

Terapia convencional en EEI

Autor Alicia María Sambuelli

Afiliación Jefa de Enfermedades Inflamatorias Intestinales. Hospital Bonorino Udaondo, Buenos Aires, Argentina.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2019; 73(2): 29-47.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

Fecha de recepción: 17/01/2019

Fecha de revisión: 01/03/2019

Fecha de Aprobación: 12/03/2019

Resumen

El tratamiento médico óptimo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal requiere que el médico tratante realice una buena historia clínica, evalúe al paciente, realice los procedimientos diagnósticos necesarios, como ileocolonoscopia, biopsia, marcadores de inflamación y estudios de imagen, de ser requeridos y luego de tener un diagnóstico exacto, que implica descartar otras causas de enfermedad inflamatoria, proceder a prescribir el tratamiento adecuado, basado en la evidencia de estudios clínicos controlados. Las metas del tratamiento farmacológico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal son alcanzar una remisión libre de esteroides, mejorar la calidad de vida, reducir el riesgo de complicaciones y evitar intervenciones quirúrgicas.

Palabras clave: Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn.

CONVENTIONAL THERAPY IN IBD

Summary

The optimal medical treatment of patients with inflammatory bowel disease requires that the attending physician make a good medical history, evaluate the patient, perform the necessary diagnostic procedures, such as ileocolonoscopy, biopsy, inflammation markers and imaging studies, if required and then if you have an exact diagnosis, which involves ruling out other causes of inflammatory disease, proceed to prescribe the appropriate treatment, based on evidence from controlled clinical studies. The goals of pharmacological treatment in patients with inflammatory bowel disease are to achieve a steroid-free remission, improve the quality of life, reduce the risk of complications and avoid surgical interventions.

Key words: Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease.

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son enfermedades crónicas caracterizadas por períodos de actividad de remisión clínica, que alternan con períodos de recaída definidos por los síntomas clínicos recurrentes con riesgo de complicaciones, cirugía, discapacidad. En la EC el proceso inflamatorio persistente predispone a daño intestinal progresivo, que se manifiesta con el desarrollo de estenosis, fístulas y abscesos. Estas complicaciones de la enfermedad con frecuencia conducen a resecciones intestinales, y/o discapacidad.⁽¹⁾ En la CU, también hay cambios estructurales con consecuencias funcionales a largo plazo, pudiendo observarse extensión proximal de la enfermedad, estenosis, pseudopoliposis, dismotilidad, disfunción anorrectal, alteración de la permeabilidad.⁽²⁾ Respecto a la extensión proximal, se reportó en estudios de cohortes que en el 27% al 54% de los pacientes con proctitis o colitis izquierda la enfermedad se extiende proximalmente, lo cual implica un pobre pronóstico, describiéndose que la extensión está precedida por un brote en más de los 2/3 de los casos y que más del 30% de los pacientes que se extienden requieren colectomía antes de los 5 años.⁽²⁾ Así mismo, en pacientes con larga evolución y cronicidad puede observarse estrechamiento rectal debido al engrosamiento mural, ampliación del espacio presacro por proliferación de la grasa perirrectal, y reducción significativa de la compliance rectal; estos cambios crónicos con cierta rigidez en la pared del recto dan lugar a urgencia e incontinencia.⁽³⁾

Según lo documentado por estudios por imágenes y endoscopias, frecuentemente las lesiones orgánicas no son reflejadas por los síntomas, y progresan silenciosamente, siendo subtratadas, hasta que se presentan complicaciones, cirugías, discapacidad.⁽⁴⁻⁵⁾ Por ello, la tendencia actual es considerar que las estrategias de tratamiento deberían basarse en parámetros objetivos, actuando tempranamente, evaluando rutinariamente las lesiones y marcadores biológicos para cuantificar el daño estructural, cambiando o ajustando el tratamiento en base a ello, para revertir la progresión de la enfermedad, intentando cambiar el curso de la historia natural.⁽⁴⁻⁵⁾ Todo ello debe considerarse simultáneamente con el riesgo

beneficio en base a factores pronósticos individuales y comorbilidades de cada paciente.⁽⁴⁻⁵⁾

Optimizar el tratamiento implica seleccionar la estrategia adecuada para cada paciente, con esquemas que controlen los síntomas rápidamente, y mantengan una remisión sostenida libre de esteroides, con buen perfil de seguridad, revirtiendo en lo posible la lesión estructural para cambiar la historia natural, reduciendo las complicaciones, hospitalizaciones, y cirugías, apuntando a lograr calidad de vida, trabajo y vida social normales.

Optimizar implica, además de elegir la droga, la dosis, la vía de administración adecuadas para una determinada situación, tener en cuenta el tiempo de acción, los efectos adversos, la adherencia de los pacientes, los factores pronósticos, riesgos y beneficios individuales, las comorbilidades y fármacos concomitantes.

Todos los aspectos mencionados deben tenerse en cuenta en la estrategia a seleccionar para las para las dos fases del tratamiento: 1) la inducción de la remisión de la enfermedad y 2) el mantenimiento de la remisión.

Revisión de las drogas disponibles

1- Aminosalicilatos en las EII

El primer fármaco disponible para la EII fue la sulfasalazina, sintetizada por Nanna Svartz en 1938 (Karolinska Hospital, Estocolmo) droga originalmente propuesta para el tratamiento de la artritis reumatoidea, en la que produce un modesto beneficio.⁽⁶⁾ Los aminosalicilatos fueron reformulados en las últimas dos décadas mediante diversas variedades de sistemas y diferentes sitios de liberación del componente activo 5-asa o mesalazine, mejorando además la seguridad.

La sulfasalazina (SAPS) está compuesta por la unión de una molécula de sulfapiridina (SP) y una molécula de ácido 5-aminosalicílico (5-asa) mediante un enlace diazoico, que requiere las bacterias colónicas para desdoblarse en los mencionados componentes. La mayoría de SP es absorbida desde el colon y transportados al hígado, donde ocurre acetilación genéticamente determinado. Los acetiladores lentos tienen mayor nivel sérico de SASP libre y son más propensos de experimentar efectos adversos. La mayor parte de la fracción salicilato (70%) permanece en la luz colónica sin absorberse, hasta ser excretada en las heces. El 25% del 5-ASA es absorbido por el colon y metabolizado a formas acetiladas inactivas (N-Ac-5-ASA). Los efectos terapéuticos de la sulfasalazina se deben a la molécula de 5-asa que permanece en la luz del colon, mientras la sulfapiridina es responsable de la mayoría de los efectos adversos. Si fuera administrado el 5-ASA libre, el fármaco se absorbería rápidamente en el intestino delgado proximal y sería ineficaz, por lo que debe disponer de sistemas de liberación confiables para lograr biodisponibilidad tópica del fármaco sobre la mucosa inflamada.⁽⁶⁾ Dado que el efecto terapéutico de la sulfasalazina está mediado por la

molécula de 5-asa, se han desarrollado fármacos que liberan altas concentraciones de mesalazina en lugares específicos del intestino, variables según el tipo de fármaco, prescindiendo de la molécula de SP, logrando una acción predominantemente tópica en el sitio de inflamación. Los compuestos se denominan genéricamente mesalazina en Europa y mesalamina en Estados Unidos. Para que la droga actúe en un sitio determinado del intestino, se diseñaron diferentes sistemas de liberación, con diversas cubiertas entéricas o enlaces azoicos.

Algunas formas de liberación son provistas por resinas acrílicas que liberan la droga a pH 6 (eudragit-L) ejerciendo su acción desde yeyuno medio hacia el colon distal (Salofalk®, Claversal®) o alternativamente a pH 7 (eudragit-S) permitiendo la acción a partir del íleon terminal o colon (Asacol®). Otro preparado incluye microgránulos de etil celulosa que provee un mecanismo de liberación lenta (tiempo dependiente) que comenzando en el intestino proximal involucra duodeno, yeyuno, ileon y colon, con escasa influencia del pH (Pentasa®). Se elaboraron también moléculas de 5-asa unidas por enlaces azoicos: olsalazina (Dipentum®) o transportadores inertes: balsalazide (Colazide®). Estas últimas formulaciones comparten con la sulfasalazina el requerimiento de la acción de las bacterias colónicas para liberar la molécula de 5-asa, por lo que estas preparaciones, son sólo activas en el colon. También se ha desarrollado un sistema de liberación multimatriz (MMX) Lialda®) o (Mazavant®) que libera el 5-ASA en todo el colon homogéneamente y llegando más distalmente que las otras fórmulas, mediante un núcleo con micropartículas de 5-ASA que contiene (sistema multimatriz) una matriz lipófila, que se dispersa a través de una matriz hidrófila (que se erosiona) cuando la cubierta del núcleo (una película polimérica gastro-resistente) se desintegra a pH 7 (desde ileon). El mesalazine MMX se diseñó con el objetivo de aumentar la adherencia al tratamiento mesalazina oral por una formulación de alta dosis con una toma diaria.⁽⁸⁾

La SASP se indica en dosis de 2 a 4 gramos diarios según la actividad de la enfermedad, siendo eficaz en formas leves y moderadas y en el mantenimiento de la remisión. Esta droga o los nuevos salicilatos disminuyen las recurrencias, por lo que el tratamiento debe ser crónico.

Los compuestos de mesalazine están disponibles en diferentes formulaciones para administración ya sea por vía oral (comprimidos, sobres de gránulos) o enemas líquidas o de espuma, o supositorios). La selección de la formulación más adecuada depende de la vía de administración, el costo y la disponibilidad.

Aminosalicilatos en la colitis ulcerosa

Las evidencias demostraron que los aminosalicilatos son efectivos para inducir la remisión y prevenir la recaída. A fin de optimizar el tratamiento fueron estudiados la dosis total diaria óptima y la frecuencia de dosificación. Hanauer S y col. demostraron respuesta clínica y remisión endoscópica a 8 semanas en la colitis ulcerosa leve y moderadamente activa con 2 y 4 g de mesalazine de liberación controlada (Pentasa®)

diferenciándose estadísticamente de 1 g y de placebo.⁽⁹⁾ Por otra parte, se ha reportado en los estudios con mesalazine de liberación controlada (Asacol®) ASCEND II que los pacientes con colitis ulcerosa moderadamente activa (pero no en la enfermedad leve) tratados con dosis altas de mesalazina (4,8 g) lograron una respuesta significativamente mayor (72%) en comparación con los pacientes tratados con 2,4 g / día (59,2%) $p = 0,036$.⁽¹⁰⁾ También se demostró mayor cicatrización mucosa con dosis altas.⁽¹¹⁾ En el ASCEND III se observó beneficio de dosis altas en los pacientes que habían requerido esteroides y tratamiento rectal⁽¹²⁾. Un metanálisis que incluyó 37 estudios randomizados (19 para inducción de remisión y 18 para mantenimiento de remisión) demostró diferencias entre dosis ≥ 2 y $< 2,0$ g / día tanto en los dos aspectos.⁽¹³⁾ Sin embargo, el efecto de incremento de dosis no se demostró con mesalazine MMX y en algunos otros estudios.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ En las guías de GETECCU los comentaristas opinan que los resultados de estudios comparativos de diferentes dosis de mesalazina en las que no parece haber diferencias en la inducción de la remisión deben tomarse con precaución, ya que podrían estar influenciados por el tamaño de muestra de los subgrupos que se comparan y que las formulaciones pueden no ser extrapolables, pero se han descrito respuestas más rápidas con mayores dosis: Al respecto mencionan la calidad de los estudios ASCEND, y adicionalmente 3 g de mesalazine no son más tóxicos, por lo que sugieren dosis de inducción ≥ 3 g. Nuestro centro comparte absolutamente esa postura.⁽¹⁷⁾ En cuanto a la frecuencia de dosificación, gránulos mesalazina oral 2 g una vez por día (Pentasa®) fueron más efectivos que 1 g dos veces al día en el mantenimiento de la remisión, con mayor tasa de remisión al año $p=0.024$, debido a una menor adherencia a dosis frecuentes.⁽¹⁸⁾ La misma diferencia ocurrió al comparar tomas únicas o divididas de gránulos de liberación prolongada (Salofalk®) en la inducción de remisión en colitis izquierda y distal, siendo de eficacia equiparables en pancolitis.⁽¹⁹⁾ Con mesalazina (MMX) se demostró remisión clínica y endoscópica en la semana 8 en 34,1% y el 29,2% de los pacientes que recibieron MMX mesalazina 2,4 g / día, administrados dos veces al día y MMX mesalazina 4,8 g / día administrados una vez al día, respectivamente, frente a un 12,9% que recibieron placebo ($P < 0,01$). Del total, en un 56,6% (196/346) se logró inducir y mantener la remisión.⁽²⁰⁾ La frecuencia de las tomas se relaciona con la adherencia. La no adherencia a los aminosalicilatos en la CU correlaciona con el riesgo de recurrencia clínica (87% vs 26%, $p=0.0001$).⁽²¹⁾

