

# American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease

Gary R. Lichtenstein,\* Maria T. Sbreu,\*\* Russell Cohen,\*\*\* William Tremaine\*\*\*\*

\*Hospital of the University of Pennsylvania, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania. \*\*Mount Sinai School of Medicine. Mount Sinai Medical Center, New York, New York. \*\*\*University of Chicago Hospitals. University of Chicago School of Medicine, Chicago, Illinois. \*\*\*\*Mayo Clinic College of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.

Correspondencia: Chair, Clinical Practice and Economics Committee, AGA National Office, c/o Membership Department, 4930 Del Ray Avenue, Bethesda, Maryland 20814. Fax: (301) 654-5920.

## Revisión técnica sobre corticosteroides, inmunomoduladores, e infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal del Instituto de la Asociación de Gastroenterología Americana<sup>†</sup>

Abreviaturas usadas en este Trabajo:

**ACI:** anticuerpos contra infliximab; **AZA:** azatioprina; **IC:** intervalo de confianza; **LIC:** liberación ileal controlada; **ECCDS:** European Cooperative Crohn's Disease Study; **FDA:** Food and Drug Administration; **MMF:** mofetil micofenolato; **6-MP:** 6-mercaptopurina; **6-MMP:** 6-metilmercaptopurina; **NCCDS:** National Cooperative Crohns Disease Study; **RM:** razón de momios; **6-TGN:** nucleótido de 6-tioguanina; **TNF:** factor de necrosis tumoral; **TPMT:** tiopurina metiltransferasa.

Los desórdenes conocidos de manera colectiva como enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluyen a la enfermedad de Crohn (EC) y a la colitis ulcerativa (CU). La EC, descrita inicialmente en 1932 por los Dres. Burrill Crohn, Gordon Oppenheimer y Leon Ginzburg,<sup>1</sup> es una condición idiopática de inflamación crónica, con afección transmural del tracto gastrointestinal. La descripción de la CU, por otra parte, se acredita a los Dres. Wilks y Moxon, en 1875.<sup>2</sup>

Estas enfermedades no distinguen clases socioeconómicas, edad, sexo o país de origen; y son relativamente frecuentes, afectando aproximadamente a un millón de individuos en los Estados Unidos, con cifras similares en Europa. Estos complejos desórdenes pueden tener presentaciones modificadas y complicaciones que aparecen durante su curso, como ha sido evidenciado por una práctica clínica con amplia variación. Este artículo

de posición hace una revisión de la medicina basada en la evidencia y los patrones de la práctica actual para el tratamiento de la EII en adultos con tres clases de fármacos: corticosteroides, inmunomoduladores e infliximab. La intención de este manuscrito es crear uniformidad en la atención a los pacientes, y no debe ser visto como el estándar de tratamiento en todos los casos. El cuidado individual de los pacientes debe basarse en la evidencia clínica disponible para cada caso en particular. Deberá buscarse la satisfacción de los pacientes en un esfuerzo por tomar decisiones conjuntas entre éstos y los profesionales de la salud.

### Desarrollo de un manifiesto de posición

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura utilizando bases de datos electrónicas (MEDLINE, Pub-

<sup>†</sup>Traducción del artículo publicado en *Gastroenterology* 2006; 130: 940-987. Bajo autorización expresa de la American Gastroenterological Association ELSEVIER Inc.

Copyright Elsevier, American Gastroenterological Association.

Esta revisión de literatura y las recomendaciones fueron preparadas por el Comité de Práctica Clínica y Economía de la Asociación Americana de Gastroenterología. El trabajo tuvo la aprobación del Comité el 22 de noviembre de 2005 y del Consejo Regulador de la AGA el 12 de enero de 2006.

Med y Ovid; con palabras clave como “enfermedad inflamatoria intestinal”, “colitis ulcerativa” y “enfermedad de Crohn”). También fueron evaluados libros de texto estándar con capítulos sobre enfermedad inflamatoria intestinal, y los listados de referencias fueron reunidos para obtener los artículos correspondientes, antes de realizar un primer documento base. El manuscrito preliminar obtenido fue revisado por el Comité de Práctica Clínica y Economía de la Asociación de Gastroenterología Americana.

### GRADUACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Este artículo de posición se adecua a los lineamientos de la Asociación de Gastroenterología Americana para el desarrollo de manifiestos de posición basados en la evidencia. La graduación de cada recomendación depende de la categoría de la evidencia que la fundamenta.

La calidad de la evidencia con la que se basa cada recomendación es la siguiente:

Grado A: Evidencia homogénea proveniente de múltiples ensayos clínicos aleatorizados (terapéuticos) o de cohorte (descriptivos) bien diseñados, cada uno con un número de participantes suficiente para un adecuado poder estadístico.

Grado B: Evidencia de al menos un ensayo clínico bien diseñado, grande, con o sin aleatorización, de un estudio de cohorte o análisis de casos y controles, o metaanálisis bien diseñado.

Grado C: Evidencia basada en experiencia clínica, estudios descriptivos o reportes de comités de expertos.

### PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO MÉDICO EN EII

El tratamiento de pacientes con EC o CU depende de distintos factores, que incluyen la localización de la enfermedad (eg, ileocecal vs. colónica, o proctitis vs. pancolitis), gravedad (leve, moderada o grave) y complicaciones. El tratamiento de cada paciente debe ser individualizado de acuerdo con la respuesta sintomática previa y tolerancia a tratamientos médicos específicos. La terapia es secuencial al tratar la enfermedad aguda y después mantener la remisión. La cirugía es apropiada para estenosis obstructiva, lesiones cancerosas o precancerosas, complicaciones supurativas o enfermedad refractaria al tratamiento médico. El uso de analgésicos narcóticos debe ser evitado, excepto para el tratamiento de pacientes en el perioperatorio, dado el potencial para

tolerancia y abuso en el contexto de una enfermedad crónica.

### MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON EII

El estado actual de la terapia para la EII ha evolucionado rápidamente, con nuevos y numerosos agentes biológicos en investigación. En las secciones a seguir, se hará una revisión de la información que sustenta el uso de inmunomoduladores en la EII. El uso de corticosteroides, azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP), metotrexato, mofetil micofenolato (MMF), ciclosporina, tacrolimus, e infliximab, serán revisados particularmente tanto para EC como CU. Los aminosalicilatos y antibióticos no serán discutidos.

### CORTICOSTEROIDES

Los corticosteroides incluyen agentes parenterales, orales y tópicos. Ejemplos de corticosteroides orales incluyen a la prednisolona, prednisona y budesonida, mientras que los agentes parenterales incluyen a la hidrocortisona intravenosa (IV), hormona adrenocorticotrópica y metilprednisolona. Cuando los corticosteroides se utilizan por vía oral o parenteral, son agentes antiinflamatorios potentes para el tratamiento agudo de pacientes con recaídas moderadas a graves de EII. La budesonida (Entocort; AstraZeneca Pharmaceuticals, Wayne, PA) es un corticosteroide potente con biodisponibilidad sistémica limitada debido a su extenso metabolismo hepático de primer paso. Las preparaciones entéricas con liberación en el intestino delgado distal y colon proximal pueden producir beneficio terapéutico con toxicidad sistémica reducida en EC ileocecal. Los agentes tópicos en forma de supositorios o jabón han sido empleados para tratar pacientes con proctitis, mientras que los enemas son efectivos en pacientes con enfermedad distal que involucra hasta el ángulo hepático. El mecanismo de acción de los corticosteroides no será discutido en detalle debido a que existen revisiones recientes sobre el tema.<sup>3-9</sup> La utilización de corticosteroides en pacientes con EII tiene como intención reducir los mediadores inflamatorios mediante la unión al receptor de corticosteroides expresado en las células inmunológicas. La unión de los corticosteroides a su receptor tiene como resultado la transrepresión de factores de transcripción proinflamatorios tales como el factor nuclear  $\kappa$ B y apoptosis de células inflamatorias y linfocitos activados.<sup>10,11</sup> La elección del corticosteroide

debe buscar aquél con mayor actividad glucocorticoide, en comparación con su actividad mineralocorticoide.

