

Corticoides sistémicos en las enfermedades inflamatorias intestinales: ¿son realmente eficaces? ¿Cuál es su toxicidad real?

Guillermo Bastida^a y Fernando Muñoz^b

^aUnidad de Gastroenterología. Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

^bSección de Aparato Digestivo. Complejo Asistencial León. León. España.

INTRODUCCIÓN

Los esteroides han sido la piedra angular en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) desde hace más de 50 años. Su popularidad creció desde que se demostró su utilidad en el tratamiento de pacientes con colitis ulcerosa (CU); en ellos, el uso de esteroides modificó radicalmente el pronóstico y se logró una disminución de la mortalidad desde un 20-30% a un 5-6%^{1,2}. En pacientes con enfermedad de Crohn (EC), los corticoides también se han utilizado mucho, de hecho en algunos estudios poblacionales hasta el 43% de los pacientes con EC recibía esteroides durante su evolución³. Sin embargo, pese a su eficacia probada para inducir la remisión, no son eficaces en todos los pacientes, no son capaces de mantener la remisión y su uso está gravado por numerosos efectos secundarios, muchos de ellos graves y algunos, irreversibles. Por estos motivos, sobre todo desde que se dispone de agentes biológicos e inmunomoduladores, su uso se está poniendo en entredicho, de tal manera que se ha propuesto el tratamiento inicial de los pacientes con EII sin el uso de esteroides^{4,5}.

En esta revisión, repasaremos la evidencia científica que avala el uso de esteroides sistémicos en pacientes con EII, sus principales limitaciones y sus efectos secundarios.

EFICACIA DE LOS ESTEROIDES SISTÉMICOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Inducción de la remisión

En pacientes con EC, la principal evidencia disponible se basa en 2 ensayos clínicos controlados publicados en los

años 1979 y 1984. El primero, National Cooperative Crohn Disease Study (NCCDS), se desarrolló en Estados Unidos y en él se incluyó a 162 pacientes con EC activa (índice de actividad de enfermedad de Crohn [CDAI] > 150; media, 242), a los que se aleatorizó a recibir placebo o dosis variables de prednisona (0,5-0,75 mg/kg) en función de su actividad⁶. Los esteroides se retiraron de forma progresiva durante 17 semanas. Tras este período, el porcentaje de pacientes en remisión tratados con esteroides fue del 60%, superior al 30% obtenido en los pacientes tratados con placebo. Esta ganancia en relación con el placebo se traduce en un número de pacientes necesario para tratar (NNT) de 3. Posteriormente, estos resultados se corroboraron en el estudio europeo, European Cooperative Crohn Disease Study (ECCDS), en el que se incluyó a 215 pacientes con EC activa (CDAI > 150; media, 229), a los que se aleatorizó a recibir placebo, sulfasalazina, metilprednisolona o la combinación de ambos⁷. La dosis de metilprednisolona utilizada fue de 48 mg seguida de una pauta descendente durante 6 semanas. Los resultados se valoraron en la semana 18, aunque se permitieron 2 ciclos de inducción nuevos, si no se conseguía un CDAI menor de 50 en la semana 6. El porcentaje de pacientes en remisión entre los tratados con esteroides fue del 83%; en los tratados con sulfasalazina, del 50%, y en combinación de ambas, del 78%, todos estos porcentajes superiores al 38% obtenido en los pacientes tratados con placebo. El NNT para la comparación entre esteroides y placebo fue de 2.

No se han realizado ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con EC grave. En estos pacientes, tras la administración intravenosa de corticoides, se han descrito resultados similares a los obtenidos con esteroides orales en la EC leve-moderada, con un porcentaje de pacientes en remisión del 76%⁸.

La eficacia de los esteroides en CU se conoce desde las primeras series abiertas publicadas^{9,10}. Al igual que en la EC, la evidencia de su utilización se sustenta fundamen-

Correspondencia: G. Bastida.

