

Corticoides: su uso en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. ¿Siguen siendo una opción terapéutica?

Corticosteroids in Inflammatory Bowel Disease: Still a therapeutic option?

Keyla Villa Ovalles

Gastroenteróloga, Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Centro de Gastroenterología, Ciudad Sanitaria Dr. Luis E. Aybar. Santo Domingo, Republica Dominicana.
Correo electrónico: drakeylavilla@gmail.com

Resumen

Los corticoides aún constituyen un elemento de gran importancia en la estrategia convencional para el manejo de los brotes en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) e innumerables patologías inmunomediadas en Latinoamérica, donde la disponibilidad de otras terapias aprobadas para el control de esta condición siguen siendo de difícil acceso.

Los corticoides son una opción para la inducción de la remisión en el brote de la EII y en el conocimiento de su mecanismo de acción; en ocasiones se limita su uso ya que repercuten de manera sistémica con serios efectos adversos, pero por el uso ampliado y efectivo de la pronta respuesta tras su aplicación continúan siendo de aplicación en primera línea en la crisis de la EII, y aún se contempla su aplicación ante la recaída de la enfermedad en pacientes previamente controlados con otras drogas de mantenimiento.

Son los fármacos que más remisión han inducido en las fases agudas y brotes en la EII⁽¹⁾. Sus efectos adversos limitan el uso, pero en mejoría de síntomas, y rescate de brotes moderados a severos es muy significativa su aplicación, atendiendo a no exceder el uso en el tiempo, con promedios en los ciclos de 8–12 semanas en escala descendente. Hasta un 35% de los pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) pueden llegar a ser eventualmente cortico-

Abstract

Corticosteroids are still the cornerstone in the management of outbreaks in inflammatory bowel disease (IBD) and innumerable immune-mediated pathologies, and the region where the availability of other therapies arranged for this control of this condition continues to be difficult to access.

Corticosteroids are the first option for the induction of remission in IBD flare-ups and in the knowledge of their mechanism of action, sometimes its use is limited due to the adverse effects that they represent since they have systemic repercussions, affecting organs and tissues of such importance in the health of individuals, but due to the widespread and effective use of the prompt response after its application, they continue to be in the means of first-line application in the induction of remission in the acute crisis of IBD, and its even contemplate its application in the event of relapse of the disease in patients previously controlled with other maintenance drugs.

They are the drugs that have induced the most remission in the acute phases and outbreaks of IBD⁽¹⁾. Its adverse effects limit its use, but in improving symptoms and rescuing moderate to severe outbreaks, its application is very significant, taking care not to exceed its use over time, with average cycle times of 8-12 weeks on a descending scale. Up to 35% of patients

dependientes y un 20% cortico-resistentes. Su uso debe ser evaluado de forma individual. Según la actividad de la EII, se va a seleccionar el tipo de corticoides, ya sea de uso sistémico, o tópico.

Palabras clave: Corticoides, enfermedad inflamatoria intestinal, brote, remisión, efectos adversos.

with CD may eventually become corticosteroid-dependent and 20% cortico-resistant. Its use must be evaluated individually due to the side effects that may occur.

Depending on the activity of the IBD, its going to select the type of corticosteroids, whether for systemic or topical use.

In order to recall their application in inflammatory bowel disease, it will briefly review and review these drugs, as well as their application and adverse effects.

Keywords: Corticosteroids, inflammatory bowel disease, outbreak, remission, adverse effects.

Introducción

Que son los corticoides?

Las hormonas corticosteroides son producidas por las glándulas suprarrenales. Son potentes inmunosupresores y antiinflamatorios. En su amplia aplicación pueden ser de acción sistémica administrándose vía intravenosa y oral, así como de uso tópico e intralesional⁽²⁾.

Como antiinflamatorios los glucocorticoides logran la reducción de la concentración, distribución y función de los leucocitos periféricos, de la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos, enzimas proinflamatorias, producción de peróxido por los neutrófilos, eosinófilos e inmunoglobulinas, desencadenando la apoptosis y disminuyendo factores quimiotácticos, como la IL3, IL5⁽³⁾. Causan vasoconstricción, lo que disminuye la permeabilidad capilar, inhibiendo la actividad de quininas endotoxinas bacterianas y cantidad de histamina liberada por basófilos.

La historia de los corticoides empezó hace 164 años, en 1843, cuando Thomas Addison describió los síntomas de la insuficiencia suprarrenal. Casi 100 años después, en 1948, marcó un hito en la historia de la medicina cuando, en la Clínica Mayo, el Dr. Hench inyectó 100 mg de cortisona por primera vez en un paciente con artritis reumatoidea⁽³⁾.