**EII leve a moderada.** El uso de corticosteroides convencionales como la prednisona se reserva generalmente para pacientes con actividad moderada a grave. Una excepción la constituyen los pacientes que han fallado al tratamiento de primera línea para EII como mesalamina en CU o antibióticos en EC, en quienes los corticosteroides se utilizan debido a la ausencia de otras opciones efectivas que sean menos tóxicas. La budesonida de liberación ileal controlada (LIC) (Entocort) está indicada para el tratamiento de pacientes con EC leve a moderada, con afección ileal o del colon derecho. La budesonida con capa entérica no ha demostrado ser más efectiva que placebo en pacientes con CU distal.<sup>12</sup> Inclusive, los pacientes con EC que tienen involucro del colon distal o recto tienen menor respuesta a la budesonida con capa entérica que a la prednisona convencional (remisión de 47 vs. 62.5%, respectivamente), lo que sugiere que esta terapia es más efectiva en aquéllos con involucro ileal o del colon derecho.<sup>13</sup>

La budesonida es un glucocorticoide tópico activo, estructuralmente relacionado con la 16-hidroxiprednisolona.<sup>14,15</sup> La budesonida tiene una afinidad muy alta para el receptor glucocorticoide (15 veces más que la prednisolona y 195 veces más que la hidrocortisona). La mayor parte de la droga es convertida por el sistema del citocromo P-450 en el hígado a metabolitos inactivos, de tal modo que sólo 10-15% de la droga llega a la circulación sistémica. La preparación actual de budesonida (Entocort) disponible en los Estados Unidos está formulada para permitir la liberación lenta de la droga, principalmente en el íleon y en el colon derecho.<sup>16-18</sup> La cápsula de Entocort contiene microcápsulas hechas de un centro de azúcar interno que está rodeado de budesonida en etilcelulosa y con un recubrimiento externo de resina basada en acrílico (Eudragit; Rohm America, Piscataway, NJ) que se disuelve en un pH  $\geq$  5.5. Cincuenta y dos por ciento a 70% de la formulación de budesonida con LIC se absorbe en la región ileocolónica, con una media de absorción de 6.4 horas y una biodisponibilidad sistémica de 9% en voluntarios sanos. El mejor perfil de toxicidad (discutido en el texto siguiente) de este agente en comparación con los corticosteroides convencionales se relaciona con su baja biodisponibilidad sistémica.

Evidencia de nivel A sustenta el uso de budesonida con LIC para inducción de remisión en EC ileocolónica. La budesonida con LIC a dosis de 9 mg/día es más efectiva que placebo en inducción de la remisión (51 vs. 20%)

a ocho semanas (*Cuadro 1*).<sup>19</sup> La budesonida de LIC a dosis de 9 mg/día es también más efectiva que mesalamina (Pentasa; Shire Pharmaceuticals, Wayne, PA) a dosis de 4 g/día (69 vs. 45% a ocho semanas).<sup>20</sup> El tiempo de inicio de acción con la budesonida de LIC es de aproximadamente dos semanas. Los ensayos que han comparado la budesonida oral con prednisolona demuestran efectividad similar para la inducción de remisión en EC activa.<sup>13,21-23</sup> En un metaanálisis que comparó budesonida de LIC con prednisolona, los pacientes con enfermedad moderada a severa (Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn [IAEC]  $>$  300) tuvieron menor respuesta a la primera.<sup>24</sup> Debido a que el perfil de efectos secundarios es superior que el de corticosteroides convencionales (discutido en el texto siguiente), la budesonida con LIC puede ser considerada terapia de primera línea para pacientes con enfermedad leve a moderada en íleon y colon derecho.

La terapia tópica, sea con corticosteroides convencionales o budesonida, es efectiva para la inflamación colónica distal. En dos metaanálisis, los corticosteroides tópicos fueron menos efectivos que la mesalamina tópica para inducir remisión en CU distal.<sup>25,26</sup> En ensayos controlados con placebo, los enemas de mesalamina logran tasas de remisión entre 60 y 70% a dosis entre 1 y 4 g/día a cuatro semanas de tratamiento. En contraste, el porcentaje de remisión con corticosteroides oscila entre 30 y 40%.<sup>26</sup> Sin embargo, la combinación de corticosteroides tópicos y mesalamina tópica es frecuentemente más eficaz que cualquiera de las dos modalidades por separado en el tratamiento a corto plazo de pacientes con CU distal.<sup>27</sup> Las preparaciones de espuma son con frecuencia mejor toleradas por los pacientes y pueden ser más fáciles de retener.<sup>28</sup> Aunque la absorción de los corticosteroides después de su administración tópica es menor que la que ocurre después de la administración oral, el tratamiento prolongado con corticosteroides tópicos puede asociarse al desarrollo de efectos secundarios relacionados con los corticosteroides.<sup>29</sup> Además del uso de formulaciones líquidas o en espuma, pueden emplearse corticosteroides en supositorios. En general, los supositorios o espumas son útiles para el tratamiento de pacientes con proctitis, mientras que las espumas o enemas permiten tratar a pacientes con enfermedad más extensa, hasta el nivel del ángulo esplénico.

Recientemente, una nueva generación de corticosteroides tópicos (eg, budesonida) ha sido desarrollada en un intento por reducir los efectos secundarios. Daniels-son, et al. compararon los enemas de budesonida en dosis de 2 mg/100 mL contra placebo para colitis distal o

**CUADRO 1**  
**EFICACIA A CORTO PLAZO DE CORTICOSTEROIDES EN EII**

Tipo de EII	n	Intervenciones examinadas	Respuesta/remisión		Período de estudio	Valor P	Referencias
<b>EII activa de leve a moderada</b>							
EC ileocecal	67	Bud 3 mg/día	Remisión	33%	8 semanas	< 0.001 (9 mg vs.) placebo	Greenberg, et al, 1994 <sup>19</sup>
	61	Bud 9 mg/día		51%			
	64	Bud 15 mg/día		43%			
	66	Placebo		20%			
EC ileocecal	80	Bud 9 mg/día	Remisión	48%	8 semanas	< 0.05 (grupo bud vs. placebo)	Tremaine, et al, 2002 <sup>213</sup>
	79	Bud 4.5 mg BID		53%			
	41	Placebo		33%			
	91	Bud 9 mg/día		69%			
EC ileocecal	83	Mesalamina 2 g BID	Remisión	45%	16 semanas (objetivo primario 8 semanas)	0.001	Thomsen et al, 1998 <sup>20</sup>
EC ileocecal	88	Bud 9 mg/día	Remisión	52%	8 semanas	NS	Rutgeerts et al, 1994 <sup>21</sup>
	88	Prednisolona 40 mg/día después en reducción		65%			
EC ileocecal	58	Bud 9 mg/día	Remisión	60%	8 semanas	NS	Campieri et al,1997 <sup>23</sup>
	61	Bud 4.5 mg BID		42%			
	58	Prednisolona 40 mg/día después en reducción		60%			
EC ileocecal	34	Bud 3mg TID	Remisión	56%	8 semanas	NS	Gross et al, 1996 <sup>22</sup>
	33	Prednisolona 48 mg/día después en reducción		72.7%			
EC ileocecal	100	Bud 3 mg TID	Remisión	51%	8 semanas	NS	Bar-Meir, et al, 1998 <sup>13</sup>
	101	Prednisona 40 mg/día después en reducción		52.5%			
<b>Moderada a severa</b>							
EC	85	Prednisona 0.5-0.75 mg/kg/día	Remisión	60%	17 semanas	0.0001 (prednisona vs. placebo)	Summers et al, (NCCDS), 1979 <sup>36</sup>
	77	Placebo		30%			
	59	AZA 2.5 mg/kg		40%			
	74	Sulfasalazina 1 g/15 kg		43%			
EC	47	Metilprednisolona 48 mg/día (después en reducción de 8 mg/sem)	Remisión	83%	18 semanas	< 0.001 para prednisolona, < 0.05 para sulfasalazina, < 0.001 para la combinación comparada con placebo	Malchow et al (ECCDS), 1984 <sup>37</sup>
	54	Sulfasalazina 3 g/día		50%			
	56	Metilprednisolona + 3 g/día de sulfasalazina		78%			
	58 (grupo con enfermedad activa)	Placebo		38%			
EC <sup>a</sup> 1994 <sup>41</sup>	109	Basada en población.  Prednisolona 1 mg/kg/día	Remisión completa	48%	30 días	N/D	Munkholm et al,
EC <sup>b</sup>	173	Basada en población. Prednisona 40-60 mg/día	Respuesta parcial	32%	30 días	N/D	Faubion et al, 2001 <sup>40</sup>
			Sin respuesta	20%			
			Remisión completa	58%			
U <sup>c</sup> 1955 <sup>42,43</sup>	109	Cortisona 100 mg/día	Remisión	1.3%	6 semanas	< 0.001	Truelove and Witts, 1954,
	101	Placebo	Respuesta parcial	27.5%			
CUc	58	Prednisolona 5 mg 4 veces al día + enema de hidrocortisona 100 mg	Remisión	76%	2 semanas	< 0.05	Truelove et al, 1962 <sup>44</sup>
	60	Sulfasalazina 2 g 4 veces al día la primer semana, 1 g 4 veces al día la segunda semana		52%			
CU	20	Prednisona 60 mg	Remisión	13/20 (65%)	5 semanas	< 0.01 por 2 dosis mayores, comparadas con 20 mg/día	Baron et al, 1962 <sup>66</sup>
			Respuesta parcial	6/20 (30%)			
	20	Prednisona 40 mg	Remisión	13/20 (65%)			
			Respuesta parcial	1/20 (5%)			
	20	Prednisona 20 mg (todas las dosis divididas en TID o 4 veces al día)	Remisión	6/20 (30%)			
			Respuesta parcial	3/20 (15%)			

