedad severa⁴¹. Este índice en la práctica clínica, tiene muchas críticas por la subjetividad y la variabilidad entre observadores y por tal razón no se utiliza en el Hospital Universitario del Valle (HUV) en Cali.

En CU la actividad se evalúa con frecuencia según los criterios de

Truelove y Witts²⁸. Esta clasificación tiene en cuenta una serie de parámetros que le permiten al clínico separar los pacientes en leves, severos o fulminantes.

1. Número de deposiciones al día: menos de 4 = leve; > 6 = severa; > 10 fulminante.
2. Sangre en la materia fecal: intermitente = leve; frecuente = severa; continua = fulminante.
3. Temperatura: normal = leve; > 37.5 = severa o fulminante.
4. Frecuencia cardíaca: normal = leve; > 90 = severa o fulminante.
5. Hemoglobina: normal = leve; < 75% del valor normal = severa; requiere transfusión = fulminante.
6. Eritrosedimentación: < 30 = leve; > 30 moderada o fulminante.
7. Hallazgos colónicos a la radiografía: aire, pared edematosa, «imprentas de huella» = severa; dilatación = fulminante.
8. Signos clínicos: distensión abdominal = severa; distensión más tensión abdominal = fulminante.

Para evaluar la actividad se han validado otros instrumentos como la escala de grado endoscópico y el compromiso histológico.

Desde el punto de vista endoscópico se habla de la siguiente graduación⁴²⁻⁴⁴:

Grado 0: Mucosa no inflamada.

Grado 1: Pérdida del patrón vascular, edema, granularidad.

Grado 2: Hiperemia, friabilidad, petequias más todo lo del grado 1.

Grado 3: Ulceraciones más todo lo de los grados 1 y 2.

Una de las escalas histológicas validadas es la de Florén⁴⁵:

Grado 1: Mucosa normal.

Grado 2: Células inflamatorias aisladas o agregados de células linfoplasmocíticas o granulocitos eosinofílicos.

Grado 3: Marcado aumento de las células inflamatorias con algunos

cambios en las células secretorias, atrofia leve.

Grado 4: Atrofia marcada, abscesos en las criptas, formación de folículos en las capas profundas y aumento de las células inflamatorias agudas.

Grado 5: Ulceraciones con pus, atrofia, abscesos en las criptas y folículos profundos.

Efectos adversos. Los efectos adversos de los corticosteroides son frecuentes e importantes⁴⁶. En las personas con enfermedad inflamatoria intestinal, los esteroides pueden enmascarar una perforación, producir osteonecrosis, enfermedad ósea metabólica, disturbios gastrointestinales, efectos oculares, desórdenes psiquiátricos, hiperglicemia y retardo en el crecimiento en los niños. En general, estos fármacos producen disturbios mentales, insomnio, fiebre, rubor facial y acné, cuando se les usa en dosis altas. Estos efectos se presentan en proporción de 55% a 70% con los esteroides convencionales³³.

Mantenimiento. No hay estudios que demuestren que los esteroides sirven para mantener las remisiones en la EII^{29,32}.

Nuevas alternativas. Recientemente se ha logrado modificar la estructura de los corticosteroides convencionales, tratando de conservar una efectividad similar pero menos efectos adversos para el paciente. Con este fin, se han desarrollado diversos tipos de medicamentos, como son:

1. **Prodrogas conjugadas.** Al esteroide se le une una molécula inerte como el dextrán⁴⁷ o el glucurónido⁴⁸ para disminuir la absorción y permitir que este complejo llegue a la parte distal del intestino. Allí, las bacterias rompen la unión de estas moléculas para que el esteroide quede libre y pueda actuar en forma local.

2. **Formas de liberación retardada** donde se usan sustancias como el talato acetato celulosa⁴⁹ y la etilcelulosa o resinas basadas en acrílicos⁵⁰. De esta forma, los compuestos logran llegar a partes distales del intestino delgado o del colon, sin ser metabolizados.