Los glucocorticoides sintéticos se clasifican por su potencia antiinflamatoria, vida media y efecto mineralocorticoide; operan en casi todas las células por medio de mecanismos de acción genómicos y no genómicos, lo que genera diferentes respuestas; de ahí su amplio efecto terapéutico en esclerosis múltiple, rechazo de trasplantes, enfermedades respiratorias, como asma y EPOC, entre otras⁽⁴⁾.

Farmacocinética

Los glucocorticoides generalmente son profármacos lipofílicos, que alcanzan una biodisponibilidad del 60% al 100% cuando se administran por vía oral. Más del 90% de los glucocorticoides se unen reversiblemente a dos proteínas para su distribución; éstas son la albúmina, la cual tiene una alta capacidad de unión, pero baja afinidad por el cortisol y la transcortina, también llamada globulina de unión al corticosteroide (CBG), que posee una alta afinidad. Sólo la porción libre de corticoide en sangre obtiene la interfase e interactúa con los receptores de membrana. El metabolismo de

los glucocorticoides es un proceso de dos pasos: en el primero, se adicionan átomos de oxígeno o hidrógeno y en el segundo, ocurre la conjugación, para posteriormente ser excretados por el riñón en metabolitos inactivos hidrofílicos.

Aplicaciones de los corticoides

Su principal aplicación es la inducción de la remisión en fases agudas de la enfermedad o recaídas, tras lograr una respuesta clínica, biológica y endoscópica.

Los glucocorticoides mayormente utilizados son la prednisona y la metilprednisolona, que están disponibles para ser administrados por vía oral o intravenosa (acción sistémica) y la budesonida que está disponible en cápsulas y enemas (acción local).

Los corticoesteroides sistémicos son muy efectivos para controlar la enfermedad activa, induciendo la remisión en un 60-90% de los casos. Pero como no son capaces de inducir una remisión histológica, no están contemplados para uso de mantenimiento⁽⁵⁾.

El uso de glucocorticoides estándares ha demostrado ser efectivo para la inducción de la remisión en la colitis ulcerosa, según metaanálisis, donde se revisaron mas de 20 ensayos elegibles; así también la budesonida fue efectiva para inducir la remisión en la enfermedad de Crohn, pero menos efectiva que los glucocorticoides estándares, no siendo usadas para evitar recaídas⁽⁶⁾.

Efectos adversos

Antes de progresar en los efectos adversos de los glucocorticoides es de importancia recordar algunos aspectos fisiológicos de ellos.

Los glucocorticoides endógenos

Es indiscutible que la supervivencia del humano depende del cortisol, por lo que entender de forma práctica la fisiología de los glucocorticoides endógenos, amplía el entendimiento de los potenciales efectos adversos.

Los glucocorticoides endógenos desempeñan un papel fundamental en la homeostasis de casi todos los sistemas corporales, sus influencias directas e indirectas sobre estos permiten un adecuado funcionamiento e interacción para mantenernos activos y el cortisol es la hormona biológicamente activa que se metaboliza a cortisona y a otros metabolitos inactivos⁽⁴⁾.

La producción de cortisol fluctúa con el ritmo circadiano, al variar entre 10 mg a 400 µg día en situaciones de estrés. La concentración mayor de cortisol está entre las 6:00 y las 9:00 am y su menor concentración se encuentra entre las 8:00 pm y las 2:00 am.

Esta es la razón por la cual los corticoides deben ser administrados en la mañana, simulando la producción endógena⁽⁷⁾. El metabolismo de proteínas, lípidos, carbohidratos, balance de líquido y electrolitos, está influenciado por el cortisol y su repercusión de acción en la economía orgánica es amplia, por ejemplo, en el tejido periférico bloquean la utilización de la glucosa y la captación de ésta por los adipocitos, timocitos, fibroblastos, leucocitos, inducen lipólisis y proteólisis, lo que genera aminoácidos y glicerol para la gluconeogénesis hepática, y a este mismo nivel el depósito de glucosa en forma de glucógeno; clínicamente el cortisol actúa antagonizando la insulina, lo que mantiene la glucosa en niveles adecuados.

En el sistema nervioso central afecta de forma indirecta ya que la acción del cortisol ayuda a mantener un apropiado estado de ánimo y vigilia; la hipótesis planteada es que los glucocorticoides aumentan la excitabilidad neuronal mediada por receptores citoplasmáticos⁽⁸⁾.

En el sistema hematopoyético induce la producción de leucocitos y eritrocitos por medio de la estimulación indirecta de la eritropoyetina.

