



REVISIÓN

Corticoides en la enfermedad inflamatoria intestinal: ¿siguen siendo una opción terapéutica?



Rodrigo Quera^a, Paulina Núñez^{a,b}, Beatriz Sicilia^c, Lilian Flores^{a,1}
y Fernando Gomollón^{d,*}

^a Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Centro de Enfermedades Digestivas, Universidad de los Andes, Santiago, Chile

^b Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios, Facultad Medicina Occidente, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^c Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

^d Facultad de Medicina, Hospital Clínico Universitario, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, CIBEREHD, Zaragoza, España

Recibido el 9 de julio de 2022; aceptado el 30 de octubre de 2022

Disponible en Internet el 11 de noviembre de 2022

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;
Corticoides;
Corticoesteroides;
Budesonida;
Atención de salud;
Tratamiento

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;
Corticosteroids;
Steroids;
Budesonide;

Resumen A pesar del desarrollo y de la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas, como son la terapia biológica y las moléculas pequeñas, los corticoides aún cumplen un papel importante en la inducción de la remisión de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Variables como la indicación en el momento apropiado, la dosis correcta, la duración en intervalos adecuados, la seguridad de estos fármacos y las alternativas farmacológicas disponibles deben ser siempre consideradas por el equipo tratante al momento de su indicación en pacientes con EII. Aunque el uso de corticoides es considerado un marcador de calidad de atención en pacientes con EII, en la actualidad el uso de estos fármacos en la práctica clínica de la EII dista mucho de ser el más correcto. Este artículo de revisión no pretende ser solamente una revisión clásica de las indicaciones de los corticoides, sino que explicamos aquí los escenarios en los que en nuestra opinión no serían una opción adecuada para nuestros pacientes, así como los errores más frecuentes que cometemos en nuestra práctica clínica diaria al utilizarlos.

© 2022 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Corticosteroids in inflammatory bowel disease: Are they still a therapeutic option?

Abstract Despite the development and incorporation of new therapeutic strategies, such as biologic therapy and small molecules, corticosteroids still play an important role in inducing inflammatory bowel diseases (IBD) remission. Variables like indicating the right doses at the right time, in adequate intervals, the security of these drugs and the pharmacological alternatives available must be considered by the providers when they are indicated to patients with

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgomollo@unizar.es (F. Gomollón).

¹ Enfermera.

IBD. Although the use of corticosteroids is considered as a marker of quality of care in patients with IBD, the use of these drugs in the clinical practice of IBD is far from being the correct one. This review article is not intended to be just a classic review of the indications for corticosteroids. Here we explain the scenarios in which, in our opinion, steroids would not be an appropriate option for our patients, as well as the most frequent mistakes we make in our daily practice when using them.

© 2022 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Prácticamente tras su introducción en la terapéutica, como tratamiento de la artritis reumatoide hace más de 70 años, los corticoides se transformaron en fármacos esenciales en el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) no fue una excepción, y tras numerosas observaciones clínicas y el primer ensayo aleatorizado y controlado llevado a cabo en Gastroenterología por Sidney Truelove, Lloyd Witts y un grupo de pioneros ingleses, se situaron como el tratamiento de elección de los brotes moderados a graves, primero de la colitis ulcerosa (CU) y luego de la enfermedad de Crohn (EC). Después de 6 semanas, el 41,3% de los pacientes con CU tratados con cortisona 25 mg cuatro veces al día estaban en remisión clínica, comparado con 15,8% en el grupo tratado con placebo ($p < 0,001$). Además, la evaluación con sigmoidoscopia también mostró una diferencia significativa en el logro de remisión o respuesta endoscópica ($p < 0,02$)¹. Por otra parte, el *National Cooperative Crohn's Disease Study* (NCCDS) mostró que, en 250 pacientes con EC activa, el uso de prednisona 0,5 a 0,75 mg/kg/día con disminución por esquema durante 17 semanas permitió una remisión clínica del 60% de los pacientes en comparación al 30% en el grupo tratado con placebo². Sin embargo, casi 70 años después de la publicación de estos ensayos, el uso de corticoides en la práctica clínica de la EII dista mucho de ser el más correcto. Un estudio que incluyó 2.385 pacientes reportó que el 14,8% cumplían la definición de exceso o corticodependencia, siendo el uso de corticoides evitable en el 50,7% de los casos (incidencia anual: 6,2%)³. Además, recientemente un estudio español retrospectivo, que incluyó 392 pacientes con EII que estaban en remisión en tratamiento inmunosupresor, mostró que el 23% recibieron al menos un curso de corticoides durante el período de seguimiento⁴; sin embargo, esta estrategia fue eficaz a largo plazo tan solo en un tercio de los pacientes. Variables como la indicación en el momento apropiado, la dosis correcta, la duración en intervalos adecuados y la seguridad de estos fármacos deben ser siempre consideradas por el equipo tratante al momento de su indicación en pacientes con EII⁵. Sin duda, una educación constante a los pacientes, a los médicos de familia y a los subespecialistas por parte de los integrantes del Programa de EII es fundamental para disminuir el uso excesivo y prolongado de corticoides⁶. Pensamos que revisar los conceptos básicos, con la evidencia actualmente disponible, puede llevarnos a evitar errores que son, todavía, demasiado comunes.

Para esta revisión, se realizó una búsqueda electrónica de la literatura utilizando la base de datos MEDLINE (PubMed), Google Scholar y ResearchGate. Solo se incluyeron artículos publicados en inglés y en español. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron: enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, corticoesteroides, corticoides, terapia y seguridad. Se incluyeron tanto estudios retrospectivos como prospectivos y con diseño transversal, además de revisiones sistemáticas.

Corticoides: conceptos generales y formulaciones

Los corticoides son agentes antiinflamatorios indicados para el tratamiento de los pacientes con CU y EC que presenten una actividad inflamatoria intestinal moderada a grave o un brote leve refractario a mesalazina en dosis adecuadas⁷⁻⁹. Estos fármacos son compuestos altamente lipofílicos, por lo que son ampliamente biodisponibles y son transportados a nivel sanguíneo por la globulina transportadora de corticoides y, en menor medida, por la albúmina. Los corticoides tienen la capacidad de difundir a través de las membranas celulares e interactuar con el receptor de glucocorticoides. Respecto de su modo de acción, se han sugerido diversos mecanismos, destacando la inhibición de proteínas proinflamatorias como el factor nuclear κB y el dominio de transactivación independiente del ligando AP-1; disminución de la expresión de citoquinas proinflamatorias como IL-1 α , IL-1 β e IL-8, y de mediadores como el factor de crecimiento transformante- $\beta 3$ e IL-10; inhibición de la proliferación de linfocitos T y B, y promover un perfil de macrófagos tolerantes¹⁰.

