

## Esteroides: ¿amigos o enemigos?

Fernando Gomollón<sup>a</sup> y Joaquín Hinojosa<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Facultad de Medicina. Hospital Clínico de Zaragoza. Zaragoza. CIBEREHD. IACS. España.

<sup>b</sup>Unidad de Digestivo. Hospital de Sagunto. Port Sagunt. Valencia. España.

En Estados Unidos, en cualquier conversación sobre algo *misterioso*, se suele hacer alusión a la muerte de John F. Kennedy. Más allá del calibre de la bala, o del nombre del asesino material, se alude a los *ideólogos* del magnicidio. Sin embargo, las causas del fallecimiento fueron múltiples, y muy posiblemente una de ellas fue la toma previa de esteroides. Aunque todavía hay hechos envueltos en el secretismo, John F. Kennedy era un adolescente que no crecía, era enfermizo y tenía diarrea crónica. Tampoco está claro si tenía enfermedad de Crohn (EC) o una sensibilidad al gluten, pero sus médicos decidieron administrarle esteroides poco después de su descubrimiento. La escasa experiencia en el uso llevó a utilizar dosis de un modo absolutamente empírico, y como consecuencias posteriores el paciente presentó una enfermedad de Addison, y tuvo que ser intervenido para estabilizar la columna por una intensa osteoporosis con fracturas vertebrales, una intervención pionera en su tiempo. El día del asesinato llevaba un corsé para mantener erguida la espalda: el corsé impidió que su cuerpo cayera tras el primer disparo (que causó una herida leve) y permitió que el segundo disparo le destruyera el cráneo, que llegó al cerebro y le provocó el fallecimiento. Hemos elegido esta anécdota histórica –acerca de la cual los lectores pueden encontrar abundantes discusiones en la web–, porque ejemplifica los 3 ejes de esta monografía: *a)* los esteroides pueden ser eficaces en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) (John F. Kennedy creció gracias a ellos); *b)* los esteroides pueden causar daño (John F. Kennedy sufrió muchísimo por ello), y *c)* hay que buscar el equilibrio, utilizándolos en el momento justo, con la dosis adecuada, y un tiempo limitado, lo cual no era posible a finales de los años treinta, nadie sabía cómo hacerlo, pero ahora estamos en el año 2008.

### ESTEROIDES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: UN PANORAMA GENERAL

En marzo de 1952, Truelove y Witts<sup>1</sup> comenzaron un ensayo clínico controlado en el que compararon la hidrocortisona con el placebo en el tratamiento de la colitis ulcerosa no específica, dado que desde 1950 habían aparecido varios artículos con resultados conflictivos. Un año después, presentaron los resultados completos del estudio<sup>2</sup>. Desde la publicación de los resultados completos, han pasado 53 años, pero muchas de las respuestas y las preguntas se pueden encontrar en este ensayo. Ciento nueve pacientes recibieron cortisona y 101, placebo, en el que es uno de los primeros ensayos clínicos formales en gastroenterología (probablemente la gran mayoría de los lectores no podían interpretar en ese momento la significación estadística y los tests estadísticos utilizados). Los autores tuvieron que *inventarse* un índice clínico, que todavía utilizamos. Los esteroides fueron claramente superiores al placebo. En terminología actual, se obtuvo la remisión en el 41,3% de los tratados frente al 15,8% de los controles ( $p < 0,001$ ). Aunque el artículo con frecuencia se critica porque incluía, sobre todo, a pacientes con brote moderado, los corticoides evitaron intervenciones quirúrgicas (9 frente a 15) y se asociaron con menos mortalidad (5 frente a 11). Nótese que hablamos de mortalidad, y nótese también que hubo 6 pacientes que murieron en su primer brote de colitis ulcerosa (CU), quienes tenían 8, 19, 30, 50, 52 y 60 años de edad, respectivamente. Será difícil que obtengamos evidencia más concluyente de que los esteroides pueden ser útiles en las EII. En el capítulo de Bastida y Muñoz, publicado en este suplemento, se analiza la evidencia de forma sistemática; por ello, en esta introducción sólo se señalarán los aspectos más relevantes. Además, conviene leer el artículo entero. En estos tiempos de *abstractmania* y prisas sin cuento, no es fácil encontrar a un médico residente que lea los artículos enteros. Es un fenómeno paradójico. Cuando leímos este artículo, tuvimos que bucear en sendas hemerotecas y pagar un precio por unas fotocopias que ambos conservamos. En este mismo momento, tan sólo bastan tres golpecitos en el ratón del ordenador

Correspondencia: F. Gomollón.  
Unidad de Digestivo. Hospital de Sagunto.  
Avda. Ramón y Cajal, s/n.  
46520 Puerto de Sagunto. Valencia. España.  
Correo electrónico: fgomollon@gmail.com

para poder consultar, almacenar y citar los artículos. Saquémosle partido.