3. **Análogos de los corticosteroides**, en especial los ésteres 16a, 17a y 21a. Estos fármacos aumentan su potencia por aumento en la afinidad del receptor y tienen una inactivación hasta de 90% durante su primer paso por el hígado, con la consecuente disminución de los efectos adversos^{51,52}.

Nuevos esteroides. Los representantes de los nuevos esteroides son el tixocortol pivalato, el 17,21-dipropionato de beclometasona, la fluticasona y la budesonida. Esta última es la sustancia que según la literatura médica ha mostrado los mejores resultados^{53,54}.

El tixocortol pivalato es un derivado del cortisol con baja afinidad por el receptor y una actividad inflamatoria quizá equivalente a la hidrocortisona¹⁶. En apariencia, no se producen cambios en el cortisol plasmático, y por tanto traduce menos efectos adversos. La evaluación de la molécula en la literatura se reduce a extractos y artículos de revisión, lo que no permite una valoración adecuada.

El propionato de fluticasona tiene menor solubilidad en el agua que la budesonida y presenta una pobre absorción. Este fármaco tiene una potencia dos veces mayor que el dipropionato de beclometasona, cuando se evalúa por la vía local. Hay algunos estudios que sugieren que su uso produce alguna supresión del eje después de 10 días de tratamiento, a pesar de que tiene metabolismo de primer paso. Los resultados obtenidos con el uso de enemas son pobres según la literatura médica.

El *dipropionato de beclometasona* tiene una absorción mínima y un gran metabolismo de primer paso. Su efectividad está documentada en pacientes con asma y rinitis alérgica. Su acción en enfermedad inflamatoria es equiparable o probablemente superior a la del 21-fosfato de prednisolona. Las dosis menores de 4 mg, en forma de enemas, aparentemente no influyen sobre el eje.

Budesonida⁵¹. La budesonida es un esteroide no halogenado, con alta afinidad por el receptor de glucocorticoides y doscientas veces más potente que la hidrocortisona, lo que le proporciona una gran actividad antiinflamatoria. Su vida media por vía rectal es de dos a tres horas^{55,56} y alcanza la circulación sistémica en 10% a 15%, cuando se utiliza esta vía⁵⁷. El 2% de la concentración sérica permanece en forma libre y más de 95% se encuentra unida a los tejidos. El metabolismo de primer paso por el hígado ocurre en 90%, gracias al grupo acetilo en las posiciones 16 y 17, reacciones donde se forman, por transformación oxidativa o glucuronización, dos metabolitos, el 6b-hidroxibudesonida y el 16ahidroxiprednisona, que tienen poca o ninguna actividad biológica (menos de 1%). La farmacocinética de este medicamento disminuye el riesgo de deprimir los niveles de cortisol⁵⁸. En modelos animales existe evidencia de la reducción de la inflamación a nivel del íleon⁵⁹. Las mediciones sobre el nivel de cortisol no han mostrado alteraciones en tratamientos de dos a cuatro semanas³⁹.

Existen dos formas de uso comercial: la presentación en enemas y una forma oral de liberación controlada⁶⁰.

*¿Es la budesonida mejor que el placebo?*⁶¹ Para evaluar la literatura sobre intervenciones terapéuticas, es importante tener una guía para

hacer una adecuada interpretación⁶² y, de acuerdo con los niveles de evidencia, las recomendaciones respectivas⁶³.

En un estudio cooperativo, multicéntrico realizado en 27 centros canadienses⁶⁴ se aleatorizan 258 personas con EC del íleon terminal y/o colon derecho, para comparar la budesonida oral, en dosis de 3, 9 y 15 mg diarios con placebo. En los resultados se encontró que a las ocho semanas la tasa de remisión, usando el puntaje del índice de actividad, fue de 51% (IC 95%: 39%–63%) con 9 mg de budesonida comparado con 20% en el grupo del placebo. No se presentaron diferencias estadísticamente significantes con respecto a los efectos adversos, aunque en el grupo de budesonida hubo mayor frecuencia de «cara de luna». Este estudio bien diseñado demostró que la budesonida es superior al placebo en el tratamiento de la EII.