Unidad de Gastroenterología. Servicio de Medicina Digestiva.
Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: guille.bastida@gmail.com

talmente en 2 ensayos clínicos controlados que se realizaron hace más de 40 años y en los que se incluyó a pacientes con enfermedad leve-moderada¹⁻¹¹. Los resultados obtenidos en estos estudios iniciales se han corroborado posteriormente en ensayos clínicos en los que se utilizaban esteroides en el grupo control¹²⁻¹⁴. En el primer ensayo clínico, realizado por Truelove y Witts¹ en 1954, se incluyó a 210 pacientes con CU moderada-grave, a los que se aleatorizó a recibir 100 mg de cortisona o placebo. Tras 6 semanas de tratamiento el porcentaje de pacientes en remisión tratados con esteroides fue del 41,3%, frente al 15,8% de los tratados con placebo (NNT, 4). En el segundo estudio, publicado por Lennard-Jones et al¹¹ en 1960, se incluyó a 37 pacientes con CU leve, a los que se trató con prednisona o placebo. El estudio no fue ciego ni para el médico ni para el paciente, y la duración del tratamiento fue de 3-4 semanas. El 68% de los pacientes tratados con esteroides alcanzó la remisión por el 17% de los pacientes tratados con placebo (NNT, 2). Como se ha comentado anteriormente, no hay ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con un brote grave de CU. La eficacia de los esteroides en estas situaciones puede valorarse en diferentes series publicadas en las que se describen porcentajes de remisión entre un 55 y un 73%¹⁵⁻¹⁷.

Dosis, duración del tratamiento y pauta de retirada

Una vez que asumimos la utilidad de los corticoides para inducir la remisión en la EII, debemos tener claro una serie de cuestiones a la hora de establecer una estrategia de tratamiento. La primera cuestión que tenemos que puntualizar es la dosis óptima de esteroides.

La información disponible para recomendar una determinada dosis de esteroides en pacientes con EII es escasa. En estudios poblacionales, una dosis de 40-60 mg o de 1 mg/kg de prednisona al día consigue la remisión en aproximadamente el 50% de los pacientes¹⁸.

En pacientes con CU, hay un estudio aleatorizado que compara la eficacia y los efectos secundarios de 3 dosis diferentes de prednisona (20, 40 y 60 mg)¹⁹. Las dosis de 40 y 60 mg de prednisona fueron equivalentes en relación con su eficacia y superiores a la dosis de 20 mg. Sin embargo, los pacientes tratados con 60 mg presentaron una incidencia de efectos secundarios mayor. Antes de recomendar el uso de 40 mg en pacientes con CU, hay que tener en cuenta 2 aspectos de este estudio. Por un lado, el número de pacientes incluidos no permite demostrar la inferioridad de 40 mg en comparación con una dosis de 60 mg y, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las 2 dosis, cuantitativamente el porcentaje de pacientes en remisión fue superior entre los pacientes tratados con 60 mg.

En pacientes con EC no se han realizado estudios de dosis y respuesta, pero la dosis recomendada en los distintos consensos es la de 1 mg/kg/día de prednisona o equivalente²⁰⁻²². Esta dosis se basa en la tasa elevada de respuesta obtenida en estudios prospectivos²³.

