

## Metaanálisis sobre la efectividad de la budesonida en la enfermedad inflamatoria intestinal

Pilar Nos, Joaquín Hinojosa<sup>a</sup>, Fernando Gomollón<sup>b</sup> y Julio Ponce

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital La Fe. Valencia.

<sup>a</sup>Sección de Medicina Digestiva. Hospital de Sagunto. <sup>b</sup>Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

**FUNDAMENTO:** La budesonida es un glucocorticoide utilizado, por vía oral, en la enfermedad de Crohn (EC) y, en enemas, en la colitis ulcerosa (CU). Se valoró su eficacia en la inducción de la remisión y en su mantenimiento en la EC y en la inducción de la remisión endoscópica e histológica en las formas distales de CU.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Revisión sistemática de los ensayos clínicos controlados con realización de metaanálisis según el método de Peto. Se incluyeron 8 estudios en la EC (4 en fase aguda y 4 en tratamiento de mantenimiento) y 4 estudios sobre la CU.

**RESULTADOS:** Por lo que se refiere a los estudios sobre la EC en fase aguda, se incluyeron 560 pacientes, 280 recibieron 9 mg/día de budesonida, y 280, de 40 a 46 mg/día de prednisolona. La obtención de la remisión clínica fue similar en ambos grupos [0,76 (0,54-1,06)] [OR (IC del 95%)] con menores efectos secundarios para el grupo tratado con budesonida [0,42 (0,30-0,58)]. En 292 pacientes (146 en cada grupo) se determinó el cortisol plasmático; cuyos valores fueron menores en el grupo con prednisolona [0,32 (0,20-0,50)]. En los estudios referidos a la fase de mantenimiento, se incluyeron 449 pacientes, 185 con placebo, y 174 y 90 que recibieron 3 o 6 mg/día de budesonida, respectivamente. No hubo diferencias entre placebo y 3 mg/día de budesonida [1,04 (0,56-1,92)] y 6 mg/día [0,91 (0,59-1,39)]. En los estudios sobre CU se incluyeron 325 pacientes, 156 recibieron budesonida y 169 glucocorticoïdes convencionales. La remisión endoscópica fue similar en ambos grupos [1,15 (0,71-1,88)].

**CONCLUSIONES:** En la EC, la budesonida tiene la misma eficacia que la prednisolona en la inducción de la remisión, con menores efectos secundarios y menor afectación de los valores de cortisol plasmático y, a la dosis evaluadas, carece de efectividad en el mantenimiento de la remisión. En la CU, su eficacia es similar a la de los glucocorticoïdes convencionales.

**Palabras clave:** Revisión sistemática. Metaanálisis. Budesonida. Enfermedad inflamatoria intestinal.

### Budesonide in inflammatory bowel disease: a meta-analysis

**BACKGROUND:** Budesonide is a synthetic glucocorticoid used in the Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). The aim of the study was to evaluate its efficacy in inducing and maintaining remission of CD in oral administration and in inducing endoscopic and histologic remission in distal UC when was given as enema.

**MATERIAL AND METHOD:** Systematic review of controlled clinical trials was made and meta-analysis were performed using the Peto method. Eight studies provided data regarding CD (4 in induction of remission and 4 in maintenance therapy) and 4 regarding UC.

**RESULTS:** CD-inducing remission: in total 560 patients were involved; 280 received 9 mg/d of budesonide and 280 received 40-46 mg/d of prednisolone. Clinical remission was similar in both groups [0.76 (0.54-1.06)] [OR (CI 95%)] and adverse events were more frequent in patients treated with prednisolone [0.42 (0.30-0.58)]. Plasma cortisol was evaluated in 292 patients (146 each group); values were significantly lower in prednisolone group [0.32 (0.20-0.50)]. CD-maintaining remission: in total 449 patients were enrolled; 174 and 90 received 3 mg/d or 6 mg/d of budesonide respectively and 185 received placebo. There were not significant differences between placebo and budesonide 3 mg/d [1.04 (0.56-1.92)]. Budesonide 6 mg/d was also similar to placebo group [0.91 (0.59-1.39)]. UC: 325 patients were included, 156 received budesonide and 169 were given conventional glucocorticoids. No significant differences were found between both groups in endoscopic remission rates [1.15 (0.71-1.88)].

**CONCLUSIONS:** Budesonide is as useful as prednisolone in treatment of active CD and it has a lower impact in serum cortisol levels. Nevertheless, at evaluated dose, it is not useful for maintenance therapy. In UC is as effective as conventional glucocorticoids.

**Key words:** Systematic review. Budesonide. Meta-analysis. Inflammatory bowel disease.

Med Clin (Barc) 2001; 116: 47-53

Correspondencia: Dra. P. Nos.  
Servicio de Medicina Digestiva. Hospital La Fe.  
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.  
Correo electrónico: pnosm@meditex.es

Recibido el 25-4-2000; aceptado para su publicación el 21-11-2000

Los glucocorticoïdes son uno de los agentes farmacológicos más utilizados en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria crónica intestinal, especialmente en los brotes de exacerbación moderados o graves. Desafortunadamente, no están exentos de efectos secundarios. La budesonida es un glucocorticoïde modificado que, tras su absorción, sufre un importante metabolismo de primer paso hepático. Ello le confiere una baja biodisponibilidad que hace que sus efectos sistémicos sean escasos, y la inhibición sobre la producción de cortisol endógeno, menor que la acontecida con los glucocorticoïdes convencionales<sup>1,2</sup>. Se ha utilizado, en su formulación oral, en el tratamiento de la enfermedad de Crohn ileocólica activa y en la prevención de la recidiva; también se ha empleado su formulación en forma de enema en el tratamiento de las formas distales de la colitis ulcerosa<sup>3</sup>.

El objetivo de este estudio fue recopilar los resultados aparecidos en la bibliografía referentes al tratamiento con budesonida en la enfermedad inflamatoria intestinal mediante una revisión bibliográfica sistemática, usando el metaanálisis como método de evaluación global de los ensayos clínicos controlados homogéneos realizados sobre el fármaco hasta la fecha.