Budesonida vs. esteroides convencionales. En el estudio europeo⁶⁵ de EC ileal o ileocecal se incluyeron 176 pacientes de modo aleatorio por 10 semanas, comparando la budesonida en forma de liberación controlada en dosis de 9 mg/día con prednisolona 40 mg/día vía oral. La tasa de remisión fue de 53% para el grupo de budesonida comparada con 74% del grupo control, pero los resultados no fueron estadísticamente significantes. El grupo de prednisolona presentó dos veces más efectos adversos que la budesonida. Porro *et al.*⁶⁶ realizaron un estudio aleatorio, multicéntrico con 88 pacientes comparando enemas de budesonida en concentración de 2 mg/100 ml con metilprednisolona 20 mg/100 ml. La tasa de remisión clínica a las cuatro semanas fue similar en los dos grupos (17/44 con budesonida y 16/44 en el grupo de metilprednisolona). Löfberg *et al.*⁶⁷ diseñaron un estudio aleatorio,

multicéntrico, en 100 pacientes con CU distal, comparando la budesonida (2.3 mg/100 ml) con prednisolona (31.25 mg/100 ml) en forma de enemas. La remisión clínica y endoscópica a las ocho semanas fue de 36% para el grupo de la budesonida y 47% con la prednisolona, sin diferencias estadísticamente significantes, pero en este último grupo, hubo mayor número de efectos adversos. Un estudio multicéntrico en Finlandia y el Reino Unido⁶⁸ comparó la budesonida en dosis de 2 mg/100 ml/día con 125 mg de acetato de hidrocortisona en forma de enemas en proctitis hemorrágica. El seguimiento se realizó por 4 semanas con evaluación endoscópica, histológica y clínica. La mejoría fue equiparable entre los dos grupos. Campieri *et al.*⁶⁹ en un estudio aleatorio demostraron que 9 mg ó 4.5 mg de budesonida son tan efectivas como 40 mg de prednisolona.

La evidencia actual muestra que la budesonida tiene una efectividad similar a los corticosteroides convencionales por vía rectal con menor número de efectos adversos, entre 26% y 33% con la budesonida comparado a 55% y 70% de los esteroides convencionales.

CONCLUSIÓN

El objeto en el manejo de la EII es mejorar la calidad de vida del paciente mediante el control de la enfermedad activa y posterior prevención de las recaídas. La educación, p.e., con grupos de autoapoyo, facilitan un mejor control de esta enfermedad.

En el tratamiento de esta condición se ha propuesto una gran variedad de alternativas⁷⁰⁻⁷². Desde el punto de vista farmacológico, hay tres grupos de medicamentos: los compuestos ácidos 5 amino-salicílicos, los corticosteroides y los

inmunosupresores.

En la evaluación inicial del paciente con CU hay que definir la extensión y la severidad. La presentación distal se puede manejar en forma tópica, mientras la enfermedad extensa requiere un tratamiento sistémico (oral o endovenoso). En cuanto a la severidad, la colitis severa o fulminante tiene un manejo inicial intrahospitalario con esteroides endovenosos y a dosis altas. La manifestación leve a moderada, se puede manejar con compuestos 5-ASA o con esteroides en el paciente ambulatorio. En este último grupo, la elección de cualquiera de los dos tratamientos depende de varios factores como la intolerancia a las sulfas, costos y disponibilidad de estas preparaciones.

En CU activa extensa, leve a moderada, la prednisolona es el medicamento de elección, en dosis de 40 a 60 mg/día por vía oral^{73,74}, preferiblemente 40 mg, porque a pesar de que con 60 mg se obtiene un ligero incremento en la efectividad, aumentan considerablemente los efectos adversos.