CUB	185	Basada en población. Prednisona 40-60 mg/día	Remisión completa	54%	30 días	N/D	Faubion et al, 2001 <sup>40</sup>
			Respuesta parcial	30%			
			Sin respuesta	16%			
Severa UCc	149	Prednisolona 60 mg/día IV + hidrocortisona 100mg rectal	Remisión	64%	5 días	N/D	Truelove et al, 1974,1978 <sup>46,47</sup>
			Respuesta parcial	13%			
			Sin respuesta	23%			
UCd	32	Corticotropina (ACTH) 120 U/día	Remisión total	42%	10 días	0.025	Meyers et al, 1983 <sup>48</sup>
	34	Hidrocortisona 300 mg/día IV	Sin corticosteroides previos: ACTH, Hidrocortisona	63% 28%		0.05	
			Corticosteroides previos: ACTH Hidrocortisona	25% 53%			
EC	44	ACTH 120 U/día IV	ACTH	82%	10 días	NS	Chun, et al, 1998 <sup>53</sup>
	44	Hidrocortisona 300 mg/día IV	Hidrocortisona	93%			

NOTA: A menos que sea establecido de otra manera, la remisión de EC es definida como un puntaje IAEC < 150 y la respuesta es definida como una disminución en IAEC de > 70 puntos. Bud, budesonida; BID, dos veces al día; TID, tres veces al día.

<sup>a</sup>La dosis de corticosteroide fue prednisolona 1 mg/kg/día, reducida en el transcurso de las semanas a una dosis de mantenimiento de 10-15 mg y mantenida a ese nivel por 3-5 meses.

<sup>b</sup>Las dosis iniciales de prednisona tienen límites de 40 a 60 mg/día, y los médicos tratantes lograron una reducción de prednisona en un tiempo variable de 3-6 meses. Las respuestas a corto plazo (30 días) para ambos estudios se definieron como se menciona a continuación. Remisión completa: regresión total de síntomas clínicos a ≤ 2 evacuaciones/día; sin sangre, pus, moco en heces; o dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso, o síntomas extraintestinales. Remisiones parciales: regresión de síntomas clínicos a 4 evacuaciones/día, sangre, pus, moco en heces; o dolor abdominal, o las 4 anteriores en frecuencia inferior a diaria y sin síntomas sistémicos como fiebre y pérdida de peso. Sin respuesta: no regresión de síntomas clínicos.

<sup>c</sup>Para estudios de CU de Truelove, et al, la remisión fue definida como 1-2 evacuaciones/día, sin sangre, sin fiebre, sin taquicardia, con hemoglobina normal o regresando a lo normal, velocidad de sedimentación eritrocitaria normal o regresando a lo normal, y aumento de peso. Remisión parcial fue definida como intermedia entre remisión y sin respuesta.

<sup>d</sup>El éxito terapéutico fue definido como la ausencia de todos los síntomas y la reducción de la frecuencia de las evacuaciones a < 2 por día. Todos los otros casos fueron clasificados como fallas terapéuticas. También, si después del cuarto día de tratamiento, existía fiebre continua ≥ 37.5 °C o dilatación del colon en radiografía, el período de estudio fue terminado y el tratamiento del estudio documentado como una falla.

proctitis activas.<sup>30</sup> La budesonida fue más efectiva que placebo sin tener efectos secundarios sistémicos. Otro estudio demostró que las dosis de budesonida hasta 4 mg/día por dos semanas no tienen efecto en los niveles matutinos de cortisol.<sup>31</sup> Diversos, aunque no todos, los ensayos subsecuentes han observado que la budesonida tópica es tan eficaz como los enemas de prednisolona,<sup>32</sup> enemas de mesalamina,<sup>33</sup> y corticosteroides sistémicos<sup>34</sup> en el tratamiento de pacientes con CU distal. Los enemas de budesonida son comparables a los enemas de prednisolona para inducción de remisión en pacientes con CU distal.<sup>32,35</sup> Sin embargo, los enemas de budesonida no están disponibles en los Estados Unidos. Se requieren ensayos adicionales para determinar el efecto del uso a largo plazo de la budesonida tópica.

**EII moderada a severa.** Los corticosteroides convencionales son efectivos en la inducción a corto plazo de remisión en pacientes con CU o EC. En pacientes con EC se justifica el uso de corticosteroides ante síntomas moderados a severos, sin importar la localización de la enfermedad, así como en aquéllos con respuesta fallida a budesonida de LIC para enfermedad ileocecal. Existen dos estudios grandes, prospectivos, aleatorizados, controlados con placebo, que han demostrado que los corticosteroides son agentes efectivos para la inducción de remisión en pacientes con EC. El Estudio de la Cooperativa Nacional para Enfermedad de Crohn (NCCDS,

National Cooperative Crohn's Disease Study)<sup>36</sup> aleatorizó 162 pacientes: 60% logró remisión con prednisona oral 0.5-0.75 mg/kg/día en dosis de reducción durante 17 semanas, en comparación con 30% en el grupo placebo (número necesario a tratar, 3). Hallazgos similares se observaron en el Estudio Cooperativo Europeo de Enfermedad de Crohn (ECCDS, European Cooperative Crohn's Disease Study).<sup>37</sup> De los 215 pacientes que entraron al estudio con enfermedad activa (IAEC >150), 83% fueron capaces de lograr remisión clínica utilizando prednisolona oral 1 mg/kg/día, comparado con 38% que recibieron placebo durante 18 semanas (número necesario a tratar, 2). Hubo una tasa de remisión de 92% en las primeras siete semanas en 142 pacientes con EC y actividad moderada, cuando recibieron 1 mg/kg/día de prednisona sin reducción.<sup>38</sup> No se han realizado estudios de dosis-respuesta en pacientes con EC. Una consideración en EC es la absorción oral disminuida en comparación con voluntarios sanos.<sup>39</sup>

En estudios basados en la población abierta, los corticosteroides se emplean en 43% de pacientes con EC.<sup>40</sup> En la base de datos del condado Olmsted, los desenlaces a 30 días después de un curso de corticosteroides fueron remisión completa en 58%, remisión parcial en 26%, y falta de respuesta en 16% (*Cuadro 1*). Los resultados en Dinamarca fueron notoriamente similares, excepto porque un porcentaje ligeramente mayor de su cohorte ini-

cial recibieron corticosteroides (109/196 [56%]).<sup>41</sup> En la cohorte del condado Olmsted, los pacientes recibieron prednisona 40-60 mg/día; mientras que en Copenhague, los corticosteroides fueron dosificados a 1 mg/kg. La similitud en sus resultados sugiere que este margen de dosis para inducción de remisión es adecuado. Se ha encontrado que la budesonida es ligeramente menos activa que la prednisolona para el tratamiento de pacientes con EC activa moderada a severa.<sup>24</sup>