Hay que tener claro que no se aconseja iniciar el tratamiento de un brote de EII con dosis bajas y aumentarlas según sea la respuesta clínica, ya que la duración del tratamiento y la dosis acumulada de esteroides será mayor²⁴. La segunda pregunta que debemos plantearnos es su duración. Es conocido que la prolongación del tratamiento con corticoides mejora la tasa de respuesta en la EC. Así, en el estudio de Modigliani et al²³, las tasas de respuesta completa se incrementaron con la duración del tratamiento, de tal manera que a las 4, 5, 6 y 7 semanas el porcentaje de remisión fue del 63, el 80, el 88 y el 92%, respectivamente. Obviamente, esta mejoría en la tasa de remisión debida a una duración mayor del tratamiento se asoció con un porcentaje mayor de efectos secundarios. Por tanto, aunque podríamos obtener cierta ganancia terapéutica alargando el tratamiento, parece lógico no ampliar en exceso el tratamiento con esteroides, sobre todo ahora que se dispone de numerosos fármacos útiles en situaciones de falta de respuesta a esteroides o corticorresistencia. El tiempo que hay que esperar para considerar a un paciente corticorresistente varía. En el consenso de la American Gastroenterological Association se recomienda subir un escalón terapéutico en caso de no obtener respuesta en 7-14 días de tratamiento esteroideo²⁰. El consenso europeo amplía el margen y considera a un paciente corticorresistente en caso de no haber respuesta a las 4 semanas de tratamiento con una dosis mínima de 0,75 mg de prednisona oral²¹. En caso de un brote más grave, los plazos se acortan a 7-10 días para evitar el deterioro clínico del paciente. En los pacientes con un brote grave de CU, se han identificado variables clínicas asociadas al fracaso del tratamiento esteroideo y que nos ayudan a identificar de forma temprana a estos pacientes²⁵⁻²⁸. A la luz de estos datos, se ha indicado acortar aún más los plazos de respuesta, por lo que un paciente que no responda a dosis adecuadas de esteroides intravenosos en 3-5 días se consideraría corticorresistente.

Una vez que se obtiene el beneficio terapéutico deseado, hay que proceder a la retirada progresiva de los esteroides. Es importante resaltar que, aunque en ocasiones se tiende a pensar que una retirada rápida de los esteroides puede tener efectos perjudiciales en la evolución de la enfermedad, los estudios publicados no han podido demostrar que determinada pauta de reducción de dosis mejore la evolución a largo plazo. Así, en los 2 ensayos clínicos citados previamente (NCCDS y ECCDS), en los que se evaluaba la eficacia de esteroides en la EC, se realizó un descenso de dosis distinto: en uno de ellos los esteroides se retiraban durante 17 semanas, mientras que en el otro la reducción era más rápida y se realizaba durante 6 semanas. Pese a los 2 esquemas de retirada distintos, el porcentaje de remisión a los 2 años fue similar en ambos estudios, del 30 y el 35%, respectivamente. Otro estudio evaluó 2 pautas distintas de retirada de esteroides tras inducir la remisión con 40 mg/día por vía intramuscular de prednisona durante 3 semanas en pacientes con EC²⁹. En unos pacientes se realizó un descenso rápido en los que se retiraron los esteroides durante 4 semanas, mientras que en el otro grupo se retiró la dosis de esteroides durante

TABLA I. Historia natural de los pacientes adultos tratados con corticoides

	30 días (%)			1 año (%)		
	Completa	Respuesta parcial	Ausente	Respuesta prolongada	Corticodependencia	Cirugía
Enfermedad de Crohn						
Munkholm, 1997 ³⁶ (n = 109/196)	48	32	20	48	39	21
Faubion, 2001 ³⁴ (74/173)	58	26	16	32	28	38
Ho et al ³⁷ , 2006 (n = 60/80)	40	35	25	29	23	35
Colitis ulcerosa						
Faubion, 2001 ³⁴ (n = 63/185)	50	29	21	57	14	29
Ho et al ³⁵ , 2006 (n = 86/136)	51	31	18	55	17	21

12 semanas. Tras 6 meses de seguimiento, el 53% de los pacientes en el grupo de la pauta rápida y el 37% en el otro grupo permanecían en remisión. Una posible pauta de retirada sería disminuir 10 mg por semana hasta alcanzar una dosis de 20 mg y, posteriormente, disminuir 5 mg por semana hasta su retirada. Aunque, como se ha expuesto, una determinada pauta no parece que influya en la efectividad de los esteroides, el hecho de realizar la retirada de forma sistemática podría ser útil para identificar a los pacientes que desarrollen corticodependencia.

