

Budesonida en el tratamiento de la colitis ulcerosa

I. Marín-Jiménez y A. S. Peña¹

Servicio de Medicina del Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

¹Departments of Gastroenterology and Pathology. VU University Medical Center. Amsterdam, the Netherlands

RESUMEN

En esta revisión repasamos los estudios publicados hasta la fecha con las formulaciones orales y las preparaciones tópicas rectales de budesonida (Entocort® y Budenofalk®, en España Entocord® e Intestifalk®) para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Este glucocorticoesteroide de una elevada acción tópica y un importante metabolismo de primer paso hepático se ha utilizado en los últimos años como una formulación de liberación controlada, proporcionando resultados similares a la prednisolona pero sin suprimir de forma apreciable los niveles de cortisol plasmático. Aunque se han publicado muchos estudios sobre los efectos de la budesonida oral para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, los estudios sobre esta misma forma galénica de administración de budesonida para el tratamiento de los pacientes con colitis ulcerosa son escasos. Después de revisar los trabajos publicados al respecto, se sugiere la necesidad de realizar un estudio controlado con las nuevas formulaciones de budesonida oral para el tratamiento de la colitis ulcerosa, con el objetivo de obtener pruebas sobre la eficacia real de este fármaco para el tratamiento de esta enfermedad.

Palabras clave: Budesonida. Colitis ulcerosa. Enfermedad inflamatoria intestinal. Tratamiento.

INTRODUCCIÓN

Los frecuentes efectos adversos asociados al uso de los glucocorticoides clásicos (GCS) han favorecido el desarrollo de un grupo de fármacos de similar eficacia, pero con un perfil de efectos adversos más favorable. El desarrollo farmacológico de los nuevos GCS ha sido más difí-

cil en la colitis ulcerosa (CU) que en otras patologías, debido a las variaciones en el pH colónico, en el tiempo de tránsito, y en el metabolismo bacteriano. Metasulfobenzato de prednisolona, propionato de fluticasona, pivato de tixocortol, dipropionato de beclometasona y budesonida han sido algunos de los fármacos evaluados (1). La budesonida, con una gran acción tópica y una alta tasa de metabolismo de primer paso se ha administrado como formulación de liberación controlada. Debido al uso de nuevos sistemas de liberación farmacológica de budesonida que tienen como objetivo fundamental llegar a la pared intestinal, la budesonida se ha denominado “un modelo de terapia dirigida” (2). Existen dos formulaciones orales con cubierta entérica de liberación pH-controlada disponibles en el mercado internacional (Entocord® EC y Budenofalk® –en España Entocord® e Intestifalk®–, este último estará disponible también en España desde principios del año 2006). La budesonida administrada con estas formulaciones galénicas proporciona resultados similares a la prednisolona, pero sin suprimir los niveles de cortisol plasmáticos (3). Se han publicado muchos estudios sobre la eficacia de la budesonida oral para el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC) (4-6), pero son pocos los estudios sobre la utilidad de la misma formulación de budesonida para el tratamiento de la CU. La importancia de reducir los efectos adversos en el caso de los GCS es muy probable que mejore la adhesión al tratamiento de los pacientes con EIIC (7). Un reciente estudio sobre la incidencia de la CU en el norte de España ha encontrado que

la CU se extendía en forma de rectitis en el 11% de los pacientes, como colitis izquierda en el 53%, y como colitis extensa en el 36% de los mismos (8). Esto sugiere que tanto el tratamiento oral como tópico con GCS requiere una optimización de los mismos. Existe una excelente revisión acerca de la utilidad de la budesonida en la enfermedad inflamatoria intestinal (9), en la que se aborda la situación del fármaco en el año 1999 para el tratamiento de la EC y la CU. Desde entonces se han publicado una gran cantidad de nuevos trabajos que aportan datos nuevos, y aunque esclarecen puntos previamente conflictivos, dejan aún muchas incógnitas por resolver. En esta revisión, que se ha realizado utilizando una búsqueda sistemática en Medline, abstracts de diferentes congresos nacionales e internacionales y bibliografía proporcionada por los laboratorios fabricantes de la budesonida, repasamos los estudios publicados hasta la fecha con las formulaciones orales y tópicas rectales de budesonida para el tratamiento de la CU.