Las formulaciones de los corticoides en la EII incluyen fármacos intravenosos (hidrocortisona, metilprednisolona y dexametasona); orales con efecto sistémico (prednisona, prednisolona y deflazacort) y acción tópica (budesonida, budesonida multimatrix [MMX] y beclometasona dipropionato), y de administración rectal con efecto sistémico (hidrocortisona, prednisolona, triamcinolona, metilprednisolona y betametasona) y acción tópica (budesonida, beclometasona y prednisolona-metasulfobenzoato)⁹. Las equivalencias en las dosis de los corticoides sistémicos se aprecian en la [tabla 1](#). Antes de indicar cualquiera de estos fármacos en un brote de EC o CU, debemos considerar no solo la gravedad de la actividad inflamatoria sino también la extensión afectada, los antecedentes del

Tabla 1 Equivalencias en las dosis de los corticoides sistémicos utilizados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Fármaco	Dosis equivalente (mg)	Actividad mineral corticoide (retención de sodio)	Vida media biológica
<i>Acción corta</i>			
Hidrocortisona	20	1	8-12
Cortisona	25	0,8	8-12
Prednisona	5	0,8	12-36
Prednisolona	5	0,8	12-36
Metilprednisolona	4	0,5	12-36
Triamcinolona	4	0	12-36
Deflazacort	6-7,5	0	12-36
<i>Acción prolongada</i>			
Betametasona	0,6	0	36-72
Dexametasona	0,75	0	36-72

Fuente: Raine et al.⁸ y Sicilia et al.⁹.

paciente y las alternativas farmacológicas disponibles⁷⁻⁹. Es este enfrentamiento el que permitirá definir la mejor estrategia terapéutica con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes con EII.

Indicaciones actuales de uso de corticoides en la enfermedad inflamatoria Intestinal

Inducción de la remisión brote leve a moderado de colitis ulcerosa

Diferentes guías han señalado que, debido a la mayor efectividad y tolerancia por parte del paciente, la *mesalazina* debe ser la primera opción para inducir la remisión en brotes de CU leve a moderada, reservando los corticoides por vía oral o tópicos en caso de refractariedad a la mesalazina, alergia o intolerancia a la misma⁷⁻⁹ (tabla 2; fig. 1).

En la CU izquierda leve a moderada refractaria a dosis adecuadas de mesalazina (tópica y por vía oral), agregar *corticoides tópicos* podría ofrecer un beneficio al combinarlos. Sin embargo, la evidencia de añadir corticoide tópico a mesalazina tópica es escasa¹¹. En 60 pacientes con CU izquierda se observó que el uso combinado de enemas de beclometasona dipropionato (3 mg/100 ml) y enemas de mesalazina (2 g/100 ml) por 28 días fue más efectivo en alcanzar una mejoría endoscópica e histológica comparado con cada uno de estos fármacos como monoterapia (mejoría endoscópica 100% vs. 75% vs. 71%, $p=0,021$; mejoría histológica 0% vs. 50% vs. 48%, $p=0,009$ para terapia combinada, beclometasona dipropionato y mesalazina monoterapia, respectivamente)¹¹. Sin embargo, la mayor efectividad de la combinación corticoides/mesalazina tópica no ha sido confirmada en la proctitis ulcerosa¹². La budesonida tópica ha demostrado tener un perfil de seguridad adecuado para inducir la remisión en pacientes con proctitis ulcerosa o CU izquierda, considerando incluso los efectos clínicos sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal¹³. Dado la tolerancia a la espuma y la facilidad con la cual puede aplicarse, un mayor porcentaje de pacientes prefieren esta vía de administración¹⁴. El uso de enema de hidrocortisona puede ser una estrategia en pacientes con CU izquierda; sin embargo, deben considerarse los efectos adversos¹⁵.

Revisiones sistemáticas han sugerido el uso de *budesonida MMX* (budesonida de liberación prolongada)¹⁶ y *beclometasona dipropionato*¹⁷ en pacientes con CU leve a moderada que sean intolerantes a la mesalazina o presenten un brote de actividad inflamatoria refractaria a la mesalazina oral en dosis adecuadas (fig. 1). Un estudio aleatorizado controlado que incluyó 230 pacientes tratados con budesonida MMX y 238 con placebo mostró que un mayor porcentaje de pacientes tratados con este fármaco alcanzaron la combinación de remisión clínica y endoscópica a las 8 semanas al compararlo con placebo (13% vs. 7.5%, $p=0,049$)¹⁸. Un metaanálisis que incluyó 31 estudios con un total de 5.689 pacientes mostró que la budesonida MMX estaba asociada a una menor presencia de eventos adversos secundarios a corticoides que con el uso de corticoides sistémicos (OR: 0,25; IC 95%: 0,13-0,49)¹⁹. Este menor efecto sistémico podría evitar los efectos secundarios de los corticoides, reduciendo de manera sustancial el costo económico de la atención médica en pacientes con CU leve a moderada²⁰. El análisis por subgrupos en los estudios CORE I y CORE II mostró que, comparada con placebo, la eficacia de la budesonida MMX en obtener la remisión clínica y endoscópica fue significativamente mayor en la CU izquierda pero no en pacientes con actividad inflamatoria extensa^{21,22}. Estos resultados han sido confirmados en un metaanálisis Cochrane¹⁶. Es importante mencionar que otras formulaciones de budesonida no han mostrado ser efectivas en el tratamiento de la CU, tal vez por no conseguir una distribución adecuada en la superficie del colon izquierdo¹⁶. Por otra parte, una revisión sistemática que incluyó 5 estudios controlados y aleatorizados con 888 pacientes con CU leve a moderada comparó la efectividad de la beclometasona dipropionato 5 mg/día versus un grupo tratado con mesalazina (4 estudios) y prednisona (1 estudio)²¹. Los resultados mostraron que a las 4 semanas de tratamiento la beclometasona dipropionato fue más efectiva que la mesalazina en inducir la remisión clínica (OR: 1,55; IC 95%: 1,00-2,40; $p=0,05$). Además, la beclometasona no sería inferior a la prednisona sistémica en términos de la respuesta clínica y la curación endoscópica, manteniendo además un adecuado perfil de seguridad¹⁷. Estudios realizados hace aproximadamente cinco décadas también demostraron la superioridad de la *prednisona* sobre la sulfapiridina en brotes leve a moderados de CU^{23,24}, siendo una

Tabla 2 Indicaciones de uso de corticoides en la colitis ulcerosa

Tipo de fármaco	Área afectada	Indicación (gravedad)	Dosis sugerida
Enema-espuma hidrocortisona 10%	Recto-sigmoides	Proctitis-colitis izquierda	100 mg/15 ml durante 8 semanas
Budesonida espuma	Recto-sigmoides	Proctitis-colitis izquierda	2 mg/25 ml dos veces al día durante 6 semanas
Budesonida MMX	Colon	CU leve a moderada	9 mg día durante 8 semanas
Beclometasona dipropionato	Colon	CU leve a moderada	5 mg día durante 4 semanas
Prednisona	Colon	CU moderada-grave	1 mg/kg (40-60 mg día) con disminución progresiva: 8-12 semanas
Hidrocortisona	Colon	CU grave (hospitalizado)	100 mg i.v. cada 6 a 8 h, cambiar a prednisona 1 mg/kg (40-60 mg día) con disminución progresiva: 8-12 semanas, después de 2 días con < 4 deposiciones al día y sin sangre
Metilprednisolona	Colon	CU grave (hospitalizado)	40 a 60 mg i.v. día, cambiar a prednisona 1 mg/kg (40-60 mg día) con disminución progresiva: 8-12 semanas, después de 2 días con < 4 deposiciones al día y sin sangre

CU: colitis ulcerosa.