Mantenimiento de la remisión

En un metaanálisis de la colaboración Cochrane³⁰ se ha analizado la utilidad de los corticoides para mantener la remisión en pacientes con EC. En este metaanálisis se incluyeron 3 ensayos clínicos y se analizó la utilidad de los corticoides a los 6, 12 y 24 meses. Los esteroides no fueron útiles para mantener la remisión en ninguno de los intervalos estudiados, aunque se observa una tendencia a favor de los esteroides. En el estudio europeo ECCDS, se observó a un subgrupo de pacientes que presentaba actividad inflamatoria en el momento de la aleatorización, que mostró una tasa de recaída a los 2 años de seguimiento menor que el grupo placebo⁷. Posiblemente, este subgrupo de pacientes en los que los esteroides son útiles para mantener la remisión se trate de pacientes corticodependientes y no de pacientes inactivos que se beneficien del tratamiento de mantenimiento con corticoides.

Se dispone de menos información en pacientes con CU para valorar la utilidad de los esteroides en el mantenimiento de la remisión. Aun así, hay 3 ensayos clínicos que evalúan este aspecto³¹⁻³³. En 2 de ellos, los esteroides no se mostraron útiles para mantener la remisión, las dosis utilizadas en estos estudios fueron de 50 mg de prednisona/día y 5 mg de prednisona 3 veces al día^{31,33}. En un tercer estudio en el que se utilizaron 40 mg de prednisona a días alternos durante un tiempo de seguimiento de 3 meses, sí que indicaba la utilidad de esta estrategia para el mantenimiento de la remisión, con un porcentaje de recaídas superior en los pacientes tratados con placebo³². Al igual que en los estudios realizados con EC, hay que tener en cuenta que muchos de los pacientes que se beneficiaron de esta estrategia posiblemente se traten en realidad de pacientes corticodependientes.

Historia natural de los pacientes tratados con esteroides

Es importante señalar que no todos los pacientes con EII van a necesitar tratamiento con esteroides. En estudios poblacionales, aproximadamente un 50% de los pacientes (43-55%) con EC precisan tratamiento³⁴⁻³⁶, generalmente durante el primer año, mientras que en pacientes con CU sólo un tercio necesitan el uso de corticoides³⁴.

Tras el tratamiento con esteroides, sólo una minoría de pacientes con EII permanecerá en remisión sin otro tratamiento concomitante, como se recoge en la tabla I. En pacientes con EC, al año de conseguir la remisión con esteroides, entre un 28 y un 39% no los podrá abandonar de forma definitiva (corticodependencia), y en un 21-38% será necesario recurrir a la cirugía³⁴⁻³⁶. Por tanto, tras un año, aproximadamente un 60-70% no tendrá la enfermedad controlada. Los resultados en pacientes con CU no son tan decepcionantes; aun así, al año de haberse tratado con esteroides, un 17-22% de los pacientes no podrá retirarlos, y un 21-38% habrá precisado cirugía si no se trata con otros fármacos con capacidad de modificar la historia natural de la enfermedad, fundamentalmente inmunomoduladores^{34,35}.

La observación que los esteroides sistémicos son eficaces para inducir la remisión, pero que no son adecuados como tratamiento a largo plazo por los importantes efectos secundarios y por su falta de utilidad para esta indicación, podría tener varias explicaciones. Primero, la necesidad de administrar corticoides refleja una enfermedad más agresiva. La segunda sería la incapacidad que tienen los esteroides para modificar la historia natural de la enfermedad. En particular, los esteroides no son capaces de inducir la cicatrización mucosa en pacientes con EC²³. En el estudio desarrollado en Francia, en el que se incluyó a 142 pacientes con EC que se trataron con 1 mg kg/día durante 7 semanas, el 92% alcanzó la remisión, mientras que sólo un 30% consiguió la curación mucosa.

EFEKTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios de los glucocorticoïdes son una de las causas más importantes de iatrogenia en los pacientes con enfermedades crónicas inflamatorias. La toxicidad está en relación con la dosis administrada y con la duración del tratamiento, aunque para la mayoría de los efectos secundarios no se ha descrito un umbral determinado³⁷. La ma-

TABLA II. Principales efectos secundarios descritos durante el tratamiento con esteroides sistémicos

Dermatológicos
Apariencia cushingoide
Alopecia
Adelgazamiento de la piel y púrpura
Acné
Hirsutismo
Oftálmicos
Catarata posterior subcapsular
Elevación de la presión intraocular
Exoftalmos
Cardiovasculares
Hipertensión
Alteración del perfil lipémico
Enfermedad aterosclerótica
Arritmias
Gastrointestinales
Gastritis
Esteatohepatitis
Pancreatitis
Perforación de víscera hueca
Renales
Retención hídrica
Hipopotasemia
Genitourinarios y reproductivos
Amenorrea e infertilidad
Retraso del crecimiento intrauterino
Óseos
Osteopenia
Necrosis avascular
Psiquiátricos
Insomnio
Ansiedad
Depresión
Psicosis
Seudotumor cerebral
Endocrinos
Diabetes mellitus
Insuficiencia suprarrenal
Infecciones
Riesgo incrementado de infecciones

yor controversia en relación con la dosis está en si hay una dosis segura de esteroides (menos que 10 mg/día), aunque series muy amplias retrospectivas han mostrado que, a la larga, dosis bajas de esteroides son un factor de riesgo independiente para numerosos efectos secundarios graves. Los efectos secundarios que se han atribuido al uso de esteroides son muchos, como se muestran en la tabla II. Es importante señalar que en muchos de los efectos secundarios indicados no se ha podido establecer una relación causa/efecto, ya que hay muchos factores de confusión que sesgan las asociaciones observadas. En este sentido, la morbilidad previa del paciente, la situación clínica en la que se prescribe y la medicación concomitante son factores que hay que tener en cuenta cuando se valoran los distintos efectos secundarios descritos en las series publicadas.

Osteoporosis, osteopenia y necrosis avascular

Los glucocorticoides reducen la formación del hueso e incrementan la resorción ósea³⁸. La reducción en la formación de hueso la realizan mediante un efecto inhibitorio directo en los osteoclastos, por la inhibición de la producción del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-I, del inglés *insulin-like growth factor*) y testostero-

na, y por un incremento en la apoptosis de osteoblastos y osteocitos. Esta apoptosis podría explicar la tendencia de los esteroides para producir necrosis avascular³⁹. La resorción ósea está incrementada por un efecto directo, por la disminución en la secreción de andrógenos o estrógenos, y por un incremento en la secreción de paratirina.

Es bien conocida la relación que hay entre la administración de corticoides y la disminución de la masa ósea en pacientes con EII⁴⁰. Este efecto es dependiente de la dosis y se observa generalmente con dosis superiores a 7,5 mg, aunque posiblemente dosis tan bajas como 2,5 mg/día ya incrementan el riesgo de fractura⁴¹. La pérdida de masa ósea es máxima durante los primeros 6 meses y continúa posteriormente a un ritmo menor, por este motivo el riesgo de fractura ya está presente desde el inicio del tratamiento^{42,43}. Tras la retirada del tratamiento, se recupera progresivamente la masa ósea; no obstante, ésta posiblemente no llegue a recuperarse del todo. La aparición de osteoporosis está en relación con algunas variables clínicas, como un índice de masa corporal bajo o la edad avanzada; adicionalmente, en pacientes con EII la osteoporosis se ve agravada por distintos motivos, como la actividad inflamatoria de la enfermedad (muy importante en niños⁴⁴), la hipoabsorción de vitamina D y calcio o las resecciones intestinales previas (sobre todo ileales)^{43,45}.