Las medicaciones rectales son de gran valor para el control de los síntomas, las disponibles son supositorios (que se utilizan en la proctitis) espumas o enemas de mesalazine o corticoide en la enfermedad izquierda (las enemas llegan ángulo esplénico).⁽²²⁾ El tratamiento combinado oral/rectal en la colitis ulcerosa distal demostró ser más efectivo que cualquiera de las dos opciones individualmente.⁽²³⁻²⁴⁾ No hay evidencia de que las enemas de 4 gramos/día de 5-asa sean superiores a las de 1 g diario, obteniéndose respuestas promedio mayor al 65% independientemente de la dosis.⁽²⁵⁾ La eficacia de 5-asa rectal ha demostrado en algunos estudios ser superior a enemas de

corticoides en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa distal.⁽²⁶⁻²⁷⁾

La sulfasalazina tiene una eficacia similar que los diferentes aminosalicilatos, con mayores efectos secundarios.⁽²⁸⁾ La dosis es 2g para la enfermedad en remisión y 3-4 g para la enfermedad activa con un perfil mayor de efectos secundarios.

Aminosalicilatos en la enfermedad de Crohn

La utilidad de la mesalazina y sus diversas formulaciones para el tratamiento de la EC fue objeto de controversias a través del tiempo. Se describieron diferentes resultados adjudicados a la heterogeneidad de la enfermedad o situación clínica (localización de las lesiones, actividad, mantenimiento de remisión médica o quirúrgica) o a diversas presentaciones farmacológicas de mesalazina (sitio de liberación y tipo). La mesalazina fue considerada una opción de tratamiento muy difundida con toxicidad limitada que la hacía deseable para tratar la enfermedad leve durante largo tiempo. Los primeros ensayos con aminosalicilatos orales reportaron que este agente era eficaz para el tratamiento de la enfermedad activa ileal ileocólica o EC colónica.⁽²⁹⁻³⁰⁾ A lo largo del tiempo, basados en tales estudios y considerando la baja toxicidad de la droga, guías institucionales y algoritmos publicados incluyeron la mesalazina, en las opciones de tratamiento de la EC ya sea leve o moderadamente activa, pero era frecuente clarificar en un comentario de que la evidencia era inconsistente.⁽³¹⁻³³⁾ Un meta-análisis para EC activa de los tres ensayos controlados con placebo con mesalazina (4 g al día) durante 16 semanas en un total de 615 pacientes, demostró una significancia estadística ($p=0,04$) pero de relevancia clínica discutible (sólo 18 puntos de reducción media del CDAI) no pudiendo definir si había un subgrupo de pacientes que se beneficiara especialmente.⁽³⁴⁾ En el mantenimiento de la remisión, los estudios que investigaron la eficacia de esta droga reportaron resultados inconsistentes, y en algunos de ellos no fue evaluada separadamente la remisión inducida médicamente o quirúrgicamente. Al respecto, se han realizado cinco meta-análisis, con resultados conflictivos.⁽³⁵⁻³⁹⁾ El meta-análisis de Camma y colaboradores reportó que la mesalazina redujo significativamente el riesgo de recaída clínica (combinando la inducida médicamente y quirúrgicamente: -6,3%; IC del 95%, -10,4% y el -2,1%), con un NTT para prevenir una recaída de 16, pero cuando la remisión inducida médicamente y quirúrgicamente se analizaron por separado, se demostró una reducción estadísticamente significativa de la recaída post-quirúrgica (-13,1%; IC del 95% -21,8% a -4,5, pero no remisión inducida medicamente (-4,7%; IC del 95%: 0,9% a 2,8%).⁽³⁹⁾ Akobeng AK y col., en una revisión sistemática Cochrane, no encontraron evidencia de que preparaciones de 5-ASA fueran superiores al placebo para el mantenimiento de la remisión médicamente a los 12 o 24 meses.⁽³⁷⁾ A pesar de que se han reportado diferencias entre las formulaciones de mesalazina, actualmente los consensos y guías aclaran que no hay evidencia para recomendar 5-ASA para el mantenimiento de la remisión médicamente inducida en la enfermedad de Crohn.⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾ En cuanto al uso tópico, la mesalazina tópica se ha propuesto como una opción de terapia concomitante en la

enfermedad activa colónica izquierda o distal, aunque ello es controvertido, y los mismos autores lo dejan consignado en sus publicaciones.^(32,41) En nuestra Sección de EII, intermitentemente usamos esta opción como tratamiento concomitante.

La sulfasalazina en dosis de al menos 3 g / día demostró eficacia solamente en pacientes con enfermedad de Crohn activa con compromiso colónico, pero no en la localizada en el intestino delgado⁽⁴²⁻⁴³⁾, pero los efectos adversos son mayores que en el caso de la mesalazina, ya se trata de dosis mayores de 2 g.

Efectos adversos de los aminosalicilatos

a) *Sulfasalazina*: la incidencia global de los efectos adversos es del 15 al 20%. Los efectos que dependen de la dosis son: náuseas, vómitos, cefalea, anemia por déficit de ácido fólico, rash cutáneo⁽⁴⁴⁾ efectos correlacionan con los niveles séricos de sulfapiridina. Estas reacciones son más comunes si se administran dosis que superen los 2 gramos diarios, no debiendo sobrepasar los 4 gramos diarios porque ello no mejora la eficacia terapéutica y se incrementan los efectos colaterales. Las reacciones por hipersensibilidad incluyen una hipersensibilidad severa; Stevens Johnson, fiebre, rash, anemia hemolítica, pancreatitis, hepatitis, neumonitis, pericarditis y agranulocitosis.⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾ Puede observarse infertilidad masculina reversible por hipospermia con disminución de la motilidad de los espermatozoides en el hombre (situación que revierte rápidamente con la suspensión de la droga).⁽⁴⁶⁾

b) *Mesalazina*: es una droga que tiene un muy buen margen de seguridad, es bien tolerada en el 80-90% de los pacientes intolerantes a la sulfasalazina. Entre el 5 y 15 % de los casos presentan algún tipo de efecto adverso. Los más frecuentes son: rash cutáneo, cefalea, fiebre, trombocitopenia, exacerbación de la diarrea.⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾ Este último efecto adverso, si bien es también visto en reacciones por idiosincrasia, puede ser provocado por la olsalazina en un 15% de los pacientes por aumento de la secreción de agua y electrolitos a nivel ileal⁽⁵⁰⁾ Una revisión sistemática confirmó que son seguros, no diferentes del placebo.⁽⁵¹⁾ Son efectos adversos infrecuentes los siguientes: pancreatitis, neumonitis, pericarditis y nefritis intersticial, y síndrome nefrótico, discutiéndose si esta última es una rara (<1/500) manifestación extraintestinal.^(47-48,52) Los pacientes con insuficiencia renal preexistente, comorbilidad significativa o aquellos que toman fármacos potencialmente nefrotóxicos adicionales deben tener una función renal monitorizada durante el tratamiento con 5-ASA.⁽⁴¹⁾

Conceptos a destacar

Aminosalicilatos en colitis ulcerosa:

SAPS y mesalazine: ambos eficaces, balancear el costo versus los posibles efectos adversos (E.A.)

Indicar dosis terapéuticas

Eficaces en actividad y en remisión

En CU distal e izquierda el tratamiento combinado es mejor que el oral o rectal individualmente

Deben elegirse sistemas de liberación confiables (Necesarios ensayos clínicos con cada fórmula)

Nuevas formulaciones (> concentración x dosis, < tomas diarias) = La > adherencia mejora la eficacia

Disponibles en tabletas y gránulos

Aminosalicilatos en enfermedad de Crohn:

Sulfasalazine: eficacia reportada en el Crohn activo con compromiso colónico a dosis $\geq 3g$ (E.A. 20%)

Mesalazine: históricamente utilizado, con bajos efectos adversos, pero resultados inconsistentes.

Eficacia: evidencia controvertida y marginal (en mantenimiento de la remisión inducida quirúrgicamente).

2- Corticoides en las EII

Después de su exitoso uso en la artritis reumatoidea a partir de la década de 1940, los corticoides fueron evaluados y establecidos como drogas de primera línea en las EII. Una de las mejores pruebas de su utilidad fue la notable diferencia en el pronóstico de un ataque agudo de colitis ulcerosa, observada entre los estudios realizados previamente a 1950 y posteriores a 1960. Fueron reportados diversos índices de mortalidad del ataque severo, en el Hospital Jhon Radcliffe (Oxford) del 34%, bajando al 26% con la instauración del tratamiento corticoide oral, al 7-8% con el uso de corticoides parenterales, y a menos 1% cuando se asoció la cirugía ante la falta de respuesta.⁽⁵³⁻⁵⁵⁾

Las formulaciones disponibles son de acción sistémica: prednisolona, prednisona, metilprednisolona, hidrocortisona, o de acción no sistémica budesonida, beclometasone dipropionate y otros supertópicos. Los corticoides de acción sistémica, según la gravedad de la enfermedad, pueden ser administrados por vía oral o por vía intravenosa. Los corticoides de acción no sistémica están disponibles para administración rectal, y se han diseñado por vía oral sistemas de liberación para sitios específicos, como es el caso de la budesonida con cubierta Eudragit para el Crohn ileocecal o la recientemente diseñada budesonida MXX para la colitis ulcerosa. Las formulaciones más recientes de corticoides proveen una mejor actividad a través de la modificación de la molécula de hidrocortisona, logrando un metabolismo de primer paso hepático, reduciendo la biodisponibilidad y los potenciales efectos adversos. Estas incluyen el pivalato de tixocortol, beclometasone y budesonida, siendo la budesonida la más difundida.