Por motivos didácticos hemos dividido la información en los siguientes apartados:

1. Farmacología de la budesonida.
2. Estudios de budesonida en colitis ulcerosa:
 - Estudios farmacocinéticos.
 - Budesonida tópica comparada con placebo.
 - Budesonida tópica comparada con glucocorticoides tópicos.
 - Budesonida tópica comparada con aminosalicilatos tópicos.
 - Budesonida tópica comparada con metronidazol.
 - Budesonida oral.
3. Perspectivas de futuro.

FARMACOLOGÍA DE LA BUDESONIDA

La budesonida es un corticoide sintético no halogenado con la afinidad más alta por el receptor glucocorticoide si se le compara con otros esteroides, como hidrocortisona, prednisolona o dexametasona (10). La budesonida es una combinación 1:1 de los dos epímeros (22R y 22S), los cuales se eliminan rápidamente, con una vida media de eliminación de $2,7 \pm 0,6$ horas (11). La budesonida se metaboliza de forma extensa por hidroxilación, siendo la isoenzima CYP3A4 de la citocromo P450, que se expresa de forma muy abundante en los hepatocitos y en las células epiteliales intestinales, la principal responsable de su rápida eliminación (12).

La budesonida circula en plasma unida a proteínas en su mayor parte (88%), y, en el rango de dosis de entre 3 y 15 mg/día, muestra un comportamiento farmacocinético lineal (13,14). Debido al elevado aclaramiento plasmático de budesonida, que se aproxima al flujo sanguíneo hepático, tiene una muy baja biodisponibilidad oral. Después de la administración oral y de su absorción, la budesonida sufre un 90% de metabolismo de primer paso hepático (15) formando 6-beta-hydroxibudesonida y 16 alfa-hidroxiprednisolona;

teniendo ambas menos de un 1% de la potencia corticoidea respecto de la que tiene la budesonida. Esa es la causa de que sólo tenga una biodisponibilidad oral del 10%, lo cual reduce en gran parte sus efectos a nivel sistémico. Cuando se utiliza la vía rectal para la administración de enemas, la budesonida puede alcanzar el ángulo esplénico (16), y su biodisponibilidad está alrededor de un 15% en los pacientes con CU. Algunos experimentos (17) han demostrado que la budesonida tiene un tiempo de permanencia en la mucosa colónica superior a los corticosteroides sistémicos; transcurridos 20 minutos y 4 horas de la perfusión de las ratas, se encontraron mayores concentraciones de budesonida en comparación con prednisolona en la mucosa colónica de estos animales.

Hay tres diferentes formas de budesonida oral de liberación controlada (18): cápsulas ileales de liberación controlada, formulaciones de liberación pH-dependientes, y un profármaco de budesonida (budesonida-beta-D-glucuronido); este último no disponible en el mercado (18). La formulación ileal de liberación controlada (Entocort® EC) está compuesta de cápsulas de gelatina dura, gránulos de Eudragit L 100-55 resistentes al ácido, que tienen una liberación retardada a $\text{pH} > 5,5$. La formulación de liberación pH-dependiente (Budenofalk®) también está compuesta de cápsulas de gelatina, y gránulos resistentes al ácido, pero está formada por Eudragit L, S, LS y RS, y se libera a $\text{pH} > 6,4$. La budesonida-beta-D-glucuronido es un profármaco oral diseñado para liberar la budesonida sólo en el colon, debido a que el profármaco no se absorbe en el intestino delgado. Este profármaco se hidroliza por bacterias colónicas y por la enzima betaglucuronidasa de la mucosa para liberar budesonida libre en el colon (19). Las tasas de hidrólisis de la budesonida-beta-D-glucuronido en muestras fecales humanas de pacientes con CU y de voluntarios sanos son similares (20), pero no está aclarado aún si una reducción en el pH del colon de los pacientes con EIIC podría inhibir la deconjugación bacteriana del profármaco.