El sistema neuroendocrino interactúa con el eje Hipotálamo-Hipofisario-Suprarrenal (HHS) regulando la respuesta inflamatoria. Las citoquinas y los mediadores de la inflamación activan receptores periféricos del dolor, sus axones se proyectan a la asta dorsal de la médula, donde hacen sinapsis con el tracto lemniscal, el cual lleva señales de dolor al tálamo y la corteza somatosensorial. La activación de esta vía nociceptiva estimula el eje HHS⁽⁹⁾.

Los efectos adversos de los corticoides se dividen en locales y sistémicos. Entre los efectos locales que se asocian al empleo de corticoides se tienen: debilidad de los tendones y ligamentos, infecciones bacterianas en las articulaciones y estructuras relacionadas y la atrofia del tejido celular subcutáneo⁽²⁾. Con relación a los efectos adversos sistémicos, se dividen en a corto y a largo plazo. Entre los de a corto plazo se tienen: diabetes mellitus, sangrado digestivo, edema cerebral, desorden del ánimo, pancreatitis, miopatía proximal, retención hidrosalina, entre otros.

En los efectos a largo plazo se tiene la osteoporosis, que se describe en el 30 a 50% de los pacientes que reciben altas dosis en un tiempo prolongado y se recomienda para su prevención el uso de 1000 a 1500 µg de calcio con 0,5-1 µg al día de calcitriol, con mas precaución en aquellos pacientes con alto riesgo de osteoporosis.

Otras efectos son: arteriosclerosis, hipertensión, obesidad central, debilidad muscular y miopatía, fallo en el crecimiento, amenorrea secundaria, necrosis aséptica ósea, supresión del eje hipotálamo hipofisario, hiperlipidemia, esteatosis hepática, inmunosupresión, convulsiones, síndrome Cushinoide: con giba dorsal, afinamiento de la piel, estrías abdominales, retraso en la cicatrización de heridas, equimosis, reacciones de hipersensibilidad, hirsutismo, acné y otras más^(2,10,11) (ver cuadro 1).

Cuadro 1. Afectación sistémica

Sistemas afectados	Eventos ocurridos	Otros órganos comprometidos	
		Piel ⁽¹²⁾	Infección ^(13,14)
Sistema Cardiovascular ^(13,15,16)	• Enfermedad Ateroesclerótica. • Fluter y fibrilación auricular. • Riesgo de estado hipercoagulante. • Amento de riesgo de accidente cerebrovasculares. • Obesidad en 4-8%. • Riesgo de 2-3 veces más de diabetes mellitus. • Dislipidemia. • Hipertensión arterial 2.2 veces más riesgo.	Fragilidad capilar/Telangiectasias; Dermatitis perioral; Equimosis/ Púrpura; Adelgazamiento/ Atrofia, prurito; Cicatrización alterada/Erosiones; Estrías pigmentadas/cara de luna llena; Acné/Hirsutismo/Alopecia androgenética.	Virus (Herpes Zoster); Bacterias; Hongos (Aspergillus, candidiasis, criptococo); Tuberculosis, micobacterias atípicas; Pneumocystis jirovecii; Strongyloides
		Sistema Gastrointestinal⁽¹⁷⁾	Adrenal^(13,17)
		Úlcera péptica. Hemorragia digestiva. Pankreatitis. Esteatosis hepática.	Insuficiencia Adrenal Mialgias, adinamia, fatiga, artralgias, náuseas, vómito, diarrea. Crisis adrenal: hipotensión, letargia, inconciencia, convulsiones, coma, hipoglucemia.
		Ojo^(12,13)	Trombosis y hemostasia^(19,20)
Sistema óseo ^(13,18)	• Osteoporosis secundaria por la reducción del calcio inestinal.	Catarata subcapsular posterior. Glaucoma+. Coriorretinopatía central serosa. Infecciones (Herpes, Citomegalovirus, etc). Prurito, xeroftalmia. Proptosis*.	Riesgo tromboembolismo: uso activo GE 2.31 GE inhalados: aumento de riesgo 2,21 * TVP (3 veces mayor vs pacientes no usuarios de GC). Trombosis cerebral, TEP.
		Músculo esquelético ^(2,21) Miopatía Proximal. Atrofia/ Debilidad. Necrosis avascular, osteonecrosis	
		Neuropsiquiátricos ⁽²¹⁾ Ansiedad. Depresión/Psicosis. Irritabilidad. Insomnio de conciliación/mantenimiento. Compromiso memoria reciente, cálculo. Hipomania. Labilidad emocional.	