### Material y método

*Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios*

1. Se siguieron las recomendaciones del Cochrane Inflammatory Bowel Disease Group, especialmente en los apartados correspondientes a los métodos de revisión de dos de los protocolos en curso elaborados por este grupo<sup>4,5</sup>. Así, se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline de todos los ensayos clínicos controlados publicados desde enero de 1985 hasta diciembre de 1999. No se realizaron restricciones de lenguaje. Se utilizaron como palabras clave (MeSH: *medical subject heading*): «clinical trial», «budesonide» y «ulcerative colitis» para localizar los estudios realizados en la colitis ulcerosa, y «clinical trial», «budesonide» y «Crohn's disease» para localizar los realizados en la enfermedad de Crohn. También se incluyeron como palabras clave «inflammatory bowel disease» y «glucocorticoid, synthetic» en búsquedas cruzadas con las palabras clave anteriores para evitar pérdidas.

2. Se recuperaron los artículos completos identificados por la búsqueda en Medline.

3. Se revisaron manualmente los resúmenes de las comunicaciones presentadas en los principales congresos internacionales: American Gastroenterology

TABLA 1

## Ensayos clínicos que comparan 9 mg/día de budesonida con prednisolona en la enfermedad de Crohn activa

Estudio	Método	Actividad	Intervenciones	Objetivo	Observaciones
Ruttgerts et al 1994 <sup>23</sup>	Aleatorio Doble ciego 8 semanas N = 176	CDAI > 200	Budesonida frente a 40 mg de prednisolona 2 semanas y descenso	CDAI < 150	Valoración del cortisol Financiado por Astra Draco
Gross et al 1996 <sup>17</sup>	Aleatorio Doble ciego 8 semanas N = 67	CDAI > 150	Budesonida frente a 48 mg de prednisolona 2 semanas y descenso	CDAI < 150 o disminución de 60 puntos si el CDAI inicial era > 210	
Campieri et al 1997 <sup>15</sup>	Aleatorio Doble ciego 8 semanas N = 116	CDAI: 150-350	Budesonida frente a 40 mg de prednisolona 2 semanas y descenso	CDAI < 150 o disminución de 60 puntos si el CDAI inicial era > 210	En un tercer grupo (n = 58) se valoró la dosis de 4,5 g (x 2) de budesonida Valoración del cortisol Test con ACTH
Bar-Meier et al 1998 <sup>10</sup>	Aleatorio Doble ciego 8 semanas N = 201	CDAI > 200	Budesonida frente a 40 mg de prednisolona 2 semanas y descenso	CDAI < 150	Valoración de la osteocalcina Valoración calidad de vida (IBDQ y SF-36) Financiado por Astra Draco

CDAI: Crohn's disease activity index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire.

Association (publicados en *Gastroenterology*) y United European Gastroenterology Week (publicados en *Gut*), desde 1985.

4. Se contactó con la compañía farmacéutica involucrada en el desarrollo de la budesonida en España (ASTRA) solicitando que aportaran los datos disponibles referentes al producto.

## Métodos de revisión

Cada estudio seleccionado fue revisado independientemente por dos de los autores (P.N. y J.H.). Los estudios se separaron en dos grupos de comparación:

1. Budesonida por vía oral en la enfermedad de Crohn:

- En el tratamiento del brote agudo.
- En el mantenimiento de la remisión.

2. Budesonida en enema en las formas distales de colitis ulcerosa:

Se consideraron válidos aquellos estudios en los que se hubiera realizado de forma aleatoria la asignación de los tratamientos a los pacientes y el control evolutivo fuera completo. Con respecto a la calidad metodológica de los estudios localizados, se calificó de acuerdo con la metodología del grupo Cochrane, según el enmascaramiento de la asignación del tratamiento<sup>6</sup> como «satisfactoria» (p. ej., doble ciego), «incierta» (no aclarada) o «insatisfactoria». Se excluyeron los estudios cuya metodología se consideró «insatisfactoria».

En la enfermedad de Crohn, se valoraron los ensayos clínicos controlados en los que se analizaba la dosis de 9 mg/día de budesonida frente a 40-48 mg/día de prednisolona en el brote de actividad (fase aguda) y 3 o 6 mg/día frente a placebo en la prevención de la recidiva (tratamiento de mantenimiento). En la colitis ulcerosa se analizaron los ensayos clínicos controlados que valoraban la remisión endoscópica y/o la histológica del tratamiento con budesonida en enemas frente a otros glucocorticoides clásicos también administrados por vía rectal.

Se consideró éxito del tratamiento en la enfermedad de Crohn la inducción de la remisión clínica y el mantenimiento de la misma. En la colitis ulcerosa, el éxito del tratamiento se consideró en un análisis como la obtención de la remisión endoscópica y en otro como la remisión histológica. Se revisaron los datos referentes a la aparición de efectos adversos relacionados con los glucocorticoides y las consecuencias de la administración del tratamiento sobre la función suprarrenal con determinaciones objetivas (pruebas de laboratorio). Así, se analizaron los estudios en los que se evaluaba la inhibición en la producción de cortisol plasmático endógeno.

## Análisis estadístico

El análisis se realizó por intención de tratar. Se extrajeron los datos de cada ensayo clínico en cuanto al número absoluto de pacientes en cada grupo de tratamiento (pacientes en remisión/pacientes en no remisión) (pacientes con efectos adversos/pacientes sin efectos adversos) (pacientes con alteración de

la función suprarrenal/pacientes sin alteración de la función suprarrenal), en tablas de contingencia de 2 x 2. Se analizaron los resultados mediante la realización de un metaanálisis utilizando el método de Peto. La homogeneidad de los efectos de los estudios se valoró previamente mediante la prueba de la  $\chi^2$  de homogeneidad. Los resultados fueron interpretados con precaución si el valor de p para la homogeneidad fue inferior a 0,1. La representación gráfica del metaanálisis se expresa, en una escala logarítmica, con los resultados del análisis individual de cada estudio y con el resultado global del análisis conjunto de todos ellos. Los valores se expresan como *odds ratio* e intervalo de confianza del 95% [OR (IC del 95%)]. El valor real de la *odds ratio* de cada ensayo clínico aparece en las figuras como un círculo y la línea horizontal a ambos lados del mismo indica el intervalo de confianza del 95%. Los resultados se consideraron significativos cuando el intervalo de confianza no contenía el 1.