ESTUDIOS DE BUDESONIDA EN COLITIS ULCEROSA

Budesonida tópica: estudios farmacocinéticos

En la tabla I resumimos cuatro estudios que han evaluado diferentes aspectos farmacocinéticos de la budesonida en pacientes con CU (16,21-23). El primero (21) demuestra que la budesonida no se acumula en el cuerpo humano tras 4 semanas de tratamiento, y que los niveles de cortisol plasmático medios no cambiaron a lo largo de las 4 semanas de tiempo de estudio. En un segundo estudio (16), una formulación de budesonida de baja viscosidad demuestra una mayor capacidad para alcanzar partes más proximales del colon (llegando hasta ángulo esplénico en 15 minutos) que una formulación de mayor viscosidad. En el tercero de estos estudios (22), una dosis de 2 mg/día obtiene los mismos re-

sultados de eficacia que una dosis de 4 mg/día, pero con menor supresión de cortisol plasmático. También demuestra que los enemas de budesonida administrados 2 veces a la semana no son suficientes para mantener la remisión y prevenir las recaídas de la enfermedad. El cuarto estudio (23), recientemente publicado, describe cómo la budesonida en forma de espuma rectal alcanzó en todos los pacientes el sigma, cuando se usaron volúmenes de 20 ml, detectando la distribución local del fármaco mediante gammagrafía. Es de destacar que los pacientes prefirieron la espuma a los enemas.

Budesonida tópica comparada con placebo

En el primero de estos dos estudios (24), expuestos en la tabla II, la budesonida es significativamente más efectiva que el placebo para conseguir la mejoría (endoscópica, histológica y clínica) en los pacientes con CU, no al-

terando los niveles plasmáticos de cortisol. El segundo estudio (25) que, aparte de comparar la budesonida con placebo, evalúa a su vez tres diferentes dosis de la misma (0,5, 2 y 8 mg), demuestra que la budesonida es significativamente superior al placebo en los pacientes con CU distal activa y proctitis. Se recomienda la dosis de 2 mg, ya que es la mínima dosis que ha demostrado ser significativamente más eficaz que el placebo. Destaca una tasa de remisión de sólo el 19% a las 6 semanas, que probablemente sea debida a los criterios tan estrictos con los que definió la remisión en este estudio.

Budesonida tópica comparada con corticoides tópicos

La mayoría de los estudios sobre budesonida tópica para el tratamiento de pacientes con CU se ha realizado comparándola con los corticoides clásicos (Tabla III). En

Tabla I. Estudios farmacocinéticos sobre budesonida tópica

Año de publicación	Autor referencia	n	Características de la colitis ulcerosa	Fármacos (dosis)	Tiempo Parámetros evaluados	Resultados/conclusiones Reducción del cortisol
1993	Danielsson et al. (21)	28	CU distal activa y proctitis	Budesonida ENE (2 mg)	4 semanas Valoración farmacocinética: E + H	Mejoría de E + H La budesonida no se acumula Los niveles de cortisol plasmáticos no cambiaron durante el estudio
1994	Nyman-Pantelidis et al. (16)	5	CU distal activa y proctitis	Budesonida ENE (dos formulaciones diferentes: baja y alta viscosidad)	- Área de extensión del enema	Los enemas de baja viscosidad alcanzan el ángulo esplénico en 15 minutos: los de alta viscosidad tardan más tiempo en llegar a menos distancia
2002	Lindgren et al. (22)	149	CU distal activa	Budesonida ENE -fase aguda: 2 mg (o.d. or t.i.d.) hasta 8 semanas/remisión -Mantenimiento 2 mg/dos veces en la semana o hasta la recaída	Fase aguda: 8 semanas Mantenimiento: 24 semanas	Las tasas de remisión en los grupos de 2 y 4 mg eran similares al cabo de 4 y 8 semanas, pero con mayor alteración adrenal en el grupo de 4 mg La budesonida no es efectiva para mantener la remisión con las dosis y los intervalos usados
2005	Brunner et al. (23)	12	Proctosigmoiditis y colitis izquierda	Budesonida ES (2 mg/20 mL)	- Área de extensión del fármaco	La espuma llega al sigma en todos los pacientes. Se retiene hasta 4 horas

N: número de pacientes; E: evaluación endoscópica; H: evaluación histológica; Clin: evaluación clínica; ENE: enema; ES: espuma.