Tipos de corticoides

Es de importancia tener en cuenta el tipo de corticoesteroides a emplear. Los corticoides pueden ser de acción sistémica y tópica y su aplicación dependerá de la severidad de la enfermedad^(1,22) (ver tablas 1 y 2).

Tabla 1. Corticoides sistémicos

Principio activo	Dosis equivalente (µg)	Potencia mineral corticoide	Presentaciones disponibles (ejemplos)
Orales			
Hidrocortisona	20	1	Actocortina® 100 µg i.v.
Prednisona	5	0,8	Dacortín®, Prednisona Alonga® (2,5, 5, 10, 30, 50 µg v.o.)
6-metilprednisolona	4	0,5	Urbason®, Solumoderin® (20, 40 µg i.v.)
Deflazacort	6-7,5	0,5	Dezacor®, Zamene® (10, 30 µg v.o.)
Tópicos			
Triamcinolona	4	0	Proctosteroid® aerosol espuma 10 µg

Tabla 2. Comparación de los diferentes corticoides sintéticos. Droga patrón cortisona

Corticoides de baja disponibilidad					
Principio activo			Presentaciones disponibles		
Orales					
Budesónida			Entocord® cápsulas 3 mg; Intestifalk® 3 cápsulas 3 mg; Intestifalk® Uno granulado en sobres 9 µg		
Dipropionato de beclometasona			Clipper® 5 mg (comprimidos)		
Tópicos					
Budesónida			Entocord® enemas 2 mg; Intestifalk® espuma rectal 2 mg		
Dipropionato de beclometasona			Becloenema® 1 mg		
Compuesto		Potencia equivalente en µg	Potencia relativa con respecto a droga patrón	Actividad mineralo-corticoide	Vida media biológica en horas
Acción corta	Hidrocortisona	20	1	++	8-12
	Prednisona	5	4	+	12-36
	Prednisolona	5	5	+	12-36
	Metilprednisolona	4	5	0	12-36
	Triamcinolona	4	5	0	
Acción prolongada	Dexametasona	0,75	27	0	36-54
	Betametasona	0,6	33	0	36-54

La optimización del tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal ha conllevado al avance en la investigación e inclusión de moléculas, efectivas e innovadoras, pero ninguna de ellas está exenta de efectos adversos y el uso de glucocorticoides es aún masivo.

En la EII se busca que el tratamiento logre la mayor eficacia en su remisión, idealmente con curación de la mucosa. En segundo lugar, lograr esto con la mayor seguridad y mínima toxicidad⁽²³⁾.

Resumen

La seguridad del uso de los glucocorticoides a lo largo del tiempo y el resultado eficaz en promover el control de las enfermedades inflamatorias crónicas hace que estos medicamentos continúen vigentes, considerando que los efectos no deseados se visualizan con dos variables importantes que son la dosis y la duración⁽²⁴⁾.

En la búsqueda constante para optimizar los riesgos de la terapia y reducir toxicidad estos medicamentos constituyen un punto de atención y su uso difundido en las enfermedades inmunomediadas los colocan en una posición de primera opción para inducir remisión clínica en corto tiempo.

El índice de toxicidad de glucocorticoides es un método para medir objetivamente los efectos secundarios de la terapia y será central en estudios futuros que comparen diferentes regímenes. Muchos estudios objetivos y a largo plazo seguirán desarrollándose para medir estos índices de toxicidad⁽²⁵⁾.

Las características farmacocinéticas de los glucocorticoides dependen de sus propiedades fisicoquímicas. La distribución y absorción que logran la biodisponibilidad de 60-100% luego de su administración oral hacen que su empleo y efecto deseado se obtenga en poco tiempo⁽⁷⁾.

Recordar que el cortisol constituye una fuente de activación para muchas funciones en la vida diaria, y su producción endógena diariamente es necesaria, en termino vital para la vida⁽²⁶⁾.

Si se identifica la población de riesgo a la que no se debe aplicar, entender el nivel de potencia de estos fármacos y su dosis bioequivalente con relación a la droga patrón, lleva a reducir con efectividad la toxicidad de los glucocorticoides.

La efectividad de los glucocorticoides tanto sistémicos como tópicos se ha evidenciando a lo largo del tiempo de uso pero se han descrito dependencia y cuadro de reacción de abstinencia aun en los de uso tópico, por lo que igual son medidas a considerar para evitar el uso prolongado y repetido de estos fármacos⁽²⁷⁾.