## Resultados

## Enfermedad de Crohn

**Características de los estudios localizados en la búsqueda.** Se identificaron 19 estudios con la búsqueda bibliográfica Medline<sup>7-25</sup>, algunos de los cuales habían sido previamente presentados en congresos internacionales. En la búsqueda manual, no se localizó ningún resumen válido para el análisis presentado en congreso que no fuera publicado con posterioridad. Se excluyeron 11 artículos por diversos motivos: en dos se valoraba el fármaco en la prevención de la recurrencia posquirúrgica<sup>7,8</sup>, en uno se comparaba en el brote agudo con mesalazina<sup>12</sup> y en otro con placebo<sup>24</sup> y dos eran estudios abiertos no controlados<sup>16,25</sup>. Los restantes 5 estudios localizados en la búsqueda valoraban aspectos distintos del tratamiento<sup>9,13,20-22</sup>.

Se analizaron, finalmente, ocho ensayos clínicos controlados válidos para el estudio, cuya metodología se consideró adecuada. Cuatro de ellos valoraban el tratamiento de la enfermedad activa<sup>10,15,17,23</sup> y otros 4 la prevención de la recidi-

TABLA 2

## Respuesta clínica, efectos secundarios y disminución significativa del cortisol plasmático (expresados en número de pacientes) en el tratamiento con budesonida y prednisolona en la enfermedad de Crohn activa

Estudio	Budesonida			Prednisolona		
	Sí	No	Total	Sí	No	Total
Ruttgerts et al <sup>23</sup>						
Respuesta clínica	45	42	86	56	30	86
Efectos secundarios	29	59	88	48	40	88
Inhibición de cortisol	26	62	88	47	41	88
Gross et al <sup>17</sup>						
Respuesta clínica	19	15	34	24	9	33
Efectos secundarios	10	24	34	23	10	33
Campieri et al <sup>15</sup>						
Respuesta clínica	35	23	58	35	23	58
Efectos secundarios	29	29	58	34	24	58
Inhibición de cortisol	24	34	58	44	14	58
Bar-Meier et al <sup>10</sup>						
Respuesta clínica	51	49	100	53	48	101
Efectos secundarios	44	56	100	68	33	101

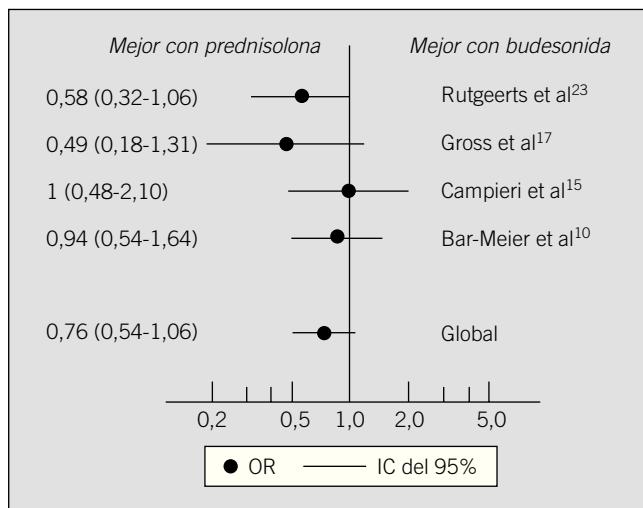


Fig. 1. Inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn activa. Ensayos clínicos que valoran budesonida (9 mg/día) frente a prednisolona (40-48 mg/día) y resultado global del análisis conjunto (OR e IC del 95%).

va<sup>11,14,18,19</sup>. En todos se valoraba la aparición de efectos secundarios, siendo válidos para el análisis los cuatro estudios en fase aguda y dos de los que evaluaban el tratamiento de mantenimiento<sup>11,19</sup>. Dos de los estudios en fase aguda fueron, así mismo, adecuados para valorar el efecto del tratamiento sobre las concentraciones de cortisol plasmático<sup>10,23</sup>.

1. *Tratamiento en la fase aguda.* Las características de los ensayos clínicos incluidos se detallan en la tabla 1. Existían algunas diferencias aceptables en lo que los autores consideraban enfermedad activa y en el objetivo que se pretendía alcanzar (*outcome*). En el estudio de Rutgeerts et al<sup>23</sup> se había excluido para el análisis de eficacia a dos pacientes en cada grupo por no completar las dos pri-

meras semanas de tratamiento. Los efectos secundarios y la alteración del cortisol plasmático se habían analizado en todos los pacientes incluidos.

En el estudio de Campieri et al<sup>15</sup> se incluía una tercera rama de tratamiento, además de la de 9 mg de budesonida y placebo, con la misma dosis de budesonida, repartida en dos tomas. Esta rama no fue valorada en el metaanálisis porque en el estudio presentaba una tendencia a ser menos eficaz.

En los cuatro estudios se valoraban los efectos secundarios relacionados con la toma de glucocorticoides. En dos de los estudios se valoró la repercusión del tratamiento sobre los valores séricos de cortisol plasmático con idéntica metodología, considerando significativa su disminución

cuando los valores eran inferiores a 150 nmol/l<sup>15,23</sup>.

Los datos de cada estudio aparecen en la tabla 2.

**Resultados del metaanálisis.** No hubo diferencias significativas en la homogeneidad de los cuatro estudios analizados en cuanto a la valoración de la eficacia, los efectos secundarios o la alteración del cortisol plasmático.

Se incluyeron 560 pacientes, 280 recibieron 9 mg/día de budesonida, y 280, 40-48 mg/día de prednisolona. La tasa de remisión clínica fue superior en los pacientes tratados con prednisolona (60%) que en quienes recibieron budesonida (54%), aunque las diferencias no fueron significativas [0,76 (0,54-1,06)] (fig. 1).