Tabla II. Estudios que comparan la budesonida tópica con placebo

Año de publicación	Autor referencia	n	Características de la colitis ulcerosa	Fármacos (dosis)	Tiempo Parámetros evaluados	Resultados/conclusiones Reducción del cortisol
1992	Danielsson et al. (24)	41	CU distal activa y proctitis	Budesonida ENE (2 mg/100 ml) vs. placebo ENE	4 semanas E + H + Clin	La budesonida es más efectiva que el placebo. La budesonida no reduce los niveles séricos de cortisol
1998	Hanauer et al. (25)	233	CU distal activa y proctitis	Budesonida ENE (0,5, 2, 8 mg/100 ml) vs. placebo ENE	6 semanas E + H + Clin	La budesonida (a la dosis de: 2 y 8 mg) es más efectiva que el placebo en los parámetros E, H y Clin. El 90% de los pacientes en tratamiento con budesonida tiene niveles normales de cortisol

N: número de pacientes; E: evaluación endoscópica; H: evaluación histológica; Clin: evaluación clínica; ENE: enema.

Tabla III. Estudios que comparan la budesonida tópica con placebo

Año de publicación	Autor referencia	n	Características de la colitis ulcerosa	Fármacos (dosis)	Tiempo Parámetros evaluados	Resultados/conclusiones Reducción del cortisol
1987	Danielsson et al. (30)	64	CU distal activa	Budesonida ENE (2 mg/100 ml) vs. prednisolona ENE (31,25 mg/100 ml)	4 semanas E + H + Clin	Budesonida > prednisolona en evaluación E, H y Clin Prednisolona reduce los niveles de cortisol, pero no la budesonida
1991	Danish Budesonide Study Group (31)	146	CU distal activa	Budesonida ENE (1,2 ó 4 mg/100 ml) vs. prednisolona ENE (25 mg/100 ml)	2 semanas E + H + Clin	Todos los tratamientos mejoraron E + Clin (en menor cuantía el grupo de budesonida 1 mg) Prednisolona reduce los niveles de cortisol, pero no la budesonida
1994	Bianchi Porro et al. (32)	88	CU distal activa	Budesonida ENE (2 mg/100 ml) vs. metilprednisolona ENE (20 mg/100 ml)	4 semanas E + H + Clin	Todos los tratamientos mejoraron E, H y Clin sin diferencias significativas entre ellos Prednisolona reduce los niveles de cortisol, pero no la budesonida
1994	Ostergaard et al. (33)	26	CU distal activa	Budesonida ENE (2 mg/100 ml) vs. prednisolona ENE (25 mg/100 ml)	8 semanas Supresión adrenal	Prednisolona reduce los niveles de cortisol, pero no la budesonida
1994	Lofberg et al. (34)	100	CU distal activa	Budesonida ENE (2,3 mg/115 ml) vs. prednisolona ENE (31,25 mg/125 ml)	8 semanas E + H + Clin	Todos los tratamientos mejoraron E, H y Clin sin diferencias significativas entre ellos. Prednisolona reduce los niveles de cortisol, pero no la budesonida
1994	Tarpila et al. (35)	72	Proctitis	Budesonida ENE (2 mg/100 vs. acetato de hidrocortisona ES (125 mg/125 ml)	4 semanas E + H + Clin	Todos los tratamientos mejoraron E, H y Clin sin diferencias significativas entre ellos Prednisolona reduce los niveles de cortisol, pero no la budesonida
1995	Bayless et al.* (36)	184	CU distal activa	Budesonida ENE (2 mg) vs hidrocortisona ENE (100 mg) vs. placebo	6 semanas E + H + Clin	E: budesonida similar a hidrocortisona (ambos mejores que el placebo) H y Clin: no diferencias significativas entre budesonida, prednisolona y placebo. Prednisolona reduce los niveles de cortisol más que la budesonida de forma significativa
2003	Bar-Meir et al. (26)	251	Proctosigmoiditis	Budesonida ES (2 mg) vs. acetato de hidrocortisona ES (100 mg)	8 semanas E + H + Clin	Todos los tratamientos mejoraron E, H y Clin sin diferencias significativas entre ellos Prednisolona reduce los niveles de cortisol, pero no la budesonida
2004	Hammond et al. (27)	38	CU distal activa	Budesonida ES (2 mg/50 ml) vs. beta-metasona ENE (5 mg/100 ml)	4 semanas QOL + E + H + Clin	Similar eficacia y CdV con budesonida y betametasona. Betametasona reduce los niveles de cortisol, pero no la budesonida