Fuente: Sicilia et al.⁹ y Bar-Meir et al.¹⁵.

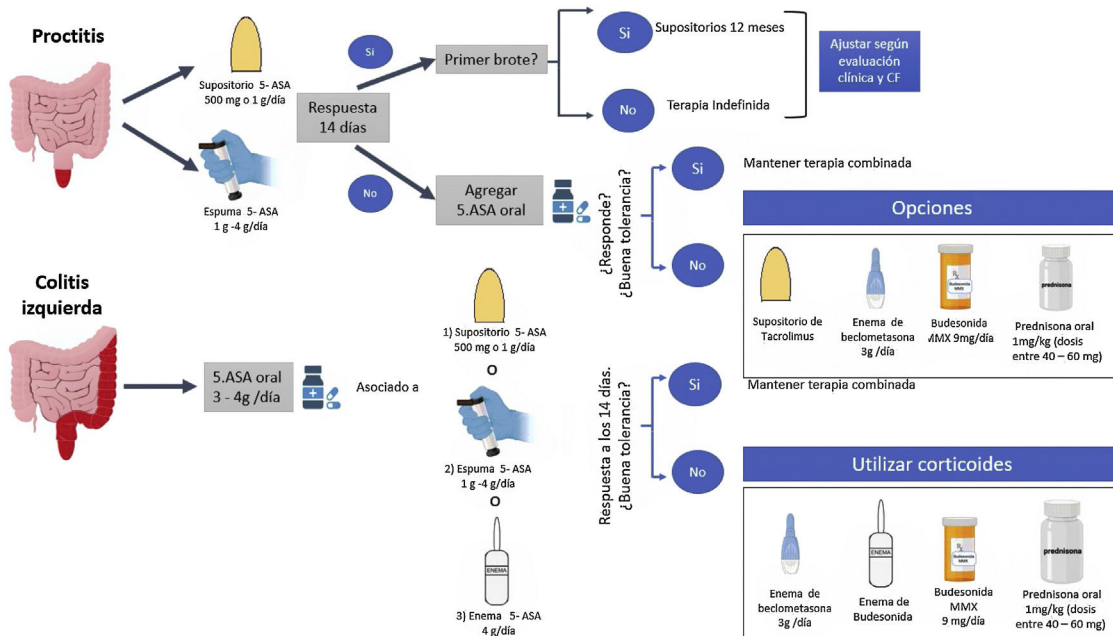


Figura 1 Tratamiento de la proctitis y de la colitis ulcerosa izquierda leve. 5-ASA: mesalazina.

opción en pacientes que presenten alergia o intolerancia a la mesalazina, sean refractarios a la misma o no respondan a corticoides de segunda biodisponibilidad (budesonida MMX o dipropionato de beclometasona).

Inducción de la remisión brote leve a moderado de enfermedad de Crohn

Similar a lo mencionado para la CU, antes de indicar el uso de corticoides en pacientes con EC debemos considerar no solo la gravedad del brote sino también la extensión afectada y los antecedentes del paciente. Con estos factores pronósticos y la estrategia *Top-down*, los corticoides cada vez tienen menos indicación, quedando tan solo indicados en el debut de brote leve ileal o íleon-colon ascendente o en el debut de brote moderado de cualquier localización asociado a inmunosupresores (tiopurínicos o metotrexato) en pacientes sin factores de riesgo^{7,25}.

Aunque la *budesonida* puede ser menos efectiva que los corticoides sistémicos, su mejor perfil de seguridad permite su uso en pacientes con EC de localización ileal o íleon-colon ascendente con actividad inflamatoria leve a moderada (tabla 3)^{7,25}. Una revisión sistemática Cochrane que incluyó tres estudios aleatorizados y controlados mostró que en este escenario la budesonida fue superior a placebo en inducir la remisión clínica (RR: 1,93; IC 95%: 1,37-2,73)²⁶. Esta revisión, así como un estudio posterior que incluyó 112 pacientes, mostraron que budesonida 9 mg no es inferior a mesalazina en dosis de 3 a 4,5 g en obtener la remisión clínica en pacientes con EC ileal o ileocólica^{26,27}. Un estudio que incluyó 201 pacientes con EC leve a moderada (100 pacientes tratados con budesonida oral y 101 con prednisona sistémica) mostró que la remisión clínica fue similar en ambos grupos (51% y 52%, respectivamente). Sin embargo, el desarrollo de eventos adversos fue significativamente menor en el grupo tratado con budesonida (14% vs. 30%; $p=0,006$)²⁸. A pesar de estos resultados, otro estudio demostró que solo el 11,5% de los pacientes con EC habían sido tratados con budesonida durante los primeros 5 años de diagnóstico²⁹. El acceso y el costo económico de estos fármacos podrían explicar su subutilización³⁰. Aunque, que sepamos, no existen estudios de budesonida MMX ni de dipropionato de beclometasona en pacientes con EC de localización cólica, su uso podría ser planteado en pacientes con actividad inflamatoria leve y de esta manera evitar los eventos adversos a los corticoides sistémicos.

En pacientes con EC que presenten un brote leve a moderado los *corticoides sistémicos (prednisona)* podrían ser considerados en pacientes con enfermedad ileocecal que no responda a budesonida o en aquellos con enfermedad colónica que sean alérgicos, intolerantes o no respondan a sulfasalazina en dosis altas^{31,32}.

Inducción de la remisión brote moderado a grave de colitis ulcerosa

El uso de corticoides por vía oral ha demostrado su efectividad en inducir la remisión en CU moderada a grave y varias guías han recomendado su uso⁷⁻⁹. El primer estudio

controlado que validó el uso de corticoides frente a placebo fue publicado en 1955¹. Este estudio, que incluyó 103 pacientes, reportó que el 41,3% de los pacientes tratados con cortisona alcanzaron la remisión clínica, frente al 15,8% en el grupo tratado con placebo ($p < 0,001$). Un metaanálisis que incluyó 5 estudios aleatorizados y controlados confirmó la efectividad de los corticoides sistémicos sobre placebo para inducir la remisión en pacientes con CU (RR de remisión: 0,65; IC 95%: 0,45-0,93), con un número necesario a tratar (NNT) de 3³³. La dosis de inicio de prednisona debe ser ajustada de acuerdo al peso del paciente (1 mg/kg de peso), con un rango de 40-60 mg día (tabla 2), evaluando la respuesta clínica dentro de los primeros 7 días^{8,34}. Dosis de inicio < 15 mg no han demostrado ser efectivas^{33,35}. Aunque dosis > 60 mg de prednisona han demostrado ser efectivas, estas no son superiores a la reportadas con dosis entre 40 y 60 mg³⁶. Un estudio italiano mostró que el 22% de los gastroenterólogos utilizaban la dosis de inicio de prednisona de acuerdo al peso del paciente, mientras que el 50% usaban una dosis fija, predeterminada, siendo en la mayoría de los casos 50-60 mg/día³⁷. Aunque las guías recomiendan disminuir la prednisona de manera progresiva, el esquema a utilizar varía considerablemente, siendo el rango entre las 8 y las 12 semanas^{7,8,33}. Esta uniformidad en el retiro de los corticoides también ha sido observada en los diferentes estudios clínicos^{5,38}. La velocidad de disminución de la dosis de este fármaco debería estar guiada por la evolución de los síntomas clínicos, la exposición acumulada a los corticoides y el inicio de acción de las terapias a usar para mantener la remisión (mesalazina, tiopurínicos, terapia biológica y moléculas pequeñas). Un estudio demostró que solo el 40% de los gastroenterólogos utilizan un régimen personalizado definido por las características del paciente³⁷. Aunque el régimen de reducción gradual de los corticoides utilizado no parece alterar la evolución de los pacientes³⁹, sí nos parece importante recalcar dos puntos: para iniciar la disminución de la dosis el paciente debe estar en remisión sintomática, y eso sucede generalmente en las primeras 1-2 semanas. Sin embargo, podría mantenerse la dosis plena una tercera semana. En cuanto al segundo punto, el corticoide no debería, a ser posible, mantenerse más allá de 12 a 16 semanas, y habría que buscar alternativas en este escenario.

