

POINT OF VIEW

Budesonide for ulcerative colitis

I. Marín-Jiménez and A. S. Peña¹

Department of Gastroenterology. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, Spain

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

ABSTRACT

In this review, we examined studies published on oral and topical formulations of budesonide (Entocort® and Budenofalk®, in Spain: Entocord® and Intestifalk®) for the treatment of ulcerative colitis. This glucocorticosteroid has a potent local action and an important first-pass liver metabolism. It has proven successful over the last years as a controlled-release formulation. It obtained results similar to prednisolone, without the latter's significant suppression of plasma cortisol. Many publications exist on the effects of oral budesonide for the treatment of Crohn's disease (CD). These have led to the registration of this drug for the treatment of CD. Studies on oral formulations of budesonide for the treatment of ulcerative colitis (UC) are scarce. After reviewing published evidence, we suggest the conduction of controlled trials for the treatment of UC to obtain evidence-based efficacy and safety results in order to benefit patients with this form of inflammatory bowel disease (IBD).

Key words: Budesonide. Ulcerative colitis. Inflammatory bowel disease. Treatment.

Marín-Jiménez I, Peña AS. Budesonide for ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 362-373.

INTRODUCTION

The notorious frequent adverse effects associated with the use of classical glucocorticosteroids (GCSs) prompted the development of a new group of drugs with equiva-

lent efficacy and a safer profile. The pharmacological development of novel GCSs has been more difficult in UC than in other diseases because of variations in colonic pH, transit time, and the effects of bacterial metabolism. Friend (1) has evaluated prednisolone metasulfobenzoate, fluticasone propionate, tixocortol pivalate, beclomethasone dipropionate, and budesonide. Budesonide, with its high topical activity and high rate of first-pass metabolism in oral controlled-release formulations, can reach different bowel compartments. This has led to the qualification of "a model of targeted therapy" (2). Two commercially available enteric-coated pH-dependent release oral formulations have been marketed, Entocord® EC and Budenofalk® (in Spain Entocord® and Intestifalk®). The latter will be available in Spain in 2006. Budesonide gives an overall treatment result approaching that of prednisolone but without the suppression of plasma cortisol levels (3). Many studies have been published on the effects of oral budesonide in Crohn's disease (CD) (4-6), but there is little evidence on the efficacy of oral budesonide in UC. The importance of fewer side effects in the case of GCSs will undoubtedly help improve patient compliance regarding treatment (7). In a recent study of the incidence of UC in northern Spain, disease extension was limited to proctitis in 11% of patients, left-side colitis in 53%, and extensive colitis in 36% of patients (8). This suggests that both topical and oral therapy with GCSs need optimization.

The efficacy and fewer side effects of enema/foam preparations of budesonide for the treatment of distal disease in UC are encouraging. An excellent review of budesonide published in 1999 by Gomollón et al. has analyzed the value of this drug in the treatment of CD and UC (9). Since then, new papers with novel data exist, although some uncertainties remain. In this revision, we wish to reassess data published in abstracts from different national and international congresses, as well as the bibliography provided by pharmaceutical companies. We

Recibido: 04-11-05.
Aceptado: 08-11-05.

Correspondencia: A. S. Peña. Department of Gastroenterology. Laboratory of Immunogenetics. Department of Pathology. VU University Medical Center. P.O. Box 7057. 1007 MB Amsterdam. The Netherlands. Fax: +31 20 444 8418. Fax direct: +31 20 444 4737. e-mail: as.pena@vumc.nl

used Medline's systematic search tools for the use of topical GCSs in CD and UC, and we screened for studies published on the presently available enteric-coated pH-dependent release oral formulations, as well as on the topical preparations for distal IBD.