La budesonida es un glucocorticoide estructuralmente similar a la 16 α -hidroxiprednisolona. Posee gran afinidad por el receptor glucocorticoide (potencia antiinflamatoria 100 veces superior a la hidrocortisona), y baja biodisponibilidad por su metabolismo prevalente (90%) en un primer paso hepático.

Definiciones de interés para evaluar la respuesta a los corticoides en EI:

Corticoideodependencia: Imposibilidad de disminuir la dosis de corticoides por debajo de 10 mg/día de prednisona (o equivalente) tras 3 meses de inicio del tratamiento corticoideo, o recidiva dentro de los primeros 3 meses de haber suspendido los corticoides.⁽⁵⁶⁾

Corticoideoresistencia: Actividad persistente que no responde a CS administrados (0,75-1mg/Kg/día) IV durante 1 semana en la enfermedad severa o 1 mes en la enfermedad moderada (VO). Tendencia a disminuir el plazo de la enfermedad severa.⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾

Los efectos adversos de los corticosteroides en pacientes con EI han sido bien descrito en el estudio de National Cooperative Crohn's Disease Study en el que más del 50% de los pacientes estaban en tratamiento con dosis elevadas de supresión (0.5-0.75 mg / kg) y un tercio de la dosis más baja, y se retiraron aproximadamente más de una cuarta parte de los pacientes.⁽⁵⁸⁾

- No sobretratar debido a los efectos potenciales adversos
- No usar dosis subterapéuticas, porque tendremos efectos adversos sin beneficios.
- En los pacientes resistentes a corticoides debemos descartar la posibilidad de infección por CMV
- Evaluar la posibilidad de infección por Clostridium difficile, o colitis infecciosa sobreimpuesta
- Los corticoides son una herramienta útil a corto plazo, con consecuencias a largo plazo
- Debemos evaluar desde el primer momento, conductas apropiadas para el mediano y largo plazo
- Evaluar los factores predictivos de mal pronóstico
- Evaluar condiciones concomitantes que impacten en el futuro.

Corticoides en la colitis ulcerosa:

Truelove and Witts en 1954 publicaron los resultados preliminares y al año los resultados finales del primer estudio clínico randomizado en 109 pacientes, que demostró la eficacia clínica y endoscópica de los corticoides en la enfermedad moderada versus placebo (Remisión 41% vs. 16%, Mejoría: 69% vs 41%, Remisión endoscópica 30% vs. 11%, Mejoría endoscópica 68% vs. 39%).⁽⁵⁸⁻⁵⁹⁾ Lennard Jones demostró en la colitis ulcerosa moderada en pacientes ambulatorios un mejor y más rápido efecto en el control de los síntomas y la rectosigmoideoscopia con corticoides (prednisona 60 mg), comparado con SAPS (2 a 4 g) y con enemas de hidrocortisona (respuestas: 55 %, 40% y 15% respectivamente).⁽⁶¹⁾ Truelove y col. demostraron que con administración de prednisona combinada con enemas de hidrocortisona respondieron clínicamente y con mejoría en la rectosigmoidoscopia 78% de los pacientes versus 43% con sulfasalazine.⁽⁶²⁾

Tratamiento corticoide oral: un plan adecuado para la enfermedad moderada es prednisona 40 mg / día durante 1 semana, 30 mg / día durante 1 semana, luego 20 mg / día

durante 3 o 4 semanas, y luego disminuir progresivamente para suspender en 8 a 12 semanas.⁽⁴¹⁾ Indicar cursos prolongados es perjudicial, pero la indicación de cursos cortos y dosis bajas provoca que el paciente recaiga rápidamente. Los corticoides no mantienen la remisión, para lo que debe usarse la mesalazina.⁽⁶³⁻⁶⁴⁾

Tratamiento corticoide intravenoso: la enfermedad severa es indicación de hospitalización urgente y requiere tratamiento con corticoides intravenosos.⁽⁶⁵⁾ El plan en la enfermedad severa consiste en Hidrocortisona 100 mg cuatro veces día o 60 mg / 24 h, durante 5 a 7 días, pero es imperioso evaluar al tercer día la necesidad de un cambio de conducta.⁽⁴¹⁾ Dosis más altas no son más efectivas, pero las dosis más bajas son menos efectivas.⁽⁴¹⁾ Una revisión sistemática de 32 estudios (1.991 pacientes) con esteroides de CU severa demostró 67% (95% IC 65-69%) de eficacia, con un índice de colectomía del 29% (95% IC 28-31%) y mortalidad del 1%. No se pudo discriminar entre respuesta completa y parcial.⁽⁶⁶⁾ Janerot G, reportó que con el mencionado plan 21% de los pacientes requieren cirugía durante la primera semana de tratamiento, siendo los porcentajes más altos en la enfermedad extensa. Janerot y col. reportaron resultados de colectomía (acumulados) a 3 semanas del episodio severo del 41%, a 3 meses 47%, a 3 años del 56%, con índices de recurrencia en el 1er año del 48%, decreciendo en el 2do y 3er año subsiguientes un 14% por año.⁽⁶⁷⁾

Corticoides no sistémicos orales: una formulación oral de la budesonida (glucocorticoide estructuralmente relacionado con 16 α -hidroxiprednisolona), la budesonida MMX, fue diseñada para ser indicada en la colitis ulcerosa. Esta formulación de corticoide tópico elaborado con la tecnología multi-matrix se difunde en todo el colon, demostrando ser segura y más eficaz que el placebo en la inducción de la remisión en pacientes con CU leve a moderada. En los ensayos clínicos el porcentaje de pacientes asintomáticos a la semana 8, para 9 mg, 6 mg de budesonida y mesalazine fueron de 28,5%, 28,9% 25,0% respectivamente, versus 16,5% para el placebo (P = 0.0258, P = 0.0214 y P = 0,1025. Mejoró la endoscopia en el 41,5% (budesonida MMX 9 mg), el 35,5% (budesonida MMX 6 mg) y el 33,1% (mesalazine) de los pacientes, en comparación con el 33,1% para el placebo. La remisión (9 mg o 6 mg de budesonida MMX o mesalazine) fue del 17,9%, 13,2% y 12,1%, respectivamente, en comparación con el 7,4% para el placebo (P = 0.0143, P = 0,1393 y P = 0,2200).⁽⁶⁸⁾

Tratamiento corticoide vía rectal: es de gran utilidad para la enfermedad distal e izquierda y para mejorar los síntomas en las enfermedades más extensas. Las formulaciones estuvieron disponibles desde hace varias décadas incluyendo por lo general hidrocortisona diluida en forma de enema, y menos frecuentemente en forma de espuma. Todas estas preparaciones tienen una alta biodisponibilidad sistémica por lo que están sujetas a los efectos adversos de los corticoides. Revisiones sistemáticas comparando corticoides y enemas de mesalazine reportaron un beneficio clínico a favor del 5-asa. Sin embargo hay pacientes que responden al corticoide habiendo sido refractarios al 5-asa tópico.⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁾ La budesonida es la formulación rectal más difundida de los corticoides no

sistémicos. La presentación es de 2 mg de budesonida en 100 ml. de solución salina isotónica o bien en espuma.

Varios estudios mostraron que los enemas de budesonida son eficaces en el tratamiento de la colitis ulcerosa distal de leve a moderada. Después de 6-8 semanas de tratamiento, 40-55% de los pacientes presentan mejoría clínica, logrando la mitad de ellos remisión completa, sin detectarse alteración significativa del cortisol plasmático.⁽⁷¹⁾ Sandborn WJ y col estudió 546 pacientes con espumas de budesonida, demostrando eficacia clínica y endoscópica, además muy buen perfil de seguridad.⁽⁷²⁾

Un estudio retrospectivo realizado en Olmsted county en 183 pacientes con colitis ulcerosa investigó la evolución al año de los pacientes tratados con corticoides, reportando que un 34% requirieron tal tratamiento. En el seguimiento a 30 días 54% de los pacientes tratados con esteroides sistémicos entraron en completa remisión, 30% mejoraron parcialmente y 16% no respondieron (90% fueron colectomizados en un tiempo medio de 33 días). Al año presentaron respuesta prolongada el 49% de los pacientes, corticosteroide dependencia el 22% y requirieron cirugía el 29%.⁽⁷³⁾ Ello refuerza el concepto que desde el primer momento tenemos que elaborar un plan para el futuro del paciente

Corticoides en la enfermedad de Crohn

Summers y col y Malchow y col, en sendos estudios de la NCCDS (The National Cooperative Crohn's Disease Study) y la ECCDS (The European Cooperative Crohn's Disease Study) demostraron la eficacia de los corticoides en inducir la remisión (60% de 152 pacientes y 83% de 105 paciente respectivamente versus 30 y 38% para el placebo (NTT 3 y 2 respectivamente). Las dosis oscilaron 0,5-0,75 mg / kg / día y 1 mg /kg día.^(42, 43)

Faubion y colaboradores, al igual que en la colitis ulcerosa, estudiaron la historia natural en 173 pacientes en el cohorte de Olmsted County-Minnesota (1970-1993). Después de un mes, el 58% de los pacientes estaban en remisión completa, 26% tuvieron remisión parcial y 16% no respondieron. Al año, se observó respuesta prolongada en el 32% de los casos, esteroide dependencia en el 28% y requirieron cirugía el 38%. Ello implica que más de 2/3 de los pacientes después de recibir corticosteroides necesitan escalar el tratamiento.⁽⁷³⁾ A pesar de su buena eficacia en la inducción de la remisión, revisiones sistemáticas demostraron que los esteroides no son efectivos para mantener la remisión y una estrategia de tratamiento a largo plazo para mantener la remisión inducida por esteroides debe ser planificada en una etapa temprana.⁽⁷⁴⁾

Corticoides intravenosos: se indican en el caso de actividad severa de la enfermedad, en un plan similar a la colitis ulcerosa.⁽³²⁾

Corticoides orales de acción sistémica: se indican en un plan de 8 a 12 semanas con esquema similar a la colitis ulcerosa en la enfermedad moderada o leve no respondedora.⁽³²⁾

Corticoides orales de baja disponibilidad sistémica y elevada acción tópica: la budesonida 9 mg día (tabletas de 3 mg) es eficaz para la EC ileal o ileocolónica activa, prefiriéndose esta

formulación en esta localización de la enfermedad, pero es menos eficaz que la prednisolona en relación con la severidad.⁽⁷⁵⁾ Se observó un nivel de efectos adversos significativamente menor que con prednisona.⁽⁷⁶⁻⁷⁷⁾ Actualmente, se prefiere la budesonida a la prednisolona si la localización de la enfermedad es de íleon terminal o enfermedad ileocecal. Respecto al uso en la prevención de la recaída, algunos estudios informaron que el tiempo hasta la recaída era mayor con iguales porcentajes al año. Un metanálisis realizado en el año 2009 concluyó que no es recomendada para mantener la remisión.⁽⁷⁸⁾

Efectos adversos de los corticoides:

El uso de los corticoides está sujeto a variados efectos adversos. En cursos de corta duración se deben controlar la eventual aparición de hipopotasemia, hiperglucemia e hipertensión. Las principales consecuencias en el uso a largo plazo son la enfermedad ósea (osteoporosis y osteonecrosis) que requieren prevención y tratamiento, la formación de cataratas, la inhibición del eje hipotálamo-hipofisario con la consiguiente insuficiencia suprarrenal secundaria y las lesiones dérmicas. Ya que los pacientes pueden ser operados, debe tenerse especial cuidado en las intervenciones quirúrgicas recordar el reemplazo de esteroides en el caso de una insuficiencia suprarrenal. Otros son alteraciones en el sueño, excitación, cara de luna llena, edema, estrías en la piel, mialgias y predisposición a infecciones, la cual que se incrementa con la asociación de drogas.^(57,76,79-81)

Conceptos a destacar

En actividad severa hospitalizar

Descartar diagnósticos alternativos (CMV, *Cl. difficile*, infecciones GI)

Efectos adversos numerosos

Tratamiento útil a corto plazo

Planear el largo plazo desde el 1er día

Corticoides en colitis ulcerosa:

Eficacia en la inducción de remisión, No eficacia en mantenimiento de remisión

Tratamiento de la enfermedad moderada: prednisona oral

(40 mg de prednisona, descenso progresivo, suspender en 8 a 12 semanas)

Respuesta esperada en 1-2 semanas - Refractoriedad en 1 mes

En proctitis y enfermedad Izquierda: usar espumas y enemas (respectivamente)

Preparaciones rectales con fórmulaciones con corticoides sistémicos y tópicos

El tratamiento combinado oral-rectal es mejor que el oral o rectal individualmente

Indicar corticoides intravenosos: Evaluar conducta al 3er día – Equipo multidisciplinario

(Hidrocortisona 400 mg o prednisona 60 mg) – Si hay respuesta: completar 5-7 d.

