

## Ante un paciente concreto, ¿qué determina la elección de un corticoide?

Valle García Sánchez, Eva Iglesias Flores y Federico Gómez Camacho

Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

### INTRODUCCIÓN

Ante una determinada situación clínica, la elección de uno u otro corticoide debe basarse, fundamentalmente, en 2 factores: su eficacia para conseguir el efecto deseado y su seguridad.

Los corticoides, todavía en el siglo XXI y en la era de los biológicos, son los fármacos más usados en el tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Su uso está muy extendido porque se han empleado durante muchas décadas y los gastroenterólogos estamos muy familiarizados con ellos. Por tanto, hay que ser realistas y reconocer que hasta que no dispongamos de nuevos fármacos que demuestren su seguridad a largo plazo, los corticoides van a seguir siendo la piedra angular del tratamiento. Por consiguiente, nuestros esfuerzos deben dirigirse a conocerlos y manejarlos bien para obtener el máximo beneficio con el mínimo riesgo.

Han sido muchos los estudios que han demostrado su eficacia, pero pocos los datos controlados y de calidad de cómo debemos emplearlos. Por tanto, durante esta revisión, repasaremos las evidencias disponibles acerca del uso adecuado de los corticoides en los pacientes con EII:

- Corticoides: ¿cuándo, cuáles, cuánto y cómo?
- ¿Cómo detectar y prevenir sus efectos adversos?
- ¿Qué recomendaciones podemos ofrecer para usar de forma adecuada estos fármacos en nuestros pacientes?

### CORTICOIDES: ¿CUÁNDO, CUÁLES, CUÁNTO Y CÓMO?

#### ¿Cuándo?

Todas las guías publicadas están de acuerdo en reconocer que los corticoides tienen un papel fundamental en el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad. Según las recomendaciones de la European Crohn's and Colitis Organisation<sup>1,2</sup> y de la American Gastroenterological Association<sup>3</sup>, la budesonida es un fármaco indicado en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) activa leve o leve-moderada de íleon y/o colon derecho. Si no se obtiene respuesta, en el caso de que haya afectación de tramos intestinales más distales o se trate de una colitis ulcerosa (CU) que no responde a otras alternativas con menor toxicidad, como los salicilatos, los corticoides sistémicos serán los fármacos de primera elección. En la EC, especialmente en la edad pediátrica, habría que considerar la nutrición enteral como una alternativa válida a los corticoides<sup>4-7</sup>.

Cuando el paciente presenta una enfermedad moderada-grave, está indicado iniciar tratamiento con corticoides sistémicos. Sin embargo, en un paciente concreto, la elección de este fármaco debe estar influida también por su respuesta y los efectos secundarios experimentados previamente. En estos casos, el uso de inmunomoduladores (ciclosporina o tratamientos biológicos) puede considerarse como la primera alternativa terapéutica<sup>1</sup>.

Los corticoides de presentación rectal pueden ser útiles, aunque no más eficaces que los salicilatos en pacientes con CU distal<sup>8</sup>. En el caso de la EC, no hay estudios controlados publicados que evalúen su eficacia, aunque, en la práctica clínica, podrían recomendarse en las mismas circunstancias que en la CU.

Antes de prescribir corticoides, hay 3 cuestiones importantes que debemos tener en cuenta:

- Los síntomas que presenta el paciente, ¿son consecuencia de la actividad inflamatoria intestinal? Para ello debemos excluir otras causas que pueden provocar síntomas similares, como la colitis infecciosa, la hipoabsorción de

Correspondencia: V. García Sánchez.  
Hospital Universitario Reina Sofía.  
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.  
Correo electrónico: vallegarciasanchez@gmail.com

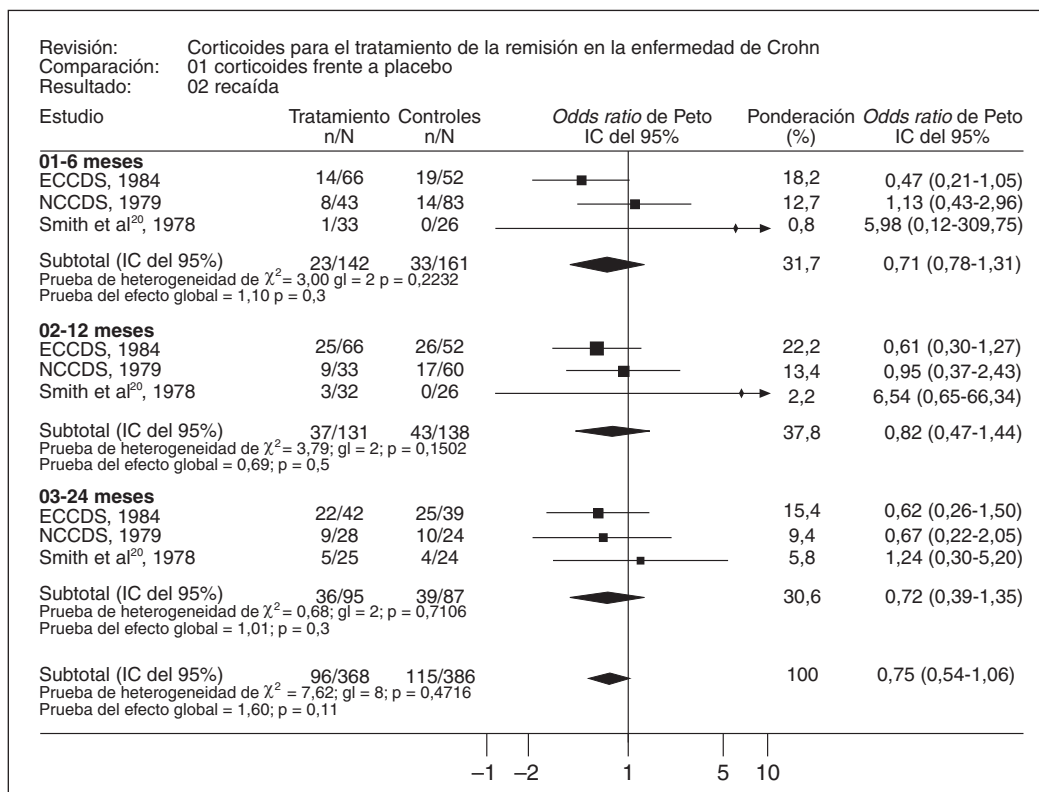


Fig. 1. Metaanálisis de los corticoides en el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn. ECCDS: European Cooperative Crohn Disease Study; NCCDS: National Cooperative Crohn Disease Study.

sales biliares, el sobrecrecimiento bacteriano, la diarrea por antibióticos y/o los antiinflamatorios no esteroideos<sup>1,9</sup>.

— ¿Tiene el paciente alguna situación clínica especial en la que el uso de corticoides pueda suponer un aumento del riesgo de aparición de efectos adversos? Hay que recordar que su empleo en pacientes con enfermedad fistulizante, su uso a dosis altas durante el preoperatorio o administrarlos ante la presencia de un absceso no drenado puede suponer una morbilidad elevada e incluso mortalidad para el paciente.