We divided information into the following sections:

1. Budesonide Pharmacology.
2. Studies of Budesonide for Ulcerative Colitis:
 - Topical budesonide: pharmacokinetic studies.*
 - Topical budesonide compared with placebo.*
 - Topical budesonide compared with topical corticosteroids.*
 - Topical budesonide compared with topical aminosalicylates.*
 - Topical budesonide compared with oral metronidazole.*
 - Oral budesonide.*
3. Future perspectives.

BUDESONIDE PHARMACOLOGY

In contrast to other steroids such as hydrocortisone, prednisolone and dexamethasone (10), budesonide is a non-halogenated synthetic corticosteroid with the highest affinity for the glucocorticoid receptor. Budesonide is a 1:1 mixture of two epimers (22R and 22S). Both epimers are rapidly eliminated with a terminal half-life of 2.7 ± 0.6 hours (11). Budesonide is extensively metabolized by hydroxylation, while the cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4, expressed in high amounts in hepatocytes and epithelial cells of the intestinal wall, is the main responsible isoenzyme for its rapid elimination (12).

Budesonide circulates in the plasma mainly bound to proteins (88%). With a dosage range of 3-15 mg/day, it shows a linear pharmacokinetic behavior (13,14). Due to the high clearance of budesonide, which approaches the clearance of liver blood flow, a low oral bioavailability has to be expected. After oral administration and absorption, budesonide undergoes a 90% first-pass hepatic metabolism (15). It is transformed into 6-beta-hydroxybudesonide and 16 alpha-hydroxyprednisolone; both of these contain less than 1% of the parent compound. This explains the mere 10% of oral bio-availability and the low systemic action of budesonide. When administered as an enema to humans, budesonide reaches the splenic flexure (16). Its bioavailability then averages 15% in patients with UC. Some animal experiments (17) have revealed that budesonide has a longer retention in the colonic mucosa *versus* systemic corticosteroids; 20 minutes and 4 hours after perfusion of the rat colon, higher concentrations of budesonide were detected when compared to prednisolone.

There are three different forms of oral controlled-release preparations of budesonide (18): controlled ileal-release capsules, a pH-modified release formulation, and a budesonide prodrug (budesonide-beta-D-glucuronide).

The latter preparation is not available yet (18). The controlled ileal-release formulation (Entocort® EC) is composed of a hard gelatin capsule with acid-resistant pellets covered with Eudragit L 100-55; it has a delayed release at pH > 5.5. The pH-modified release formulation (Budenofalk®) is also composed of a gelatin capsule and acid-resistant pellets; however the pellets are covered with Eudragit L, S, LS, and RS, and have a delayed release at pH > 6.4. Budesonide-beta-D-glucuronide is an oral prodrug targeted to deliver budesonide specifically to the colon, since this prodrug is not absorbed in the small intestine. Budesonide-beta-D-glucuronide is hydrolyzed by colonic bacterial and mucosal beta-glucuronidase in order to release free budesonide into the colon (19). Hydrolysis rates of budesonide-beta-D-glucuronide in human fecal samples from patients with UC and normal volunteers are similar (20), but it is not clear whether a pH reduction in the colon of IBD patients may inhibit the bacterial hydrolysis of this prodrug.

STUDIES OF BUDESONIDE IN ULCERATIVE COLITIS

Topical budesonide: pharmacokinetic studies

In table I we summarized a compilation of four studies in which different pharmacokinetic aspects of budesonide in UC patients were evaluated (16,21-23). The first study (21) showed that budesonide does not accumulate in the human body after 4 weeks of treatment; also, mean plasma cortisol values did not change during this period of time. The second study (16) showed that a low viscosity formulation of budesonide had an improved capacity to reach the more proximal parts of the colon, reaching the splenic flexure in 15 minutes. In the third study (22), a dose of 2 mg/day showed the same efficacy as the 4 mg/day dosage, but with less plasma cortisol suppression. This third study also demonstrated that budesonide enemas given twice weekly appear to be sufficient to maintain remission and prevent relapses in patients with quiescent disease during some months after suppressing active disease. The fourth, recently published study (23) showed that budesonide foam (20 ml) reaches the sigmoid colon after rectal application. Noteworthy is the fact that patients preferred this foam to enemas.