N: número de pacientes; E: evaluación endoscópica; H: evaluación histológica; Clin: evaluación clínica; ENE: enema; ES: espuma; CdV: calidad de vida. *Sólo publicado como abstract.

casi todos los trabajos usan enemas, excepto en dos (26, 27), en que utilizan la espuma como vehículo para administrar el fármaco. En prácticamente todos estos estudios la budesonida demuestra una eficacia similar a los corticoides clásicos tópicos, con un mejor perfil de seguridad, ya que la budesonida no reduce el cortisol plasmático sérico, y los corticoides clásicos sí lo hacen. Es importante destacar que cuando se comparó la administración de budesonida en espuma con la betametasona en enema, utilizando parámetros de calidad de vida (27), no hubo diferencias significativas entre ellos, aunque la betametasona reducía los niveles plasmáticos de cortisol mientras que la budesonida no producía este efecto. Existen también

dos metanálisis que evalúan la eficacia de la budesonida rectal frente a los GCS clásicos tópicos para el tratamiento de la colitis ulcerosa distal (28,29) que concluyen que no existen diferencias en eficacia entre la budesonida y los corticoides tópicos clásicos, pero que la budesonida inducía una menor supresión del cortisol plasmático.

Budesonida tópica comparada con aminosalicilatos tópicos

En los tres estudios sobre budesonida que se muestran en la tabla IV, la budesonida se compara con los 5-ASA

Tabla IV. Estudios que comparan la budesonida tópica con los aminosalicilatos tópicos

Año de publicación	Autor referencia	n	Características de la colitis ulcerosa	Fármacos (dosis)	Tiempo Parámetros evaluados	Resultados/conclusiones Reducción del cortisol
1991	Lamers et al. (39)	62	Proctosigmoiditis y proctitis	Budesonida ENE (2 mg/100 ml) vs. 5-ASA ENE (4 g/60 ml)	4 semanas E + H + Clin	Eficacia similar en E + H; en Clin, un parámetro (heces formadas con sangre) era más favorable con 5-ASA, resto igual. No se observaron efectos secundarios significativos con ninguno de los dos fármacos
1995	Leman et al. (37)	97	CU distal activa y proctosigmoiditis	Budesonida ENE (2 mg/100 ml) vs. 5-ASA ENE (mesalazina 1 g/100 ml)	4 semanas E + H + Clin	Eficacia similar en E + H + Clin. No efectos adversos en ambos grupos
2000	Rufle et al. (38)	33	CU distal activa, proctosigmoiditis y proctitis	Budesonida ES (1 mg/50 ml) (bid) vs. mesalazina ENE (4 g/60 ml o.d.)	6 semanas E + H + Clin	Eficacia similar en E + H + Clin. Ninguno de los tratamientos alteraba los niveles de cortisol

N: número de pacientes; E: evaluación endoscópica; H: evaluación histológica; Clin: evaluación clínica; ENE: enema; ES: espuma. *Sólo publicado como abstract.

tópicos (37-39) y muestra resultados similares en términos de eficacia, con un excelente perfil de seguridad respecto de los 5-ASA.

Budesonida tópica comparada con metronidazol oral

Sólo hay un estudio publicado en el que se compara la budesonida tópica con el metronidazol oral para el tratamiento de la reservoritis activa (40). En ese estudio se vio que la budesonida es tan eficaz como el metronidazol pero con un mejor perfil de efectos adversos. Aunque hacen falta más trabajos en este campo, la budesonida se podría valorar como un tratamiento alternativo a los ya aceptados y usados habitualmente en la práctica clínica habitual para el tratamiento de la reservoritis.