Corticoides en enfermedad de Crohn:

Eficaces en inducción de remisión, No eficacia en mantenimiento de remisión

Enfermedad de Crohn localizada ileal o ileocecal Budesonida 9 mg en inducción de remisión

Tratamiento de la enfermedad moderada: prednisona oral (igual manejo que CU)

Corticoides intravenosos en la enfermedad severa: similar plan a colitis ulcerosa.

3- Azatioprina / 6-mercaptopurina en las EII

La azatioprina y la 6 mercaptopurina (6-MP), antimetabolitos análogos de las purinas, son los inmunosupresores más ampliamente utilizados en EII. Estas drogas alteran la síntesis de ácidos nucleicos, inhibiendo la reproducción celular. La azatioprina es convertida a 6-MP en el hígado y está en 6-ácido tioinosínico y posteriormente en tioguanina, incorporándose a las cadenas de ADN, bloqueando la activación de las células T, inhibiendo la producción de las linfoquinas y la proliferación de clones de linfocitos, produciendo apoptosis de células T. El peso molecular de la 6MP es 55% del de la azatioprina y 88% de esta última droga es convertida a 6-MP. El factor de conversión entre azatioprina y 6-MP es aproximadamente del 50%. Por lo tanto, la dosis es 2 a 2,5 mg /kg de peso para la azatioprina y 1 a 1,5 mg por kg/g peso para 6-MP. Su principal indicación es la EII crónica activa corticoideodependiente y no respondedora a otras terapéuticas, pero hay que tener en cuenta que su efecto terapéutico recién se observa generalmente a los 3 meses, ocasionalmente más tiempo de iniciado el tratamiento, por lo tanto no tienen indicación en ataques severos o en pacientes intolerantes a corticoides.⁽⁸²⁾

A pesar de ser un recurso de gran valor en el tratamiento, estas drogas deben ser usadas bajo estricto control por sus potenciales efectos adversos, de los cuales el más relevante es la depresión medular, en general dosis dependiente (2%) que puede relacionarse con un aumento de la incidencia de infecciones.⁽⁸²⁻⁸³⁾ En una pequeña proporción de pacientes no puede ser utilizada por una condición genética a pesar de modificar las dosis. Se han descrito y evaluado en cuanto a su utilidad en el manejo clínico de los pacientes los polimorfismos de la tiopurinmetiltransferasa (TPMT), enzima que tiene tanto un papel catabólico como uno anabólico y es la encargada de catalizar la biotransformación anabólica de 6-mercaptopurina (6-MP) al metabolito inactivo 6-metilmercaptopurina (6MMP) y una biotransformación catabólica de 6-tioisina 5" monofosfato (6-TIMP) al metabolito activo, potencialmente tóxico 6-metilmercaptopurina ribonucleótido (6-MMPR). La 6-TIMP es

alternativamente transformada por otras vías enzimáticas inosin-monofosfato-dehidrogenasa (IMPDH) y guanoin-monofosfato-sintetasa (GMPS) a 6-tioguanina (6-TG). La 6TG es el metabolito que tiene el principal efecto inmunosupresor terapéutico por incorporarse a las cadenas de ADN, pero también potencialidad mielotóxica. Este balance entre 6-TG y 6-MMPR, que surge de una competencia entre TPMT y las otras vías enzimáticas puede utilizarse para monitoreo terapéutico.⁽⁸⁴⁻⁸⁸⁾ Ello tiene su racionalidad en que diferencias genéticas en la TPMT influyen el perfil de eficacia y toxicidad de los pacientes tratados con 6MP y AZA. El gen de la TPMT, localizado en el cromosoma 6 tiene al menos 9 variantes alélicas, cuya frecuencia difiere étnicamente. Las variantes se relacionan en diversos grados con la funcionalidad, determinando la relación entre 6-TG y 6-MMPR, siendo reconocidos alelos de baja actividad (TPMT*A, TMPT*2, TPMT*3B, TMPT*3C), que según las combinaciones fenotípicas pueden resultar en conversión preferencial a 6-TG con diversos grados de riesgo de mielosupresión. Las combinaciones entre la forma salvaje (TPMT*1) de alta actividad y las mutaciones determinan el fenotipo que se hereda como un rasgo autosómico codominante. La investigación de las variantes fenotípicas demostró que en la población caucásica el 89% son homocigotas normales para la forma salvaje, el 11% son heterocigotas incluyendo un alelo de baja actividad y el 0.3% presentan dos alelos de baja actividad (homocigotas recesivos o heterocigotas compuestos). Estas tres modalidades de posibles variaciones se asocian respectivamente con alta actividad de la TPMT que hipotéticamente permitiría dosis habituales, actividad intermedia que posibilitaría bajar las dosis a la mitad, y actividad baja o ausente que desaconseja el tratamiento por alto riesgo de mielosupresión.⁽⁸⁴⁻⁸⁸⁾ La determinación de los polimorfismos y realizarse monitoreos de la droga con determinaciones de los metabolitos 6-TG y 6-MMPR. La investigación de sus respectivos niveles en relación a los fenotipos y al comportamiento clínico ha permitido establecer puntos de corte en los valores que son de ayuda para evaluar si la droga se encuentra en rangos de eficacia, riesgo de toxicidad de la médula ósea y/o hepatotoxicidad, o en dosis insuficiente, pudiendo detectarse también falta de adherencia a la medicación. Se identificó así un grupo de pacientes con niveles elevados de 6-MMPR, y bajos de 6-TG, asociados con resistencia al tratamiento y potencial hepatotoxicidad y un grupo de pacientes refractarios que a pesar de altos niveles de 6-TG no responder y requieren cambio de tratamiento. Puede concluirse en que el genotipo puede identificar los pacientes en alto riesgo de mielotoxicidad, que el tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina está contraindicado en homocigotas y las dosis convencionales no son aplicables a heterocigotas compuestos.⁽⁸⁴⁻⁸⁸⁾ Sin embargo, debe tenerse en cuenta que existen otras causas de mielotoxicidad en los tratados con estas drogas y que el monitoreo de los recuentos de glóbulos rojos y leucocitos no debe obviarse.⁽⁸⁹⁾

Como es usual en inmunosuprimidos, es mayor el riesgo de infecciones. La prevalencia de infecciones reportada en una larga serie fue del 7,4% siendo severas el 1,8% de las mismas.

Pueden ser graves en pacientes con severa neutropenia de menos de 2000 leucocitos mm.³ Se ha observado un aumento considerable del riesgo de infecciones oportunistas cuando se combina con otras drogas.^(82,89-90) La azatioprina aumenta el riesgo de formas mortales de varicela (indicado vacunarse) y Epstein-Barr (VEB), las infecciones primarias asociadas con linfocitosis hemofagocítica han sido reportados en pacientes expuestos a tiopurinas. En menor medida de infecciones oportunistas bacterianas o fúngicas.⁽⁹⁴⁾ Las reacciones por hipersensibilidad son pancreatitis (3,3%) y hepatitis por idiosincrasia a estas drogas (0,3%). Otros efectos son artralgias, diarrea, rash, fiebre, hipotensión, náuseas y vómitos.^(82,91-91) Es mandatorio realizar monitoreos de análisis de rutina para descartar toxicidad hematológica, hepática y pancreática, los que se realizan durante el primer mes cada semana, durante el segundo mes son quincenales, y posteriormente mensuales, pasando a trimestrales mientras dure el tratamiento.⁽⁸²⁾

Las tiopurinas se asocian con riesgo mayor de linfomas que los no expuestos, aunque se ha publicado que los beneficios superan a los riesgos.⁽⁹²⁾ El riesgo relativo puede aumentar aproximadamente al cuádruple. El riesgo absoluto de linfoma asociado con tiopurinas es bajo (4 por 10000 años-paciente). Estudio francés CESAME (Cancers et Surrisque Associés aux Maladies Inflammatoires Intestinales): en 19,486 EII: HR de 5,28 (IC 95% 2,01 – 13,9; p= 0,0007.

Se describen principalmente tres tipos: 1) el linfoma hepatoesplénico de células T, aunque muy infrecuente, es generalmente fatal y se ha observado sobre todo en los varones menores de 35 años (prevalencia 0,3/1000 pac. año), en general con tiopurinas + anti-TNF > 2 años.⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾ 2) Los Linfomas Post mononucleosis: en los jóvenes seronegativos a EBV, en los que el uso de metotrexate en lugar de tiopurinas o monoterapia con anti-TNFs disminuye la posibilidad de los mencionados trastornos linfoproliferativos postmononucleosis fatales que se observan exclusivamente en hombres.⁽⁹⁴⁾ El riesgo absoluto de esta última complicación es significativa (3/1000 pacientes-año en los cánceres et Associés Surrisque aux Enfermedades intestinales Inflammatoires In Francia (CESAME) cohorte) al considerar el subgrupo de pacientes en situación de riesgo.⁽⁹⁷⁻⁹⁸⁾ 3) Los linfomas "post trasplante like", que ocurren en relación con infección crónica latente por EBV, son linfomas no Hodgkin en pacientes adultos expuestos a tiopurinas, que se producen debido a que el sistema inmune pierde el control de la proliferación de linfocitos B infectados por el EBV, linfomas responsables de cinco veces en el riesgo de los linfomas atribuibles a tiopurinas. Durante un período de 10 años de tratamiento, puede estimarse a partir de los datos CESAME que el riesgo acumulado de linfoma inducido por tiopurinas es de aproximadamente 0,4% por debajo de la edad de 50 años, 2% entre las edades de 50 y 65 años, y 4% después de 65 años de edad. Es importante destacar que se ha demostrado que el exceso de riesgo de linfoma atribuible a tiopurinas es completamente reversible tan pronto como el tratamiento es detenido.⁽⁹⁴⁾ En términos de beneficios y riesgos, hay que recordar que las complicaciones de la EII debido a una

enfermedad no controlada (infecciones graves procedentes de lesiones o desnutrición intestinales, cánceres relacionados con la inflamación y los eventos tromboembólicos) están asociados con un exceso de mortalidad, riesgo mayor que el riesgo de la azatioprina. En este contexto, algunos autores opinan que los beneficios superan el riesgo de linfoma en los primeros 5 años de uso tiopurinas, y el tratamiento debe adaptarse a cada paciente basado en criterios clínicos, demográficos, biomarcadores, y modificar la terapia si no se pueden suspender esteroides el plazo de 3-6 meses.⁽⁹⁴⁾ Además existe un aumento de riesgo de cánceres de piel no melanoma y se discute sobre el cáncer de cervix uterino.^(94,101)

Deben utilizarse las mismas medidas de prevención que para los Anti-TNFs.⁽¹¹⁹⁾, (ver <https://www.ecco-ibd.eu> Check list for the preventions of infections):

Interrogatorio, examen físico, historial de vacunas, exámenes de laboratorio, serología: VIH, CMV, Chagas, VHC y VHB, Prueba de detección de TB PPD (2UT o según los lineamientos del país), Radiografía de tórax, Tomografía computada / RMI, enterografía (sospecha de absceso o fibroestenosis), exámenes para descartar abscesos perinales y drenajes.