— ¿Cuándo y cómo vamos a retirar los corticoides? Antes de empezar el tratamiento con corticoides debemos proponer cuál será nuestro objetivo terapéutico y establecer el plan de actuación a seguir.

También es importante reconocer en qué circunstancias el uso de corticoides no es apropiado. Las guías publicadas señalan que no son fármacos indicados para el tratamiento de la EC fistulizante<sup>10</sup>. Los estudios no controlados demuestran que el empleo de corticoides en pacientes con fistulas incrementa la necesidad de cirugía<sup>11,12</sup>, y que su uso en casos de abscesos no drenados puede asociarse a un aumento del riesgo de sepsis o muerte<sup>13</sup>.

Igualmente, son fármacos ineficaces para mantener la remisión. Los datos que sustentan esta afirmación en la CU son escasos y derivan de 3 estudios controlados<sup>14-16</sup>. En los 2 primeros, ni la dosis de 50 mg/día de cortisona ni la de 5 mg de prednisona administrada 3 veces al día de-

muestran una eficacia mayor que el placebo para prevenir la recidiva. Sin embargo, en el estudio de Powell-Tuck et al<sup>15</sup>, en el que se utilizan 40 mg de prednisona a días alternos en 2 ciclos de 3 meses, se observa un número de recidivas significativamente menor que en el grupo placebo, aunque a expensas de un porcentaje alto de efectos adversos. Probablemente, la duración del estudio sea demasiado corta como para asegurar la eficacia en el mantenimiento de la remisión, además de que hay otras alternativas actualmente con un perfil de seguridad mejor a largo plazo. Respecto a la EC, se han publicado 5 estudios controlados que evalúan la eficacia de los corticoides en el mantenimiento de la remisión<sup>13,17-20</sup>. Tres de ellos se incluyeron en un metaanálisis de la colaboración Cochrane<sup>21</sup>, en el que tampoco se demuestra su eficacia en ninguno de los intervalos evaluados (6, 12 y 24 meses) (fig. 1). Sin embargo, hay determinados subgrupos de pacientes en los cuales los corticoides obtienen algún beneficio: son aquellos con actividad en el momento de la aleatorización, persistencia de los reactantes de fase aguda elevados y necesidad de múltiples ciclos de corticoides. En estos casos, su empleo supone una situación de corticodependencia, más que un tratamiento de mantenimiento y, por tanto, estos pacientes serían subsidiarios de tratamientos inmunomoduladores.

La budesonida también ha fracasado para prevenir la recidiva al año de tratamiento en pacientes con EC ileocecal, en los que se consiguió inducir la remisión médicamente.

Hasta la fecha, se han publicado 5 ensayos<sup>22-26</sup> en los que se compara la budesonida a dosis de 3 y 6 mg/día frente a placebo, de los cuales 4 se han incluido en 3 metaanálisis<sup>27-29</sup>. En todos estos trabajos se observa la falta de eficacia al año y, tan sólo, una publicación reciente<sup>30</sup>, que incluye los 4 estudios en los que se utiliza budesonida de liberación ileal controlada a dosis de 6 mg/día, ha demostrado su eficacia para mantener la remisión a los 3 y los 6 meses de tratamiento. Es probable que una dosis más elevada sea más eficaz, pero sólo a intervalos cortos, lo que podría tener alguna utilidad en determinadas situaciones clínicas, como la espera a la eficacia de inmunomoduladores de acción más lenta. Por el momento, su uso está aceptado para el tratamiento de mantenimiento de la EC ileal y/o colon derecho durante un máximo de 3 meses.

Otras situaciones en las que el uso de los corticoides tampoco es apropiado son el caso de la corticorresistencia y la corticodependencia<sup>1,2</sup>. Debemos reconocer su aparición de forma temprana y ofrecer al paciente otras alternativas terapéuticas para evitar el riesgo de aparición de complicaciones derivadas de la propia enfermedad, así como del uso prolongado de estos fármacos.

### ¿Cuáles?

Los corticoides usados de forma común en el tratamiento de los pacientes con EII son la hidrocortisona y la metilprednisolona para la administración parenteral; prednisolona, prednisona, deflazacort y budesonida para la administración oral, e hidrocortisona, prednisolona y budesonida para la administración rectal.

Los estudios que comparan diferentes tipos de corticoides son escasos, a excepción de la budesonida. Sin embargo, podemos hacer ciertas consideraciones sobre algunos de ellos:

- La elección entre prednisona o prednisolona (la forma activa) puede depender de la enfermedad concomitante del paciente. Por ejemplo, en caso de enfermedad hepática debería emplearse preferentemente la prednisolona, porque requiere un metabolismo hepático menor que la prednisona.
- La metilprednisolona tiene una actividad mineralocorticoidea menor que la hidrocortisona y, por tanto, se utiliza con más frecuencia<sup>3</sup>.
- La dexametasona es un corticoide con una actividad mineralocorticoidea insignificante, aunque su uso está poco extendido.
- La hormona adrenocorticotropa (ACTH), tan eficaz como la hidrocortisona en inducir la remisión en pacientes con EC grave<sup>31</sup>, tampoco tiene un uso muy extendido, quizá por el riesgo de provocar hemorragia adrenal<sup>32</sup>.

En cuanto a la budesonida, se trata de un corticoide de acción tópica con un poder antiinflamatorio elevado, y una disponibilidad sistémica baja, debido a la extensa degradación (90%) por el primer paso hepático. Hay 2 formulaciones para su administración oral: liberación ileal controlada y dependiente del pH. Los estudios controlados y

aleatorizados que comparan la eficacia y la tolerabilidad de la budesonida frente a los corticoides convencionales en la EC son 5<sup>33-37</sup> (tabla I) y en la CU, sólo uno<sup>38</sup>.

Ninguno de los ensayos publicados con budesonida frente a los corticoides convencionales (prednisona, prednisolona o metilprednisolona), en pacientes con EC ileal y/o colon derecho, han demostrado que la budesonida sea más eficaz para inducir la remisión a las 8 semanas de tratamiento<sup>33-37</sup>. En 2 metaanálisis<sup>29,39</sup> se concluye que la budesonida fue discretamente inferior a los corticoides convencionales, cuya *odds ratio* (OR) fue de 0,69 y el número necesario de pacientes a tratar con esteroides clásicos para inducir una remisión más que con budesonida fue de 12. En el caso de la CU, el único estudio publicado se trata de un ensayo clínico<sup>38</sup> que compara la budesonida a dosis de 10 mg/día (con sistema de liberación en colon) y la prednisolona a dosis de 40 mg/día durante 9 semanas en 72 pacientes con CU extensa o izquierda. La mejoría clínica fue similar para ambos fármacos y la mejoría endoscópica e histológica, medida en diferentes tramos del colon, fue significativamente mayor en sigma con el uso de la prednisolona. Este hecho demostraba una liberación menor de la budesonida en tramos distales, probablemente porque su liberación es demasiado lenta en un área en la que el paso de las heces es rápido (colitis activa), lo que disminuiría la exposición al fármaco. Por el momento, antes de recomendar su uso, se precisan más estudios que demuestren su utilidad en estos pacientes.