TABLA 3

#### Ensayos clínicos que comparan 3 o 6 mg/día de budesonida con placebo en la prevención de la recidiva en la enfermedad de Crohn

Estudio	Método	Pacientes	Intervenciones	Objetivo	Observaciones
Löfberg et al, 1996 <sup>18</sup>	Aleatorio Doble ciego Tres grupos paralelos 12 meses n = 90	CDAI < 150 Localización ileal o ileocecal Sin medicación concomitante	Budesonida 3 mg frente a budesonida 6 mg frente a placebo	CDAI > 150 con un incremento de 60 puntos sobre la puntuación de entrada	Valoración del cortisol Test de estimulación con ACTH Financiado por Astra Draco
Greenberg et al, 1996 <sup>19</sup>	Aleatorio Doble ciego Dosis-respuesta 12 meses n = 105	CDAI < 150 Localización ileal o ileocecal Sin medicación concomitante	Budesonida 3 mg frente a budesonida 6 mg frente a placebo	CDAI > 150 con un incremento de 60 puntos sobre la puntuación de entrada	Valoración del cortisol Financiado por Astra Draco
Ferguson et al, 1998 <sup>11</sup>	Aleatorio Doble ciego Tres grupos paralelos 12 meses n = 75	CDAI < 150 Localización ileal o ileocecal Sin medicación concomitante	Budesonida 3 mg frente a budesonida 6 mg frente a placebo	CDAI > 150 con un incremento de 60 puntos sobre la puntuación de entrada	Valoración del cortisol Test de estimulación con ACTH Financiado por Astra Draco
Gross et al, 1998 <sup>14</sup>	Aleatorio Doble ciego Dos grupos paralelos 12 meses n = 179	En remisión tras estudio previo Pueden recibir a la entrada 5-10 mg prednisona	Budesonida 3 mg frente a placebo	CDAI > 150	Financiado por Falk Pharma

CDAI: Crohn's disease activity index.

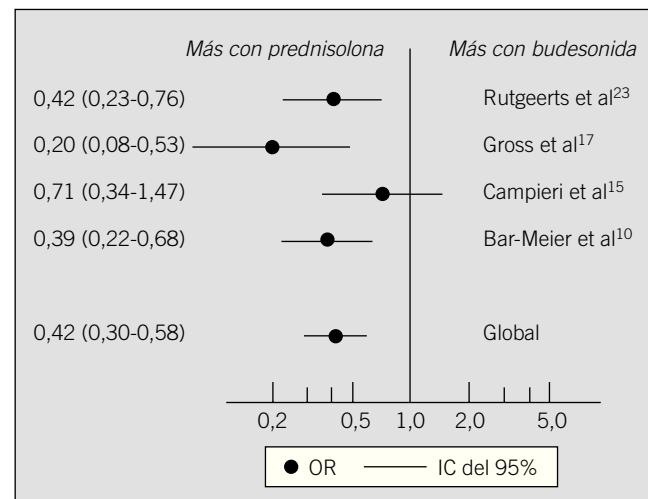


Fig. 2. Efectos secundarios en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa. Ensayos clínicos que valoran budesonida (9 mg/día) frente a prednisolona (40-48 mg/día) y resultado global del análisis conjunto (OR e IC del 95%).

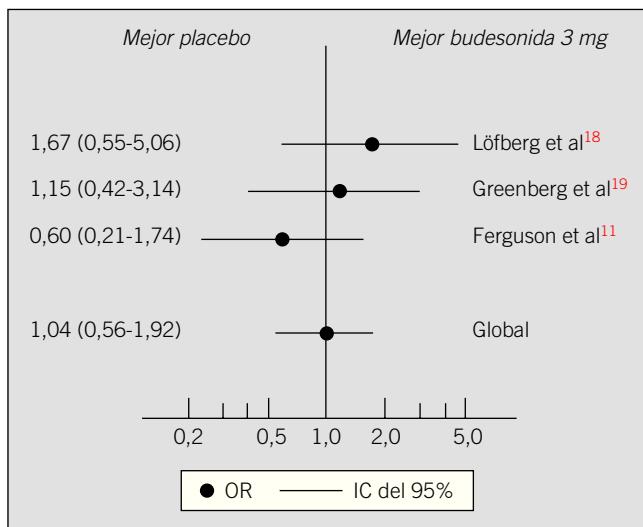


Fig. 3. Mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn. Ensayos clínicos que valoran budesonida (3 mg/día) frente a placebo y resultado global del análisis conjunto (OR e IC del 95%).

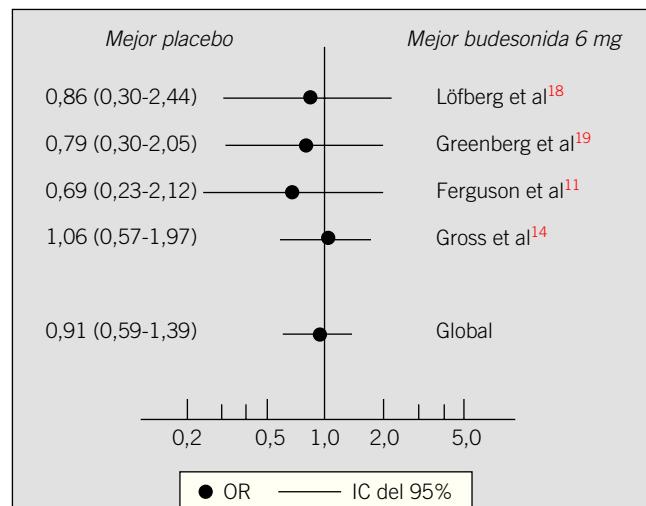


Fig. 4. Mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn. Ensayos clínicos que valoran budesonida (6 mg/día) frente a placebo y resultado global del análisis conjunto (OR e IC del 95%).

Los efectos secundarios fueron más frecuentes en los pacientes tratados con prednisolona (62%) que en los tratados con budesonida (40%) [0,42 (0,30-0,58)] (fig. 2).