Para prevenir la osteoporosis inducida por glucocorticoides, se aconseja una serie de medidas higiénico-dietéticas, como el abandono del tabaco y el alcohol, la realización de ejercicio físico regular y una ingesta adecuada de calcio. La administración de calcio (1.200-1.500 mg/día) con vitamina D (400-800 U/día) frena la pérdida de densidad mineral ósea ocasionada por los corticoides, aunque no es capaz de evitarla⁴⁶. Sin embargo, dado que se trata de un tratamiento bien tolerado y barato, se aconseja su uso sistemático a todos los pacientes que reciben esteroides, independientemente de su riesgo basal⁴⁷. El diagnóstico de osteoporosis se establece mediante la realización de una densitometría ósea y, si se cumplen criterios de osteoporosis ($t\text{-score} < 2,5$ desviaciones estándar de la normalidad), está indicado el tratamiento con bisfosfonatos, aminobisfosfonatos o incluso con sustitución hormonal. Otro grupo de pacientes en los que debería considerarse el tratamiento, independientemente del resultado de la densitometría, sería en aquellos con riesgo incrementado de fractura, como las mujeres posmenopáusicas o con historia de fractura previa.

Se ha descrito una incidencia mayor de necrosis avascular en pacientes con EII tratados con esteroides, si bien no es una complicación exclusiva, ya que se ha descrito también en pacientes que no reciben esteroides⁴⁸. Este efecto secundario se ha atribuido clásicamente con dosis altas⁴⁹, aunque se han descrito algunos factores individuales que posiblemente tengan más importancia⁵⁰.

Infecciones

El riesgo para contraer una infección está incrementado en los pacientes tratados con esteroides. Un metaanálisis

que incluyó 71 ensayos clínicos controlados describió un riesgo relativo (RR) de 1,6 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,3-1,9). Este riesgo fue algo menor entre los pacientes con enfermedades digestivas (RR = 1,4; IC del 95%, 1,1-1,7)⁵¹. El riesgo de infección se ha corroborado con los resultados del registro TREAT⁵². En este registro se incluyó a más de 6.000 pacientes con EC (de forma no aleatorizada), el riesgo de infección se asoció a 3 variables independientes: la actividad inflamatoria de la enfermedad, el consumo de opioides y el tratamiento con esteroides (*odds ratio* [OR] = 2,21; IC del 95%, 1,46-3,34). Uno de los resultados más llamativos del registro TREAT es que se identificó como el único factor predictivo de mortalidad a los esteroides (OR = 2,1; IC del 95%, 1,15-3,83). Este resultado hay que interpretarlo con cautela, ya que otros estudios poblacionales que analizaban la mortalidad entre pacientes con EII no describen esta asociación⁵³.

Miscelánea

El uso continuo de esteroides puede producir cataratas. El desarrollo de cataratas en el contexto del tratamiento con esteroides tiene varias características: *a)* la localización típica es la región subcapsular posterior en contraposición a las cataratas seniles; *b)* suelen ser bilaterales, se desarrollan lentamente y se estabilizan cuando se disminuye la dosis de esteroides, y *c)* los niños son más susceptibles que los adultos. El desarrollo de cataratas depende, como otros efectos secundarios, de la dosis y de la duración del tratamiento. Aunque se ha descrito que una dosis inferior a 10 mg/día de prednisona podría ser «segura»⁵⁴, en un estudio, en el que se evaluó a 122 pacientes con artritis reumatoide que tomaban una media de 8 mg/día de prednisona durante un tiempo medio de 6,9 años, se demostró que un 29% desarrolló cataratas en comparación con un 18% en controles emparejados⁵⁵. Adicionalmente, los esteroides pueden elevar la presión intraocular y desencadenar glaucoma en individuos predisponentes⁵⁶. En caso que un paciente haya estado expuesto a esteroides durante períodos prolongados, un oftalmólogo debe valorarlo de forma periódica para detectar tempranamente estas complicaciones.

Los glucocorticoides producen alteraciones metabólicas, como resistencia periférica a la insulina, hiperinsulinemia o incremento de la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad. Los pacientes con diabetes mellitus o con intolerancia a la glucosa tienen cifras de glucemia superiores mientras están con tratamiento esteroideo, lo que dificulta su control. La diabetes de novo es mucho más rara, aunque también se ha descrito como un efecto secundario. En caso de diabetes inducida por esteroides, el control glucémico mejorará con la disminución de la dosis e incluso esta situación puede resolverse totalmente con la interrupción del tratamiento.