Azatioprina / 6-MP en la colitis ulcerosa:

Debido a la temprana suposición de que la colectomía con anastomosis ileo anal (IPAA) cura la CU, los estudios con inmunosupresores se realizaron tardíamente, pero las complicaciones a corto y largo plazo del IPAA cambiaron la conducta.⁽¹⁰²⁾ Gisbert J. y colaboradores en un metanálisis que incluyó 1632 pacientes provenientes de 30 estudios no controlados mostraron una eficacia media de AZA / 6-MP de 65% para la inducción y 76% para el mantenimiento de la remisión (NTT=5). En los estudios controlados la inmunosupresión con tiopurinas mostró eficacia en el mantenimiento de la remisión frente a placebo: OR 2,59 (IC del 95% = 1.26 a 5.03) pero no en la inducción de remisión.⁽¹⁰³⁾ Timmer y col. En una Cochrane metanálisis estudiando sólo mantenimiento de la remisión demostraron una ventaja terapéutica en comparación con el placebo el mantenimiento de la remisión incluyendo 4 estudios con 286 pacientes (OR = 0,41, 95% CI 0,24 -0,70).⁽¹⁰⁴⁾ Ohno K. encontró significación en la inducción pero no mantenimiento de la remisión.⁽¹⁰⁵⁾ Un estudio randomizado en CU dependiente de esteroides con seguimiento a 6 meses demostró que la azatioprina (2 mg / kg / día) es significativamente más eficaz que la mesalazina oral (3.2 g / día) (53% versus 21%, OR 4,78; IC del 95%: 1,57 a 14,5) para lograr la remisión clínica y endoscópica (OR 4,78; IC del 95%: 1,57 a 14,5).⁽¹⁰⁶⁾ Un análisis del Registro EII del Hospital Bonorino Udaondo⁽¹⁰⁷⁾ reportó que en los sujetos dependientes de esteroides el riesgo de colectomía en 83 pacientes con CU a los cinco años de seguimiento fue de 27%, mostrando un resultado alentador porque la mayoría de los pacientes en ese momento deberían haber sido sometidos a una cirugía. El 30% de los pacientes mantuvieron la remisión sostenida. El tiempo medio hasta la interrupción de esteroides fue de 4.7 meses. Después de 5 años, el 29% de los sujetos que mejoraron clínicamente

requirieron ≤ 2 cursos cortos de esteroides) y sólo el 5% cursos mas frecuentes.⁽¹⁰⁷⁾ Fraser et al, publicó los datos John Radcliffe Hospital durante de la experiencia de 30 años (1968-1999); demostró que los factores asociados con la remisión previstos fueron bajo recuento de glóbulos blancos (WBC) o recuento de neutrófilos ($p = 0.0001$), volumen corpuscular medio alto ($p = 0,0001$) y los pacientes de mayor edad ($p = 0.05$).⁽¹⁰⁸⁾ Los predictores hematológicos mencionados también fueron significativos en nuestro trabajo.⁽¹⁰⁷⁾ En colitis ulcerosa se realizó un diseño muy parecido al llamado SONIC en Crohn que comparó una combinación de infliximab y azatioprina versus cada uno por separado, ensayo denominado SUCCESS, realizado en 239 pacientes donde en la semana 16 los porcentajes de respuesta fueron para tratamiento combinado e infliximab 77%, 69% versus 50% para azatioprina, con curación mucosa en 63% y 55% versus 37% respectivamente (combinada versus infliximab versus azatioprina $p < 0.001$ versus azatioprina) y la combinación casi duplicó el estatus libre de esteroides (49%) de las otras dos ramas 22 y 24% (versus azatioprina $p = 0.032$).⁽¹⁰⁹⁻¹¹⁰⁾

Conceptos a destacar

Monitoreos

Si disponible TPMT genotipos/actividad al inicio, Metabolitos 6-MMPR, 6-TG al seguimiento

Controles indispensables: hemograma, hepatograma, amilase (inicial-discutido), progresivamente semanal /quincenal, mensual, trimestral mientras se trate

Aumentar progresivamente las dosis

Tiempo de demora al comienzo de acción = 3 meses

Cambios en el peso pueden variar las dosis

Profilaxis de infecciones (igual a anti-TNFs, vacunación)

(ver <https://www.ecco-ibd.eu> Check list for the preventions of infections)

Tiopurinas en colitis ulcerosa:

Mantenimiento de remisión en CU esteroide dependiente:

- Requerimiento de esteroides: más 3 meses, recaída temprana (<3 mese) o recaídas frecuentes

Mantenimiento de la remisión lograda con Anti-TNFs y posterior intolerancia

- Requerimiento de esteroides: más 3 meses, recaída temprana (<3 mese) o recaídas frecuentes

Mantenimiento de la remisión lograda con corticoides IV y factores predictivos \pm Anti-TNFs

Mantenimiento de la remisión lograda con ciclosporina

Intolerancia a aminosalicilatos para el mantenimiento de remisión

Inducción de remisión (tolera puente con esteroides)

Pouchitis crónica o refractaria

Tiopurinas en enfermedad de Crohn:

Mantenimiento de remisión en EC esteroide dependiente:

Requiere esteroides: más 3 meses, en recaída temprana (<3 meses) o en recaídas frecuentes (>2 / año)

Mantenimiento de la remisión en EC moderada a severa

EC Fistulizante (Perianal o intraabdominal)

Prevención de la recurrencia postoperatoria (alternativa a Anti-TNFs o cirugía)

En combinación con anti-TNF en EC con factores predictivos del pobre pronóstico.

4- Metotrexate en las EII

Esta droga inmunosupresora es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, tiene efecto citotóxico pero su efecto antiinflamatorio podría residir en inhibición de la síntesis de citocinas y eicosanoides con modificación de los niveles de adenosina.⁽¹¹⁹⁾ El metotrexate se reserva generalmente para el tratamiento de EC activa o recidivante en los refractarios o intolerantes a la tiopurinas o agentes anti-TNF, aunque se ha postulado de primera línea.⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾ Feagan y col. condujeron un estudio controlado con placebo en EC activa corticoide dependiente administrando 25 mg / semana de metotrexate intramuscular con 20 mg (iniciales para luego retirar) de prednisona demostrando remisión libre de esteroides el 39% en comparación con 19% del grupo placebo, $p = 0.0025$ a las 16 semanas, bajando el CDAI a la 4ta semana⁽¹²²⁾. Esta eficacia se confirmó en una revisión sistemática. Hubo 17% de suspensiones por efectos adversos versus 2% en placebo. Las dosis de 25 mg / semana son las indicadas la inducción de la remisión. Debido a variabilidad en la absorción de metotrexato oral en comparación con la administración parenteral y los resultados de estudios no hay evidencia de eficacia de la vía oral.^(120,123)

El mantenimiento de la remisión fue estudiado por Feagan en 76 pacientes tratados con 15 mg por semana IM por 10 meses manteniendo la remisión el 65% versus 39% en placebo $p = 0.0015$.

La mayoría coincide en que el tratamiento se puede continuar por más de un año.⁽¹²⁴⁾

También fue evaluado retrospectivamente su eficacia en el Crohn fistulizante cerrando en un 25% fístulas y parcialmente el 31%.⁽¹²⁵⁾ McDonald JW y col. no pudieron avalar desde la evidencia la eficacia en la inducción de remisión debido a que los datos significativos fueron aportados solo por el estudio de Feagan y hubo estudios con metotrexate vía oral.⁽¹²⁶⁾ Un estudio realizado por Lemann en 2000 evaluó la durabilidad de MTX para el mantenimiento de la remisión en una población de los pacientes con un 85% de falla o intolerancia a azatioprina, inducidos con metotrexate 25 mg IM semana por al menos 6 meses y seguidos durante 18 meses adicionales. A la mayoría de los pacientes se les administró 25 mg / sem IM de MTX, y aunque algunos cambiaron la dosis (recibieron oral) el 71% de

la población de estudio se mantuvo en remisión durante 1 año y hasta un 52% se mantuvo en remisión después de 3 años.⁽¹²⁷⁾

A fin de evaluar si el metotrexate mejora el efecto del infliximab se comparó la combinación de los dos con infliximab solo en 126 pacientes estudio doble ciego, controlado con placebo durante 50 semanas, con EC que habían iniciado la terapia de inducción con prednisona (15-40 mg / día) dentro de las 6 semanas previas y en progresivo descenso. En la semana 50, la tasa actuarial de fallas fue 30,6% en el grupo de tratamiento combinado en comparación con 29.8% en el grupo de monoterapia con infliximab, no demostrándose beneficio de combinar metotrexate con infliximab.⁽¹²⁸⁾

En la colitis ulcerosa no hay datos que avalen su utilización, los datos son discordantes. Un reciente estudio se presentó en el el congreso ECCO de Barcelona 2015, no demostrándose diferencias en 11 pacientes randomizados a metotrexate y placebo con 25 mg de prednisona a la inclusión, resultando en 32% vs. 20% placebo (NS para mayo score ≥ 2 pero induciendo remisión clínica libre de esteroides en un porcentaje de CU esteroide dependiente significativamente mayor que en placebo.⁽¹²⁹⁾

Efectos adversos del metotrexate

Los efectos adversos durante la administración temprana son principalmente gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea y estomatitis; se describieron erupciones de piel y neuritis óptica. Muchos pueden ser limitados por co-prescripción de ácido fólico. El metotrexate por estos efectos requiere interrupción en 10-18% y está contraindicado en el embarazo, incluso aconsejándose diferir la concepción varios meses.⁽¹¹⁹⁾ Se debe hacer aporte de folatos mientras su administración. Los principales efectos a largo plazo son la hepatotoxicidad y neumonitis (estimada en 2.3 casos por cada 100 pacientes-año expuestos). Un estudio de las biopsias hepáticas en pacientes con EII teniendo metotrexate sólo mostró anomalías histológicas leves. Si las TGO se duplican debería suspenderse hasta la normalización.⁽¹¹⁹⁾

Conceptos a destacar en EII

Contraindicado en el embarazo

Reponer folatos

Controlar enzimas hepáticas

Metotrexate en colitis ulcerosa

Insuficientes datos

Reciente reporte – no es suficiente evidencia

Metotrexate en enfermedad de Crohn

Desde la evidencia solo los trabajos de Feagan B y col.