Topical budesonide compared with placebo

In the first of the two studies (24), shown in table II, budesonide is significantly more effective than placebo to achieve endoscopic, histological and clinical improvement in UC patients without causing a decrease in plasma cortisol levels. The second study (25), apart from comparing budesonide with placebo also evaluated three different enema dosages -0.5, 2 and 8 mg. This study proved that

Table I. Pharmacokinetic studies of topical budesonide

Year of publication	Author reference	n	Ulcerative colitis characteristics	Medication (dose)	Time Evaluation parameters	Results/conclusions Cortisol depression
1993	Danielsson et al. (21)	28	Distal active UC and proctitis	Budesonide ENE (2 mg)	4 weeks Pharmacokinetic assessment; E + H	Improvement of E + H Budesonide does not accumulate Mean plasma cortisol values did not change during treatment
1994	Nyman-Pantelidis et al. (16)	5	Distal active UC and proctitis	Budesonide ENE (two different formulations: low and high viscosity)	– Area of spread of enema	Low viscosity ENE gets to splenic flexure in 15 minutes; high viscosity ENE get less far and spending much more time
2002	Lindgren et al. (22)	149	Distal active UC	Budesonide ENE -acute phase: 2 mg (q.d. or t.i.d) until 8 weeks/remission -Maintenance: 2 mg/twice weekly until 24 week or relapse	Acute phase: 8 weeks Maintenance: 24 weeks	Remission rates at week 4 and 8 the same in 2 and 4 mg groups 4 mg group much adrenal alteration Budesonide for maintenance at this intervals is not effective to prevent relapse
2005	Brunner et al. (23)	12	Proctosigmoiditis and left sided colitis	Budesonide FO (2 mg/20 mL)	– Area of spread of the drug	Foam gets to sigma in all patients Drug is detected 4 hours after instillation

VN: number of patients; E: endoscopic evaluation; H: histologic evaluation; Clin: clinical evaluation. ENE: enema. FO: foam.

Table II. Studies comparing topical budesonide with placebo

Year of publication	Author reference	n	Ulcerative colitis characteristics	Medication (dose)	Time Evaluation parameters	Results/conclusions Cortisol depression
1992	Danielsson et al. (24)	41	Distal active UC and proctitis	Budesonide ENE (2 mg/100 ml) vs. placebo ENE	4 weeks E + H + Clin	Budesonide more effective than placebo. Budesonide not decrease cortisol plasma levels
1998	Hanauer et al. (25)	233	Distal active UC and proctitis	Budesonide ENE (0.5, 2, 8 mg/100 ml) vs. placebo ENE	6 weeks E + H + Clin	Budesonide (dose: 2 and 8 mg) better than placebo in E, H and Clin. 90% patients on budesonide maintain normal plasma cortisol levels

N: number of patients; E: endoscopic evaluation; H: histologic evaluation; Clin: clinical evaluation. ENE: enema. FO: foam.

budesonide is significantly superior to placebo in UC patients with distal active UC and proctitis. The 2-mg dose enema was recommended, as this proved to be the minimum dose to show a significant effect when compared to placebo. At week 6, a remission rate of only 19% was reported. This low rate of remission is the result of strict criteria to define “remission” in this study.

Topical budesonide compared with topical corticosteroids

Table III shows the results of budesonide for UC patients compared with the results obtained with classic corticosteroids. In two (26,27) of the nine studies summarized in this table, foam was used as a vehicle for the drug. In almost all nine studies, budesonide showed a similar efficacy as compared to classic topical steroids, although with a

better safety profile. Budesonide did not decrease plasma cortisol levels. When budesonide foam was compared with betamethasone enema (27), no significant differences in terms of quality of life were observed; however, betamethasone reduced plasma cortisol levels. Two meta-analysis which evaluated the efficacy of rectal budesonide versus classic corticosteroids for the treatment of distal ulcerative colitis (28,29) concluded that no significant differences exist in efficacy between budesonide and classic topical corticosteroids, and that budesonide induces less endogenous cortisol suppression.