Budesonida oral

En comparación con el número de estudios sobre budesonida para el tratamiento de la EC, sólo se han publicado 3 estudios clínicos en los que se evalúa la eficacia de este fármaco para los pacientes con CU (Tabla V). En el primero de ellos (3), la budesonida oral (10 mg/día) muestra una eficacia similar a la prednisolona (40 mg/día) para el tratamiento de la CU extensa e izquierda, teniendo como ventaja la budesonida frente a la prednisolona que la primera no modifica los niveles plasmáticos de cortisol. El segundo estudio (41) utiliza la budesonida oral para el tratamiento de pacientes con CU corticodependiente con un amplio espectro de extensión de la enfermedad (desde proctitis a pancolitis), para conseguir la retirada de los esteroides y la resolución clínica de la en-

Tabla V. Estudios con budesonida oral

Tipo de estudio	Año de publicación	Autor	n	Características de la colitis ulcerosa	Fármacos (dosis)	Tiempo Parámetros evaluados	Resultados/conclusiones Reducción del cortisol
Budesonida oral comparada con prednisolona	1996	Lofberg et al. (3)	72	Colitis ulcerosa activa distal e izquierda	Budesonida (10 mg) vs. prednisolona (40 mg)	9 semanas E y niveles plasmáticos de cortisol	Mismos resultados en E. Prednisolona reduce los niveles de cortisol, pero no la budesonida
Budesonida oral aislada	1997	Keller et al. (41)	14	CU corticodependiente (7 pancolitis, 3 colitis extensas, 3 colitis izquierdas y 1 proctitis)	Budesonida 3 mg t.d.s.	6 meses Clin. y reducción de los corticoides sistémicos	11 de 14 mejoría clínica y suspendieron el tratamiento con corticoides sistémicos
Budesonida oral aislada	2004	Kolkman et al. (42)	15	CU distal activa	Budesonida 9 mg o.d. vs. budesonida 3 mg t.i.d	8 semanas Farmacodinámica, farmacodinámica, seguridad y eficacia	Mejores resultados en grupo de 9 mg/o.d. La budesonida alcanza el colon distal y el recto

N: número de pacientes; E: evaluación endoscópica; H: evaluación histológica; Clin: evaluación clínica; ENE: enema; ES: espuma.

fermedad. En 11 de los 14 pacientes valorados se consiguió la mejoría clínica y se pudo suspender el tratamiento con los corticoides clásicos habituales. En el último de estos 3 estudios (42) llevado a cabo en pacientes con CU distal activa, la budesonida oral (Budenofalk®), demostró resultados clínicos alentadores con respecto a su eficacia en este tipo de pacientes, a pesar de que el estudio se diseñó para la valoración farmacocinética y farmacodinámica del fármaco. Se detectaron niveles de budesonida significativos en el colon distal y en el recto, sugiriéndose que este tipo de formulación oral de budesonida se podría utilizar para el tratamiento de la enfermedad distal.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

Los estudios revisados demuestran de forma clara que la budesonida tópica es una buena alternativa a los 5-ASA tópicos para el tratamiento de la CU distal activa. Casi todos los estudios concluyen que la budesonida es tan efectiva como los 5-ASA tópicos, con un buen perfil de seguridad. La budesonida no reduce los niveles de cortisol plasmáticos, lo cual la diferencia de los GCS clásicos, por lo tanto, la budesonida debería ser el glucocorticoide de elección para el tratamiento de la CU distal activa. Las pruebas que apoyan la utilidad de la budesonida oral para el tratamiento de la CU no son tan firmes

como las que amparan su uso tópico rectal, ya que existen muy pocos estudios al respecto. Entre los estudios existentes destaca uno en el que el Budenofalk®, que se disuelve a pH > 6, llega en cantidades significativas a colon distal y recto de los pacientes con CU (42), con lo que sería útil para el tratamiento de los pacientes con CU. Debido a que el Entocort® CD puede alcanzar el colon transverso y descendente (43), al menos en los controles y en los pacientes con EC, parece razonable plantear la realización de un ensayo clínico comparativo, tal como algunos autores han sugerido (4) entre estas dos formulaciones de budesonida oral. Nuevos avances en el campo de los GCS, tales como los nitrosogluocorticoideos y los agonistas selectivos del receptor glucocorticoideo podrían mejorar el balance riesgo-beneficio (44).

AGRADECIMIENTO

El Dr. I. Marín-Jiménez ha realizado estudios sobre enfermedad inflamatoria intestinal en el Laboratorio de Inmunogenética del Centro Médico de la Vrije Universiteit en Amsterdam durante seis meses gracias a una beca de la "Fundación para la Investigación en Gastroenterología y Hepatología", del Servicio de Medicina del Aparato Digestivo del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.