No todos los pacientes mejoraron: el 31,4% de los tratados con esteroides siguieron igual, o empeoraron. Sorprende que una revisión sistemática de toda la bibliografía llevada a cabo en 2006, en la que se utilizan técnicas de metarregresión complejas, llegue exactamente a la misma conclusión<sup>3</sup>. No todos los pacientes mostraron cicatrización de las lesiones; de hecho, se disponía de sigmoidoscopia de seguimiento en 63 tratados y 57 controles, y 30 (frente a 39 de los controles) de los tratados mostraban lesiones de intensidad igual o mayor. En un momento en el que la cicatrización de la mucosa<sup>4</sup> es un punto central de la discusión teórica, un vistazo a la tabla V del artículo (mucho más clara que algunas más recientes) indica que clínica y mucosa van en paralelo, pero no siempre. Algunos pacientes presentaron complicaciones específicas: las infecciones fueron más comunes en el grupo de corticoides que en el grupo placebo, aunque sin alcanzar una significación estadística clara.

Hay un tercer informe de los mismos autores<sup>5</sup>, menos conocido que los 2 trabajos anteriores, en el que se compara la corticotropina con la hidrocortisona en el tratamiento agudo, sin grandes diferencias, pero con una mortalidad global del 7,1% en los brotes agudos; además, se demuestra que la tasa de recidivas posterior es similar en el grupo tratado inicialmente con placebo, frente al tratado con esteroides, así como que éstos no eran eficaces en el mantenimiento.

Por lo tanto, ya en 1960 se habían descrito los hechos siguientes en la CU, que la experiencia y los estudios posteriores han confirmado de forma muy similar en la CU y la EC:

- Los esteroides son mejores que placebo para obtener la remisión clínica a corto plazo de las EII.
- Hay un grupo de pacientes con brote agudo en los que *no hay respuesta relevante clínicamente* a la administración de corticoides (corticorresistencia).
- Hay un grupo de pacientes en los que, al intentar retirar el tratamiento, la clínica reaparece (corticodependencia).
- Los esteroides no son fármacos eficaces en la prevención de las recaídas.
- El uso de esteroides en la clínica diaria, particularmente si su administración se prolonga, conlleva riesgos. Algunos efectos aparecen en todos los pacientes, aunque en diferente grado. Otros, los más graves, son más aleatorios, pero pueden ser mortales, y especialmente las infecciones oportunistas.

Desde 1960 hasta hoy, la medicina ha experimentado muchos cambios. En 1960 no estaba claro el concepto de EC del colon (de hecho, es muy probable que muchos de los pacientes del estudio original de Truelove y Witts tuvieran en realidad un Crohn cólico). En 1960 el clínico no disponía de recursos como la ecografía, la colonoscopia, la tomografía computarizada, la resonancia magnética, la cápsula endoscópica o la enteroscopia de balón. En 1960 la mortalidad de la anestesia general era al menos 20 veces superior a la actual, la nutrición artificial, casi desconocida,

y apenas había unidades de cuidados intensivos. En 1960 no había imipenem, ciprofloxacino o inhibidores de betalactamasas. En 1960 no se utilizaban o no había azatioprina, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, infliximab, adalimumab o certolizumab. Sin embargo, sí había esteroides, y eran la base de un tratamiento que había reducido del 17,2 al 4,8% la mortalidad del primer ataque de CU<sup>6</sup>.

Durante estos 50 años, las EII han pasado de ser un problema clínico raro en nuestro medio a una enfermedad muy frecuente<sup>7,8</sup>, que plantea numerosos problemas clínicos en el día a día del gastroenterólogo. Miles de pacientes han recibido, reciben y, probablemente, recibirán esteroides. Además, disponemos de nuevos esteroides, nuevas formulaciones y nuevos sistemas de administración. Recientemente, tuvimos la oportunidad de llevar a cabo una reunión científica en Valencia centrada en los esteroides y la EII. La calidad de las presentaciones nos movió a plasmar por escrito el esfuerzo de los ponentes. El resultado de ello es esta monografía que, junto con otros artículos recientemente aparecidos en *Enfermedad Inflamatoria al Día*, contiene no sólo la información disponible en la bibliografía, sino también ese *algo más* que es la experiencia y la visión de un grupo de gastroenterólogos jóvenes, pero ya expertos en las EII. Esperamos que estos artículos ayuden a tratar mejor a nuestros pacientes, convencidos de que los corticoides todavía tienen un importante papel en el tratamiento de las EII.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado tener los siguientes conflictos de intereses:

J. Hinojosa no tiene ningún conflicto de intereses.

F. Gomollón ha recibido honorarios por conferencias y ayuda para asistencia a Congresos por parte de Schering-Plough, Abbott, Faes-Farma y AstraZeneca.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Truelove SC, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis. Preliminary report of a clinical trial. Br J Med. 1954;2:375-8.
2. Truelove SC, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis. Final report of a clinical trial. Br J Med. 1955;2:1041-8.
3. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:103-10.
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;133:412-22.
5. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. Br J Med. 1959;1:387-94.
6. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. Gut. 1963;4:299-315.
7. Saro C, Lascor M, Argüelles G, Antón J, García R, Navascués CA, et al. Incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en Gijón, Asturias. Gastroenterol Hepatol. 2000;23:322-7.
8. Sicilia B, Gassull MA, Gomollón F. Epidemiología de las enfermedades inflamatorias intestinales. Factores ambientales internos y externos en su patogenia. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal. 3.ª ed. Madrid: Arán; 2007. p. 29-50.