Los corticosteroides también tienen un papel importante en la inducción de remisión en pacientes con CU moderada a severa que son intolerantes o han fallado a mesalamina. Truelove y Witts describieron inicialmente el uso de cortisona oral a dosis de 100 mg/día para el tratamiento de pacientes con CU activa leve a severa.<sup>42,43</sup> Truelove, et al. examinaron la eficacia de sulfasalazina 8 g/d comparada con prednisolona 40 mg/d para el tratamiento de pacientes con CU y encontraron una mayor probabilidad de remisión utilizando corticosteroides.<sup>44</sup> En pacientes con CU activa moderada a severa, agregar sulfasalazina a corticosteroides no brinda mayor eficacia en comparación con corticosteroides solamente.<sup>45</sup> Utilizando la misma base poblacional de la cohorte del condado de Olmsted, Faubion, et al. encontraron que aproximadamente una tercera parte de los pacientes con CU requerían terapia con corticosteroides durante el curso de su enfermedad.<sup>40</sup> Los desenlaces a corto plazo (30 días) para pacientes con CU fueron remisión completa en 54%, remisión parcial en 30%, y falta de respuesta en 16%. El uso concurrente de mesalamina o sulfasalazina se asoció de manera negativa con una falta de respuesta a corticosteroides (razón de momios [RM], 0.35;  $p = 0.04$ ). No se observaron diferencias en los desenlaces a corto plazo, a pesar de la duración de la enfermedad, extensión de la misma, o edad al diagnóstico. La eficacia similar de los corticosteroides en ambas enfermedades, y en la diversidad de las poblaciones estudiadas manifiestan su amplia actividad antiinflamatoria no específica. Para pacientes con CU sin respuesta a corticosteroides a corto plazo, el porcentaje de colectomía fue de 90%.<sup>40</sup> Sin embargo, en este estudio de población abierta no se distinguió entre corticosteroides IV y orales. Estos pacientes deben ser considerados en la categoría de severos y pueden beneficiarse de inhibidores de calcineurina (discutido en el texto siguiente) o agentes biológicos.

**EII severa o fulminante.** Los pacientes que no responden al tratamiento con prednisona oral deben ser hospitalizados para administración de corticosteroides IV en forma de metilprednisolona (48-60 mg/día) o hi-

drocortisona (300-400 mg/día), a manera de infusión continua o rápida (en bolo). La metilprednisolona tiene propiedades mineralocorticoides disminuidas, en comparación con la hidrocortisona y es por este motivo que se prefiere actualmente. No se han realizado estudios controlados con placebo debido a la alta mortalidad asociada con los episodios severos de CU. Tampoco se han llevado a cabo estudios que hayan comparado la eficacia de diversos tipos de esteroides parenterales en EII; aunque algunos han comparado la eficacia de corticotropina u hormona adrenocorticotrópica (ACTH) con hidrocortisona para el tratamiento de CU.

Truelove, et al. reportaron el uso de hidrocortisona IV en pacientes con CU severa.<sup>46,47</sup> En sus estudios pioneros, administraron prednisolona a dosis de 60 mg/día por cinco días en promedio y encontraron que 64% de pacientes entraban en remisión, 13% adicional obtenían mejoría y 23% no tenían respuesta y ameritaban colectomía. La corticotropina IV puede ser más efectiva que la hidrocortisona a dosis de 300 mg/día para pacientes con CU que no han recibido tratamiento corticosteroide previo,<sup>48</sup> aunque se ha reportado hemorragia adrenal como una complicación de la terapia con ACTH. Otros estudios con un número reducido de pacientes no han demostrado beneficio de ACTH sobre hidrocortisona.<sup>49,50</sup> El nivel general de respuesta observada con esta dosificación de corticosteroides en estudios a corto plazo (5-14 días) es de aproximadamente 50% (límites 45%-80%).<sup>46-48,51</sup> La variación en los resultados depende de la severidad de la enfermedad de base y las definiciones de respuesta. Prolongar el tratamiento con corticosteroides parenterales más allá de 7-10 días no ha demostrado brindar mayor beneficio y puede ser deletéreo. Agentes biológicos alternativos, inmunomoduladores, o cirugía deben ser considerados en pacientes que fallan al tratamiento con corticosteroides parenterales.

No se han realizado ensayos aleatorizados y controlados de corticosteroides en pacientes con EC severa, pero existe amplia evidencia anecdótica para justificar su uso. En un estudio, la terapia IV logró remisión en 76% de pacientes (38/49).<sup>52</sup> Otro estudio que comparó ACTH e hidrocortisona 300 mg/día encontró una alta tasa de remisión con ambas estrategias.<sup>53</sup> Debido a la similitud en la eficacia del tratamiento con corticosteroides entre EC y CU con actividad moderada a severa, se puede inferir que las tasas de remisión en EC con corticosteroides parenterales sean similares a las de CU.

**Terapia de mantenimiento.** Aunque los corticosteroides sean efectivos para la inducción de remisión, éstos no han demostrado ser efectivos para el mantenimiento

de ésta, aunado a que los riesgos de la terapia a largo plazo sobrepasan sus beneficios. Los pacientes que requieren un curso corto de corticosteroides tienen enfermedad más agresiva, como lo refleja la estadística de que una vez que éstos se inician, existe riesgo de colectomía de 30% para CU y de procedimiento quirúrgico de 38% en EC, durante el primer año de seguimiento (*Cuadro 2*). Incluso los pacientes que tienen una respuesta completa a corticosteroides en un plazo corto tienen una alta frecuencia de cirugías en el primer año. En la serie del condado Olmsted, 12% de los pacientes que tenían remisión a corto plazo requerían colectomía para CU o cirugía para EC.<sup>40</sup> En el otro extremo, sin embargo, se encontraban pacientes con CU o EC sin respuesta a corticosteroides, con tasas de cirugía de 90%. Los corticosteroides no han demostrado ser benéficos para el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU.<sup>54-56</sup>

Así, la cortisona oral (50 mg/día) no fue efectiva para mantener la remisión inducida por corticosteroides.<sup>54</sup> Otras estrategias que se han empleado incluyen prednisona 15 mg/día (5 mg vía oral tres veces al día) durante seis meses.<sup>55</sup> En este estudio, el mismo número de pacientes mantuvieron remisión o tuvieron una recaída bajo tratamiento con prednisona (remisión 12/32, recaída 18/32) o placebo (remisión 12/30, recaída 17/30), pero el grupo con prednisona tuvo mayores efectos secundarios. La prednisolona oral (40 mg) administrada en días alternos durante tres meses se asoció con un número reducido de pacientes que presentaron recaída<sup>56</sup> en comparación con placebo, pero nuevamente asociado con una alta frecuencia de efectos secundarios asociados a corticosteroides. De acuerdo con esta evidencia, los corticosteroides no deben utilizarse en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con EII.