Si comparamos el perfil de seguridad de la budesonida frente a corticoides convencionales, en todos los trabajos publicados, el grupo de pacientes tratados con budesonida tuvo una cantidad inferior de efectos adversos respecto al grupo de pacientes tratados con corticoides clásicos<sup>27,33-38</sup>. En un metaanálisis<sup>39</sup>, en el que se incluyen todos los ensayos realizados en pacientes con EC ileal y/o colon derecho, en 3 de ellos se hace referencia a los valores plasmáticos de cortisol. Se comprueba que un número mayor de pacientes en tratamiento con budesonida tenían valores de cortisol en rango normal a las 8 semanas que los pacientes tratados con corticoides convencionales. Aunque estos resultados son importantes, los ensayos individuales que evalúan la calidad de vida de estos pacientes no han demostrado diferencias significativas entre las 2 opciones de tratamiento. Es posible que la duración de los estudios sea insuficiente para evaluar esta variable de resultado. En el estudio realizado en pacientes con CU<sup>38</sup>, también la budesonida tuvo la ventaja de no modificar los valores plasmáticos de cortisol, lo que indica que el efecto de este fármaco es fundamentalmente tópico.

Hay 2 situaciones especiales en las que el empleo de corticoides puede resultar especialmente relevante, y en los que sería interesante conocer si la budesonida ofrece beneficios mayores frente a los corticoides convencionales: por un lado, su uso en población pediátrica y, por el otro, su asociación con el desarrollo de las alteraciones de la densidad mineral ósea (DMO).

Es conocido que los pacientes pediátricos son una población sensible a los efectos adversos de los corticoides convencionales, tanto por las diferencias en la farmaco-

TABLA I. Estudios en los que se compara budesonida con corticoides convencionales para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn (EC)

Autor y referencia	Año de publicación	n	Características de la EC	Fármacos (dosis)	Tiempo de remisión (%) (CDAI < 150)	Resultados y conclusiones. Reducción del cortisol
Rutgeerts et al <sup>33</sup>	1994	176	Ileocecal CDAI > 200	Budesonida CIR (9 mg) Prednisona (40 mg)	8 semanas 52% 65%	Prednisona no superior a budesonida Menos efectos secundarios con budesonida Menor supresión del nivel basal de cortisol en todo el estudio, salvo en la semana 10
Gross et al <sup>34</sup>	1996	67	Ileal o distal a íleon CDAI = 150-350	Budesonida dependiente de pH (9 mg) Metilprednisolona (48 mg)	8 semanas 55,9% 72,7%	Budesonida no inferior a metilprednisolona Sin diferencias según localización Más efectos adversos relacionados con metilprednisolona
Campieri et al <sup>35</sup>	1997	178	Ileocecal	Budesonida CIR (9 mg/24 h) Budesonida CIR 4,5 mg/12 h Prednisona (40 mg)	8 semanas 60% 42% 60%	Sin diferencias significativas en la tasa de remisión No se hallaron diferencias en la tasa de efectos adversos Test de estimulación con ACTH más positivo con prednisona
Bar-Meir et al <sup>36</sup>	1998	201	Ileal o distal a íleon CDAI = 150-350	Budesonida dependiente de pH (9 mg) Prednisona (40 mg)	8 semanas 51% 52%	Sin diferencias en la respuesta global Budesonida más tasa de remisión libre de efectos adversos

ACTH: hormona adrenocorticotropa; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CIR: liberación ileal controlada.

cinética y la farmacodinámica de los fármacos como por la relación de los corticoides sistémicos con la maduración ósea y sexual. En estos casos se ha propuesto la budesonida como una alternativa posible a los corticoides clásicos. En un ensayo controlado<sup>37</sup> se han comparado ambas alternativas terapéuticas en niños y los resultados no parecen diferir de los obtenidos en la población adulta. El grupo tratado con budesonida demostró ser casi tan eficaz como los corticoides convencionales, presentando, además, una cantidad significativamente inferior de fascies de luna llena y acné. Por otra parte, el grupo tratado con prednisona tuvo un efecto mayor en los valores de cortisol plasmático. De todas formas, este trabajo tiene 2 limitaciones importantes: *a)* incluye a un número relativamente pequeño de pacientes, y *b)* presenta resultados a muy corto plazo. Por estos motivos, no pueden extraerse conclusiones firmes y evaluarse cuestiones tan importantes en el niño, como son su repercusión a largo plazo en el crecimiento y otras alteraciones metabólicas. En este sentido, hacen falta estudios con un período de observación más amplio que aporten datos más esclarecedores.

El posible desarrollo de alteraciones de la DMO es otra de las complicaciones temibles e irreversibles del uso prolongado de corticoides. Hasta el momento, hay pocos datos acerca del desarrollo de esta complicación y el uso de budesonida. Los datos actuales indican que la budesonida no previene por completo la pérdida ósea inducida por los corticoides. En un estudio prospectivo y no aleatorizado<sup>40</sup>, se incluyó a 1.378 pacientes con EC en remisión y se comparó el efecto de la budesonida (dosis media de 8,5 mg/día), la prednisona (dosis media de 10,5 mg/día) y el tratamiento libre de corticoides durante 2 años. La DMO de la cabeza femoral se redujo de forma significati-

va respecto a la basal en el grupo tratado con budesonida al año y 2 años de seguimiento. En otro estudio controlado<sup>41</sup>, se aleatorizó a 272 pacientes con EC, a los que se aleatorizó a recibir budesonida o prednisona durante 2 años a las dosis aceptadas según la actividad de la enfermedad. Ciento ochenta y un pacientes tenían enfermedad activa en el momento de incluirlos en el estudio, de los cuales 98 no habían recibido tratamiento con corticoides y 83 lo habían recibido previamente. El resto (90 pacientes) estaba asintomático, en tratamiento con bajas dosis de corticoides (corticodependientes). Sólo los pacientes *naïve* que recibieron budesonida en el momento de su inclusión tuvieron una reducción menor de la DMO durante el tiempo, respecto a los pacientes tratados con prednisona. En el resto no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el uso de budesonida frente a corticoides convencionales. El número escaso de fracturas óseas en los distintos grupos no permitió valorar diferencias a este respecto. Por tanto, también la budesonida se asocia con un riesgo de osteopenia y osteoporosis, y tenemos que ser cuidadosos con su empleo.

En relación con la administración tópica rectal, la budesonida en comparación con los corticoides convencionales ha demostrado una eficacia similar, con un perfil de seguridad mejor, ya que no reduce el cortisol plasmático sérico, a diferencia de los corticoides clásicos<sup>42</sup>.