(Pocos trabajos, muestras pequeñas)

Trabajo signficativo: Inducción eficaz por vía intramuscular, 25 mg semanalmente

Mantenimiento de remision 15 IM semanalmente

Tiempo hasta la acción: 8-12 semanas

Reporte aislado de eficacia en Crohn fistulizante

El tratamiento combinado con Anti-TNFs no mejora la eficacia de anti-TNFs

5- inhibidores de la calcineurina en las EII

La ciclosporina es un undecapéptico lipofílico inmunosupresor de conocido uso en pacientes trasplantados. Actúa ligándose a la ciclofilina, un péptido que inhibe la calcineurina, responsable de la activación de factores de transcripción proinflamatorios.⁽⁸⁴⁾

Ciclosporina en colitis ulcerosa

Ciclosporina en la CU de actividad severa: Lichtiger y col. (Mount Sinai Medical Center) indicaron esta droga por infusión endovenosa continua a dosis de 4 mg/kg durante 10 a 14 días, en pacientes con colitis ulcerosa severa refractaria, luego de 10 días con corticoides intravenosos⁽¹³⁰⁾. En los respondedores se indicó posteriormente por vía oral en dosis de 6 a 8 mg/kg/peso/día durante 6 meses. El nivel de ciclosporina sérica fue controlado y mantenido entre 400 y 600 $\mu\text{g/l}$. Durante la fase inicial el índice de respuesta fue del 80% con un tiempo medio menor a una semana hasta la respuesta, mantenida en el 69% de los pacientes que continuaron con ciclosporina oral. El porcentaje de éxito global fue del 56%.⁽¹³⁰⁾ En un estudio controlado realizado posteriormente, también por Lichtiger y col., 20 pacientes fueron randomizados para recibir ciclosporina (N:11) 4 mg/kg/día en infusión continua 14 días o placebo (N:9). Respondieron 9/11 (82%) que pasaron a ciclosporina oral 8 mg/kg/peso, versus ninguno (0/9) en la rama placebo (RR 0.18, 95% CI 0.05–0.64). Del grupo de ciclosporina 27% de los pacientes requirieron colectomía vs 44,4% en el grupo placebo. A seis meses, 6/11 (55%) había requerido cirugía.⁽¹³¹⁾

Esta caída de la respuesta al pasar a ciclosporina oral se observó en varias series, por lo cual es usual agregar luego azatioprina o mercaptopurina.⁽¹³²⁻¹³⁵⁾ En Chicago de 36/42 respondieron inicialmente a CsA, 25 (69%) también recibieron MP o AZA, de los cuales 20% requirieron colectomía vs 45% con tiopurinas al seguimiento de 8.5 años.⁽¹³²⁾ En otra serie 5/19 pacientes tratados con AZA (26%) fueron sometidos a colectomía durante el seguimiento, en comparación con 9/11 sujetos (81%) que no recibieron mantenimiento AZA ($p = 0.01$).⁽¹³³⁾

D'Heans G y col. realizaron un estudio randomizando en 30 pacientes con monoterapia (infusión continua de ciclosporina 4 mg/kg/día o metilprednisolona 40 mg/día). Después de ocho días en una segunda fase del estudio, respondieron 9/14 pacientes (64%) con ciclosporina versus con 8/15 (53%) con metilprednisolona. Los respondedores continuaron la misma medicación oral en combinación con azatioprina, y al año 78% de los inicialmente controlados con ciclosporina mantuvieron la

remisión comparado con 37% tratados con metilprednisolona.⁽¹³⁶⁾

Van Assche G y col. realizaron en 73 pacientes un estudio randomizado comparando ciclosporina 4 mg/kg versus 2 mg/kg/día durante 8 días. La respuesta fue similar en ambos grupos: 84.2% (32/38) con 4 mg/kg y 85.7% (32/35) con 2 mg/kg, con un tiempo medio de respuesta de 4 días en ambos grupos. Las proporciones de colectomía a corto plazo fueron 13.1% y 8.6% para 4 mg/kg y 2 mg/kg respectivamente. Los niveles séricos de ciclosporinemia fueron 237 ± 33 con 2mg/kg y 332 ± 43 ng/mL con 4mg/kg. En el grupo de altas dosis (4mg/kg) se observó una mayor frecuencia de hipertensión diastólica y de caída de la filtración glomerular. La indicación de colectomía ante la falta de respuesta fue semejante en ambos grupos. Los autores concluyen que dosis altas de ciclosporina intravenosa no tienen mayor beneficio clínico adicional que 2 mg/kg/p en el tratamiento de la colitis ulcerosa severa.⁽¹³⁷⁾

Como conclusión, la ciclosporina sistémica en la CU es una terapia de rescate como puente para otras drogas inmunosupresoras como 6-MP o azatioprina o para retrasar el momento quirúrgico en aquellos pacientes no aptos clínica o psicológicamente. Resultados preliminares de un estudio de Doménech E y col. sugieren que la ciclosporina oral administrada en continuidad a la intravenosa como puente hacia la azatioprina/6-MP no es indispensable. Las probabilidades acumuladas de colectomía fueron a 1, 3 y 5 años 29%, 35% y 42% respectivamente, similares a la literatura.⁽¹³⁸⁾

Los niveles de ciclosporina deben mantenerse en 150–250 ng/ml con dosis de 2 mg/kg/day or 300–350 ng/ml con dosis de 4 mg/kg/día. La dosis se ajusta para niveles los dos primeros días y luego cada tres días. Se reduce al 50% si la creatinina aumenta el 30%, o si el clearance de creatinina cae el 20%. En la fase oral se realiza control semanal 1 mes y luego cada 2 semanas.^(131,139)

En un estudio randomizado Lahaire D y col. Compraron en 115 CU severas infliximab con ciclosporina (2 mg / kg por día con infliximab 5 mg / kg / p) durante 1 semana, con azatioprina en día 7 en respondedores, seguido hasta el día 98. Al día 7 respondieron el 85% de los 2 grupos, con porcentajes de falla y de efectos adversos similares. La colectomía fue en el 18% en el grupo con ciclosporina y 21% con infliximab ($p = 0.66$).⁽¹⁴⁰⁾

Ciclosporina en enfermedad de Crohn:

Los resultados de estudios con ciclosporina muestran resultados inconsistentes.⁽¹¹⁹⁾ Un ensayo único ha informado de la eficacia de CsA oral en el tratamiento de la EC en pacientes resistentes a esteroides o intolerantes. Después de dos meses, 59% de los pacientes tratados con CsA mejoraron, en comparación con 32% en el grupo placebo ($p = 0.032$)⁽¹⁴¹⁾. Otros tres ensayos fueron decepcionantes⁽¹⁴²⁻¹⁴⁵⁾.

Efectos adversos de la ciclosporina:

Si bien los resultados demuestran que la mayoría de las complicaciones son reversibles, la descripción de fallecimientos

por la droga indica que debe ser utilizada con precaución. Debe utilizarse en centros terciarios. Las más comunes son parestesias, hipertensión, la hipomagnesemia, hipertricosis y cefaleas. Las severas son insuficiencia renal, infecciones, convulsiones, y anafilaxia, muerte (se reportó 2 al 3%). Tanto la presencia de hipocolesterolemia (inferior a 120 mg / dl) e hipomagnesemia (inferior a 1,5 mg / dl) aumenta significativamente el riesgo de convulsiones. La dosis de 2 mg / kg / día tiene menor toxicidad. Se recomienda profilaxis para *Pneumocystis carinii*.^(41,137)

Conceptos a destacar en EII

Efectos adversos; requerido experiencia en el manejo

2 mg/kg son tan efectivos como 5 mg/kg con menores efectos adversos

Precauciones: Monitoreo niveles séricos y función renal, (ciclosporinemia, clearance de creatinina)

Hipomagnesemia, hipocolesterolemia, no hacer

Profilaxis para *Pneumocystis carinii*

Droga puente, pierde eficacia en la fase oral

Ciclosporina en colitis ulcerosa

Como terapia de rescate en la CU severa

Por vía endovenosa, acción entre 4 y 7 días

El mantenimiento con tiopurinas disminuye las colectomias a largo plazo

Ciclosporina en enfermedad de Crohn

No hay datos suficientes que avalen su utilización

Tacrolimus en las EII

En enfermedad de Crohn:

Una revisión sistemática pudo incluir solo 127 pacientes tratados con tacrolimus. Los porcentajes de remisión fueron: Crohn luminal 44,3%, perianal (uso sistémico) 28,6%. Combinando los datos de dos estudios que utilizan tacrolimus tópico el 35,7% de los pacientes alcanzaron la remisión y el 28,6% respuesta parcial. Hubo 16% de casos con nefrotoxicidad reversible. Estos datos parecen apoyar un grado de eficacia, pero se necesitan estudios de alta calidad. En síntesis, la experiencia limitada con tacrolimus es insuficiente para recomendar su uso general para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales (Colitis ulcerosa o Enfermedad de Crohn).^(119,146)

Tacrolimus

Reportes que sugieren posible eficacia

Experiencia limitada no puede avalarse su utilización

6- Antibióticos en las EII

Los antibióticos fueron evaluados en estudios de escaso tamaño de muestra en la enfermedad de Crohn luminal, perianal y en la prevención de la recaída post-quirúrgica. En la enfermedad de Crohn luminal son escasamente usados en la actualidad.⁽¹¹⁹⁾

Metronidazol: Sutherland y col compararon la eficacia del metronidazol con placebo (n 105) para inducir la remisión, no encontrando diferencia significativa en los porcentajes de respuesta, pero si se detectó con metronidazol (ramas de 10 y 20 mg /kg /peso /d) una disminución significativamente mayor del CDAI (p = 0.002) limitada a los pacientes con compromiso colónico, Sin embargo, hubo un porcentaje considerable de efectos adversos y abandonos del estudio.⁽¹⁴⁷⁾ Ursing y col reportaron un ensayo cruzado de 16 semanas donde el metronidazol fue similar a sulfasalazina, pero en la segunda fase cruzada hubo mas respuestas en la rma metronidazol en los que fallaron a sulfasalazina que viceversa.⁽¹⁴⁸⁾ Los eventos adversos en los pacientes tratados con metronidazol pueden incluir náuseas, sabor metálico, reacción tipo disulfiram y neuropatía periférica (pacientes con 15-20 mg / kg/d con una dosis acumulativa de > 30 g).⁽¹⁴⁹⁾

Ciprofloxacina: en un estudio de 40 pacientes abierto de seis semanas, no hubo diferencia entre la ciprofloxacina (1 g / día) y mesalazina (4 g / día) reponiendo alrededor de la mitad de los pacientes en cada rama.⁽¹⁵⁰⁾ En otro estudio no hubo diferencias significativas entre la combinación de ciprofloxacina y metronidazol (1 g / día cada una) versus metilprednisolona, pero si una tendencia de la metilprednisolona para mayor eficacia (remisión a las 12 semanas del 46% y 63%, respectivamente).⁽¹⁵¹⁾ Adicionalmente ambos antibióticos se utilizan en las complicaciones perianales.^(32,152-155)