## CUADRO 2

### RESULTADOS A LARGO PLAZO DE LA TERAPIA CON CORTICOSTEROIDES EN ESTUDIOS PROSPECTIVOS BASADOS EN POBLACIÓN

Moderada a severa	No. de pacientes	Intervenciones examinadas	Remisión	Tiempo	Valor P	Referencias
EC	Ver columna de remisión	Pred 0.25 mg/kg/día	Remisión (primer y segundo año, respectivamente): Parte 1 (IAEC >150 basal) Pred: 21/59 (36%) 11y 35 (31%)	1 y 2 años	Parte 1: Pred: 0.001, 0.003	Summers et al, 1979 (NCCDS) <sup>56</sup>
		Placebo	Placebo: 14/76 (18%), y 6/52 (12%)		AZA: 0.292, 0.68	
		AZA 1 mg/kg	AZA: 15/54 (28%) y 7/34 (21%)		Sulfa: 0.147, 0.825,	
		Sulfa 0.5 g/15 kg	Sulfa: 16/53 (30%) y 5/32 (16%)		comparado con placebo	
			Parte 2: (IAEC <150 basal) Pred: 35/61 (57%) y 12/37 (32%), placebo 65/101 (64%) y 23/57 (40%) AZA: 37/54 (69%) y 10/35 (29%) Sulfa: 36/58 (62%) y 12/39 (31%)	Parte 2	Todos los NS comparados con Placebo:	
EC	113	Metilprednisolona 8 mg/día	57% y 42%	1 y 2 años	< 0.0001 por Pred y combinación, < 0.05 por < Sulfa comparado con Placebo	Malchow et al, 1984 (ECCDS) <sup>57</sup>
	117	Sulfa 3 g/día	43% y 33%			
	112	Metilprednisolona + Sulfasalazina 3 g/día	50% y 39%			
	110	Placebo	30% y 22% (% de pacientes con fallo o libres de recaída al año y al segundo; incluye pacientes que ingresaron activos o en remisión)			
EC*	109	Basado en población	Respuesta sin corticosteroides, 55% Dependencia a corticosteroides, 45% Resección quirúrgica (21%): *26% dependencia a corticosteroides *59% refractario a corticosteroides	1 año	N/D	Munkholm et al, 1994 <sup>41</sup>

## Revisión técnica sobre corticosteroides, inmunomoduladores, e infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal

EC <sup>b</sup>	172	Basado en población	Respuesta sin corticosteroides, 32% Dependencia a corticosteroides, 28% Resección quirúrgica 38%:	1 año	N/D	Faubion et al, 2001 <sup>40</sup>
CU	109	Cortisona (límite de dosis, 100 mg/día por 6 semanas o 100 mg/día por 2-3 semanas, en reducción a 50-75 mg/día por las restantes 6 semanas)	<i>Asintomático por 9 meses</i> : Primer episodio de CU: cortisona 21/43 (48.8%) Placebo 8/38 (21.1%)	9 meses	Primer episodio: < 0.02 Recaída: NS	Truelove y Witts, 1955 <sup>43</sup>
	101	Placebo	Recaída CU: Cortisona 23/64 (35.9%), Placebo 26/60 (43.3%) <i>Tasa de ileosotomía</i> : Cortisona 9/107 (8.3%), Placebo 15/98 (14.9%)			
CU	185	Basado en población	Respuesta sin corticosteroides, 49% Dependencia a corticosteroides 22% Colectomía 29%	1 año	N/D	Faubion et al, 2001 <sup>40</sup>

NOTA: Pacientes en el NCCDS y ECCDS tuvieron seguimiento hasta por 1 y 2 años, después de la inducción de remisión o el ingreso al estudio en remisión. Los porcentajes hacen referencia a los pacientes que continuaban en remisión al final de 1 y 2 años.

Pred, prednisona; Sulfa, sulfasalazina

<sup>a</sup>La dosis de corticosteroides fue prednisolona 1 mg/kg/día, reducido en semanas a una dosis de sostén de 10-15 mg y mantenida a ese nivel por 3-5 meses. Treinta días después de que se finalizó el tratamiento de prednisolona, sin consideración de su duración, las siguientes categorías de desenlace fueron definidas: respuesta prolongada, mantenimiento o remisión completa o parcial después de que el tratamiento se había acabado; dependencia, recaída en los primeros 30 días de que el tratamiento finalizó o recaída durante la disminución de la dosis, que impidió el tratamiento de prednisolona por más de 1 año.

<sup>b</sup>Desenlaces a un año fueron definidos como sigue. Respuesta prolongada: mantenimiento de remisión completa o parcial después de completar la terapia de corticosteroides; los pacientes que requirieron tratamiento subsecuente con corticosteroides manteniendo respuesta parcial o completa y que se encontraron libres de corticosteroides a 1 año fueron incluidos en el grupo con respuesta prolongada. Dependencia a corticosteroides: terapia continuada de corticosteroides al final de 1 año, causado por una recaída después de que los corticosteroides fueron suspendidos, o causados por una recaída al disminuir la dosis, que impidió suspender la terapia de corticosteroides; pacientes que requirieran resección quirúrgica (ver abajo) y que también eran dependientes a los corticosteroides a 1 año fueron contados en el grupo de resección quirúrgica. Resección quirúrgica: recaída en el primer año después de que la terapia de corticosteroides fue iniciada, resultando en resección quirúrgica.

Los NCCDS y ECCDS han aportado la más completa evidencia sobre el uso de prednisona para mantenimiento de remisión en pacientes con EC.<sup>36,37</sup> En el NCCDS, la población en estudio consistió de pacientes que iniciaron la fase de mantenimiento después de 17 semanas de un régimen de inducción con prednisona, sulfasalazina, AZA o placebo. Un segundo grupo incluyó pacientes que se encontraban en remisión al momento de la inclusión en el estudio y recibieron uno de estos cuatro medicamentos a dosis de “mantenimiento”. De los 85 pacientes que se incluyeron en el estudio con enfermedad activa y que recibieron tratamiento con corticosteroides, 28 pudieron ingresar a la fase de mantenimiento del estudio, en la cual recibieron tratamiento con prednisona 0.25 mg/kg/día. En contraste, de los 77 pacientes que recibieron placebo durante 17 semanas, 20 pacientes ingresaron a la fase de mantenimiento y continuaron con placebo. Al final del primer año, 21 de 28 pacientes (75%) que habían recibido prednisona y 14 de 20 pacientes (70%) que habían recibido placebo se encontraban aún en remisión ( $p = 0.001$ ). Una segunda cohorte de 274 pacientes se incluyó directamente en la fase de manteni-

miento del NCCDS sin la fase de inducción de 17 semanas. Estos pacientes fueron asignados a recibir placebo, sulfasalazina 500 mg/día, prednisona 0.25 mg/kg/día, o AZA 2.5 mg/kg/día. Ninguna de estas estrategias fue superior a placebo a un año para prevenir recaída clínica o necesidad de cirugía.

En el ECCDS, 452 pacientes fueron aleatorizados para recibir prednisolona 48 mg/día (seguido de un periodo de reducción de la dosis), sulfasalazina 3 g/día, la combinación de ambos, o placebo. Al final del primer año, aproximadamente 57% de los pacientes tratados con prednisolona se mantenían libres de recaída, en comparación con 50% del grupo combinado, 43% del grupo con sulfasalazina y 30% del grupo con placebo ( $p < 0.001$  para prednisolona y terapia combinada,  $p < 0.05$  para sulfasalazina; en comparación con placebo). Aunque pareciera que existe beneficio en la terapia con corticosteroides solos o en combinación con sulfasalazina para mantenimiento, si sólo se analizan los pacientes en remisión (IAEC < 150) que se incluyeron en el estudio, no se observó diferencia con placebo para cualquiera de las intervenciones. Esta información puede ser interpretada



de varias maneras. El hallazgo de que los pacientes permanecieran sin actividad con corticosteroides si su enfermedad había sido inducida con éstos, probablemente signifique que los pacientes eran dependientes de corticosteroides. Para individuos con EC en remisión, la evidencia no sustenta el inicio de corticosteroides para prevenir una recaída, inclusive a altas dosis.

La dependencia de corticosteroides difiere de la terapia de mantenimiento. Una verdadera terapia de mantenimiento debe demostrar una relación dosis-respuesta en una población de pacientes y prevenir la recurrencia de la enfermedad. La dependencia de corticosteroides se refiere a la inhabilidad de un paciente en particular para disminuir la dosis más allá de una cierta dosis sin recaer. En el estudio del condado de Olmsted, aproximadamente un cuarto de los pacientes con CU o EC eran dependientes de esteroides al final del primer año.<sup>40</sup> La cohorte danesa reveló hallazgos similares, con 40% de los pacientes con EC dependientes de esteroides.<sup>41</sup> Hasta cierto punto, esta diferenciación es semántica, dado que para un paciente que es dependiente de corticosteroides, existe una dosis de corticosteroide, bajo la cual se mantiene en remisión clínica. Los inmunomoduladores y/o infliximab están indicados en pacientes que no pueden disminuir su dosis de corticosteroides sin recaer.