En CU activa distal hay dos corrientes de manejo, unos que tienen como primera elección los nuevos esteroides en enemas y otros los aminosalicilatos. La budesonida (Entocort®) en dosis de 2.3 mg/100 ml en enemas diarios⁷⁵, se recomienda entre cuatro y ocho semanas. Con un número muy bajo de efectos adversos, encontrándose entre los más frecuentes la «cara de luna» y el acné⁷⁶.

Parece que la asociación con aminosalicilatos puede llevar más fácilmente a la remisión.

En CU activa severa se recomienda el uso endovenoso de esteroides en el equivalente de 60 mg/día de prednisolona, obteniéndose, generalmente, una respuesta a los 7 a 10 días. Aunque la

ACTH se ha usado con respuesta aparentemente mejor que la hidrocortisona endovenosa, se usa cada vez menos por los riesgos de hipertensión arterial sistémica, el riesgo de hemorragia suprarrenal y el edema de rodillas⁷¹. Hay evidencias del uso de budesonida en enemas en este tipo de pacientes que tengan síntomas rectales severos, por lo que se puede usar como adyuvante.

La budesonida por vía oral en forma de liberación controlada se convierte en una alternativa en el tratamiento de la EC a nivel ileal o ileocecal⁷⁷⁻⁷⁹.

El mantenimiento se debe realizar con compuestos 5-ASA porque las recaídas se reducen cuatro veces^{80,81}, preferiblemente libres de sulfas⁸². Los esteroides no juegan un papel en el mantenimiento de la EII, a pesar de que provisionalmente se ha postulado la budesonida⁸³. El uso de budesonida no se ha evaluado por largo tiempo, además de que existen algunos informes de insuficiencia suprarrenal producida por supresión del eje en pacientes tratados en forma inhalada después de dos años⁸⁴, y que no hay estudios a largo plazo sobre las consecuencias a nivel de huesos.

La terapia inmunosupresora se indica en la enfermedad dependiente o refractaria a los esteroides⁸⁵.

En el futuro está pendiente evaluar terapias combinadas y la realización de más estudios comparativos en el manejo de la EII.

La CU es una enfermedad que compromete al paciente tanto en su parte física como emocional; por otra parte los efectos adversos de los esteroides convencionales tienen un impacto al producir morbilidad y alteración de la parte emocional del individuo. No hay duda que la budesonida, a pesar de los costos, es una alternativa de manejo en pacientes con CU distal, porque

tiene una efectividad similar a los esteroides tradicionales sin los efectos adversos que causan estos últimos.

SUMMARY

In this article the therapeutical and clinical applications of steroids, with a special emphasis on budesonide, in patients with ulcerative colitis are reviewed. This medication has been designed to avoid the adverse systemic effects of steroids, due to their high first-pass hepatic metabolism. Topical use of budesonide is an adequate option in the management of patients with moderate distal ulcerative colitis.

REFERENCIAS

1. Jewell DP. Improved understanding of IBD: a pathway to a more effective management. *Res Clin Forums* 1993; 15: 101-03.
2. Shanahan F. Pathogenesis of ulcerative colitis. *Lancet* 1993; 342: 407-17.
3. Jewell DP. Ulcerative colitis. In Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger M (eds.). *Gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia; WB Saunders, 1998. Pp. 1735-61.
4. Stowe SP, Redmond SR, Stormont JM, et al. *An epidemiologic study of inflammatory bowel disease in Rochester*. New York: American Gastroenterological Association; 1990.
5. Kornbluth A, Sachar D, Salomon P. Crohn's disease. In Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger M (eds.). *Gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia; WB Saunders, 1998. Pp. 1708-34.
6. Rose JDR, Roberts GM, Williams G, et al. Cardiff Crohn's jubilee: The incidence over 50 years. *Gut* 1988; 29: 346-51.
7. Shivananda S, Peña AS, Nap M, et al. Epidemiology of Crohn's disease in region of Leiden, the Netherlands. *Gastroenterology* 1987; 93: 966-74.
8. Daiss W, Scheurlen M, Malchow H. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the country of Tübingen (West Germany). *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (suppl 170): 39-43.
9. Colombel JF, Salomez JL, Cortot A, Marti R, et al. Incidence of inflammatory bowel