## ¿Cómo?

### Dosis de esteroides

Hay una falta de evidencia en cuanto a la eficacia de diferentes dosis de esteroides en pacientes con EII. En la CU,

sólo el estudio de Baron et al<sup>43</sup> compara diferentes dosis orales de corticoides y encuentra que las dosis de 40 y 60 mg/día de prednisona doblan el porcentaje de remisión conseguido con la dosis de 20 mg, a pesar de un aumento en la aparición de efectos secundarios. No se encuentran diferencias con las dosis más altas, aunque el bajo número de pacientes incluidos en cada brazo no era suficiente, por lo que se acepta el empleo de cualquiera de las 2 dosis ensayadas. En la EC no hay estudios que comparen diferentes dosis y los ensayos que obtienen mejores resultados utilizan dosis altas. Así, en el European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS)<sup>13</sup> se alcanza una tasa de remisión de un 83% con el equivalente a 60 mg/día de prednisolona, y en el estudio de Modigliani et al<sup>44</sup>, un 92% con una dosis de 1 mg/kg de prednisona. En cambio, en el National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS)<sup>17</sup>, en el que se utiliza una dosis de 0,5-0,75 mg/kg en función de la actividad, los resultados son más discretos, con un 60% de pacientes en remisión. Es cierto que no son trabajos comparativos, pero ante la falta de datos parece razonable escoger la dosis aparentemente más eficaz, en este caso 1 mg/kg o 60 mg/día de prednisona o equivalente. Además, las dosis más altas carecen de un beneficio adicional. Una consideración especial son los pacientes con afectación de intestino delgado que pueden absorber menos dosis de prednisona (66-90%) que los individuos sanos y, además, pueden requerir aumento de la dosis para conseguir una respuesta<sup>45,46</sup>.

En el caso de la budesonida para el tratamiento de la EC de íleon y/o colon derecho, en 3 estudios farmacocinéticos se ha tratado de buscar la dosis ideal del fármaco. En el primero<sup>23</sup>, se evaluaron dosis de 3, 9 y 15 mg, con lo que se logró la inducción de la remisión a las 8 semanas en el 33, el 51 y el 43% de los pacientes, respectivamente. Además, la disminución del cortisol plasmático tras la estimulación con corticotropina fue proporcional a la dosis recibida. En el segundo estudio<sup>47</sup>, se demostró que la toma de 9 mg de budesonida en dosis única diaria, o repartida en 2 tomas, no difería en la tasa de remisiones obtenidas. Posteriormente, en otro estudio<sup>48</sup> se valoraron dosis de 6, 9 y 18 mg para lograr la remisión al cabo de 6 semanas. La dosis de 9 mg no fue inferior a la de 18 mg de forma general, aunque se indicaba que esta última podría ser más útil en la afectación colónica distal al ángulo hepático o en pacientes con un índice de actividad mayor. Por tanto, hasta el momento, la dosis de 9 mg/día de budesonida, en los casos de EC de íleon y/o colon derecho, es la dosis aconsejable para el tratamiento de la enfermedad activa.

En relación con la administración de corticoides por vía intravenosa, se aconseja una dosis de hidrocortisona de 300-400 mg/día<sup>32,49</sup> o metilprednisolona de 60 mg/día<sup>50</sup>. No hay estudios que evalúen diferentes dosis y no hay razón para pensar que dosis más altas harían algo más que aumentar la posibilidad de aparición de efectos adversos.

No es infrecuente encontrar situaciones en las que los corticoides se empleen a dosis más bajas. Algunos pacientes consumen dosis a demanda subóptimas cuando se

produce una recidiva durante o justo después de retirar los corticoides e incrementarlas, si no se obtiene la respuesta deseada. Esta actitud no tiene ninguna base científica y, por este motivo, se recomienda que, una vez indiquemos los corticoides, deben pautarse a las dosis que han demostrado ser eficaces. Esta afirmación se basa en diversos argumentos<sup>51</sup>:

- La dosis acumulada de corticoides que recibe el paciente en el que se prescriben dosis plenas desde el inicio suele ser menor que si comenzamos por dosis bajas y se aumentan de forma progresiva. Esta última estrategia se asocia frecuentemente con una respuesta clínica incompleta, lo que obliga a incrementar la dosis y, finalmente, se sigue de una duración mayor y una dosis total mayor de corticoides.
- Se ha indicado (aunque no demostrado) que el uso paulatino de dosis crecientes de estos fármacos puede favorecer el desarrollo de corticorresistencia o corticodependencia.
- El empleo desde el principio de dosis plenas hace más fácil definir un brote como refractario, puesto que si tras el tratamiento con dosis altas no se ha obtenido una respuesta, ya podemos clasificar al paciente como corticorresistente sin tener dudas sobre una posible insuficiencia de la dosis.

#### *Vía de administración*

No hay evidencias que indiquen que la dosis oral dividida durante el día sea más eficaz que una dosis única<sup>52</sup>. Teóricamente, una única dosis matinal es la mejor opción para disminuir una posible supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA)<sup>53</sup>. En determinadas situaciones, algunos autores recomiendan la administración del fármaco en 2 dosis diarias, sobre todo cuando los síntomas nocturnos son intensos, aunque esta actuación no se ha evaluado en estudios clínicos<sup>54</sup>. En dependencia del fármaco escogido, el ritmo de administración puede ser diferente: la vida media es muy larga en la betametasona y la dexametasona, intermedia en la prednisona, y muy corta en la hidrocortisona.

La práctica de administrar corticoides intravenosos en pacientes que fracasan con la vía oral se basa más en la experiencia que en la evidencia. En los pacientes que ingresan por un brote grave de EII, los corticoides deberían administrarse, al menos inicialmente, por vía intravenosa. Aunque no hay estudios que demuestren que esta vía es preferible a la oral, se ha postulado que la primera obviaría los problemas de absorción que pudieran tener pacientes más graves (especialmente con intervenciones quirúrgicas previas). En cuanto a su forma de administración, se indicó que la perfusión continua podría tener alguna ventaja a la administración en bolo por alcanzar mayores concentraciones plasmáticas del fármaco. Sin embargo, no hay ninguna evidencia que indique que este régimen sea superior en eficacia ni que tenga un perfil de seguridad mejor<sup>55</sup>.

La administración rectal de corticoides no evita la absorción sistémica y, por tanto, la aparición de efectos adver-



sos. En estudios farmacocinéticos, se ha demostrado una biodisponibilidad sistémica del 2-90% cuando la hidrocortisona se administra en forma de enema, comparado con la vía intravenosa<sup>56-59</sup>. Aunque el riesgo de efectos adversos es bajo, un estudio mostró que 4 semanas de tratamiento con prednisolona enemas produjo supresión del eje HHA<sup>60</sup>, e incluso se han comunicado casos de síndrome de Cushing<sup>61</sup>, necrosis avascular de caderas<sup>62</sup> e insuficiencia adrenal aguda<sup>63</sup>.

### *Retirada de los corticoides*

La evidencia en este sentido es escasa. En los estudios publicados, las diferentes pautas de retirada empleadas tienen la misma eficacia a largo plazo. En el NCCDS<sup>17</sup>, la retirada de los corticoides se hacía durante 17 semanas, y la tasa de remisión a los 2 años era del 30%, similar a la obtenida en el ECCDS<sup>13</sup>, que fue del 35% también a los 2 años, pero con una retirada rápida durante 6 semanas. El único estudio que compara 2 esquemas de retirada es el publicado por Brignola et al<sup>64</sup>. Se trata de un trabajo no aleatorizado con 70 pacientes, que tras alcanzar la remisión a las 3 semanas con metilprednisolona a dosis de 40 mg/día, se aleatorizaron a 2 esquemas de retirada. Uno de ellos conseguía suspender los corticoides a la semana 4 y el otro, más lentamente, a la semana 12. A los 6 meses, el 53% de los pacientes con la primera pauta y el 37% con la segunda permanecían en remisión, sin diferencias significativas entre ambas. De todas formas, hay que tener en cuenta que se trata de un estudio con poco poder estadístico por el bajo número de pacientes incluidos en cada brazo y, por tanto, no pueden extraerse conclusiones firmes.