Los corticoides han demostrado ser efectivos en la remisión y control del brote de la colitis ulcerosa grave, reduciendo la mortalidad de los pacientes a $< 2\%$ ⁽²⁸⁾, por lo que su uso constituye una opción y su recomendación es a la dosis de 1 μg por kg/d de prednisona. Dosis mayores a ésta han demostrado incrementar la mortalidad⁽²⁹⁾.

Los corticoides aún se mantienen como una alternativa al momento del control de enfermedades devastadoras que se caracterizan por crisis que reducen la calidad de vida de los pacientes⁽³⁰⁾ y a pesar de los grandes avances y el objetivo de toda terapia innovadora que es el retiro completo de corticoides, seguirán disponibles.

Referencias

1. Hinojosa del Val JE, Nos Mateu P, Alós Company R, Barreiro de Acosta M, Bastida Paz G, et al. Manual práctico de la EII. 7a ed.
2. Topical corticosteroids: information on the risk of topical steroid withdrawal reactions. Drug Saf Update. 2021 Sep;15(2):1.
3. Jares E, Pignataro O. Mecanismos moleculares de acción de los corticoides. Arch Alergia Inmunol Clin. 2002;33:9-21.
4. Ordóñez SG, Álvarez ÁMG. Corticoides: 60 años después, una asignatura pendiente.
5. Rodríguez H. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. En: Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP. 2014. pp. 156-7.
6. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2011 Apr;106(4):590-9.
7. Czock D, Keller F, Rasche FM, Haussler U. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. Clin Pharmacokinet. 2005;44(1):61-98.
8. Hardman J, Limbird L, Ruddon R, Gilman A. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
9. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids - New Mechanisms for Old Drugs. N Engl J Med. 2005 Oct 20;353(16):1711-23.
10. Meyer L, Simian D, Lubascher J, Acuña R, Figueroa C, Silva G, et al. Eventos adversos en la terapia farmacológica de la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Médica Chile. 2015 Jan;143(1):7-13.
11. Gutiérrez-Restrepo J. Efectos adversos de la terapia con glucocorticoides. 2021;34:14.
12. Beltrani VS, Barsanti FA, Bielory L. Effects of Glucocorticosteroids on the Skin and Eye. Immunol Allergy Clin North Am. 2005 Aug;25(3):557-80.
13. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. Expert Opin Drug Saf. 2016 Apr 2;15(4):457-65.
14. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. Rheum Dis Clin North Am. 2016 Feb;42(1):157-76.
15. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia. Am J Med Sci. 2013 Apr;345(4):274-7.
16. Álvarez-Rodríguez E, Fernández MA, Sastre ZC, Mínguez IG, Cardona CC, Arribas AJ, et al. Recomendaciones de manejo de la diabetes, de sus complicaciones metabólicas agudas y de la hiperglucemia relacionada con corticoides en los servicios de urgencias.
17. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review. J Am Acad Dermatol. 2017 Jan;76(1):11-6.
18. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis: What is new? Int J Rheum Dis. 2019 Sep;22(9):1595-7.
19. Isidori AM, Minnetti M, Sbardella E, Graziadio C, Grossman AB. Mechanisms In Endocrinology: The spectrum of haemostatic abnormalities in glucocorticoid excess and defect. Eur J Endocrinol. 2015 Sep;173(3):R101-13.

20. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JOL, Ehrenstein V, et al. Use of Glucocorticoids and Risk of Venous Thromboembolism: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *JAMA Intern Med.* 2013 May 13;173(9):743.
21. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Feb;76(2):201-7.
22. Consejos para profesionales sanitarios.docx.
23. Bär F, Sina C, Fellermann K. Thiopurines in inflammatory bowel disease revisited. 19(11):8.
24. Strehl C, Buttgereit F. Langzeittherapie mit Glukokortikoiden: Gibt es eine sichere Dosierung? *Internist.* 2016 Sep;57(9):934-9.
25. Alten R, Mischkewitz M. New concepts to reduce glucocorticoid toxicity. *Joint Bone Spine.* 2019 Nov;86(6):715-23.
26. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, et al. Daily Cortisol Production Rate in Man Determined by Stable Isotope Dilution/Mass Spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Jan;72(1):39-45.
27. Sheary B. Topical corticosteroid addiction and withdrawal - An overview for GPs. *Aust J Gen Pract.* 2016;45(6):386-8.
28. Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F. Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol.* 2020 Aug;43(8):1-57.
29. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to Corticosteroids in Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review of the Literature and a Meta-Regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jan;5(1):103-10.
30. Saenger AK. Discovery of the Wonder Drug: From Cows to Cortisone. *Clin Chem.* 2010 Aug 1;56(8):1349-50.