- disease in Northwestern France. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (suppl 170): 22-4.
10. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991; 100: 350-58.
 11. Evans JG, Achinson DE. An epidemiological study of ulcerative colitis and regional enteritis in the Oxford area. *Gut* 1965; 6: 311.
 12. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen country from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1247.
 13. Binder V. The current understanding of inflammatory bowel disease. *Res Clin Forums* 1993; 15: 11-6.
 14. Fabricus PJ, Gyde SN. Crohn's disease in the elderly. *Gut* 1985; 26: 461-65.
 15. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332: 1351-62.
 16. Danielsson A. Treatment of distal ulcerative colitis with nonsystemic corticosteroid enemas. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 945-53.
 17. Boumpas D, Chrousos G, Wilder R, Cupps T, Balow J. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Int Med* 1993; 119: 1198-208.
 18. Brattsand RL. Steroid development: a case of enhanced selectivity for the bowel wall. *Res Clin Forums* 1993; 15: 17-33.
 19. Sartor B. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 475-507.
 20. Hanauer S. *Medical therapy of inflammatory bowel disease*. Annual Postgraduate Course. American College of Gastroenterology, October 1996.
 21. Frenette P, Wagner D. Adhesion molecules. Part I. *N Engl J Med* 1996; 334: 1526-29.
 22. Frenette P, Wagner D. Adhesion molecules. Part II: Blood vessels and blood cells. *N Engl J Med* 1996; 335: 43-5
 23. Griffin M, Miner P. Conventional drug therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 509-20.
 24. Van Ierssel AJHM, Veer AVDS, Verspaget HW, Griffioen G, et al. Budesonide and prednisolone suppress peripheral blood natural killer cells in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 173-78.
 25. Her E, Frazer J, Austen KF, Owen WF. Eosinophil hematopoietins antagonize the programmed cell death of eosinophils. *J Clin Invest* 1991; 88: 1982-87.
 26. Wallen N, Kita H, Weiler D, Glech G. Glucocorticoids inhibit cytokine-mediated eosinophil survival. *J Immunol* 1991; 147: 3490-95.
 27. Hanauer S. Medical therapy of ulcerative colitis. *Lancet* 1993; 342: 412-17.
 28. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955; 2: 1041-48.
 29. Hanauer S. Drug therapy: inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 841-48.
 30. Hanauer S. *In management strategies for refractory patients: when aminosalicylates & corticosteroids are not enough*. American Gastroenterological Association Digestive Disease Week Postgraduate Course. Washington, May 1997.
 31. Willenbacher R. Inflammatory bowel disease. In *Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology*, 1996.
 32. Cohen R, Hanauer S. Immunomodulatory agents and other medical therapies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 1995; 11: 321-30.
 33. Rogensburg G. Steroids-new and old. In Porro GB, Campieri M, Focchi C, Regensburg JS (eds.) *Clinical challenges in inflammatory bowel disease (IBD). Diagnosis, prognosis and treatment*. Falk Symposium N° 97, Lugano. April 1997.
 34. Truelove SC. Treatment of ulcerative colitis with local hydrocortisone hemisuccinate sodium. A report on a controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1958; 2: 1077-82.