En 292 pacientes (146 en cada grupo de tratamiento) se valoró el efecto del tratamiento sobre los valores de cortisol plasmático, que fueron significativamente menores en el grupo tratado con prednisolona (62%) que en el tratado con budesonida (34%) [0,32 (0,20-0,50)].

2. *Tratamiento de mantenimiento.* Las características de los cuatro estudios se detallan en la tabla 3 y los datos de cada uno de ellos en la tabla 4.

En tres de los estudios se valoraba las dosis de 3 y 9 mg de budesonida frente a placebo<sup>11,18,19</sup>, en otro estudio se valoraba solamente la dosis de 3 mg<sup>14</sup>.

Los efectos secundarios se evaluaron en los cuatro estudios, y en ninguno de ellos se detectaron diferencias significativas. Sólo se analizaron los datos de dos de los estudios<sup>11,19</sup> porque en ellos se podía calcular el número de pacientes que los habían presentado.

La respuesta del cortisol plasmático al tratamiento se valoró en tres de los estudios<sup>11,18,19</sup> con la cuantificación basal y tras la estimulación corta con hormona corticotropina (ACTH). Las diferencias en la definición de alteración de la función suprarrenal en los tres estudios hicieron que este aspecto no se valorara en el metaanálisis. Individualmente, la cuantificación del cortisol plasmático no presentó diferencias significativas en ninguno de los tres estudios, aunque en uno de ellos se realizó sólo en un número reducido de pacientes<sup>11</sup> y en otro los resultados se expresaban como media<sup>19</sup>. El test de estimulación con ACTH presentó diferencias significativas en solo uno de los tres estudios<sup>19</sup>.

*Resultados del metaanálisis.* Los cuatro estudios incluidos fueron homogéneos por lo que se refiere a la valoración de la eficacia. Se incluyeron 449 pacientes, 185 recibieron placebo, y 174 y 90 fueron tratados con 3 y 6 mg/día de budesonida, respectivamente.

No hubo diferencias en cuanto al mantenimiento de la remisión entre los grupos que

recibieron placebo y 3 mg/día de budesonida [1,04 (0,56-1,92)] (fig. 3) y 6 mg/día de budesonida [0,91 (0,59-1,39)] (fig. 4). Los efectos secundarios detectados en los tres grupos fueron similares: 13% en el grupo placebo, 29% en el grupo de 3 mg de budesonida y 28% en el de 6 mg.

#### Colitis ulcerosa

*Características de los estudios localizados en la búsqueda.* Se identificaron 12 estudios con la búsqueda bibliográfica Medline<sup>26-37</sup>, algunos previamente presentados en congresos internacionales. Se excluyeron 7 artículos por diversos motivos: en dos se ensayaba el tratamiento con budesonida oral en una nueva formulación para su liberación en el colon<sup>30,31</sup>, en uno se comparaba la budesonida frente a la mesalazina, ambas administradas en forma de enema<sup>32</sup>, y otro era un ensayo dosis-respuesta en el que se valoraba la budesonida en enemas frente a placebo<sup>33</sup>; estos dos estudios habían sido comunicados previamente en congresos. De los tres restantes, dos eran estudios farmacológicos<sup>34,35</sup> y otro valoraba los efectos sistémicos de la administración del fármaco en enema comparándolo con placebo<sup>36</sup>.

Los cinco ensayos clínicos que comparaban budesonida con otros glucocorticoides publicados como artículos completos<sup>26-29,37</sup> habían sido comunicados en congresos previos, algunos con menor número de pacientes. En este caso, los datos considerados para el análisis fueron los del artículo completo. En la búsqueda manual se identificó, asimismo, otro ensayo clínico únicamente publicado como resumen de congreso<sup>38</sup>. Las características de todos los estudios valorados se detallan en la tabla 5.

TABLA 4

**Respuesta clínica y efectos secundarios (expresados en número de pacientes) en el grupo tratado con budesonida y en el grupo control en el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn**

Estudio	Placebo			Budesonida 3 mg			Budesonida 6 mg		
	Sí	No	Total	Sí	No	Total	Sí	No	Total
Löfberg et al <sup>18</sup>									
Respuesta clínica	17	10	27	23	8	31	19	13	32
Greenberg et al <sup>19</sup>									
Respuesta clínica	24	12	36	23	10	33	22	14	36
Efectos secundarios	4	32	36	8	25	33	12	24	36
Ferguson et al <sup>11</sup>									
Respuesta clínica	16	11	27	12	9	26	11	11	22
Efectos secundarios	4	23	27	14	17	26	4	18	22
Gross et al <sup>14</sup>									
Respuesta clínica	62	33	95				56	28	84

TABLA 5

**Ensayos clínicos que comparan 2 mg/100 ml día de budesonida administrados en enemas frente a glucocorticoides clásicos, también por vía rectal, en las formas distales de colitis ulcerosa**

Estudio	Método	Pacientes	Intervenciones	Objetivo	Anotaciones
Danielsson et al <sup>26</sup> , 1987	Aleatorio 4 semanas n = 64	Colitis distal (no definida)	Budesonida frente a prednisolona (25 mg/100 ml)	Mejoría de un punto en escala endoscópica e histológica	Valoración del cortisol Valoración a las 2 y 4 semanas
Grupo Danés*, 1991 <sup>27</sup>	Aleatorio 2 semanas n = 146	Colitis distal (8-25 cm)	Budesonida (1, 2, 4 mg) frente a prednisolona (25 mg/100 ml)	Evaluación escala endoscópica e histológica	Valoración del cortisol Valoración a las 2 semanas
Bianchi-Porro et al, 1992 <sup>37</sup>	Aleatorio 4 semanas n = 88	Proctosigmoiditis o colitis izquierda	Budesonida frente a metilprednisolona (20 mg/100 ml)	Escala endoscópica ≤ 1	Valoración del cortisol Valoración a las 4 semanas
Löfberg et al, 1994 <sup>28</sup>	Aleatorio 8 semanas n = 100	Colitis izquierda	Budesonida frente a prednisolona (25 mg/100 ml)	Escala endoscópica = 0 Escala histológica ≤ 1 Remisión clínica	Valoración del cortisol Valoración a las 4 y 8 semanas
Tarpila et al, 1994 <sup>29</sup>	Aleatorio Investigador-ciego 4 semanas n = 72	Proctitis	Budesonida frente a hidrocortisona acetato (125 mg/ 5 ml)	Escala endoscópica ≤ 1	Valoración del cortisol Valoración a las 2 y 4 semanas
Bayless* et al, 1995 <sup>38</sup>	Aleatorio Investigador-ciego 6 semanas n = 84	Colitis distal (no definida)	Budesonida frente a hidrocortisona 100 mg frente a placebo	Escala endoscópica = 0 Remisión clínica	Valoración del cortisol Valoración a las 4 y 6 semanas

\*No incluidos en el metaanálisis.