Topical budesonide compared with topical aminosalicylates

In the three studies shown in table IV, budesonide enema and foam were compared with topical 5-ASA

Table III. Studies comparing topical budesonide with topical corticosteroids

Year of publication	Author reference	n	Ulcerative colitis characteristics	Medication (dose)	Time Evaluation parameters	Results/conclusions Cortisol depression
1987	Danielsson et al. (30)	64	Distal active UC	Budesonide ENE (2 mg/100 ml) vs. prednisolone ENE (31.25 mg/100 ml)	4 weeks E + H + Clin	Budesonide > prednisolone in E, H and Clin evaluations Prednisolone reduces cortisol, but not budesonide
1991	Danish Budesonide Study Group (31)	146	Distal active UC	Budesonide ENE (1,2 or 4 mg/100 ml) vs. prednisolone ENE (25 mg/100 ml)	2 weeks E + H + Clin	All treatments improved E + Clin (less the 1 mg budesonide group). Prednisolone reduces cortisol, but not budesonide
1994	Bianchi Porro et al. (32)	88	Distal active UC	Budesonide ENE (2 mg/100 ml) vs. methylprednisolone ENE (20 mg/100 ml)	4 weeks E + H + Clin	All treatments improved E, H, and Clin, without significant differences between them. Prednisolone reduces cortisol, but not budesonide
1994	Ostergaard et al. (33)	26	Distal active UC	Budesonide ENE (2 mg/100 ml) vs. prednisolone ENE (25 mg/100 ml)	8 weeks Adrenal gland suppression	Prednisolone reduces cortisol, but not budesonide
1994	Lofberg et al. (34)	100	Distal active UC	Budesonide ENE (2,3 mg/115 ml) vs. prednisolone ENE (31.25 mg/125 ml)	8 weeks E + H + Clin	All treatments improved E, H, and Clin, without significant differences between them. Prednisolone reduces cortisol, but not budesonide
1994	Tarpila et al. (35)	72	Proctitis	Budesonide ENE (2 mg/100 ml) vs. hydrocortisone acetate FO (125 mg/125 ml)	4 weeks E + H + Clin	All treatments improved E, H, and Clin, without significant differences between them. Prednisolone reduces cortisol, but not budesonide
1995	Bayless et al.* (36)	184	Distal active UC	Budesonide ENE (2 mg) vs. hydrocortisone ENE (100 mg) vs. placebo	6 weeks E + H + Clin	E: budesonide similar to hydrocortisone (both better than placebo) H and Clin: non significant differences between , budesonide prednisolone and placebo. Prednisolone reduces cortisol significantly more than budesonide
2003	Bar-Meir et al. (26)	251	Proctosigmoiditis	Budesonide FO (2 mg) vs. hydrocortisone acetate FO (100 mg)	8 weeks E + H + Clin	All treatments improved E, H, and Clin, without significant differences between them. Prednisolone reduces cortisol, but not budesonide
2004	Hammond et al. (27)	38	Distal active UC	Budesonide FO (2 mg/50 ml) vs. beta-methasone ENE (5 mg/100 ml)	4 weeks QOL + E + H + Clin	Similar efficacy and QOL with budesonide and bethametasone. Bethametasone reduces cortisol, but not budesonide

N: number of patients; E: endoscopic evaluation; H: histologic evaluation; Clin: clinical evaluation. ENE: enemas. FO: foam. QOL: quality of life. * Just published in abstract form.

(37-39). These studies demonstrated similar results in terms of efficacy with an excellent safety profile.

Topical budesonide compared with oral metronidazole

Only one study for the treatment of active pouchitis (40) reported the use of topical budesonide (Entocort® enema) compared with oral metronidazole. Budesonide was as efficacious as metronidazole, and showed a better ad-

verse effects profile. Although more clinical trials are needed on this subgroup of patients, budesonide could be a good alternative to the existing therapies.