 35. Watkinson G. Treatment of ulcerative colitis with topical hydrocortisone hemisuccinate sodium: a controlled trial employing restricted sequential analysis. *Br Med J* 1958; 2: 1077-82.
 36. Kirsner JB, Palmer WL, Spencer JA, et al. Management of ulcerative colitis. *Ann Int Med* 1959; 50: 89-92.
 37. Mulder CJ, Tytgat NJ. Review article: topical corticosteroids in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 125-30.
 38. Peña AS. A Comparative review of available rectal steroids in the treatment of distal disease. *Res Clin Forums* 1993; 15: 57-64.
 39. Bitton A, Peppercorn M. Medical management of specific clinical presentations. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 541-58.
 40. Ewe K, Press A, Singe C. Azathioprine combined with prednisolone or monotherapy with prednisolone in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 105: 367-72.
 41. Best WR, Bechtel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index: national cooperative Crohn's disease study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.
 42. Danielsson A, Lofberg R, Persson T, et al. A steroid enema, budesonide, lacking systemic effects for the treatment of distal ulcerative colitis or proctitis. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 9-12.
 43. Danielsson A, Hellers G, Lyrenas E, et al. A controlled randomised trial of budesonide versus prednisolone retention enema in active distal ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 987-92.
 44. Matzen P and The Danish Budesonide Study Group. Budesonide enema in distal ulcerative colitis. A randomised dose-response trial with prednisolone as positive control. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1225-30.
 45. Florén CH, Benoni C, Willén R. Histological and colonoscopic assessment of disease extension in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 459-62.
 46. Lindmark B. Short and long term steroid side effects: the importance for patients with inflammatory bowel disease. *Res Clin Forums* 1993; 15: 35-41.
 47. McLeod AD, Fedorak RN, Friend DR, et al. A glucocorticoid prodrug facilitates normal mucosa function in rat colitis without adrenal suppression. *Gastroenterology* 1994; 106: 405-13.
 48. Haeberlin BW, Rubas W, Nolen HW III, Friend DR. *In vitro* evaluation of dexamethasone-b-D-glucuronide for colon specific drug delivery. *Pharmacol Res* 1993; 10: 1553-62.
 49. Levien DS, Raisys VA, Ainardi V. Coating of oral beclomethasone dipropionate capsules with cellulose acetate phthalate enhances delivery of topically active antiinflammatory drug to the terminal ileum. *Gastroenterology* 1987; 92: 1037-44.
 50. Ford GA, Oliver PS, Shepherd NA, et al. An eudragit-coated prednisolone preparation for ulcerative colitis: pharmacokinetics and preliminary therapeutic use. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6: 31-40.
 51. Spencer CM, McTavish D. Budesonide. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammatory bowel disease. *Drugs* 1995; 50: 854-72.
 52. Dahlstrom K, Edsbacker S, Conradson TB, et al. Rectal and oral bioavailability of budesonide in man (abstract N° 297). *Hell J Gastroenterol* 1992; (Suppl. 1): 75.
 53. Hanauer SB, Schulman M. New therapeutics approaches. *Gastroenterol*