La observación de que los corticosteroides son efectivos en inducir remisión a corto plazo, pero tienen consecuencias inaceptables a largo plazo, puede tener varias explicaciones. Primero, la necesidad de administrar corticosteroides puede significar que un paciente tiene enfermedad más severa. La segunda es que los corticosteroides no alteran el curso natural de la enfermedad. Particularmente, los corticosteroides no ocasionan en todos los casos curación endoscópica de la mucosa en pacientes con EC.<sup>38</sup> En un estudio de 142 pacientes con EC tratados con prednisona 1 mg/kg por un periodo de hasta siete semanas, 92% lograron remisión clínica mientras que sólo 29% tuvieron remisión endoscópica.<sup>38</sup> En el NCCDS, de los 85 pacientes que recibieron prednisona como terapia de inducción, 49 completaron las 17 semanas del estudio en remisión (puntuación IAEC < 150). De estos 49 pacientes, nueve fueron excluidos debido a deterioro en sus radiografías con bario, lo que sugiere que inclusive los pacientes con remisión clínica inducida por corticosteroides pueden tener progresión de su enfermedad.

En pacientes con CU, la budesonida tópica parece ser superior a la prednisolona tópica para lograr remisión endoscópica (52 vs. 24%).<sup>30</sup> La budesonida oral a dosis de 10 mg/día en una preparación que logra liberación

colónica y prednisolona 40 mg/día fueron igualmente efectivos en mejorar la apariencia endoscópica en pacientes con CU, pero las tasas de remisión endoscópica (puntuación de 0 en la sigmoidoscopia) fue baja en ambos grupos (4/31 y 6/36, respectivamente).<sup>12</sup> La información sobre curación endoscópica en CU con corticosteroides parenterales son limitados. Los estudios originales de Truelove y Witts sobre el uso de cortisona oral para el tratamiento de pacientes con CU leve a severa demostraron que el tratamiento con cortisona lograba hallazgos normales o casi normales en la sigmoidoscopia en 19 de 63 pacientes, en comparación con seis de 57 pacientes que recibieron placebo.<sup>42,43</sup> En el mismo estudio, 14 de 26 pacientes en el grupo de cortisona y 10 de 25 en el grupo control no tuvieron cambios o agravamiento en los exámenes radiográficos con bario. Es probable que los agentes que logran remisión endoscópica puedan alterar la historia natural de la EII con respecto a las necesidades de hospitalización, cirugía, o desarrollo de cáncer, pero estas asociaciones permanecen sin comprobación.

Debido a su perfil favorable en efectos secundarios, la budesonida ha sido evaluada para mantenimiento de la remisión en pacientes con EC ileocecal, después de la terapia de inducción con budesonida o corticosteroides convencionales (*Cuadro 3*). La budesonida tiene un papel limitado en el mantenimiento de la remisión. Ninguno de los estudios ha demostrado beneficio significativo a un año.<sup>57-61</sup> Greenberg, et al. realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, a un año, utilizando 3 mg/día o 6 mg/día de budesonida.<sup>57</sup> Los pacientes que recibieron 6 mg de budesonida tuvieron un tiempo promedio a recaída o suspensión de la terapia de 178 días en comparación con 124 días en aquéllos que recibieron 3 mg, y de 39 días en el grupo que recibió placebo. Sin embargo, a un año, la proporción de recaída en los tres grupos fue similar. En un ensayo similar, aleatorizado, doble ciego y controlado, realizado por Lofberg, et al., las mismas dosis de budesonida fueron evaluadas para mantenimiento de la remisión.<sup>58</sup> Con las dosificaciones estudiadas (3 mg, 6 mg y placebo), no hubo diferencias en la frecuencia de remisión observada a un año entre los grupos. Sin embargo, a tres meses, sólo 19% de los pacientes tratados con budesonida (6 mg/día) habían experimentado una recaída, en comparación con 45% en el grupo de 3 mg/día y 44% en el grupo placebo. En un tercer estudio por Ferguson, et al., del Grupo Global de Estudio de Budesonida (Global Budesonide Study Group), la eficacia y seguridad de budesonida para el mantenimien-

## CUADRO 3

RESULTADOS DE ENSAYOS ALEATORIZADOS, CONTROLADOS CON PLACEBO, DE BUDESONIDA PARA EL MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN EN EC

Eficacia Referencias	Tipo de remisión	Grupos en comparación	Duración del seguimiento (años)	Tasas de remisión a 1 año	Tiempo para recaída
Greenberg et al, 1996 <sup>57</sup>	Médica	Budesonida 3 y 6 mg diarios vs. placebo	1	Sin diferencia	6 mg, 178 días 3 mg, 124 días Placebo, 39 días
Loftberg et al, 1996 <sup>58</sup>	Médica	Budesonida 3 y 6 mg diarios vs. placebo	1	Sin diferencia	6 mg, 258 días 3 mg, 139 días Placebo, 92 días
Ferguson et al, 1998 <sup>59</sup>	Médica	Budesonida 3 y 6 mg diarios vs. placebo	1	Sin diferencia	Sin diferencia
Gross et al, 1998 <sup>60</sup>	Médica	Budesonida 1 mg 3 veces al día vs. placebo	1	Sin diferencia	Sin diferencia
Hanauer et al, 2005 <sup>61</sup>	Médica	Budesonida 6 mg diarios vs. placebo	1	Sin diferencia	6 mg, 360 días Placebo, 169 días (P = 0.132)
Hellers et al, 1999 <sup>64</sup>	Quirúrgica	Budesonida 6 mg diarios vs. placebo	1	Budesonida eficaz sólo en pacientes cuya indicación para cirugía fue inflamación activa	Sin diferencia
Ewe et al, 1999 <sup>63</sup>	Quirúrgica	Budesonida 1 mg 3 veces al día vs. placebo	1	Sin diferencia	Sin diferencia

to de la remisión en 75 pacientes con EC ileal e ileocolónica fue evaluada.<sup>59</sup> Los pacientes recibieron placebo o budesonida a dosis de 3 mg o 6 mg durante 12 meses. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (placebo, 3 mg/día o 6 mg/día) a 12 meses con respecto a la tasa de recaídas. En otro estudio, Gross, et al. reportaron resultados similares con budesonida (1 mg tres veces al día) contra placebo.<sup>60</sup> A diferencia de los estudios de mantenimiento de Loftberg, et al. y Greenberg, et al, estos dos últimos estudios no demostraron incremento en el tiempo promedio transcurrido hasta la primera recaída.<sup>59,60</sup> Finalmente, un estudio de EUA sí reportó aumento en el tiempo promedio a la primera recaída en pacientes con 6 mg/día en comparación con placebo (360 vs. 169 días).<sup>61</sup>

Un metaanálisis de cuatro estudios doble ciego, controlados con placebo, con duración de 12 meses, demostró que los pacientes (380 en total) tratados con budesonida como mantenimiento a dosis de 6 mg/día permanecían mayor tiempo en remisión en comparación con placebo o budesonida 3 mg/día (268 días para budesonida 6 mg/día en contraste con 170 días para budesonida 3 mg/día y 154 días para placebo).<sup>62</sup> En comparaciones pareadas, budesonida 6 mg/día es significativamente superior a placebo ( $p = 0.0024$ ); y se observó una tendencia hacia la significancia cuando se comparó con budesonida 3 mg/día ( $p = 0.052$ ). La proporción de pacientes que tuvieron una recaída fue significativamente menor ( $p < 0.05$ ) para los pacientes tratados con budesonida 6 mg/día a tres meses (25%) y seis meses (37%), que para pacientes tra-

tados con budesonida 3 mg/día (39% a tres meses, 51% a seis meses) y placebo (40% a tres meses, 50% a seis meses). La proporción de pacientes con una recaída al término de un año fue más baja para budesonida (51%) que para placebo (59%), pero sin alcanzar significancia estadística. De manera global, la incidencia de eventos adversos y eventos adversos graves no alcanzó diferencia estadísticamente significativa entre los tres brazos de tratamiento, aunque la cara de luna llena (7.6% budesonida, 2.1% placebo) y acné (10.3% budesonida, 4.2% placebo) fue más frecuente en pacientes tratados con budesonida 6 mg/día que en pacientes con placebo ( $p < 0.05$ ). Los investigadores concluyeron que la budesonida a dosis de 6 mg/día prolonga el tiempo a recaída en pacientes con EC en comparación con placebo.