Enfermedad de Crohn perianal: Berstein y col. trataron con metronidazol a 21 pacientes con enfermedad perianal refractaria durante 8 semanas presentando mejoría el 83% de los casos y cicatrización el 38%, pero 1/3 tuvieron efectos adversos.⁽¹⁵⁴⁾ Brandt LJ y col. trataron 26 pacientes por 12 meses con 50% de mejoría y, 25% de remisión; sólo 28% de los que discontinuaron permanecieron sin recaída.⁽¹⁵⁵⁾ Las parestesias dosis relacionadas fueron del 50% en tratados por más de 6.5 meses. La ciprofloxacina asociada con adalimumab demostró tener mayor respuesta clínica que adalimumab mas placebo (p = 0,047) en 76 pacientes con EC con enfermedad fistulizante perianal activa a 12 semanas, pero no en la semana 24.⁽¹⁵²⁾

Prevención de la recaída post-quirúrgica: Nitrimidazoles en la recaída post-quirúrgica de la resección por enfermedad de Crohn. En pacientes con resección ileal curativa y anastomosis primaria los nitroimidazoles: metronidazol (n 60) indicado durante 3 meses y el ornidazol (n 80) indicado durante 1 año, disminuyeron en respectivos estudios las lesiones endoscópicas severas en comparación con placebo y los porcentaje de recaída clínica (significativamente menor al año) se equipararon al 2do y 3er año de la cirugía, con el antibiótico

suspendido. Sin embargo los efectos adversos fueron mayores al placebo.⁽¹⁵⁶⁻¹⁵⁷⁾ En estudios recientes se incluye el metronidazol como tratamiento post-operatorio inmediato durante 3 meses dentro de algoritmos para la prevención de la recaída en la enfermedad de Crohn luego de una resección intestinal.⁽¹⁵⁸⁾

Como manejar correctamente la terapia convencional

Globalmente, el manejo de los tratamientos convencionales (mesalazina, esteroides e inmunomoduladores) debe tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Identificar los factores de riesgo
- Evitar el uso de dosis subterapéuticas de cualquier fármaco
- Usar esteroides en dosis y tiempo adecuados (evitar el uso prolongado). No se debe subestimar la toxicidad asociada a los esteroides. La remisión libre de esteroides es un objetivo central en el tratamiento de la EII.
- Evaluar el tiempo de acción de cada medicamento para lograr beneficio clínico
- Optimizar la terapéutica en curso lo antes posible, según riesgo/beneficio.
- Evaluar más allá de los síntomas, chequeando marcadores de actividad.
- Intentar lograr además de la remisión clínica, la curación mucosa ("remisión profunda").
- El balance riesgo/beneficio, que define que el tratamiento debe ajustarse a cada paciente individual.

La rápida optimización del tratamiento convencional es crucial para el futuro del paciente, así como la implementación de agentes biológicos tempranamente si el paciente lo requiere por severidad o por factores predictivos de mal pronóstico.⁽¹⁵⁹⁾

Factores predictivos de mal pronóstico en enfermedad de Crohn

- Edad joven al debut
- Ulceraciones profundas
- Afectación ileal / ileocolónica
- Localización en el Tracto GI superior, en especial yeyuno
- Comportamiento penetrante
- Comportamiento estenosante (con expectativas de reversibilidad con trat. médico)
- Factores reportados con riesgo de discapacidad de 91%-93% para 2 o 3 criterios respectivamente (edad de inicio inferior a 40 años, debut con necesidad de tratamiento con esteroides y presencia de la enfermedad perianal).⁽¹⁶⁰⁾

Factores predictivos de mal pronóstico en colitis ulcerosa

- Edad joven al debut
- Colitis extensa
- Reactivaciones frecuentes (corticoidependencia o requieren hospitalización)

En la colitis aguda: clínica y radiología

- Severidad (scores), Fiebre, PCR elevada, ERS elevada, Hipoalbuminemia
- Rx Simple Abdomen Dilatación (colon, islotes mucosos, dilatación de Int. delgado ≥ 3 asas).

Hallazgos endoscópicos

- Ulceras profundas predicen colectomía

Otros factores de mal pronóstico:

Predictivos de displasia o cáncer (pueden o no estar influenciados por el tratamiento)

- Extensión, T. de evolución, Historia familiar, CEP, inflamación continua
- CEP, Infecciones, pueden afectar el curso de la EC

Conclusiones

La meta propuesta, ya sea con el tratamiento convencional o con biológicos o nuevas pequeñas moléculas es lograr la remisión clínica y curación de la mucosa para disminuir la recaída y prevenir complicaciones. El estrecho control de lesión endoscópica (cicatrización mucosa) con el agregado de biomarcadores séricos (proteína C reactiva) y fecales (calprotectina), o como sustitutos en algunos períodos, e imágenes para evaluar lesiones estructurales son también propuestas promisorias.⁽⁵⁾

La optimización que va más allá de los síntomas clínicos, podría cambiar la historia natural. La evaluación actual se basa en factores predictivos y el riesgo beneficio de cada droga para cada paciente individual, comparándolos con el riesgo del procedimiento o de la enfermedad.⁽¹⁶¹⁾

Referencias

1. Pariente B, Cosnes J, Danese S. Development of the Crohn's Disease Digestive Damage Score, the Lemann Score-Inflamm Bowel Dis 2011;17:1415
2. Torres J, Billioud V, Sachar DB et al. Ulcerative colitis as a progressive disease: The forgotten evidence. Inflamm Bowel Dis 2012; 18: 1356–1363.
3. Torres J, Billioud V, Peyrin-Biroulet L et al. Ulcerative colitis as a sole mucosal disease: another misunderstanding? Gut. 2012;61:633.

4. Sandborn WJ, Hanauer S, Van Assche C et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. Journal of Crohn's and Colitis 2014; 8, 927–935
5. Panaccione R, Colombel JF, Louis E, et al. Evolving Definitions of Remission in Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis 2013;19:1645–1653
6. Svartz N. Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. A. Therapeutic results in rheumatic polyarthritis. B. Therapeutic effects in ulcerative colitis. C. Toxic manifestations in treatment with sulfanilamide preparations. Acta Med Scand 1942;110: 580–598
7. Azad Khan A.K., Piris J., Truelove S.C. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. Lancet 1977;2:892-895.
8. Caprilli R, J Cesarini M, Angelucci E. Journal of Crohn's and Colitis 2009; 3, 149–156
9. Hanauer, S, Schwartz, J, Robinson, M. et al, Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. Am J Gastroenterol. 1993;88:1188–1197.
10. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: The ASCEND II trial. Am J Gastroenterol. 2005;100:2478–85.
11. Lichtenstein GR, Ramsey D, Rubin DT. Randomised clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day vs. 2.4 g/day in endoscopic mucosal healing—ASCEND I and II combined analysis. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:672–8.
12. Sandborn WJ, Regula J, Feagan B et al. Delayed-Release Oral Mesalamine 4.8 g/day (800-mg Tablet) Is Effective for Patients With Moderately Active Ulcerative Colitis Gastroenterología 2009; 137: 1934-1943
13. Ford, A. C., Achkar, J. P., Khan, K. J., et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011: 106, 601-16.
14. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. Gastroenterology 2007;132:66–75.
15. Kruis W, Bar-Meir S, Feher J, et al The optimal dose of 5-aminosalicylic acid in active ulcerative colitis: a dose-finding study with newly developed mesalamine. Clin Gastroenterol Hepatol. 2003 Jan;1:36-43.
16. Safdi AV. Cohen RD. Review article: increasing the dose of oral mesalazine therapy for active ulcerative colitis does not improve remission rates Aliment Pharmacol Ther 2007; 26, 1179–1186.
17. Gomollón Fernando, García-López Santiago, Sicilia Beatriz. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE

- Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU
18. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, Mross M, Vinter-Jensen L, Borner N, et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:762–9.
 19. Leifeld L, Pfützner R, Morgenstern J, et al. Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis - a pooled analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1115-22.
 20. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5: 95–102.
 21. Kane, S., Huo, D., Aikens, J et al. 2003. Medication non adherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med*, 114, 39-43.
 22. van Bodegraven AA, Boer RO, Sindram JW, et al. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10:327-32.
 23. Safdi M DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1867-71.
 24. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut.* 2005;54:960–5
 25. Hanauer. S. Dose-ranging study of mesalamine (Pentasa) enemas in the treatment of acute ulcerative proctosigmoiditis: results of a multicentered placebo-controlled trial: the U.S. PENTASA Enema Study Group. *Inflamm Bowel Dis*, 1998; 4: 79–83
 26. Hartmann F, Stein J; BudMesa-Study Group. Clinical trial: controlled, open, randomized multicentre study comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide or mesalazine enemas in active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:3:368-76.
 27. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; 40:775.
 28. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction for improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2009;54, 1157-11-70
 29. Singleton, J. W., Hanauer, S. B., Gitnick, G. L., Peppercorn, M. A., Robinson, M. G., Wruble, L. D. & Krawitt, E. L.. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. *Pentasa Crohn's Disease Study Group.* *Gastroenterology* 1993, 104, 1293-301.
 30. Tremaine, W. J., Schroeder, K. W., Harrison, J. M. & Zinsmeister, A. R.. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5-ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. *J Clin Gastroenterol*, 1994; 19, 278-82.
 31. Hanauer SB, Sandborn W. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 635–43
 32. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn. WV. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 28, 674–688
 33. Lichtenstein G, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn ' s Disease in Adults *Am J Gastroenterol* 2009; 104:465–483
 34. Hanauer, S. & Stromberg, U.. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004; 2, 379-88.
 35. Messori A, Brignola C, Trallori, et al. Effectiveness of 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:692–8.
 36. Salomon P, Kornbluth A, Aisenberg J, Janowitz H. - How effective are current drugs for Crohn's disease? A meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14:211-5.
 37. Akobeng A K, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically induced remission in Crohn's disease. *Base de Datos Cochrane Syst Rev* 2005; 1: CD003715
 38. Steinhart AH, Hemphill D, Greenberg GR. Sulfasalazine and mesalazine for the maintenance therapy of Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2116–24.
 39. Camma, C., Giunta, M., Rosselli, M. et al. 1997. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology*, 113, 1465-73.
 40. Steinhart A.H., Forbes A., Mills E.C., et al. Systematic review: the potential influence of mesalazine formulation on maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 25, 1389–1399.
 41. Dignass, A., Lindsay, J. O., Sturm, A., et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*, 6, 991-1030.
 42. Malchow, H., Ewe, K., Brandes, J. W., European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1984; 86, 249-66.