Oral budesonide

Only three clinical studies have been published using oral budesonide in patients suffering from UC (Table V). In the first study (3), oral budesonide (Entocort®, 10 mg/day) showed a similar efficacy when compared to

Table IV. Studies comparing topical budesonide with topical aminosalicylates

Year of publication	Author reference	n	Ulcerative colitis characteristics	Medication (dose)	Time Evaluation parameters	Results/conclusions Cortisol depression
1991	Lamers et al.* (39)	62	Proctosigmoiditis and proctitis	Budesonide ENE (2 mg/100 ml) vs. 5-ASA ENE (4 g/60 ml)	4 weeks E + H + Clin	Similar efficacy in E + H + Clin No adverse effects in both groups
1995	Leman et al. (37)	97	Distal active UC and proctosigmoiditis	Budesonide ENE (2 mg/100 ml) vs. 5-ASA ENE (mesalazine 1 g/100 ml)	4 weeks E + H + Clin	Similar efficacy in E + H + Clin No adverse effects in both groups
2000	Rufle et al. (38)	33	Distal active UC proctosigmoiditis and proctitis	Budesonide FO (1 mg/50 ml) (bid) vs. mesalazine ENE (4 g/60 ml o.d.)	6 weeks E + H + Clin	Similar efficacy in E + H + Clin No influence of both treatments in cortisol plasma levels

N: number of patients; E: endoscopic evaluation; H: histologic evaluation; Clin: clinical evaluation. ENE: enemas. FO: foam. *Just published in abstract form.

Table V. Studies with oral budesonide

Treatment compared	Year of publication	Author	n	Ulcerative colitis characteristics	Medication (dose)	Time Evaluation parameters	Results /conclusions Cortisol depression
Oral budesonide compared to prednisolone	1996	Lofberg et al. (3)	72	Active extensive and left sided UC	Budesonide (10 mg) vs. prednisolone (40 mg)	9 weeks E and plasma cortisol levels	Same E results Prednisolone suppresses cortisol, but not budesonide
Oral budesonide alone	1997	Keller et al. (41)	14	Steroid dependent UC (7 pancolitis, 3 extensive colitis, 3 left sided colitis and 1 proctitis)	Budesonide 3 mg t.d.s.	6 months Clin. and reduction of systemic steroid dose	11 out of 14 Clin. improvement and ended systemic steroid treatment
Oral budesonide alone	2004	Kolkman et al. (42)	15	Distal active UC	Budesonide 9 mg o.d. vs. budesonide 3 mg t.i.d	8 weeks Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy	Better results in 9 mg o.d group. Budesonide reaches the distal part of colon and the rectum

N: number of patients; E: endoscopic evaluation; H: histologic evaluation; Clin: clinical evaluation. ENE: enemas. FO: foam.

prednisolone (40 mg/day) in active extensive and left-sided UC. Budesonide did not modify plasma cortisol levels. The second study (41) reported the use of oral budesonide (Budenofalk®) for steroid-dependent UC patients with disease extension from pancolitis to proctitis. Eleven out of fourteen patients achieved clinical improvement. Budesonide allowed ending the steroid treatment. The third study, in patients with distal active UC, oral budesonide (Budenofalk®) showed encouraging clinical results (42). This study, particularly designed to study the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Budenofalk®, found significant levels of budesonide in the distal colon and rectum. This suggests that this formulation could be of value in the treatment of distal disease.