Al igual que los hallazgos con respecto a la inducción de remisión médica, la budesonida prolonga la remisión inducida por cirugía, aunque no altera el porcentaje de pacientes libres de recaída clínica o endoscópica a un año.<sup>63,64</sup>

Una de las preocupaciones en relación con el uso de budesonida como terapia de mantenimiento se asocia al hecho de que no conduce a remisión endoscópica. Mantzaris, et al. realizaron un estudio en 67 pacientes con EC con remisión inducida por corticosteroides y compararon budesonida 6-9 mg/día con AZA 2.2 mg/kg/día.<sup>65</sup> Aunque ambas estrategias terapéuticas fueron igualmente efectivas en mantener la remisión clínica al final del primer año, sólo en el grupo con AZA se consiguió mejoría en el índice de severidad endoscópico para EC. Así, los beneficios de budesonida como terapia de mantenimiento a largo plazo no están claros. La monoterapia con budesonida puede ser considerada en pacientes con enfermedad leve a moderada que son intolerantes a inmunomoduladores o agentes biológicos.

**Dosis y reducción para EII.** Existen pocos estudios de dosificación disponibles para determinar la dosis más efectiva de corticosteroides en el tratamiento de pacientes con EII. En estudios basados en la población general, la prednisona a dosis de 40-60 mg/día o 1 mg/kg/d, logró remisión en aproximadamente 50% de los pacientes. Estudios que han comparado tres dosis de prednisona (20, 40 y 60 mg/día) en pacientes con CU han encontrado que las dos dosis más altas son más efectivas que la de 20 mg/día; mientras que la de 60 mg/día se asocia a una mayor probabilidad de toxicidad relacionada con corticosteroides, y mayor eficacia no significativa en comparación con una dosis de 40 mg/día.<sup>66</sup> Sin embargo, este estudio no tuvo suficiente poder para determinar inferioridad de la dosis de 40 mg/día en comparación con la de 60 mg/día. Un estudio pequeño encontró que en los pacientes con

CU, separar la dosis de prednisona cada seis horas no es más efectivo que la misma cantidad en una sola toma al día.<sup>67</sup> En lo que respecta a la prednisolona parenteral, la administración en infusión continua en vez de infusión rápida o bolo, logra concentraciones plasmáticas más altas, pero que no han demostrado ser más efectivas.<sup>68</sup> No se han realizado estudios para titulación de la dosis en pacientes con EC, pero en estudios prospectivos la prednisona, 1 mg/kg, logra una tasa alta de remisión.<sup>38</sup>

La evidencia actual sugiere que el algoritmo utilizado para reducción de corticosteroides después de lograrse una respuesta inicial es poco probable que tenga influencia en el resultado a largo plazo en pacientes con EC o pacientes con CU. En el NCCDS la dosis de prednisona se ajustó durante las 17 semanas del periodo de inducción de acuerdo con la actividad de la enfermedad medida por el IAEC (0.75 mg/kg/día para puntuación IAEC de 300, 0.5 mg/kg/día para puntuación IAEC entre 150 y 300, y 0.25 mg/kg/día para puntuación IAEC de 150)<sup>36</sup>. En el ECCDS,<sup>37</sup> la administración inicial de 6-metilprednisolona fue seguida de un periodo de reducción en la dosis de seis semanas: 48 mg/día en la semana 1, con disminución a 32 mg/día en la semana 2, 24 mg/día en la semana 3, 20 mg/día en la semana 4, 16 mg/día en la semana 5, y finalmente 12 mg/día en la semana 6. En pacientes que recibieron placebo después de la inducción de remisión, alrededor de 35% permanecieron en remisión a dos años. En otro estudio (estudio del Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [GETAID])<sup>69</sup> la dosis inicial de corticosteroides fue 1 mg/kg/día de prednisona por 3-7 semanas. Aquéllos que respondieron clínicamente, pero sin resolución endoscópica fueron aleatorizados a recibir otras cinco semanas de tratamiento con corticosteroides o iniciar reducción en la dosis de corticosteroides. Aquéllos que respondieron tanto endoscópica como clínicamente iniciaron reducción en la dosis de esteroides. El esquema de reducción de la prednisona consistía en disminuir 10 mg cada 10 días hasta una dosis de 0.5 mg/kg/día y luego 5 mg cada 10 días hasta que se retiraba el medicamento. Este régimen de reducción tenía duración de aproximadamente 16 semanas en un paciente de 70 kg. Los tres grupos que fueron evaluados mantuvieron la remisión en igual proporción (aproximadamente 30-40% a 18 meses de seguimiento). En un ensayo subsecuente controlado con placebo que evaluó la eficacia de la mesalamina en el mantenimiento de remisión (estudio GETAID),<sup>70</sup> el mismo régimen de inducción y de retiro de corticosteroides fue utilizado, y la tasa de remisión a un año fue de 36% en el grupo placebo. Así, a

pesar de las amplias variaciones en estos modelos de reducción de corticosteroides, ninguno pareció haber derivado en un resultado más favorable a largo plazo, en comparación con placebo. En el caso de los corticosteroides, puede argumentarse que la remisión endoscópica no debe ser considerada el fundamento para inicial el descenso en la dosis.

En un ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado de reducción de corticosteroides,<sup>71</sup> los pacientes con EC activa fueron estudiados para evaluar si el grado de reducción de corticosteroides tenía influencia en la tasa de recaída. Los dos grupos de pacientes en el estudio recibieron inicialmente prednisolona 40 mg/día intramuscular (IM) durante tres semanas. En el grupo 1, los corticosteroides fueron subsecuentemente reducidos hasta su suspensión en una semana. En el segundo grupo, la dosis de prednisolona fue disminuida a 30 mg/día IM durante tres semanas, 20 mg/día IM durante tres semanas, 12 mg/día IM durante tres semanas, y finalmente 8 mg/día IM durante tres semanas. El número de recidivas a seis meses fue similar en los dos grupos. Así, la evidencia disponible no justifica una reducción prolongada de esteroides convencionales en pacientes con EII.

Finalmente, la budesonida ha sido estudiada como una alternativa a los corticosteroides convencionales en pacientes que son dependientes a éstos. Cortot, et al. estudiaron a 120 pacientes quienes habían presentado recidiva en dos intentos de reducción de la dosis de prednisolona.<sup>72</sup> La dosis media de prednisolona era de 15-17 mg/día al inicio del estudio. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo o budesonida 6 mg/día, y después su dosis de prednisolona fue disminuida en 5 mg/semana hasta 20 mg y luego 2.5 mg/semana hasta el retiro de la medicación. La budesonida fue superior al placebo en prevenir recaída. Aquellos pacientes que tomaron budesonida tuvieron recaída en 32% de los casos a 13 semanas libres de prednisolona, mientras que 65% de pacientes que recibieron placebo presentaron recaída al estar sin corticosteroides ( $p < 0.001$ ). Límites de reducción entre 5 mg/semana y 10 mg cada 10 días, y más lento en dosis inferiores a 20 mg/día, parece razonable de acuerdo con estudios y experiencia anecdótica.