TABLA 6

**Media de los valores de cortisol plasmático (nmol/l) antes y después del tratamiento con enemas de budesonida y glucocorticoides convencionales**

Estudio	Budesonida		Glucocorticoides convencionales		p
	Antes	Después	Antes	Después	
Danielsson et al <sup>26</sup>	402	413	366	239	0,0008
Bianchi-Porro et al <sup>37</sup>	515	453	480	297	< 0,01
Löfberg et al <sup>28</sup>	382	382	402	196	< 0,0001
Tarpila et al <sup>29</sup>	447	412	503	375	0,042

La budesonida en forma de enemas se utilizaba siempre a la dosis de 2 mg/100 ml y se comparó con prednisolona en tres estudios<sup>26-28</sup>; con hidrocortisona en dos<sup>29,38</sup>, y con metilprednisolona en uno<sup>37</sup>. Se excluyeron para el metaanálisis dos estudios; uno<sup>27</sup> porque era el único en que la duración del tratamiento era de dos semanas, probablemente insuficiente. Además, en este estudio no se aportaba el número de pacientes en remisión, sino que se consideraban las medias de las escalas endoscópicas e histológicas utilizadas. En el otro estudio excluido<sup>38</sup>, los datos aportados en el resumen también eran insuficientes para valorar el número concreto de pacientes en remisión. Los índices endoscópicos e histológicos utilizados para el concepto de remisión o mejoría endoscópica fueron distintos. El estudio de Löfberg et al<sup>28</sup> sólo considera la remisión completa (escala del índice = 0) como éxito del tratamiento, en los demás estudios se considera éxito la remisión parcial.

El efecto del tratamiento sobre la concentración del cortisol plasmático se valoraba en los cuatro estudios analizados, pero los valores se expresaban como media (tabla 6) y no se detallaba el número de pacientes en los que el descenso era significativo, por lo que estos datos no se

analizaron mediante metaanálisis. En todos ellos la administración de budesonida afectaba poco o nada a los valores de cortisol y en todos había diferencias significativas frente al tratamiento con glucocorticoides convencionales.

**Resultados del metaanálisis.** Los cuatro estudios fueron homogéneos en cuanto a la valoración de la remisión endoscópica;

sin embargo, no lo fueron en cuanto a la remisión histológica.

El análisis se realizó sobre los datos aportados en la valoración endoscópica e histológica realizada a las 4 semanas de tratamiento (tabla 7).

Se incluyeron 325 pacientes, 156 recibieron tratamiento con budesonida y 169 con otros glucocorticoides. La remisión endoscópica se consiguió en 74 pacientes (47%) que recibieron budesonida y en 72 (43%) que recibieron glucocorticoides clásicos [1,15 (0,71-1,88)] (fig. 5). La remisión histológica tampoco presentó diferencias entre ambos grupos [1,18 (0,71-1,97)].

## Discusión

Los glucocorticoides desempeñan un papel fundamental en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Habi-

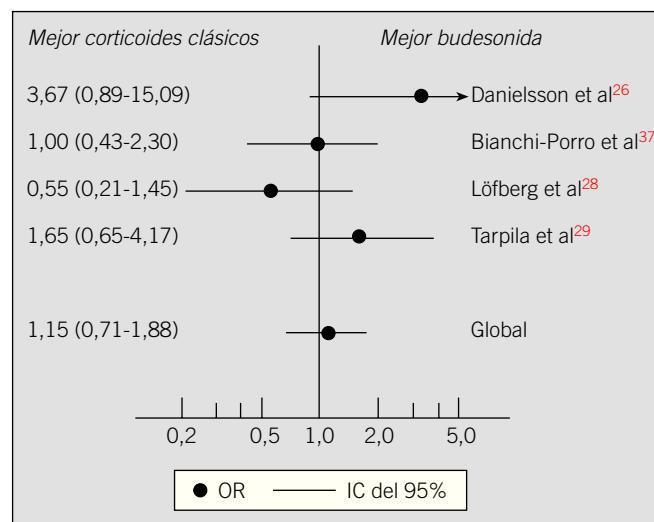


Fig. 5. Remisión endoscópica en las formas distales de la colitis ulcerosa. Ensayos clínicos que valoran budesonida (2 mg/día) frente a glucocorticoides convencionales administrados por vía rectal y resultado global del análisis (OR e IC del 95%).

TABLA 7

**Respuesta endoscópica e histológica (expresada en número de pacientes) inducida por budesonida y glucocorticoides convencionales en su administración rectal en las formas distales de colitis ulcerosa**

Estudio	Budesonida			Glucocorticoides convencionales		
	Sí	No	Total	Sí	No	Total
Danielsson et al <sup>26</sup>						
Respuesta endoscópica	26	2	28	21	7	28
Respuesta histológica	21	2	23	12	10	22
Bianchi Porro et al <sup>37</sup>						
Respuesta endoscópica	20	24	44	20	24	44
Respuesta histológica	20	24	45	20	24	44
Löfberg et al <sup>28</sup>						
Respuesta endoscópica	7	38	45	14	41	55
Respuesta histológica	4	41	45	8	47	55
Tarpila et al <sup>29</sup>						
Respuesta endoscópica	22	14	36	17	18	35
Respuesta histológica (4 semanas)	16	19	35	16	18	34

tualmente, es norma de uso clínico indicarlos por vía oral en los brotes moderados y por vía intravenosa en los brotes graves de la enfermedad, así como por vía rectal cuando existe afectación distal. Su utilidad se ha visto condicionada por una serie de limitaciones, entre otras, la aparición de efectos secundarios, que acontece incluso cuando su administración es en forma de enema, espuma o suppositorio.