Inducción de la remisión brote grave de colitis ulcerosa

Aproximadamente el 25% de los pacientes con CU desarrollarán ya sea al debut o durante su evolución un episodio de actividad inflamatoria grave con manifestaciones sistémicas y síntomas gastrointestinales que pueden poner en riesgo su vida, con la eventual necesidad de cirugía⁴⁰. El manejo inicial con corticoides intravenosos (i.v.) sigue siendo de primera elección, cambiando la historia natural de la CU grave no tratada con una disminución de la mortalidad de 24% al 7%^{41,42}. Los fármacos sugeridos en este escenario son hidrocortisona 100 mg cada 6 a 8 horas o metilprednisolona 40-60 mg día (tabla 2)^{7,38}. Este último fármaco podría ser utilizado como primera opción en pacientes con hipopotasemia, dado su menor efecto mineralocorticoide al compararlo con hidrocortisona⁴³. Sin embargo, cerca del 30% al 40% de los pacientes con CU grave tienen una respuesta parcial o no

Tabla 3 Indicaciones de uso de corticoides en la enfermedad de Crohn

Tipo de fármaco	Área afectada	Indicación (gravedad)	Dosis sugerida
Budesonida	Íleon terminal-colon ascendente	EC íleon-colon ascendente leve a moderada	9 mg día durante un mes, 6 mg día durante un mes y 3 mg día durante un mes
Prednisona	Sistémico Íleon-ileocolónico colónico	EC moderada-grave	1 mg/kg (40-60 mg día) con disminución progresiva: 8-12 semanas
Hidrocortisona	Sistémico Íleon-ileocolónico colónico	EC grave	100 mg i.v. cada 6 a 8 horas, cambiar a prednisona 1 mg/kg (40-60 mg día) con disminución progresiva: 8-12 semanas, después de 2 días con < 4 deposiciones al día y sin sangre
Metilprednisolona	Sistémico Íleon-ileocolónico colónico	EC grave	40 a 60 mg i.v. día, cambiar a prednisona 1 mg/kg (40-60 mg día) con disminución progresiva: 8-12 semanas, después de 2 días con < 4 deposiciones al día y sin sangre

EC: enfermedad de Crohn.

Fuente: Lamb et al.⁷ y Torres et al.²⁵.

responden a los corticoides i.v., cursando con tasas de colectomía que van desde el 25% al 30%⁴⁴, porcentajes que se mantienen en la actualidad a pesar de la introducción de los fármacos biológicos. El manejo protocolizado y multidisciplinario de esta entidad con una evaluación temprana (día 3 a 5) de la respuesta a corticoides y el uso de terapias de rescate de segunda línea ha permitido mejorar el pronóstico de estos pacientes⁷⁻⁹. Una cohorte retrospectiva recientemente publicada que incluyó 50 episodios de CU grave observó que el 88% de los brotes fueron tratados con corticoides i.v. como terapia de primera línea (mediana: 3 días; rango: 1-7). El 59% evolucionaron de manera favorable, sin presentar un nuevo brote o sin necesidad de hospitalización o de colectomía en los siguientes tres meses⁴⁵. Sin embargo, es importante considerar que la exposición previa a corticoides podría afectar la efectividad de esta terapia de primera línea. Este estudio mostró que pacientes sin exposición previa a corticoides i.v. presentaron una mayor respuesta a corticoides que el grupo con antecedentes de uso previo de este fármaco (100% vs. 19%, $p = < 0,001$)⁴⁵. Estos resultados sugieren que en este grupo de pacientes el inicio del tratamiento del brote grave debería ser directamente con alguna estrategia de segunda línea (inhibidores calcineurínicos, infliximab o cirugía). Por otra parte, otra cohorte, con el 26% de pacientes expuestos a terapia biológica (19% anti-TNF y 7% anti-integrinas), documentó un 41% de corticorretractariedad aplicando criterios de Oxford, reportando un mayor riesgo de colectomía en este grupo de pacientes versus los no expuestos a terapia biológica (32% y 16%, respectivamente)⁴⁶. Futuros estudios podrían confirmar estos resultados y, con ello, personalizar el tratamiento de la CU grave. Con esta evidencia y con dichos porcentajes, deberíamos pensarnos dos veces la utilización de corticoides i.v. en brote grave de pacientes con CU que ya hayan tenido un brote grave rescatado con corticoides i.v. o que hayan estado expuestos o estén en tratamiento con fármacos biológicos. Es importante considerar que, a diferencia de la terapia biológica anti-TNF, el

uso de corticoides se ha asociado a un mayor riesgo de tromboembolismo venoso y arterial en pacientes con EI⁴⁷⁻⁴⁹. Este riesgo debe ser considerado cuando decidimos entre el uso de corticoides o de infliximab para el manejo de la CU grave.

Finalmente, si al 3.^{er}-5.^o día existe una respuesta favorable al tratamiento con corticoides i.v., este debe ser mantenido hasta que el paciente presente menos de 4 deposiciones por día sin sangre durante dos días consecutivos. Una vez alcanzado este escenario, los corticoides parenterales se pueden cambiar a prednisona oral 1 mg/kg (dosis total rango de 40-60 mg) con una disminución gradual. Si el brote grave ha respondido a corticoides y el paciente es *naïve* a todo tipo de tratamiento (por ejemplo, debut), una opción es iniciar tiopurínicos. La mesalazina también podría ser una estrategia en este escenario, sobre todo en pacientes que presenten una respuesta rápida a los corticoides⁹. Sin embargo, su grado de éxito a los 6 meses es inferior al 20% y, por tanto, serían pacientes a vigilar estrechamente para activar una vía de rescate de forma rápida si existen evidencias de actividad inflamatoria. En pacientes que tengan una respuesta parcial o no respondan a los corticoides i.v. es necesario plantear terapias de segunda línea o de rescate, como el uso de anti-calcineurínicos (ciclosporina o tacrolimus) o terapia biológica con infliximab⁴⁰.