FUTURE PERSPECTIVES

The data reviewed have shown that topical budesonide is a good alternative for topical 5-ASA, the pre-

sent therapy of choice, in the treatment of distal active UC. Budesonide is as effective as topical 5-ASA, with also a good safety profile. Budesonide does not decrease plasma cortisol levels, which differentiates it from classic GCSs. This would suggest that budesonide could be the GCS of choice in the treatment of distal active UC. However, no evidence for the efficacy of oral budesonide in UC is yet available. Budenofalk®, which dissolves at pH > 6.4 and delivers budesonide in acceptable quantities to the distal colon and rectum in UC patients, may be useful for the treatment of UC patients (42). Since Entocort® can reach the transverse and descending colon (43) a comparative trial, as some authors have already suggested (6), between the two oral formulations of budesonide would be of interest. Further studies on this topic are necessary. Advances in the field of GCSs such as nitrosoglycocorticoids and selective glycocorticosteroid-receptor agonists may further improve the benefit-risk ratio (44).

ACKNOWLEDGEMENT

Dr. Marín-Jiménez has spent six months studying inflammatory bowel disease in the Laboratory of Immunogenetics, VU University Medical Center in Amsterdam (the Netherlands), thanks to a fellowship from “Fundación para la Investigación en Gastroenterología y Hepatología”, Department of Gastroenterology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

REFERENCES

- Friend DR. Review article: issues in oral administration of locally acting glucocorticosteroids for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 591-603.
- Hamedani R, Feldman RD, Feagan BG. Review article: Drug development in inflammatory bowel disease: budesonide - a model of targeted therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 Suppl 3: 98-107; discussion 107-8.
- Lofberg R, Danielsson A, Suhr O, Nilsson A, Schioler R, Nyberg A, et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1713-8.
- 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: 370-4.
- 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: 836-41.
- Fedorak RN, Bistriz L. Targeted delivery, safety, and efficacy of oral enteric-coated formulations of budesonide. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 303-16.
- Lopez San Roman A, Bermejo F, Carrera E, Perez-Abad M, Boixeda D. Adherence to treatment in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 249-57.
- Rodrigo L, Riestra S, Nino P, Cadahia V, Tojo R, Fuentes D, et al. A population-based study on the incidence of inflammatory bowel disease in Oviedo (Northern Spain). *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 296-305.
- Gomollon F, Hinojosa J, Nos P. Budesonide and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 525-32.
- Klotz U, Schwab M. Topical delivery of therapeutic agents in the treatment of inflammatory bowel disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 267-79.
- Ryrfeldt A, Edsbacker S, Pauwels R. Kinetics of the epimeric glucocorticoid budesonide. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 525-30.
- Jonsson G, Astrom A, Andersson P. Budesonide is metabolized by cytochrome P450 3A (CYP3A) enzymes in human liver. *Drug Metab Dispos* 1995; 23: 137-42.
- Spencer CM, McTavish D. Budesonide. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammatory bowel disease. *Drugs* 1995; 50: 854-72.
- McKeage K, Goa KL. Budesonide (Entocort EC Capsules): a review of its therapeutic use in the management of active Crohn's disease in adults. *Drugs* 2002; 62: 2263-82.
- Edsbacker S, Andersson P, Lindberg C, Paulson J, Ryrfeldt A, Thalen A. Liver metabolism of budesonide in rat, mouse, and man. Comparative aspects. *Drug Metab Dispos* 1987; 15: 403-11.
- 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: 617-22.
- Miller-Larsson A, Gustafsson B, Persson CG, Brattsand R. Gut mucosal uptake and retention characteristics contribute to the high intestinal selectivity of budesonide compared with prednisolone in the rat. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 2019-25.
- Nugent SG, Kumar D, Rampton DS, Evans DF. Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: possible determinants and implications for therapy with aminosalicylates and other drugs. *Gut* 2001; 48: 571-7.
- Cui N, Friend DR, Fedorak RN. A budesonide prodrug accelerates treatment of colitis in rats. *Gut* 1994; 35: 1439-46.
- Nolen H, 3rd, Fedorak RN, Friend DR. Budesonide-beta-D-glucuronide: a potential prodrug for treatment of ulcerative colitis. *J Pharm Sci* 1995; 84: 677-81.
- 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: 401-7.
- Lindgren S, Lofberg R, Bergholm L, Hellblom M, Carling L, Ung KA, et al. Effect of budesonide enema on remission and relapse rate in distal ulcerative colitis and proctitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 705-10.
- Brunner M, Vogelsang H, Greinwald R, Kletter K, Kvaternik H, Schrolnberger C, et al. Colonic spread and serum pharmacokinetics of budesonide foam in patients with mildly to moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 463-70.
- Danielsson A, Lofberg R, Persson T, Salde L, Schioler R, Suhr O, et al. A steroid enema, budesonide, lacking systemic effects for the treatment of distal ulcerative colitis or proctitis. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 9-12.
- 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: 525-32.
- Bar-Meir S, Fidler HH, Faszczuk M, Bianchi Porro G, Stumliolo GC, Mickisch O, et al. Budesonide foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 929-36.
- Hammond A, Andus T, Gierend M, Ecker KW, Scholmerich J, Herfarth H. Controlled, open, randomized multicenter trial comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide foam and betamethasone enemas in patients with active distal ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1345-9.
- Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; 40: 775-81.
- Nos P, Hinojosa J, Gomollon F, Ponce J. Budesonide in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 47-53.
- Danielsson A, Hellers G, Lyrenas E, Lofberg 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: 987-92.
- Group DBS. Budesonide enema in distal ulcerative colitis. A randomized dose-response trial with prednisolone enema as positive control. The Danish Budesonide Study Group. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1225-30.
- Bianchi Porro G, Prantera C, Campieri M, Petrillo M, Campanini M, Gionchetti P, et al. Comparative trial of methylprednisolone and budesonide enemas in active distal ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 125-30.
- Ostergaard-Thomsen O, Andersen T, Langholz E, Lofberg R, Malchow-Moller A, Matzen P, et al. Lack of adrenal gland suppression with budesonide enema in active distal ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 507-11.
- Lofberg 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: 623-9.
- Tarpila S, Turunen U, Seppala K, Aukee S, Pikkarainen P, Elomaa I, et al. Budesonide enema in active haemorrhagic proctitis — a controlled trial against hydrocortisone foam enema. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 591-5.
- Bayless T, Sninsky C, Group ftUBES. Budesonide enema is an effective alternative to hydrocortisone enema in active distal ulcerative colitis. In: *Gastroenterology*; 1995; 1995. p. A778.
- Lemann M, Galian A, Rutgeerts P, Van Heuverzwijn 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: 557-62.