En este sentido, y a pesar de la poca evidencia, la experiencia indica que un descenso paulatino disminuye el riesgo de recidivas tempranas, al menos en una proporción significativa de pacientes. Además, una retirada estandarizada permitiría identificar de forma rápida a los pacientes que tienen una probabilidad mayor de desarrollar corticodependencia, y también disminuiría el efecto de estos fármacos en el HHA.

En el caso de budesonida, no se han publicado estudios que comparen diferentes esquemas de retirada. En la mayoría de los trabajos, se induce la remisión con 9 mg durante 8 semanas, seguido de 6 mg durante un mes más. Esta misma pauta de retirada o el empleo de 3 mg durante otro mes podrían ser alternativas eficaces en la práctica clínica.

### **¿CÓMO DETECTAR Y PREVENIR SUS EFECTOS ADVERSOS?**

Los beneficios de los corticoides pueden verse contrarrestados por la posible aparición de efectos adversos. Se han descrito hasta en el 55% de los pacientes que reciben 40 mg de prednisona, y en el 33% de los que reciben 9 mg/día de budesonida<sup>39</sup>. La prevalencia y la gravedad de su aparición dependen fundamentalmente de la dosis y la dura-

ción del tratamiento, y su incidencia aumenta después de la segunda y la tercera semana. Estos efectos son, en su mayoría, bien conocidos e incluyen los estéticos (acné, cara de luna llena, edema), psiquiátricos (cambios de humor, insomnio, cuadros psicóticos), oculares (glaucoma, cataratas) y otros más insidiosos, pero graves, como las consecuencias metabólicas, como la hipertensión arterial, la hiperglucemia y la supresión del eje HHA.

Además, los pacientes con EII que reciben corticoides son un grupo de riesgo especial para presentar otros efectos con repercusión negativa en la calidad de vida: la enfermedad metabólica ósea, las complicaciones infecciosas y el retraso del crecimiento en niños. A este respecto, también es cierto que la inflamación activa contribuye de forma significativa en su aparición o empeoramiento y que la inducción a la remisión, con un curso corto de corticoides, a veces puede disminuir el desarrollo y/o la gravedad a largo plazo de estas complicaciones.

### **Efectos osteomusculares**

La administración de corticoides sistémicos se ha relacionado con la aparición de osteopenia y osteoporosis en numerosos estudios<sup>65</sup>. Estos fármacos han demostrado disminuir la masa ósea hasta en el 30-60% de los pacientes que los toman. Este efecto es dependiente de la dosis y ocurre con dosis superiores a 7,5 mg/día, aunque cantidades tan bajas como 2,5 mg también pueden conllevar un riesgo de fractura<sup>66</sup>. Este riesgo se hace especialmente relevante en los primeros 3 meses de tratamiento, y continúa de forma progresiva posteriormente, aunque a un ritmo menor<sup>67</sup>. Tras la suspensión de los corticoides puede recuperarse la pérdida parcialmente, aunque rara vez vuelve a los valores iniciales<sup>68</sup>. En general, el riesgo de fractura con el empleo de estos fármacos a largo plazo es del 30-50%, y generalmente afecta al hueso trabecular, como las vértebras o las caderas<sup>69</sup>. Se han considerado como la causa principal del aumento de la osteopenia y la osteoporosis en pacientes con EII<sup>64</sup>; sin embargo, la propia actividad inflamatoria de la enfermedad se reconoce como uno de los principales determinantes en pacientes con EC y niños<sup>69</sup>. Otros factores, como la hipoabsorción de vitamina D y calcio, presente hasta en un 30-60% de los pacientes con EC<sup>66</sup>, o las resecciones intestinales, sobre todo ileal<sup>70</sup>, pueden contribuir a un aumento de este riesgo.

Como medidas preventivas para evitar la pérdida de masa ósea se aconseja dejar de fumar, evitar el consumo abusivo de alcohol, realizar ejercicio físico regular y tomar una dieta rica en calcio (1.000-1.500 mg/día). La estrategia de administrar corticoides a días alternos no se ha demostrado eficaz<sup>71</sup>.

Con el objeto de identificar a pacientes con riesgo para presentar esta complicación, se recomienda realizar una densitometría basal en todos aquellos con EII y factores de riesgo de la población general, así como en los que se ha administrado corticoides durante 3 o más meses.

En todos los pacientes que reciben corticoides, se aconseja asociar tratamiento con calcio (1.200-1.500 mg/día) y

vitamina D (400-800 U/día), independientemente de su riesgo basal o el tipo de corticoide utilizado (convencional o budesonida), dado que son fármacos bien tolerados y baratos y, aunque no evitan la pérdida del hueso, sí son capaces de frenar su aparición<sup>72</sup>. Debemos considerar el uso de bisfosfonatos si el paciente cumple criterios de osteoporosis. Éstos se definen por un *t-score*  $\leq 2,5$  desviaciones estándar de la normalidad, aunque sociedades como el American College of Rheumatology<sup>73</sup> o el Grupo de Consenso del Reino Unido<sup>74</sup> recomiendan iniciar tratamiento con un *score* inferior de  $-1$  y  $-1,5$ , respectivamente. Los pacientes con riesgo basal de fractura aumentado, como las mujeres posmenopáusicas o pacientes con historia de fractura previa, requerirán tratamiento, independientemente del resultado de la densitometría<sup>75</sup>.

Los corticoides también pueden conllevar un riesgo mayor de osteonecrosis. La aparición de esta complicación es más ideosincrásica que dependiente de la dosis y tiende a involucrar a múltiples articulaciones, entre las cuales las más frecuentes son la cadera, los hombros y las rodillas y, con frecuencia, de aparición bilateral<sup>76</sup>. Para su diagnóstico temprano es fundamental la sospecha clínica y la realización temprana de una resonancia magnética<sup>77</sup>. Otras complicaciones osteomusculares que pueden asociarse al uso de corticoides es la aparición de pseudoartralgias. Éstas suelen aparecer durante la retirada progresiva de los corticoides y con dosis de prednisona menores de 20 mg/día. Las mialgias proximales y las artralgias también son características, pero, afortunadamente, se autolimitan con la retirada de estos fármacos. Sin embargo, en algunas ocasiones, la resolución completa de estos síntomas puede ser muy lenta<sup>78</sup>.

### Riesgo de infecciones

Los corticoides aumentan el riesgo de infección en función de la dosis empleada y la duración del tratamiento. En un metaanálisis<sup>79</sup>, en el que se incluyen 71 ensayos controlados en pacientes que presentan diferentes enfermedades, se demuestra que el grupo de pacientes tratados con corticoides tienen un riesgo mayor de complicaciones infecciosas en relación con el grupo control (riesgo relativo [RR] = 1,6;  $p < 0,001$ ). Este riesgo es mayor en pacientes que reciben dosis más altas de 10 mg/día o dosis acumuladas mayores de 700 mg de corticoides.