El uso de esteroides puede interferir con la efectividad de distintas inmunizaciones utilizadas en pacientes con EII. Las vacunas con virus atenuados tienen una relevancia especial, sobre todo en niños. Las recomendaciones sobre

inmunizaciones en pacientes con EII se publicaron hace unos años⁵⁷, y, en la mayoría de los casos, en este consenso se permite administrar vacunas con virus atenuados en niños tratados con esteroides, aunque sólo los tratados con dosis altas (2 mg/kg) durante más de 14 días deben evitar la vacunación con virus vivos.

CONCLUSIONES

No hay duda de la eficacia de los esteroides para inducir la remisión en pacientes con EII. Esta afirmación no sólo está avalada por toda la evidencia científica que hemos presentado en esta revisión, sino también por la práctica clínica diaria durante más de 50 años.

Sin embargo, en esta revisión hemos visto que no son útiles para mantener la remisión y que su utilidad a medio plazo no es óptima en una gran parte de los pacientes. Adicionalmente, su uso está gravado por efectos secundarios que están en relación con la dosis y la duración del tratamiento. Por tanto, con el conocimiento de sus efectos secundarios y de sus limitaciones, no se concibe su uso durante períodos prolongados sin añadir fármacos inmunomoduladores.

Para finalizar, es importante recordar que, debido a la heterogeneidad de la EII, es necesario individualizar el tratamiento de los pacientes con EII. Si tenemos en cuenta que, posiblemente, la necesidad de esteroides sea un marcador de gravedad independiente, es crucial el uso de esteroides integrado en una estrategia a medio-largo plazo. Por tanto, el uso de los esteroides en pacientes con EII debe ser de una forma racional, maximizando su eficacia y minimizando sus efectos secundarios. No está de más conocer la opinión de los pacientes a este respecto, puesto que su valoración de los efectos negativos en modo alguno es idéntica a la del clínico, y su experiencia puede ayudar a encontrar modos efectivos de contrarrestarlos, al menos en parte⁵⁸.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J. 1955;2:1041-8.
2. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. Gut. 1964;5:1-22.
3. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology. 2001;121:255-60.
4. Present DH. How to do without steroids in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2000;6:48-57.
5. D'Haens G, Baert F, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuyman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. Lancet. 2008;371:660-7.

6. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Becktel JM, Best WR, Kern F Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77: 847-69.
7. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984;86:249-66.
8. 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.
9. Dearing WH, Brown PW. Experiences with cortisone and ACTH in chronic ulcerative colitis. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1950;25:486-8.
10. Elliott JM, Kiefer ED, Hurxthal LM. The treatment of chronic ulcerative colitis with pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH). A clinical study of 28 cases. *N Engl J Med*. 1951;245: 288-92.
11. Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, Wilson CW, Jones FA. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut*. 1960;1:217-22.
12. Bresci G, Parisi G, Mazzoni A, Scatena F, Capria A. Treatment of patients with acute ulcerative colitis: conventional corticosteroid therapy (MP) versus granulocyapheresis (GMA): a pilot study. *Dig Liver Dis*. 2007;39:430-4.
13. Zezos P, Papaioannou G, Nikolaidis N, Patsiaoura K, Papageorgiou A, Vassiliadis T, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as adjuvant therapy in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized, controlled, comparative study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1443-53.
14. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandepitte L, Van Acker F, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120:1323-9.
15. Järnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1985;89: 1005-13.
16. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet*. 1974;1:1067-70.
17. Truelove SC, Willoughby CP, Lee EG, Kettlewell MG. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet*. 1978;2:1086-8.
18. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131:1981-2002.
19. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Lennard-Jones JE, Jones AF. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J*. 1962;2:441-3.
20. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;30:940-87.
21. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i16-35.
22. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis*. 2008;2:1-23.
23. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, Rene E. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology*. 1990;98:811-8.
24. Present DH. How to do without steroids in inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis*. 2000;6:48-57.
25. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:1079-87.
26. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Löfberg R, Persson TB, Sjödahl RI. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10:831-5.
27. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38:905-10.
28. Aceituno M, García-Planella E, Heredia C, Zabana Y, Feu F, Domènech E, et al. Steroid-refractory ulcerative colitis: predictive factors of response to cyclosporine and validation in an independent cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:347-52.
29. Brignola C, De Simone G, Belloli C, Iannone P, Belluzzi A, Gionchetti P, et al. Steroid treatment in active Crohn's disease: a comparison between two regimens of different duration. *Aliment Pharmacol Ther*. 1994;8:465-8.
30. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD000301.
31. Lennard-Jones JE, Misiewicz JJ, Connell AM, Baron JH, Jones FA. Prednisone as maintenance treatment for Ulcerative Colitis in remission. *Lancet*. 1965;1:188-9.
32. Powell-Tuck J, Bown RL, Chambers TJ, Lennard-Jones JE. A controlled trial of alternate day prednisolone as a maintenance treatment for ulcerative colitis in remission. *Digestion*. 1981; 22:263-70.
33. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *Br Med J*. 1959;1:387-94.
34. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121:255-60.
35. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:319-30.
36. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994;35:360-2.
37. Yang YX, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. *Am J Gastroenterology*. 2002;97:803-23.
38. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3441-7.
39. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2907-12.
40. Lichtenstein GR, Sands BE, Pazianas M. Prevention and treatment of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:797-813.
41. Mazzotti G, Angelini A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17:144-9.
42. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. 2000. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1487-94.
43. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002;13:777-87.
44. Paganelli M, Albanese C, Borrelli O, Civitelli F, Canitano N, Viola F, et al. Inflammation is the main determinant of low bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:416-23.
45. Van Hogezand RA, Bänffler D, Zwinderman AH, McCloskey EV, Griffioen G, Hamdy NA. Ileum resection is the most predictive factor for osteoporosis in patients with Crohn's disease. *Osteoporos Int*. 2006;17:535-42.
46. Bernstein CN, Seeger LL, Anton PA, Artinian L, Jeffrey S, Goodman W, et al. A randomized, placebo-controlled trial of calcium supplementation for decreased bone density in corticosteroid-using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10:777-86.
47. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Brit Soc Gastroenterol*. Gut. 2000;46 Suppl 1:i1-8.
48. Freeman HJ, Kwan WC. Brief report: non-corticosteroid-associated osteonecrosis of the femoral heads in two patients with inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 1993;329:1314-6.
49. Klingenstein G, Levy RN, Kornbluth A, Shah AK, Present DH. Inflammatory bowel disease related osteonecrosis: report of a large series with a review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:243-9.

50. Liu YF, Chen WM, Lin YF, Yang RC, Lin MW, Li LH, et al. Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med.* 2005;352:2294-301.
51. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis.* 1989;11:954-63.
52. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:621-30.
53. Hutfless SM, Weng X, Liu L, Allison J, Herrinton LJ. Mortality by medication use among patients with inflammatory bowel disease, 1996-2003. *Gastroenterology.* 2007;133:1779-86.
54. Black RL, Oglesby RB, Von Sallmann L, Bunim JJ. Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA.* 1960;174:166-71.
55. McDougall R, Sibley J, Haga M, Russell A. Outcome in patients with rheumatoid arthritis receiving prednisone compared to matched controls. *J Rheumatol.* 1994;21:1207-13.
56. Francois J. Corticosteroid glaucoma. *Ophthalmologica.* 1984; 188:76-81.
57. Sands BE, Cuffari C, Katz J, Kugathasan S, Onken J, Vitek C, Orenstein W. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:677-92.
58. Zuckerman E, Ingelfinger JR. Coping with Prednisone. New York: St. Martin Press; 1997.