Inducción de la remisión brote moderado a grave de enfermedad de Crohn

Los corticoides sistémicos, ya sea por vía oral o i.v., pueden ser indicados en pacientes con EC moderada-grave o grave, respectivamente (tabla 3)^{7,25}. Sin embargo, considerando las nuevas opciones terapéuticas (terapia biológica anti-TNF, anti-p-40 IL-12/23 y anti-integrinas) y la efectividad de la estrategia *Top-down*, los corticoides solo deberían ser indicados al debut de un brote moderado de cualquier

localización asociado a inmunosupresores (tiopurínicos o metotrexato) en pacientes sin factores de riesgo.

La dosis de prednisona y el esquema de disminución son similares a lo descrito en pacientes con CU. Recientemente, un metaanálisis que incluyó 14 estudios controlados (4.354 pacientes) sugiere que la combinación de corticoides y un anti-TNF no aumentaría la probabilidad de alcanzar la remisión clínica comparado con el uso de este biológico en monoterapia (32% vs. 35,5%, respectivamente; OR: 0,93; IC 95%: 0,74-1,17)⁵⁰, sugiriendo nuevamente que la utilización de corticoides no estaría indicada en pacientes que ya se encuentren en tratamiento inmunosupresor o que necesiten iniciar terapia biológica, y solo aumentaría la morbilidad.

Inducción de la remisión en reservoritis

La proctocolectomía con reservorio ileoanal es el tratamiento quirúrgico de elección en pacientes con CU refractarios a los diferentes fármacos^{51,52}. Aunque esta estrategia mejora la calidad de vida de los pacientes y mantiene la ruta defecatoria (comparado con la ileostomía permanente), esta no está exenta de complicaciones anatómicas o inflamatorias durante su evolución⁵¹. La *budesonida* por vía oral o tópica ha sido sugerida en distintos escenarios en pacientes con reservoritis. La budesonida tópica puede ser una opción en pacientes con reservoritis aguda. Un estudio aleatorizado que incluyó 26 pacientes con reservoritis aguda mostró que budesonida en enemas (2 mg/100 ml) durante 6 semanas tiene la misma eficacia clínica que metronidazol 500 mg dos veces al día (58% vs. 50%). Sin embargo, la presencia de eventos adversos fue menor en el grupo tratado con budesonida tópica (25% vs. 57%)⁵³. Un estudio que incluyó 20 pacientes con reservoritis crónica que no habían respondido a un mes de tratamiento antibiótico mostró que budesonida clásica en dosis de 9 mg durante 8 semanas es efectiva en lograr la remisión clínica y en mejorar la calidad de vida de los pacientes con reservoritis crónica refractaria a antibióticos⁵⁴. Otros también han mostrado la efectividad de la budesonida en inducir y mantener la remisión en pacientes con reservoritis crónica refractaria a antibióticos y asociada a colangitis esclerosante primaria⁵⁵. Aunque los estudios deben confirmar su efectividad, la budesonida por vía oral ha sido sugerida como tratamiento de inducción de la remisión en pacientes con ileítis pre-reservorio o reservoritis secundarias a EC⁵¹. Por otra parte, los *corticoides* tópicos pueden ser utilizados para inducir la remisión en pacientes con cuffitis (remanente rectal) que no responde a mesalazina tópica. En un estudio que incluyó 120 pacientes con cuffitis, el tratamiento con mesalazina y/o corticoides tópicos fue efectivo en el 33,3% de los pacientes, siendo además el 18,3% dependientes a estos dos tratamientos⁵⁶.

Errores en el uso de corticoides

Diferentes autores han manifestado que el uso de corticoides debería ser un indicador de calidad de atención de los Programas de EII⁵⁷⁻⁶⁰. A pesar de esta sugerencia, un porcentaje importante de pacientes aún son tratados de manera inadecuada con corticoides⁶¹⁻⁶⁴. Un estudio que incluyó 16.512

Tabla 4 Eventos adversos a los corticoides

Efectos a corto plazo	Efectos a largo plazo	Efectos post suspensión
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del apetito • Aumento de peso • Trastorno del sueño y ánimo • Dermatológicos: acné, cara de luna, edema, hirsutismo • Intolerancia a la glucosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Cataratas subcapsular posterior • Osteoporosis • Osteonecrosis de la cabeza femoral • Miopatía • Mayor susceptibilidad a infecciones Hipertensión arterial 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia suprarrenal aguda • Síndrome pseudo-reumatismo • Aumento de la presión intracraneana

Fuente: Grennan y Wang⁶⁶.

pacientes con CU mostró que el 41% de los pacientes recibieron a lo menos una prescripción de corticoides orales. En pacientes con EC, el 57% recibieron por los menos una vez corticoides dentro de los 5 años de diagnóstico⁶³. Creemos que los principales errores que deben ser erradicados en el manejo de los pacientes con EII son:

- **Error 1: «corticoides de mantenimiento»**, bien porque no se suprimen o porque se pautan muchas veces sin tener una estrategia como terapia de mantenimiento. Existe suficiente información para señalar que los corticoides no tienen ninguna indicación como tratamiento de mantenimiento en la EII^{7-9,65}, y que deben ser evitados dado los eventos adversos a corto, mediano y largo plazo (tabla 4)^{5,66}. A pesar de esta sugerencia, un estudio mostró que de los 9.456 pacientes con CU diagnosticados durante el período 2002-2010, el 13% tuvieron una exposición muy prolongada (> 6 meses de duración) a los corticoides y el 17,8% recibieron una exposición repetida a estos fármacos (un nuevo uso de corticoides antes de los 3 meses del término del tratamiento previo). Por otra parte, de los 4.274 pacientes con EC diagnosticados durante este mismo período, el 24,6% tuvieron una exposición muy prolongada a los corticoides y el 31,3% recibieron una exposición repetida a estos fármacos⁶³. Otros también han confirmado la exposición prolongada y repetida de corticoides sistémicos en pacientes con EII⁶⁷. Un estudio multicéntrico que auditó el tratamiento de 1.176 pacientes con EII mostró que el 14,9% cumplían criterios de corticodependencia o exceso en el uso de corticoides. Más importante aún es que el 50% de las indicaciones eran totalmente evitables⁶⁷.

La atención por un médico no especialista, la automedicación, el enfrentamiento en el tratamiento de pacientes > 65 años, el uso de tiopurínicos en CU y de mesalazina en EC han sido asociados a corticodependencia o exceso en el uso de corticoides sistémicos⁶⁷⁻⁶⁹.

Diferentes guías han definido corticodependencia como la imposibilidad de reducir la dosis de prednisona a < 10 mg/día (o budesonida por debajo de los 3 mg/día)

dentro de los 3 meses de comenzar los corticoides, sin enfermedad activa recurrente o la presencia de recaída dentro de los 3 meses de suspender estos fármacos^{7,52,70}. En este escenario es necesario plantear la introducción precoz de fármacos ahorradores de corticoides, como son los inmunomoduladores (tiopurínicos y metotrexato), la terapia biológica (anti-TNF, anti-integrina, anti-p40 IL-12/23) o el uso de moléculas pequeñas (anti-janus kinasas y los agonistas fosfato-1-esfingosina).