- Clin North Am* 1995; 24: 523-40.
54. Löfberg R. New steroids for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1995; 2 : 135-41.
 55. Danielsson A, Edsbacker S, Lofberg R, et al. Pharmacokinetics of budesonide enema in patients with distal ulcerative colitis or proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 401-07.
 56. Pantelides MN, Nilsson Å, Wagner G, Borga O. Pharmacokinetics and retrograde colonic spread of budesonide enemas in patients with distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 617-22.
 57. Ryrfeldt A, Edsbäker S, Pauwels R. Kinetics on the epimeric glucocorticoid budesonide. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 525-30.
 58. Edsbacker S, Larsson P, Nilsson M, Wiren JE. Budesonide controlled ileal release (CIR) capsules affect plasma cortisol less than prednisolone. *Gastroenterology* 1995; 100: A814.
 59. Boyd AJ, Sherman LA, Saibil FG. Budesonide reduces inflammation in a hamster model of ileitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1019.
 60. Nilsson M, Edsbacker S, Larsson P, Wiren JE. Dose proportional kinetics of budesonide controlled ileal release capsules. *Gastroenterology* 1995; 108: A885.
 61. Danielsson Å. Clinical experience of a new topical steroid, budesonide, for the effective management of ulcerative colitis. *Res Clin Forums* 1993; 15: 65-76.
 62. Feagan B, McDonald J, Koval J. Therapeutics and inflammatory bowel disease: a guide to the interpretation of randomized controlled trials. *Gastroenterology* 1996; 110: 275-83.
 63. Feagan B. Treatment of Crohn's disease. In Porro GB, Campieri M, Focchi C, Regensburg JS (eds.) *Clinical challenges in inflammatory bowel disease (IBD). Diagnosis, prognosis and treatment*. Falk Symposium N° 97, Lugano. April 1997.
 64. Greenberg G, Feagan B, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 836-41.
 65. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 842-45.
 66. Porro GB, Pranter C, Campieri M, et al. Comparative trial of metylprednisolone and budesonide enemas in active distal ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 125-30.
 67. Lofberg R, Thomsen O, Schioler L, et al. Budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 623-29.
 68. Tarpila S, Seppala TU, Aukee S, et al. Budesonide enema in active haemorrhagic proctitis: a controlled trial against hydrocortisone foam enema. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 591-95.
 69. Campieri M, Ferguson A, Doe W. Oral budesonide competes favourably with prednisolone in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 108: A790.
 70. Gilvarry JM, O'Morain AC. New treatment in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5: 893-902.
 71. Jewell DP, Campieri M, Järnerot G, Modigliani R, Madsen JR. New therapeutics modalities for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Internat* 1993; 6: 1-12.
 72. Carpani M, Hodgson JF. Rolling review: inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 567-79.
 73. Jewel DP. State of the art: medical management of ulcerative colitis. In Porro GB, Campieri M, Focchi C, Regensburg JS (eds.) *Clinical challenges in inflammatory bowel disease (IBD). Diagnosis, prognosis and treatment*. Falk Symposium N° 97, Lugano. April 1997.
 74. Hanauer SB, Baert F. Medical therapy of inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1994; 78: 1413-26.
 75. Hanauer S, Robinson M. Dose ranging study of budesonide enema in active distal ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1995; 108: (4 suppl) AB32.
 76. Hanauer SB. A Review of current clinical therapy of ulcerative colitis. *Res Clin Forums* 1993; 15: 45-56.
 77. Barnett JL. Medical management of colorectal Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol* 1996; 12: 26-31.
 78. Malchow H. The search for effective management of Crohn's disease. *Res Clin Forums* 1993; 15: 79-89.
 79. Löfberg R. Oral formulation of budesonide for IBD. *Res Clin Forums* 1993; 15: 91-9.
 80. Miiewicks JJ, Lennard-Jones JE, Connel AM, Baron JH, Jones FA. Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy of ulcerative colitis. *Lancet* 1965; 1: 185-88.
 81. Azad Khan AK, Howes DT, Peres J, Truelove S. Optimum dose of sulphalazine for maintenance treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1980; 21: 232-40.
 82. Rao SS, Cann PA, Holdsworth CD. Clinical experience of the tolerance of mesalazine and olsalazine in patients intolerant to sulphasalazine. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 332-36.
 83. Sachar D. Budesonide for inflammatory bowel disease. Is it a magical bullet? *N Engl J Med* 1994; 331: 873-74.
 84. Zwaan CM, Odink RJH, Delemarre VW, Denkert-Roelse Bokma JA. Acute adrenal insufficiency after discontinuation of inhaled corticosteroid therapy. *Lancet* 1992; 340: 1289-90.
 85. Korelitz BI. Immunosuppressive therapy of inflammatory bowel disease: a historical perspective. *Gastroenterologist* 1995; 3: 141-52.