Han sido varios los glucocorticoides que se han ensayado con acción preferentemente local o tópica, tras su administración oral, pero sólo la budesonida ha alcanzado aplicabilidad clínica<sup>1</sup>. Se han diseñado varias formas galénicas que permiten la liberación controlada del fármaco tras su administración oral. Así, se han ensayado formas de liberación en el colon para su aplicación en la colitis ulcerosa<sup>30,31</sup>. De igual manera, ya están disponibles para uso clínico formas de liberación en la región ileocecal adecuadas para el tratamiento de la enfermedad de Crohn de esta localización<sup>39</sup>. También se ha desarrollado la formulación en enema para aplicación en las formas distales de colitis ulcerosa.

La revisión de la bibliografía realizada en este estudio pretende, tras aplicar el metaanálisis, aportar una visión de conjunto de los ensayos clínicos controlados que ayude a clarificar el tratamiento con budesonida en la enfermedad inflamatoria intestinal. Se ha intentado que la revisión bibliográfica fuera exhaustiva y el estudio fuera completo intentando minimizar en lo posible los sesgos que pueda tener el metaanálisis<sup>40</sup>.

Del resultado de esta revisión se infiere que, en la enfermedad de Crohn, la budesonida es similar a la prednisolona en la inducción de la remisión. Este dato se observó en todos los ensayos clínicos realizados y en el análisis conjunto de ellos. Sin embargo, los efectos adversos son significativamente inferiores. En el estudio de Rutgeerts<sup>23</sup>, éstos aparecieron en

29 pacientes del grupo tratado con budesonida frente a 48 del grupo tratado con prednisolona; en la serie de Gross et al<sup>17</sup>, en el 28,6 frente al 69,7% y en el de Bar-Meier et al<sup>10</sup>, en el 30 frente al 14%. El estudio de Campieri et al<sup>15</sup> incluyó tres grupos de pacientes: 9 mg/día de budesonida repartidos en dos dosis; 9 mg/día de budesonida en una única dosis, y 40 mg/día de prednisolona. Los dos últimos grupos no presentaban diferencias en cuanto a eficacia y efectos secundarios. Al profundizar en el análisis, estratificando a los pacientes en función del *Crohn's disease activity index* (CDAI), la budesonida se mostraba más eficaz en los brotes moderados (CDAI: 150-300) y la prednisolona en los brotes con mayor actividad (CDAI > 300). Decidimos no incluir en el metaanálisis al grupo que fue tratado con 9 mg/día de budesonida repartida en dos dosis, para no mermar la homogeneidad de los estudios, puesto que en los otros el fármaco se administraba en una única dosis. Los valores de cortisol plasmático valorados en dos de los estudios<sup>15,23</sup> fueron significativamente menores en los pacientes tratados con prednisolona, lo que indica una mayor inhibición de la función suprarrenal. En una reciente revisión del grupo Cochrane<sup>41</sup>, los glucocorticoides clásicos no han demostrado eficacia en el mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn. El análisis de los cuatro estudios en los que se administró budesonida a la dosis de 3 mg/día verificó que los resultados son prácticamente equiparables a los del placebo<sup>11,14,18,19</sup>. Con mayor dosis de budesonida (6 mg/día), existe una tendencia hacia la eficacia, observada en todos los estudios<sup>11,18,19</sup>, y aunque en el análisis global esta tendencia sea aún mayor, no se alcanza la significación estadística. En el metaanálisis, la remisión endoscópica e histológica conseguida con el tratamiento en las formas distales de la colitis ulcerosa no presenta diferencias significativas entre la budesonida y los glucocorti-

coides convencionales<sup>26,28,29,37</sup>. Los resultados en cuanto a la valoración histológica deben ser interpretados con cautela al no presentar los estudios una homogeneidad adecuada. Individualmente, en un estudio hay superioridad de la budesonida, sólo cuantitativa para la remisión endoscópica y con significación estadística para la histológica, pero a costa de considerar como tal el descenso en un punto de las escalas que se aplican<sup>26</sup>.