38. Ruffe W, Fruhmorgen P, Huber W, Kimmig JM. Budesonide foam as a new therapeutic principle in distal ulcerative colitis in comparison with mesalazine enema. An open, controlled, randomized and prospective multicenter pilot study. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 287-93.
39. Lamers C, Meijer J, Engels L, Bos L, van Hogezaand R, Driessen W, et al. Comparative study of the topically acting glucocorticosteroid budesonide and 5-aminosalicylic acid enema therapy of proctitis and proctosigmoiditis. *Gastroenterology* 1991; 100: A223.
40. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, Gil A, Camartino G, Huernos S, et al. Budesonide enema in pouchitis—a double-blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 27-34.
41. 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: 1047-52.
42. Kolkman JJ, Mollmann HW, Mollmann AC, Pena AS, Greinwald R, Tauschel HD, et al. Evaluation of oral budesonide in the treatment of active distal ulcerative colitis. *Drugs Today (Barc)* 2004; 40: 589-601.
43. Edsbacker S, Bengtsson B, Larsson P, Lundin P, Nilsson A, Ulmius J, et al. A pharmacoscintigraphic evaluation of oral budesonide given as controlled-release (Entocort) capsules. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 525-36.
44. Buttgerit F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet* 2005; 365: 801-3.

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

¹*Departments 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 glucocorticosteroide 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 tópicos 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 nitrosoglucocorticoideos 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.