- **Error 2: utilizar corticoides en pacientes que YA se encuentren en tratamiento con inmunomoduladores o asociados a biológicos.** Poca evidencia existe en este escenario específico, y de hecho, en los ensayos clínicos de los nuevos fármacos, entre el 30% y el 40% de los pacientes entran con corticoides. Un metaanálisis que incluyó 4.354 pacientes sugirió que la combinación de corticoides y un anti-TNF solo aumentaría la morbilidad por la presencia de eventos adversos⁵⁰. Por otra parte, no hay ninguna evidencia respecto a la eficacia de la utilización de corticoides cuando el paciente ya está en tratamiento inmunosupresor sin aumentar de escalón terapéutico o evitar la cirugía. Tan solo un estudio retrospectivo proporciona cifras del 35% de efectividad en este escenario⁴. En este estudio se analiza también la eficacia de corticoides de acción tópica como fármacos con menor efecto secundario en brotes de pacientes con CU en tratamiento con inmunomoduladores, sin encontrar tampoco diferencias en los porcentajes de éxito.
- **Error 4: Creer que los corticoide son más seguro en >65 años y no utilizar biológicos en este subgrupo de pacientes.** Un estudio que incluyó 393 pacientes con EII >65 años mostró que el 31,6% habían sido tratados con prednisona por un período ≥ 6 meses. A pesar de la disponibilidad de terapia biológica, el uso de corticoides sistémicos aumentó del 36,3% durante el período 1991-2000 al 63,7% durante el período 2001-2010⁷¹. Otros también han confirmado el elevado porcentaje de pacientes > 65 años expuestos al uso prolongado de corticoides⁷². En este grupo de pacientes, solo un pequeño porcentaje recibieron tratamiento inmunomodulador o terapia biológica: el 39,5% y el 21,1%, respectivamente. Dado que la seguridad y la efectividad de los distintos biológicos ha sido demostrada en pacientes con EII > 65 años⁷³ y que los eventos adversos por el uso prolongado de corticoides son mayores que con la terapia biológica^{74,75}, el enfrentamiento terapéutico en este grupo de pacientes debe ser modificado.
- **Error 5: Desconocimiento de complicaciones asociadas al uso de corticoides y del tratamiento de estas.** El equipo tratante no solo debe considerar la dosis y la duración del tratamiento con corticoides, sino también los eventos secundarios a su uso (tabla 4)^{5,66}. La EII está asociada a un mayor riesgo de osteoporosis y de fracturas. Estas manifestaciones extraintestinales son el resultado de cambios en la remodelación ósea secundarios no solo al uso de corticoides, sino también a las alteraciones inmunológicas que llevan al desarrollo y a la evolución de la EII⁷⁶. Una revisión sistemática que incluyó 12 estudios demostró que la prevalencia de osteoporosis en pacientes con EII es del 4% al 9%, siendo mayor en la EC

(7-15% EC vs. 2-9% en CU)⁷⁷. La pérdida de la densidad mineral ósea puede aumentar con los corticoides, alcanzando valores del 22,6% en pacientes con EC tratados con estos fármacos⁷⁸. Esta densidad mineral ósea puede mejorar de manera significativa con el aporte de vitamina D y calcio⁷⁹. Todos los pacientes con EII que se encuentren en tratamiento con corticoides, incluidos los corticoides orales de baja biodisponibilidad, deben recibir 800-1.000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D⁷. Pese a ello, un estudio que incluyó 131 gastroenterólogos mostró que solo el 38% indicaban vitamina D y calcio en este grupo de pacientes. Este porcentaje es incluso menor en pacientes > 40 años (31% en > 40 años vs. 49% en < 40 años; $p=0,037$ ³⁷).

El uso de corticoides puede aumentar en dos veces la necesidad de requerir fármacos hipoglucemiantes comparado con la población no expuesta a esta terapia⁸⁰. Parece prudente, por lo tanto, que este riesgo sea evaluado antes de iniciar este tratamiento. Debemos recordar que el riesgo de hipoglucemia secundario a estos fármacos es mayor en pacientes de la tercera edad⁸¹, un argumento más para no considerar a los corticoides como un buen fármaco en estos pacientes para evitar los presuntos eventos adversos de la terapia biológica y las moléculas pequeñas.

Eventos adversos psiquiátricos son frecuentes en pacientes en tratamiento con corticosteroides⁸². Esto no deja de ser importante si consideramos que estudios recientes han confirmado que los pacientes con EII tienen una elevada comorbilidad psiquiátrica, la cual puede afectar su calidad de vida⁸³.

Aunque una discusión de todos los eventos adversos secundarios al uso de los corticoides va más allá del objetivo de esta revisión (tabla 4), nos parece prudente mencionar que en la actual pandemia por virus SARS-CoV-2 los corticoides sistémicos son los únicos fármacos utilizados en el manejo de la EII que han demostrado un efecto negativo en la pandemia por COVID-19⁸⁴. Es por este motivo que el equipo tratante debe intentar evitar el uso de corticoides sistémicos para inducir la remisión, priorizando otras terapias como mesalazina, budesonida, terapia biológica y moléculas pequeñas.

En conclusión, en la actualidad los corticoides siguen formando parte del manejo de los pacientes con EII. Sin embargo, con el arsenal terapéutico disponible en la actualidad parece razonable replantearse en la EC la necesidad de usar corticoides más allá del primer brote. Deberíamos plantearnos, en realidad, si no sería más adecuado empezar directamente el tratamiento con los nuevos fármacos y dejar los corticoides para el rescate de algunos pacientes con enfermedad más refractaria. En la CU es necesario un control estricto de la corticodependencia, evitando al menos el uso de corticoides sistémicos en pacientes que ya se encuentren en tratamiento con inmunomoduladores. Con esto en mente, parece prudente plantear que el uso adecuado de estos fármacos debería ser considerado un indicador de calidad de atención en pacientes con EII. Es este enfrentamiento el que nos permitirá modificar la evolución de la EII y, con ello, la calidad de vida de esos pacientes (fig. 2).

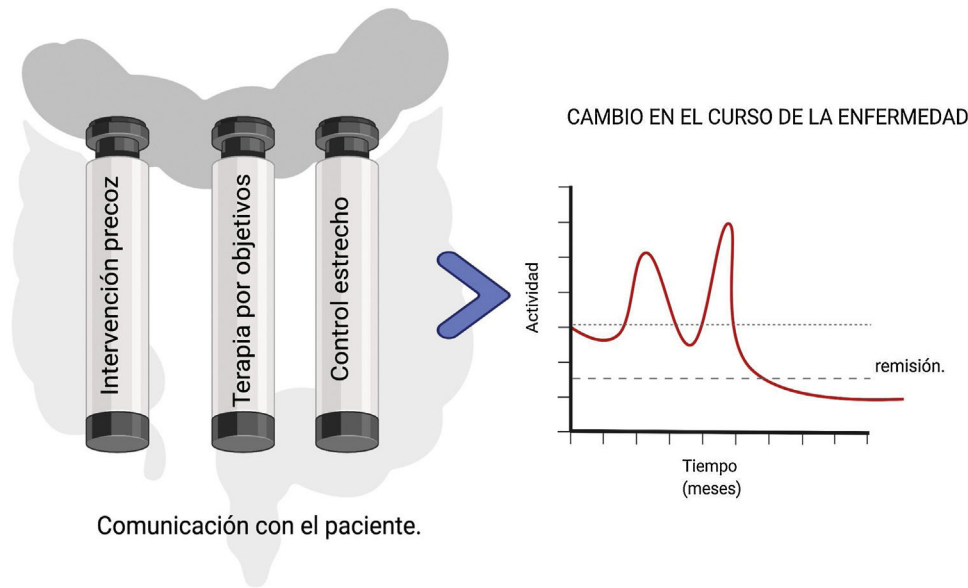


Figura 2 Manejo actual de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron igualmente a esta revisión: concepción y diseño del estudio, revisión y análisis de la literatura, redacción, revisión crítica y edición, y aprobación de la versión final.