Existen diferencias metodológicas en lo que respecta a las características de los ensayos clínicos analizados. El estudio de Danielsson et al<sup>26</sup> incluye a pacientes con colitis distal sin aportar su definición; el de Bianchi-Porro et al<sup>37</sup>, a los afectados de proctosigmoiditis y colitis izquierda; el de Löfberg et al<sup>28</sup>, a aquellos con afectación que no rebasa el ángulo esplénico, y el de Tarpila et al<sup>29</sup> incluye únicamente a pacientes con proctitis. También existen diferencias en cuanto a la escala endoscópica e histológica considerada. Esta diversidad aconseja una interpretación cautelosa de los resultados del metaanálisis. Por lo que se refiere a la afectación del cortisol plasmático, en todos los estudios se objetiva un descenso significativo del mismo tras el tratamiento con glucocorticoides convencionales, que no acontece con la budesonida. Con ello se reafirma que su administración rectal no los exime de sus efectos adversos, que, en cambio, no se producen con budesonida. En resumen, de los datos disponibles se infiere que la budesonida es similar a los glucocorticoides clásicos en cuanto a la inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn. Su principal ventaja estriba en que presenta menos efectos secundarios, con lo que es razonable considerar su uso en situaciones concretas como, por ejemplo, en los pacientes que precisan tandas de glucocorticoides con frecuencia o tengan antecedentes de efectos secundarios destacables y en los que no esté indicado el tratamiento inmunodepresor. Al igual que los glucocorticoides convencionales, la budesonida tampoco ha demostrado su eficacia en el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn, por lo que no se justifica su uso para esta indicación. Se desconoce si sería eficaz a dosis mayores o en algún subgrupo de pacientes. Respecto al tratamiento tópico, la budesonida también presenta ventaja en cuanto a efectos secundarios frente a los glucocorticoides clásicos, si bien los de éstos son inferiores a los que provoca su administración sistémica. Por ello, a similitud de eficacia, los mejores candidatos para budesonida pueden ser los pacientes que precisan tratamientos frecuentes o prolongados, sin olvidar que también existe la posibilidad de tratamiento con aminosalicilatos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Löfberg R. New steroids for inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 1995; 1: 135-141.
2. Brodgen RN, McTavish D. Budesonide: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. *Drugs* 1992; 44: 375-407.
3. Gomolón F, Hinojosa J, Nos P. Budesonida y enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología* 1999; 22: 525-531.
4. Modigliani R, Steinhart AH, Ewe K, Thomsen O, Thomson A. Budesonide for inducing remission of Crohn's disease (Protocol for a Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 2, 1999. Oxford: Update Software.
5. Steinhart AH, Simms L, Ewe K, Modigliani R, Thomsen OO, Thomson ABR et al. Budesonide for maintaining remission of Crohn's disease (Protocol for a Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 2, 1999. Oxford: Update Software.
6. Mulrow CD, Oxman AD, editores. *Cochrane collaboration handbook* [updated September 1997]. En: The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software, 1994; Issue 4.
7. Ewe K, Bottger T, Bühr HJ, Ecker KW, Otto HF. Low-dose budesonide treatment for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a multicentre randomized placebo-controlled trial. *German Budesonide Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 277-282.
8. Hellers G, Cortot A, Jewell D, Leijonmarch CE, Lofberg R, Malchow H et al. Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. *The IOIBD Budesonide Study Group. Gastroenterology* 1999; 116: 294-300.
9. Tillinger W, Gasche C, Reinisch W, Lichtenberger C, Bakos S, Dejaco C et al. Influence of topically and systemically active steroids on circulating leukocytes in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1848-1853.
10. 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: 835-840.
11. 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: 175-183.
12. Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. *International Budesonide-Mesalamine Study Group. N Engl J Med* 1998; 339: 370-374.
13. D'Haens G, Verstraete A, Cheyns K, Aerden I, Bouillon R, Rutgeerts P. Bone turnover during short-term therapy with methylprednisolone or budesonide in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 419-424.
14. 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: 493-496.
15. Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. *The Global Budesonide Study Group. Gut* 1997; 41: 209-214.
16. Caesar I, Gross V, Roth M, Andus T, Schmidt C, Raedsch R et al. Treatment of active and post-tacit ileal and colonic Crohn's disease with oral pH-modified-release budesonide. *German Budesonide Study Group. Hepatogastroenterology* 1997; 44: 445-451.
17. 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: 905-909.
18. 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: 82-86.
19. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN et al. Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease: a placebo-controlled, dose-ranging study. *Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. Gastroenterology* 1996; 110: 45-51.
20. Marteau P. Budesonide in acute attacks of Crohn disease of medium intensity. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19: 459-460.
21. Van Lerssel AJ, Van der Sluys Veer A, Verspaget HW, Griffioen G, Van Hogezand RA, Lamers CB. Budesonide and prednisolone suppress peripheral blood natural killer cells in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 173-178.
22. Van Lerssel GJ, Van der Sluys Veer A, Verspaget HW, Griffioen G, Van Hogezand RA, Lamers CB. Contribution of plasma cortisol to corticosteroid-suppressed peripheral blood natural killer cell activity in Crohn's disease. *Immunopharmacology* 1995; 29: 11-17.
23. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 842-845.
24. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. *Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. N Engl J Med* 1994; 331: 836-841.
25. Löfberg R, Danielsson A, Salde L. Oral budesonide in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 611-616.
26. Danielsson A, Hellers G, Lyrenas E, Löfberg R, Nilsson A, Olsson O et al. A controlled randomized trial of budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 987-992.
27. The Danish Budesonide Study Group. Budesonide enema in distal ulcerative colitis. A randomized dose-response trial with prednisolone enema as positive control. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1225-1230.
28. Löfberg R, Ostergaard Thomsen O, Langholz E, Schioler R, Danielsson A, Suhr O et al. Budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 623-629.
29. Tarpila S, Turunen U, Seppala K, Aukee S, Pilkkarinen P, Elomaa I et al. Budesonide enema in active haemorrhagic proctitis, a controlled trial against hydrocortisone foam enema. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 591-595.
30. Keller R, Stoll R, Foerster EC, Gutsche N, Domschke W. Oral budesonide therapy for steroid-dependent ulcerative colitis: a pilot trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 1047-1052.
31. Löfberg 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: 1713-1718.
32. Lemann M, Galian A, Rutgeerts P, Van Heuverwijn R, Cortot A, Viteau JM et al. Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 557-562.
33. Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R, Lazenby AJ, Persson T, Nilsson LG et al. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. *U.S. Budesonide enema study group. Gastroenterology* 1998; 115: 525-532.
34. Nyman-Pantelidis M, Nilsson A, Wagner ZG, Borga O. Pharmacokinetics and retrograde colonic spread of budesonide enemas in patients with distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 617-622.
35. Danielsson A, Edsbacker S, Lofberg R, Nilsson A, Nyman-Pantelidis M, Olsson O et al. Pharmacokinetics of budesonide enema in patients with distal ulcerative colitis or proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 401-407.
36. Danielsson A, Löfberg 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.
37. Bianchi Porro G, Prantero C, Campieri M, Petriollo M, Campanini MC, Gionchetti P et al. Comparative trial of methylprednisolone and budesonide enemas in active distal ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 125-130.
38. Bayless T, Sninsky C for the U.S. Budesonide Enema Study Group. Budesonide enema is an effective alternative to hydrocortisone enema in active distal ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1995; 108: A778.
39. Löfberg R. Oral formulation of budesonide for IBD. *Res Clin Forum* 1993; 15: 91-96.
40. Delgado-Rodríguez M, Sillero-Arenas M. Sesgos en el metaanálisis. *Med Clin (Barc)* 1999; 112 (Supl 1): 43-50.
41. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease (Cochrane Review). En: The Cochrane Library. Oxford: Update Software, 1999; Issue 2.