43. Summers, R. W., Switz, D. M., Sessions, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1979; 77, 847-69.
44. Taffet S.L. and Das K.M. Sulfasalazine adverse effects and desensitization. *Dig. Dis. Sci.* 1983; 28:833-842
45. Das KM, Eastwood MA, Mc Manus JPA and Circus SW. Adverse reactions during salicylazo-sulphapyridine therapy and the relation with drug metabolism and acetylator phenotype. *N. Engl J Med* 1973; 289:491.
46. Toth A. Reversible toxic effect of salicylazosulphapyridine on semen quality. *Fertil Steril* 1979, 31:533-40,
47. Ransford, R. A. & Langman, M. J.. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. 2002; *Gut*, 51, 536-9.
48. Ireland A and Jewell DP. Sulphasalazine and the new salicylates. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1:43,1989. (35)
49. Jänerot G. Newer 5 aminosalicylic acid based drugs in chronic inflammatory bowel disease. *Drugs* 37:73-86,1989.
50. Hanauer SB, Smith M. Critical drug reappraisal: olsalazine. *Drug Ther. Bull.* 21:57, 1991. (39)
51. Loftus, E. V., Jr., Kane, S. V. & Bjorkman, D. 2004. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 19, 179-89.
52. Van Staa, T. P., Travis, S., Leufkens, H. G. et al 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study. *Gastroenterology*, 2004.126, 1733-9.
53. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial.*Br Med J* 1954;2:375-8.
54. Truelove S. Medical management of ulcerative colitis and indications for colectomy. In: *Inflammatory Bowel Disease*. (Eds. Järnerot G., Lennard-Jones J, Truelove S.) Corona AB and Astra Publishers, Malmo, Sweden,15:361-376, 1992. Rice-Oxley JM, Truelove SC. Ulcerative colitis course and prognosis. *Lancet* 1950;255:663-6
55. Rice-Oxley JM, Truelove SC. Ulcerative colitis course and prognosis. *Lancet* 1950;255:663-6.
56. Van Assche, G., Dignass, A., Panes et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*, 2010; 4, 7-27.
57. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994;35:360-2
58. Singleton JW, Law DH, Kelley ML Jr et al National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. *Gastroenterology*. 1979;77:870-82
59. Truelove SC, Witts LJ Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1954 14;2:375-8.
60. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-8
61. 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.
62. Truelove SC, Watkinson G, Draper G. Comparison of corticosteroids and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br Med J* 1962;2:1708-11.
63. Lennard-Jones JE, Misiewicz JJ, Connell AM, et al. Prednisone as maintenance treatment for ulcerative colitis in remission. *Lancet* 1965; 1:188-189.
64. Munkholm P, Michetti P, Probert CS, et al. Best practice in the management of mild-to-moderately active ulcerative colitis and achieving maintenance of remission using mesalazine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:912-6.
65. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974;1:1067-70,
66. 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.
67. Jänerot G., Rolny P. Sandberg-Gertzén H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 89:1005-1013,1985.
68. Sandborn, W. J., Travis, S., Moro, L. et al. Once-daily budesonide MMX(R) extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology*, 2012, 143, 1218-26 e1-2.
69. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40:775-81.6.
70. Danielsson A, Hellers G, Lyrenas E et al. A controlled randomized trial of budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22:987-92. .
71. Hanauer SB, Robinson M, et al. Budesonide enemas for the treatment of active distal ulcerative colitis and proctitis:
72. Sandborn WJ, Bosworth B, Zakko S et al. Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis-*Gastroenterology*. 2015, 148:740-750.
73. Faubion WA Loftus EV Jr, Harmsen WS et al. The natural history of corticosteroid therapy for IBD: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-260.
74. Steinhart, A. H., Ewe, K., Griffiths, A. M. et al. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003 CD000301.
75. Otley, A. & Steinhart, A. H. 2005. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000296.

76. Rutgeerts, P., Löfberg, R., Malchow, H., Lamers, C., Olaison, G., Jewell, D. et al. (1994) A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Eng J Med* 331: 842–845.
77. Prantera C. Glucocorticosteroids in the treatment of inflammatory bowel disease and approaches to minimizing systemic activity. *Ther Adv Gastroenterol* (2013) 6(2) 137–156
78. Benchimol, E., Seow, C., Otley, A. and Steinhart, A. (2009) Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD002913.
79. Lindmark B. PhD, MD. Short and term steroid side effects: the importance for patients with inflammatory bowel disease. In: *Reviewing steroids in the treatment of Inflammatory Bowel Disease, Research and Clinical Forums*. Ed. Wells Medical England, vol 15, n 5, 35-41,1993.(86)
80. Toruner, M., Loftus, E. V., Jr., Harmsen, W. S. et. Al *J Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology*, 2008. 134, 929-36.
81. Lichtenstein, G. R., Feagan, B. G., Cohen, R. D et al.. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006; 4, 621-30.
82. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1699-708.
83. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP and Wolke A. 6-MP in management of inflammatory bowel disease. Short and long term toxicity. *Ann Intern Med* 111:641, 1989.
84. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91:423-33.
85. Dubinsky MC. Optimizing immunomodulator therapy for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003;5:506-11. Review.
86. Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Utilisation of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimize azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001;48:642-6.
87. Sandborn WJ. Pharmacogenomics and IBD: TPMT and thiopurines. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 Feb;10 Suppl 1:S35-7.
88. Frei P, Biedermann L, Nielsen OH et al. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2013 19: 1040-1048.
89. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B, Soule JC, Modigliani R, Touze Y, Catala P, Libersa C, Broly F. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000;118:1025-30.
90. Korelitz BH. Antimetabolites in Inflammatory Bowel Disease. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 57:297-304,1990.
91. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929–36
92. Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2000;118:1018-24.
93. Fraser AG, Jewell DP. Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine
94. Louis E, Irving P, Beaugerie L et al. Use of Azathioprine in IBD: Modern Aspects of an Old Drug. *Gut*. 2014;63:1695-1699.
95. Korelitz BI, Mirsky FJ, Fleisher MR, et al. Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3248 – 3253.
96. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121–1125
97. Beaugerie L, Brousse , Bouvier AM et al; CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 374: 1617-1625
98. Siegel Ca, Marden SM, Persing SM et al. Risk of Lymphoma Associated With Combination Anti-Tumor Necrosis Factor and Immunomodulator Therapy for the Treatment of Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7:874–881
99. Navarro JT, Ribera JM, Mate JL, et al. Hepatosplenic T-gamma delta lymphoma in a patient with Crohn's disease treated with azathioprine. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:531–533
100. Rosh JR, Gross T, Mamula P. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1024-30.
101. Peyrin-Biroulet, L. et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* (2011). 141, 1621–1628
102. Bo Shen, Feza H. Remzi, et al. A Proposed Classification of Ileal Pouch Disorders and Associated Complications After Restorative Proctocolectomy *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:145–158
103. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, et al. Meta-analysis: efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:126-137.

104. Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD000478.
105. Ohno K, Masunaga Y, Ogawa R, et al. [A systematic review of the clinical effectiveness of azathioprine in patients with ulcerative colitis]. *Yakugaku Zasshi* 2004; 124: 555-560.
106. Ardizzone S, Maconi G, Russo A et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 47-53
107. Sambuelli A, Gil AH, Negreira S et al- Steroid-Dependent UC. Colectomy Risk at 5 Years Follow-up With Thiopurine Therapy. *Gastroenterology*. 2010, Volumen 138, 5, Pag S-692
108. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485-489.
109. Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Reinisch, W., et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2010, 362, 1383-95. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1383-139
110. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392-400
111. Sandborn, W., Sutherland, L., Pearson, D. Et Al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000. CD000545.
112. Pearson, D. C., May, G. R., Fick, G. H. Et Al. 1995. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*, 123, 132-42.
113. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med*. 1980 May 1;302(18):981-987.
114. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;CD000067.
115. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H. et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2089-96
116. De Cruz, P., Kamm, M. A., Prideaux, et al. Mucosal healing in Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*, 19, 429-44.
117. Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M et al. Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15:375-82.
118. D'Haens G, Geboes K, Ponette E. Healing of Severe Recurrent Ileitis With Azathioprine Therapy in Patients With Crohn's Disease *Gastroenterology* 1997;112:1475-1481
119. Dignass A., Van Assche G., Lindsay JO et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis* (2010) 4, 28-62
120. Swaminath A, Taunk R, Lawlor G et al.. Use of methotrexate in inflammatory bowel disease in 2014: A User's Guide. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; 5: 113-121
121. Fraser, A. G. 2003. Methotrexate: first-line or second-line immunomodulator? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 15, 225-31.
122. Feagan, B. G., Rochon, J., Fedorak, R. N., et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*, 1995.332, 292-7.
123. Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1997;36:86-90.
124. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627-1632
125. Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Abstract Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 15;18:1003-8.
126. McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK et al. for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD003459
127. Lémann M, Zenjari T, Bouhnik Y et al- Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1730-1734
128. Feagan B, MacDonald JWD, Panaccione R, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146:681-688.
129. Carbonnel1, J.F. Colombel2, J. Filippi3, Methotrexate for corticosteroid-dependent ulcerative colitis: results of a placebo randomized controlled trial. . www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/congress-abstracts/abstracts-2015- OP023, ECCO Congress Barcelona
130. Lichtiger S. Cyclosporin therapy in inflammatory bowel disease: open-label experience. *Mt Sinai J Med* 57:315-319,1990.
131. Lichtiger, S., Present, D. H., Kornbluth, A et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. 994. *N Engl J Med*, 330, 1841-5.

132. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1587–92.
133. Moskovitz DN, Van AG, Maenhout B, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:760–5. Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, et al.
134. Lemann M, et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. *Dig Dis Sci* 1996;41:2471–6.
135. Actis GC, Fadda M, David E, Sapino A. Colectomy rate in steroid refractory colitis initially responsive to cyclosporin: a long-term retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2007;7:13.
136. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van AF, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323–9.
137. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025–31.
138. Domenech E, Garcia-Planella E, Bernal I, et al. Azathioprine without oral cyclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous cyclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2061–5.
139. Sternthal, M. B., Murphy, S. J., George, et al 2008. Adverse events associated with the use of cyclosporine in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 103, 937-43.
140. Laharie D, Bourraille A, Branche A, et al. Cyclosporin versus infliximab in severe acute ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a randomized study (CYSIF). *J Crohns Colitis* 2011;5.
141. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *N Engl J Med* 1989;321:845–50.
142. Feagan BG, McDonald JW, Rochon J, et al. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. *N Engl J Med* 1994;330:1846–51.
143. Jewell DP, Lennard-Jones RE. Oral cyclosporine for chronic active Crohn's disease: a multi-centre controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:499–506.
144. Stange EF, Modigliani R, Pena AS, et al. European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. *Gastroenterology* 1995;109:774–82.
145. Systematic review: the role of tacrolimus in the management of Crohn's disease K. McSharry, A. M. Dalzell, K. Leiper et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1282–1294
146. Colombel, J. F., sandborn, W. J., Rutgeerts, P., et al.. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007, 132, 52-65.
147. Sutherland LR, Singloeton J, Sessions J et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut*. 1991;32:1071-5.
148. Ursing B, Alm T, Barany F, et al. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. *Gastroenterology* 1982;83:550–62. 51.
149. Sandborn W. J., Feagan B. G., Lichtenstein GR Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission_
150. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, et al. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:674–8.
151. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996;91:328–32.
152. Pieter Dewint¹, Bettina E Hansen et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI) *Gut* 2014;63:292-299
153. Solomon M, Mcleod R, O'Conner B, Steinhart AH, Greenberg G, Cohen Z. Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 1993;7:571–3.
154. Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ et al.. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology*. 1980;79:357-65.
155. Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ, et al. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology*. 1982; 83: 383–387.
156. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 1995;108:1617–21.
157. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2005; 128: 856 – 61

158. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *The Lancet* , 2015; 385:1406 - 1417
159. Torres J, Caprioli F, Katsanos KH, et al. Predicting Outcomes to Optimize Disease Management in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis*. 2016;10(12):1385-1394.
160. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130:650-6.
161. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG et al. Treat to Target: A Proposed New Paradigm for the Management of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep 10. pii: S1542-356501301