Bibliografía

- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: Final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041–8.
- Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Becketl JM, Best WR, Kern F Jr, et al. National cooperative Crohn's disease study: Results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77:847–69.
- Selinger CP, Parkes GC, Bassi A, Limdi JK, Ludlow H, Patel P, et al. Assessment of steroid use as a key performance indicator in inflammatory bowel disease-analysis of data from 2,385 UK patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:1009–18.
- Sicilia B, Arias L, Hontoria G, García N, Badia E, Gomollón F. Are steroids still useful in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease? A retrospective, population-based study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:651685.
- Dorrington AM, Selinger CP, Parkes GC, Smith M, Pollok RC, Raine T. The historical role and cotemporary use of corticosteroids in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14:1316–29.
- Barrett K, Saxena S, Pollok R. Using corticosteroids appropriately in inflammatory bowel disease: A guide for primary care. *Br J Gen Pract*. 2018;68:497–8.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68 Suppl 3:s1–106.
- Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: Medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16:2–1817.
- Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F, Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn; Colitis Ulcerosa o Spanish Group for Working on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). GETECCU 2020 guidelines for treatment of ulcerative colitis. Developed using GRADE approach. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43 Suppl 1:1–57.
- Dubois-Camacho K, Ottum PA, Franco-Muñoz D, de la Fuente M, Torres-Riquelme A, Díaz-Jiménez D, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: From clinical practice to molecular therapy. *World J Gastroenterol*. 2017;23:6628–38.
- Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:549–54.
- Kruijs W, Neshta V, Pesegova M, Pesegova M, Alekseeva O, Andreev P, et al. Budesonide suppositories are effective and safe for treating acute ulcerative proctitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:98–106.
- Rubin DT, Sandborn WJ, Bosworth B, Zakko S, Gordon GL, Sale ME, et al. Budesonide foam has a favorable safety profile for inducing remission in mild-to-moderate ulcerative proctitis or proctosigmoiditis. *Dig Dis Sci*. 2015;60:3408–17.
- Gross V, Bar-Meir S, Lavy A, Mickisch O, Tulassay Z, Pronai L, et al. Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:303–12.
- Bar-Meir S, Fidder HH, Faszczuk M, Bianchi Porro G, Sturniolo 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.
- Sherlock ME, Macdonald JK, Griffiths AM, Steinhart AH, Seow CH. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD007698.
- Manguso F, Bennato R, Lombardi G, Riccio E, Costantino G, Fries W. Efficacy and safety of oral beclomethasone dipropionate in

- ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0166455.
18. Rubin DT, Cohen RD, Sandborn WJ, Lichtenstein GR, Axler J, Riddell RH, et al. Budesonide multimatrix is efficacious for mesalazine-refractory, mild to moderate ulcerative colitis: A randomised placebo-controlled trial. *J Crohns Colitis*. 2017;11:785–91.
 19. Bonovas S, Nikolopoulos GK, Lytras T, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: Systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84:239–41.
 20. Bierut A, Jesionowski M, Pruszczo C, Jachimowicz M, Kowalczyk M, Książek P. Economic implications of budesonide MMX® advantage in ulcerative colitis treatment over systemic steroids: Budesonide MMX® decreases ulcerative colitis treatment costs. *Value Health*. 2016;19:A314–5.
 21. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, Jones R, Gaultier T, Bagin R, et al. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: Results from the CORE I study. *Gastroenterology*. 2012;143:1218–26.e2.
 22. Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, Alexeeva O, d’Haens G, Gibson PR, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: Results from the randomised CORE II study. *Gut*. 2014;63:433–41.
 23. Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, Wilson CW, Jones FA. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut*. 1960;1:217–22.
 24. Truelove SC, Watkinson G, Draper G. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br Med J*. 1962;2:1708–11.
 25. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn’s disease. *Medical treatment*. *J Crohns Colitis*. 2020;14:4–22.
 26. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6:CD000296.
 27. Yokoyama T, Ohta A, Motoya S, Takazoe M, Yaiima T, Date M, et al. Efficacy and safety of oral budesonide in patients with active Crohn’s disease in Japan: A multicenter, double-blind, randomized, Parallel-Group phase 3 study. *Inflamm Intest Dis*. 2018;2:154–62.
 28. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, Abramovitch D, Sternberg A, Leichtmann G, et al., Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn’s disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology*. 1988;115:835–40.
 29. Pollok RCG, Saxena S, Alexakis C, Ibd CV. Budesonide use is a key quality marker in the management of IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:E41.
 30. Irving PM, Geary RB, Sparrow MP, Gibson PR. Review article: Appropriate use of corticosteroids in Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:313–29.
 31. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Bechtel JM, Best WR, Kern F Jr, et al. National Cooperative Crohn’s Disease Study: Results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77:847–69.
 32. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. European Cooperative Crohn’s Disease Study (ECCDS): Results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984;86:249–66.
 33. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marsall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:590–9.
 34. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG clinical guideline: Ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:384–413.
 35. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Lennard-Jones JE, Jones AF. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J*. 1962;2:441–3.
 36. Masuda M, Fukata N, Sano Y, Nishimon S, Aoi M, Tomiyama T, et al. Analysis of the initial dose and reduction of corticosteroid for ulcerative colitis in clinical practice. *JGH Open*. 2022;6:612–20.
 37. Fasci-Spurio F, Meucci G, Papi C, Saibeni S. The use of oral corticosteroids in inflammatory bowel diseases in Italy: An IGBD survey. *Dig Liver Dis*. 2017;49:1092–7.
 38. George J, Singh S, Dulai PS, Ma C, Nguyen T, Feagan BG, et al. Corticosteroid-free remission vs. overall remission in clinical trials of moderate-severe ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26:515–23.
 39. Yang YX, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn’s disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:803–23.
 40. Sedano R, Quera R, Simian D, Yarur AJ. An approach to acute severe ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13:943–55.
 41. Rice-Oxley JM, Truelove SC. Ulcerative colitis: Course and prognosis. *Lancet*. 1950;255:663–6.
 42. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1954;2:375–8.
 43. Wiles A, Bredin F, Chukualim B, Middleton S. In the treatment of flares of inflammatory bowel disease, intravenous hydrocortisone causes greater falls in blood potassium and more severe episodes of hypokalaemia than methylprednisolone. *Gut*. 2011;60:A223–4.
 44. 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;5:103–10.
 45. Pérez de Arce E, Quera R, Núñez P, Simian D, Ibáñez P, Lubascher J, et al. Management of acute severe ulcerative colitis in Chile: Experience of a multidisciplinary team. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;45:206–7.
 46. Moore AC, Bressler B. Acute severe ulcerative colitis: The Oxford criteria no longer predict in-hospital colectomy rates. *Dig Dis Sci*. 2020;65:576–80.
 47. Zhang H, Wang X. Risk factors of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;8:693927.
 48. Sarlos P, Szemes K, Hegyi P, Garami A, Szabo I, Illes A, et al. Steroid but not biological therapy elevates the risk of venous thromboembolic events in inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2018;12:489–98.
 49. Olivera PA, Zuily S, Kotze PG, al Awadhi S, Bossuyt P, Geary RB, et al. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:857–73.
 50. Faleck DM, Schmidt E, Huang R, Katta LG, Narula N, Pinotti R, et al. Effect of concomitant therapy with steroids and tumor necrosis factor antagonists for induction of remission in patients with Crohn’s disease: A systematic review and pooled meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:238–45.
 51. Shen B, Kochhar GS, Rubin DT, Kane SV, Navaneethan U, Bernstein CN, et al. Treatment of pouchitis Crohn’s disease, cuffitis, and other inflammatory disorders of the pouch: Consensus guidelines from the International Ileal Pouch Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:69–95.
 52. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Berreiro-de Acosta M, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11:649–70.
 53. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, Gil A, Camartino G, Huerenos S, et al. Budesonide enema in pouchitis — a double-blind,