El registro TREAT<sup>80</sup>, que incluye a más de 6.000 pacientes con EC, confirma estos mismos resultados. En el análisis multivariante, se identifica que el empleo de corticoides, además del consumo de opioides, y una actividad moderada-grave de la enfermedad son factores que predicen el riesgo de tener una infección grave.

Además, la asociación de corticoides a otros fármacos inmunomoduladores podría aumentar también el riesgo de esta complicación. En un estudio de casos y controles<sup>81</sup>, en el que se incluye a 100 pacientes con EC que habían presentado alguna infección oportunista, se demuestra que el uso de corticoides aumenta de forma significativa el riesgo de infección (OR = 2,2) y que este riesgo au-

menta cuando se asocia a azatioprina/6-mercaptopurina (OR = 15).

Una situación que requiere una atención especial es el paciente que presenta una masa abdominal con sospecha de absceso. En estos casos, el uso de corticoides, además de no demostrar una eficacia clínica significativa, puede conllevar un aumento del riesgo de sepsis y muerte<sup>18</sup>. Por este motivo, y a pesar de que otros autores no han podido reproducir estos resultados<sup>82</sup>, parece razonable asociar antibióticos ante un paciente con masa abdominal<sup>83</sup>, sobre todo si recibe dosis de 20 mg o superiores de prednisona<sup>84</sup>. Aunque hay cierta confusión en la bibliografía, cada vez se dispone de más datos acerca de que los corticoides aumentan el riesgo de complicaciones infecciosas tras la intervención quirúrgica. La mayoría de los estudios que valoran este aspecto son retrospectivos<sup>35,80,85-92</sup> y no siempre incluyen un análisis multivariante que permita identificar de forma adecuada su posible asociación, sobre todo teniendo en cuenta que el uso de estos fármacos se asocia a la gravedad de la enfermedad (factor implicado en el desarrollo de una infección). En un estudio publicado recientemente<sup>93</sup>, se demuestra que los corticoides aumentan el riesgo de infección posquirúrgica, con una OR de 1,087 ( $p < 0,05$ ).

No hay estudios que evalúen el riesgo de aparición de complicaciones infecciosas con el uso de budesonida. En cualquier caso, debemos ser prudentes con su empleo, sobre todo en situaciones de riesgo, y tener la misma precaución que con el uso de corticoides convencionales.

### Supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

Cualquier paciente que ha seguido tratamiento con corticoides por un tiempo prolongado puede presentar una insuficiencia adrenal tras su retirada. El riesgo de aparición de esta complicación se relaciona, aunque no completamente, con la dosis y la duración del tratamiento. Dosis mayores de 10 mg/día suprimen el eje HHA, pero dosis más bajas también pueden dañar la función adrenal<sup>94</sup>. Aunque posiblemente ciclos cortos de corticoides no causen una supresión importante de este eje, se han publicado casos esporádicos con el uso de corticoides de menos de 5 días<sup>95</sup>.

La disminución progresiva de la dosis de corticoides permite que las glándulas adrenales se recuperen en la mayoría de los pacientes al mes de la suspensión, aunque, a veces, puede llevar hasta 12 meses<sup>96</sup>.

El riesgo de supresión del eje HHA está especialmente aumentado en situaciones de estrés agudo (tal como la cirugía) y en estos casos hay que estar alerta y evitarlo utilizando hidrocortisona antes de la intervención quirúrgica. El test de estimulación de la ACTH puede ayudar a identificar a los pacientes con riesgo mayor y que, por tanto, requieren una disminución más progresiva de los corticoides. Se ha comprobado que este test puede ser anormal hasta en el 65% de los pacientes que reciben corticoides, y, por este motivo, algunos autores indican que debería utilizarse en todos los pacientes a los que se ha tratado con corticoides durante un período mayor de 3 semanas

TABLA II. Grados de recomendación

Grado A	Evidencia de alta calidad	Estudios controlados y aleatorizados bien diseñados
Grado B	Algunas evidencias	Estudios de casos y controles o cohortes bien diseñados
Grado C	Evidencia de calidad baja o reuniones de consenso	Estudios no controlados o no hay estudios

antes de someterse a su retirada<sup>97</sup>. Sin embargo, en la práctica clínica, su empleo es costoso y poco efectivo, por lo que como alternativa se recomienda precaución y alerta ante la posible aparición de signos de insuficiencia adrenal.

### ¿QUÉ RECOMENDACIONES PODEMOS OFRECER PARA USAR DE FORMA ADECUADA ESTOS FÁRMACOS EN NUESTROS PACIENTES?

Es posible que en un futuro temprano podamos disponer de nuevos corticoides de acción sistémica o tópica que puedan mejorar el perfil de seguridad de los fármacos actuales. Sin embargo, hasta el momento, con los corticoides de los que disponemos debemos hacer un uso adecuado, con el objeto de aumentar su eficacia con la disminución de la aparición de efectos adversos. A pesar de la escasa evidencia en este sentido, en este último apartado resumimos una serie de recomendaciones, atendiendo a su nivel de evidencia y grado de recomendación (tabla II), con lo que se quiere dar una guía fácil y útil para administrar de forma adecuada estos fármacos en nuestros pacientes:

#### 1. Brote agudo:

- Considerar que los síntomas sean secundarios a la actividad de la enfermedad y no a otras causas de «no inflamación» (grado C).
- Descartar contraindicaciones al uso de corticoides (grado C).
- Programar cuándo y cómo vamos a suspenderlos (grado C).
- Considerar el empleo de fármacos inmunomodulares (azatioprina/6-mercaptopurina, metotrexato o tratamientos biológicos) en situaciones de corticodependencia, enfermedad grave o riesgo alto de efectos secundarios graves con el uso previo de corticoides (grado C).

#### 2. Elección del corticoides:

- Budesonida para la EC ileal y/o colon derecho. Corticoides sistémicos en el resto (grado A).
- Cambiar a corticoides sistémicos si no se obtiene respuesta con el uso de budesonida en la EC ileal y/o colon derecho (grado B).

#### 3. Vía de administración:

- Corticoides orales en enfermedad leve-moderada (grado A).
- Corticoides intravenosos si la enfermedad es grave o no se obtiene respuesta con la administración oral del fármaco (grado B).

- Administración tópica en CU distal (grado A) y en EC con afectación del colon distal (grado C).

#### 4. Dosis:

- Prednisona oral a dosis de 40-60 mg/día (grado A).
- Budesonida oral a dosis de 9 mg/día (grado A).
- Prednisona intravenosa a dosis de 1 mg/kg/día (grado B).

#### 5. Disminuir la aparición de efectos adversos:

- Emplear la dosis más eficaz durante el tiempo menor posible (grado C).
- Asociar calcio y vitamina D (grado C).

#### 6. Retirada de los corticoides:

- Tras conseguir la inducción, retirada progresiva durante al menos 6 semanas de tratamiento (grado C).
- Recomendar una retirada más lenta cuando se produzca recidiva durante o poco después de la suspensión completa de los corticoides (grado C).
- Prestar atención ante la posible aparición de una insuficiencia adrenal. Considerar el empleo del test de estimulación con ACTH en situaciones de riesgo (grado C).