- double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:27–34.
54. Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, Pierangeli F, Laureti S, MorSELLI C, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:1231–6.
 55. Navaneethan U, Venkatesh PG, Bennett AE, Patel V, Hammel J, Kiran RP, et al. Impact of budesonide on liver function tests and gut inflammation in patients with primary sclerosing cholangitis and ileal pouch anal anastomosis. *J Crohn's Colitis.* 2012;6:536–42.
 56. Wu B, Lian L, Li Y, Remzi FH, Liu X, Kiran RP, et al. Clinical course of cuffitis in ulcerative colitis patients with restorative proctocolectomy and ileal pouchanal anastomoses. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:404–10.
 57. Melmed GY, Siegel CA, Spiegel BM, Allen JI, Cima R, Colombel JF, et al. Quality indicators for inflammatory bowel disease: Development of process and outcome measures. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:662–8.
 58. Kapasi R, Glatzer J, Lamb CA, Acheson AG, Andrews C, Arnott ID, et al. Consensus standards of healthcare for adults and children with inflammatory bowel disease in the UK. *Frontline Gastroenterol.* 2020;11:178–87.
 59. Barreiro-de Acosta M, Gutiérrez A, Zabana Y, Beltrán B, Calvet X, Chaparro M, et al. Inflammatory bowel disease integral care units: Evaluation of a nationwide quality certification programme. The GETECCU experience. *United European Gastroenterol J.* 2021;9:766–72.
 60. Calvet X, Panés J, Gallardo-Escudero J, de la Cuadra-Grande A, Bartolomé E, Marín L, et al. Muticriteria decision analysis for updating of quality indicators for inflammatory bowel disease comprehensive care units in Spain. *J Crohns Colitis.* 2022, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac068>, 11:jjac068.
 61. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zismeister AR, Sabdborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology.* 2001;121:255–60.
 62. Targownik LE, Nugent Z, Singh H, Bernstein CN. Prevalence of and outcomes associated with corticosteroid prescription in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:622–30.
 63. Chhaya V, Saxena S, Cecil E, Subramanian V, Curcin V, Majeed A, et al. Steroid dependency and trends in prescribing for inflammatory bowel disease — a 20-year national population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44:482–94.
 64. Narula N, Borges L, Steinhart AH, Colombel JF. Trends in narcotic and corticosteroid prescriptions in patients with inflammatory bowel disease in the United States ambulatory care setting from 2003 to 2011. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:868–74.
 65. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD000301.
 66. Grennan D, Wang S. Steroids side effects. *JAMA.* 2019;322:282.
 67. Selinger CP, Parkes GC, Bassi A, Fodgen E, Hayee B, Limdi JK, et al. A multi-centre audit of excess steroid use in 1176 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:964–73.
 68. Filipe V, Allen PB, Peyrin-Biroulet L. Self-medication with steroids in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2016;48:23–6.
 69. Jasim M, Pollok R. PWE-027 Self-medication with oral corticosteroids in amongst patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2018;67:A81.
 70. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, van Assche G, Lindsay JO, et al., 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis.* 2017;11:3–25.
 71. Juneja M, Baidoo L, Schwartz MB, Barrie A, Regueiro M, Dunn M, et al. Geriatric inflammatory bowel disease: Phenotypic presentation, treatment patterns, nutritional status, outcomes, and comorbidity. *Dig Dis Sci.* 2012;57:2408–15.
 72. Parian A, Ha CY. Older age and steroid use are associated with increasing polypharmacy and potential medication interactions among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1392–400.
 73. Hong SJ, Katz S. The elderly IBD patient in the modern era: Changing paradigms in risk stratification and therapeutic management. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14, 17562848211023399.
 74. Brassard P, Bitton A, Suissa A, Sinyavskaya L, Patenaude V, Suissa S. Oral corticosteroids and the risk of serious infections in patients with elderly-onset inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1795–802.
 75. Lewis JD, Scott FI, Brensinger CM, Roy JA, Osterman MT, Mantani R, et al. Increased mortality rates with prolonged corticosteroid therapy when compared with antitumor necrosis factor- α -directed therapy for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:405–17.
 76. Bravenboer N, Oostlander AE, van Bodegraven AA. Bone loss in patients with inflammatory bowel disease: Cause, detection and treatment. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021;37:128–34.
 77. Kärnsund S, Lo B, Bendtsen F, Holm J, Burisch J. Systematic review of the prevalence and development of osteoporosis or low bone mineral density and its risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2020;26:5362–74.
 78. Pierote NR, Braz AF, Barros SL, Moita Neto JM, Parente JML, Silva MCM, et al. Effect of mineral status and glucocorticoid use on bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Nutrition.* 2018;48:13–7.
 79. Bakker SF, Dik VK, Witte BI, Lips P, Roos JC, van Bodegraven AA. Increase in bone mineral density in strictly treated Crohn's disease patients with concomitant calcium and vitamin D supplementation. *J Crohns Colitis.* 2013;7:377–84.
 80. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogum H, Avorn J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med.* 1994;154:97–101.
 81. Scheen A. Careful use to minimize adverse events of oral anti-diabetic medications in the elderly. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22:149–65.
 82. Drozdowicz LB, Bostwick J. Psychiatric adverse effects of pediatric corticosteroid use. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:817–34.
 83. García-Alanís M, Quiroz-Casian L, Castañeda-González H, Arguelles-Castro P, Toapanta-Yanchapaxi L, Chiquete-Anaya E, et al. Prevalence of mental disorder and impact on quality of life in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44:206–13.
 84. Kennedy NA, Jones GR, Lamb CA, Appleby R, Arnott I, Beattie RM, et al. British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut.* 2020;69:984–90.