#### 7. Remisión:

- Tras la remisión con corticoides, considerar el empleo de fármacos inmunomodulares para su mantenimiento (grado C).

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

**ECA:** Ensayo clínico aleatorizado

**MET:** Metaanálisis

1. 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;55:16-35.
2. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohn's Colitis*. 2008;2:24-62.
3. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute Medical Position Statement on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2006;130:935-9.
4. Nielsen AA, Nielsen JN, Gronbaek H, Eivindson M, Vind I, Munkholm P, et al. Impact of enteral supplements enriched with omega-3 fatty acids and/or omega-6 fatty acids, arginine



- and ribonucleic acid compounds on leptin levels and nutritional status in active Crohn's disease treated with prednisolone. *Digestion*. 2007;75:10-6.
5. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:795-806.
  6. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:744-53.
  7. Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:293-307.
  8. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 1997;40:775-81.
  9. Binder HJ. Pathophysiological approach to treatment of diarrhea in Crohn's disease. En: Irving P, Rampton D, Shanahan F, editors. *Clinical Dilemmas in Inflammatory Bowel Disease*. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p. 68-70.
  10. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*. 2006;55:36-58.
  11. Jones JH, Lennard-Jones JE. Corticosteroids and corticotrophin in the treatment of Crohn's disease. *Gut*. 1966;7:181-7.
  12. Sparberg M, Kirsner JB. Long-term corticosteroid therapy for regional enteritis: an analysis of 58 courses in 54 patients. *Am J Dig Dis*. 1966;11:865-80.
  13. 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. **ECA**
  14. Lennard-Jones JE, Misiewicz JJ, Connell AM, Baron JH, Jones FA. Prednisone as maintenance treatment for ulcerative colitis in remission. *Lancet*. 1965;23:188-9. **ECA**
  15. 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. **ECA**
  16. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *Br Med J*. 1959;14:387-94. **ECA**
  17. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Becketl JM, Best WR, Kern F, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77:847-69. **ECA**
  18. Bergman L, Krause U. Postoperative treatment with corticosteroids and salazosulphapyridine (Salazopyrin) after radical resection for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 1976;11:651-6. **ECA**
  19. Brignola C, Campieri M, Farruggia P, Tragnone A, Pasquali S, Iannone P, et al. The possible utility of steroids in the prevention of relapses of Crohn's disease in remission. A preliminary study. *J Clin Gastroenterol*. 1988;10:631-4. **ECA**
  20. Smith RC, Rhodes J, Heatley RV, Hughes LE, Crosby DL, Rees BI, et al. Low dose steroids and clinical relapse in Crohn's disease: a controlled trial. *Gut*. 1978;19:606-10. **ECA**
  21. 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. **MET**
  22. Lofberg R, Rutgeerts P, Malchow H, Lamers C, Danielsson A, Olaison G, et al. Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo-controlled one year study. *Gut*. 1996;39:82-6. **ECA**
  23. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, et al. Oral budesonide as maintenance therapy for Crohn's disease: a placebo-controlled, dose ranging study. *Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. Gastroenterology*. 1996;110:45-51. **ECA**
  24. Ferguson A, Campieri M, Doe W, Persson T, Nygard G. Oral budesonide as maintenance therapy in Crohn's disease - results of a 12-month study. *Global Budesonide Study Group. Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:175-83. **ECA**
  25. Hanauer S, Sandborn WJ, Persson A, Persson T. Budesonide as maintenance treatment in Crohn's disease: a placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:363-71. **ECA**
  26. Gross V, Andus T, Ecker KW, Raedler A, Loeschke K, Plauth M, et al. Low dose oral pH modified release budesonide for maintenance of steroid induced remission in Crohn's disease. *The Budesonide Study Group. Gut*. 1998;42:493-6. **ECA**
  27. Papi C, Luchetti R, Gili L, Montanti S, Koch M, Capurso L. Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1419-28. **MET**
  28. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, Tremaine W, Hofer T, Feagan BG. The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1509-17. **MET**
  29. Simms L, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;1:CD002913. **MET**
  30. Sandborn WJ, Lofberg R, Feagan BG, Hanauer SB, Campieri M, Greenberg GR. Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a preterminated pooled analysis of four randomized, double blind, placebo-controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1780-7. **MET**
  31. Chun A, Chadi RM, Korelitz BI, Colonna T, Felder JB, Jackson MH, et al. Intravenous corticotrophin vs hydrocortisone in the treatment of hospitalized patients with Crohn's disease: a randomized double-blind study and follow-up. *Inflamm Bowel Dis*. 1998;4:177-81.
  32. Levin TL, Morton E. Adrenal hemorrhage complicating ACTH therapy in Crohn's disease. *Pediatr Radiol*. 1993;23:457-8.
  33. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1994;331:842-5. **ECA**
  34. Gross V, Andus T, Caesar I, Bischoff SC, Lochs H, Tromm A, et al. Oral pH-modified release budesonide versus 6 methylprednisolone in active Crohn's disease. *German/Austrian Budesonide Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:905-9. **ECA**
  35. Campieri M, Ferguson A, Doe W, Nilsson LG. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. *The Global Budesonide Study Group. Gut*. 1997;41:209-14. **ECA**
  36. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, Abramovitch D, Sternberg A, Leichtmann G, et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. *The Israeli Budesonide Study Group. Gastroenterology*. 1998;115:835-40. **ECA**
  37. Escher JC. European Collaborative Research Group on Budesonide in Paediatric IBD. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:47-54. **ECA**
  38. Lofberg R, Danielsson A, Suhr O, Nilsson A, Schioler R, Nyberg A, et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1996;110:1713-8. **ECA**
  39. Otley A, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;19:CD000296. **MET**
  40. Cino M, Greenberg GR. Bone mineral density in Crohn's disease: a longitudinal study of budesonide, prednisone and nonsteroid therapy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:915-21.
  41. Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, Israeli E, Felsenberg D, Ljunghall S, et al. Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:113-21. **ECA**
  42. Danielsson A, Lofberg R, Persson T, Salde L, Schioler R, Suhr O, 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. **ECA**
  43. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Lennard-Jones JE, Jones AF. Outpatient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J*. 1962;2:441-3. **ECA**
  44. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology*. 1990;98:811-8.
  45. Shaffer JA, Williams SE, Turnberg LA, Houston JB, Rowland M. Absorption of prednisolone in patients with Crohn's disease. *Gut*. 1983;24:182-6.
  46. Rodrigues CA, Nabi EM, Spiliadis C, McIntyre PB, Phongsat-horn V, Lennard-Jones JE, et al. Prednisolone absorption in inflammatory bowel disease: correlation with anatomical site and extent. *Aliment Pharmacol Ther*. 1987;1:391-9.

47. Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S, Winston BD, Levine JG, Persson T, et al. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1748-54. **ECA**
48. Herfarth H, Gross V, Andus T, Caesar I, Vogelsang H, Adler G, et al. Analysis of the therapeutic efficacy of different doses of budesonide in patients with active Crohn's ileocolitis depending on disease activity and localization. *Int J Colorectal Dis*. 2004;19:147-52. **ECA**
49. 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.
50. 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.
51. Gisbert JP, Gomollon F. Errores frecuentes en el manejo de los pacientes ambulatorios con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:469-86.
52. Korelitz BI. Steroids for Crohn's disease: an appreciation and a vote of confidence. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8:219-22.
53. Swartz SL, Dluhy RG. Corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*. 1978;16:238-55.
54. Katz JA. Treatment of inflammatory bowel disease with corticosteroids. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33:171-89.
55. Bossa F, Fiorella S, Caruso N, Accadia L, Napolitano G, Valvano MR, et al. Continuous infusion versus bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:601-8.
56. Tromm A, Mollmann H, Barth J, Hochhaus G, Krieg M, Bigalke C, et al. Pharmacokinetics and rectal bioavailability of hydrocortisone acetate after single and multiple administration in healthy subjects and patients. *J Clin Pharmacol*. 2001;41:536-41.
57. Lima JJ, Giller J, Mackichan JJ, Jusko WJ. Bioavailability of hydrocortisone retention enemas in normal subjects. *Am J Gastroenterol*. 1980;73:232-7.
58. Petitjean O, Wendling JL, Tod M, Louchahi K, Nicolas P, Perret G, et al. Pharmacokinetics and absolute rectal bioavailability of hydrocortisone acetate in distal colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1992;6:351-7.
59. Mollmann H, Barth J, Mollmann C, Tunn S, Krieg M, Derendorf H. Pharmacokinetics and rectal bioavailability of hydrocortisone acetate. *J Pharm Sci*. 1991;80:835-6.
60. Luman W, Gray RS, Pendek R, Palmer KR. Prednisolone metasulphobenzoate foam retention enemas suppress the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1994;8:255-8.
61. Tsuruoka S, Sugimoto K, Fujimura A. Drug-induced Cushing syndrome in a patient with ulcerative colitis after betamethasone enema: evaluation of plasma drug concentration. *Ther Drug Monit*. 1998;20:387-9.
62. Braverman DL, Lachmann EA, Nagler W. Avascular necrosis of bilateral knees secondary to corticosteroid enemas. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79:449-52.
63. Barlow AD, Clarke GA, Kelly MJ. Acute adrenal crisis in a patient treated with rectal steroids. *Colorectal Dis*. 2004;6:62-4.
64. 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. **ECA**
65. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *J Intern Med*. 2005;257:374-84.
66. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000;15:993-1000.
67. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002;13:777-87.
68. Adachi JD, Rostom A. Metabolic bone disease in adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1999;5:200-11.
69. 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.
70. Van Hogezaand RA, Banffer 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.
71. Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, Hahn B. Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy. A comparison with daily therapy. *Arthritis Rheum*. 1981;24:892-8.
72. Bernstein CN, Seeger LL, Anton PA, Artinian L, Geffrey 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.
73. Abadie EC, Devogeleer JP, Ringe JD, Ethgen DJ, Bouvenot GM, Kreutz G, et al. Recommendations for the registration of agents to be used in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: updated recommendations from the Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:1-4.
74. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med*. 1998;244:271-92.
75. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2003;124:795-841.
76. 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.
77. Madsen PV, Andersen G. Multifocal osteonecrosis related to steroid treatment in a patient with ulcerative colitis. *Gut*. 1994;35:132-4.
78. Keenan GF. Management of complications of glucocorticoid therapy. *Clin Chest Med*. 1997;18:507-20.
79. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis*. 1989;11:954-63. **MET**
80. 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.
81. Toruner M, Loftus EV, Colombel JF, Orenstein R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. Risk Factors for Opportunistic Infections in Inflammatory Bowel Diseases: A Case-Control Study. *Gastroenterology*. 2006;130:A71.
82. Felder JB, Adler DJ, Korelitz BI. The safety of corticosteroid therapy in Crohn's disease with an abdominal mass. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:1450-5.
83. Rutgeerts PJ. Review article: the limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1515-25.
84. Agrawal A, Durrani S, Leiper K, Ellis A, Morris AI, Rhodes JM. Effect of systemic corticosteroid therapy on risk for intra-abdominal or pelvic abscess in non-operated Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:1215-20.
85. Heimann TM, Greenstein AJ, Mechanic L, Aufses AH Jr. Early complications following surgical treatment for Crohn's disease. *Ann Surg*. 1985;201:494-8.
86. Abera FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003;125:320-7.
87. Allsop JR, Lee EC. Factors which influenced postoperative complications in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease of the colon on corticosteroids. *Gut*. 1978;19:729-34.
88. Bruwer M, Utech M, Rijcken EJ, Anthoni C, Laukoetter MG, Kersting S, et al. Preoperative steroid administration: effect on morbidity among patients undergoing intestinal bowel resection for Crohn's disease. *World J Surg*. 2003;27:1306-10.
89. Knudsen L, Christiansen L, Jarnum S. Early complications in patients previously treated with corticosteroids. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1976;37:123-8.
90. Mahadevan U, Loftus EV, Tremaine WJ, Pemberton JH, Harmsen WS, Schleck CD, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8:311-6.

91. Post S, Betzler M, Von Ditzfurth B, Schurmann G, Kuppers P, Herfarth C. Risks of intestinal anastomoses in Crohn's disease. *Ann Surg.* 1991;213:37-42.
92. Ziv Y, Church JM, Fazio VW, King TM, Lavery IC. Effect of systemic steroids on ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 1996;39:504-8.
93. Miki C, Ohmori Y, Yoshiyama S, Toiyama Y, Araki T, Uchida K, et al. Factors predicting postoperative infectious complications and early induction of inflammatory mediators in ulcerative colitis patients. *World J Surg.* 2007;31:522-9.
94. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003;348:727-34.
95. Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet.* 2000;355:542-5.
96. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2001;33:289-94.
97. Desrame J, Sabate JM, Agher R, Bremont C, Gaudric M, Couturier D, et al. Assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function after corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1785-91.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Gisbert JP, Gomollon F. Errores frecuentes en el manejo de los pacientes ambulatorios con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30:469-86.
- Se trata de un excelente documento en el que se revisan los errores que con más frecuencia se cometen en el tratamiento del pa-*

*ciente ambulatorio con enfermedad inflamatoria intestinal. Se aporta la evidencia científica de la que disponemos al respecto y se proponen las pautas de actuación más adecuadas a seguir en cada situación.*

- Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute Medical Position Statement on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2006;130:935-9.

*Se trata de un documento interesante en el que hay una serie de recomendaciones basadas en la evidencia acerca del uso adecuado de fármacos empleados habitualmente en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.*

- 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;55:16-35.

*Se trata de una revisión de consenso excelente que resume toda la evidencia disponible acerca del tratamiento terapéutico de la enfermedad de Crohn activa, así como del mantenimiento de la remisión inducida médicamente o después de la cirugía.*

- Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohn's Colitis.* 2008;2:24-62.

*Se trata de una revisión de consenso excelente que resume toda la evidencia disponible acerca del tratamiento terapéutico de la colitis ulcerosa (CU) activa, así como el mantenimiento de la remisión. También se resumen los aspectos más relevantes en relación con la cirugía y la CU.*