**Efectos adversos y precauciones especiales.** Los efectos benéficos de los corticosteroides se ven contrarrestados con los efectos secundarios que son frecuentemente vistos con el uso prolongado (*Cuadro 4*). Aproximadamente 50% de todos los pacientes que emplean

corticosteroides experimentan los efectos adversos.<sup>73</sup> Los efectos secundarios tempranos incluyen efectos cosméticos (tales como acné, cara de luna llena y edema), trastornos del sueño y del ánimo, intolerancia a la glucosa y dispepsia. Los efectos adversos asociados con el uso prolongado (usualmente >12 semanas de uso, pero pueden ocurrir con menos tiempo) incluyen cataratas sublenticulares posteriores, osteoporosis y osteonecrosis de la cabeza femoral, miopatía y susceptibilidad a infecciones. Los pacientes con corticosteroides antes de cirugía electiva para EII son particularmente proclives a padecer complicaciones infecciosas en comparación con pacientes bajo tratamiento con inmunomoduladores.<sup>74</sup> El manejo de la osteoporosis en el contexto de EII es objeto de otra revisión técnica.<sup>75</sup> En la mayoría de los estudios existe una relación inversa entre el uso de corticosteroides y la densidad mineral ósea. Se recomienda la realización de densitometría ósea en pacientes con corticosteroides por más de tres meses. Otros factores de riesgo importantes incluyen una fractura previa y la posmenopausia. El uso de bisfosfonatos ha sido evaluado de manera limitada en pacientes con EC y es efectiva en incrementar la densidad mineral ósea.<sup>76</sup> Cualquier paciente con osteoporosis, definida como una puntuación  $T \leq -2.5$  DE debajo del normal, debe ser tratada, y el tratamiento más efectivo son los bisfosfonatos. De acuerdo con Bernstein, et al., los pacientes con bajo riesgo para fracturas asociadas a corticosteroides, tales como mujeres en la premenopausia y hombres jóvenes, no requieren tratamiento preventivo, a menos que la densitometría anual demuestre disminución rápida en la densidad mineral ósea.<sup>75</sup> Las mujeres en la posmenopausia o pacientes con fracturas previas que inician o han estado bajo manejo con corticosteroides por > 3 meses deberán tomar terapia profiláctica con bisfosfonatos. Tanto el alendronato con risendronato se encuentran disponibles en preparaciones para ser administradas una vez a la semana. La terapia de reemplazo hormonal ha demostrado ser benéfica para prevenir la pérdida de masa ósea,<sup>77</sup> pero su uso es controversial debido a los efectos adversos asociados en las mujeres en la posmenopausia. Deben prescribirse diariamente calcio (aproximadamente 1,200-1,500 mg/día) y vitamina D (400-800 IU/día) a los pacientes con EII que reciben terapia con corticosteroides. Se ha reportado osteonecrosis en pacientes con EC, inclusive antes del inicio de la terapia con corticosteroides.<sup>78</sup> Un estudio reciente sugiere que la susceptibilidad para el desarrollo de osteonecrosis se asocia con ser portador de una mutación en la colágena tipo II.<sup>79</sup> Existen también even-

**CUADRO 4**  
EFECTOS ADVERSOS DE CORTICOSTEROIDES

Tipo de EII	n	Intervenciones examinadas	Tiempo	EA Totales	Total	Efectos secundarios relacionados con corticosteroides			
						Cara de luna llena	Acné	Hirsutismo	Psicosis/alteración del estado de ánimo
EC ileocecal	67	Bud 3 mg/día	8 semanas	81%	15%	Bud 7% placebo, 2% (P = .001)	ND	ND	NR
	61	Bud 9 mg/día		90%	26%				
	64	Bud 15 mg/día		88%	38%				
	66	Placebo		76% (todo NS)	26% (todo NS comparado con placebo)				
EC ileocecal	80	Bud 9 mg/día	8 semanas	ND para EA totales (93%, 91%, 94%, respectivamente) Terminación temprana debido a EA: Bud 9 mg/día, 6/80	ND (datos específicos no proporcionados)	NR	NR	NR	NR
	79	Bud 4.5 mg BID		Bud 4.5 mg BID, 8/79					
	41	Placebo		Placebo 3/41 (NS)					
EC ileocecal	91	Bud 9 mg/día	16 semanas	63% EAS, 13%; 72% EAS, 25% <sup>a</sup> (P = 0.04)	NR	NR	NR	NR	NR
	89	Mesalamina 2 g BID							
EC ileocecal	88	Bud 9 mg/día	8 semanas		Bud, 29/88 (33%)	Bud, 15/88	Bud, 5/8	Bud, 2/88	NR
	88	Pred 40 mg/día, después en reducción			Pred, 48/88 (55%) (P = 0.003)	Pred, 31/88	Pred, 20/88	Pred, 2/88	
EC ileocecal	58	Bud 9 mg/día	8 semanas	Bud 9 mg, 78%	Aumento de peso: Bud 9 mg, 1kg	Mayor en grupo Pred, (NR de números específicos)	NR	NR	NR
	61	Bud 4.5 mg BID		Bud 4.5 mg BID, 90%	Bud 4.5 mg BID, 0				
	58	Pred 40 mg/día, después en reducción		Pred, 90%	Pred, 2.1 kg, (P < 0.0001)				
EC ileocecal	35	Bud 3 mg TID	8 semanas	Bud, 11/35 (31.4%)	Bud, 10/35 (28.6%)	Bud, 5/35 (14%)	Bud, 5/35 (14%)	Bud, 5/35 (14%)	Bud, 7/35 (20%)
	33	Pred 48 mg/día, después en reducción		Pred, 24/33 (72.7%)	Pred, 23/33 (69.7%) (P = 0.0015)	Pred, 16/33 (48%) Efectos secundarios dermatológicos	Pred, 16/33 (48%) Efectos secundarios dermatológicos	Pred, 16/33 (48%) Efectos secundarios dermatológicos	Pred, 10/33 (30%)

## Revisión técnica sobre corticosteroides, inmunomoduladores, e infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal

EC ileocecal	100	Bud 3 mg TID	8 semanas	ND	Bud 14%	Bud, 16/100	Bud, 19/100	Bud, 2/100	Bud, 10/100
	101	Prednisona			Prednisona,	Prednisona,	Prednisona	Prednisona 8/101	Prednisona 16/101
		40 mg/día, después en reducción			30% (P = 0.006)	33/101 (P < 0.05)	29/101 (P < 0.05)	(P < 0.05)	(P < 0.05)
EC ileocecal	427	Bud 9 mg/día	8 semanas	NR	NR	11%	15%	5%	NR
	145	Pred 40 mg/día				37%	23%	3%	
	107	Placebo				4%	13%	2% (P = NS)	
EC ileocecal	138	Bud 6.8 mg/día (media)	2 años	96% (EAG, 35%)	51%	9%	15%	7%	17%
	134	Pred 14.9 mg/día (media)		98% (EAG, 29%)	71% (P < 0.001)	33% <sup>a</sup> (P < 0.0001)	26% <sup>a</sup> (P=0.026)	13% (NS)	25% (NS)
EC activa	85	Prednisona 0.5-0.75 mg/kg/día	17 semanas	Prednisona 27/85 (32%)	NR	Prednisona 47%	Prednisona 30%	Prednisona 7%	Prednisona 2%
	77	Placebo		Placebo 5/77 (6%)		Placebo 3%	Placebo 7%	Placebo 1%	Placebo
	59	AZA 2.5 mg/kg		AZA 19/59 (32%)		AZA 3%	AZA 18%	AZA 0%	
	74	Sulfa 1 g/15 kg		Sulfa 10/74 (14%) (EA moderados- severos)		Sulfa 8% (P < 0.05 para prednisona)	Sulfa 8% (P < 0.05 para prednisona o AZA)	Sulfa 0% (P < 0.05 para prednisona)	
EC mantenido	89	Prednisona 0.25 mg/kg/día	2 años		Prednisona 16/61 (26%)	NR	Prednisona 25%	Prednisona 19%	Prednisona 8% Prednisona 3%
	121	Placebo		Placebo 8/101 (8%)		Placebo 3%	Placebo 21%	Placebo 1%	Placebo 0%
	73	AZA 1 mg/día		AZA 11/54 (20%)		AZA 2%	AZA 8%	AZA 0%	AZA 0%
	77	Sulfa 0.5 g/15 kg		Sulfa 7/58 (12%) (EA moderados a severos)		Sulfa 7% (P < 0.05 para prednisona)	Sulfa 9% (P < 0.05 para sulfa/AZA comparado con placebo)	Sulfa 0% (P < 0.05 para prednisona) Sulfa 2% (P=NS)	

## Efectos secundarios relacionados con corticosteroides

Hipertensión NR	Cataratas NR	Estrias NR	Sepsis/infecciones respiratorias ND	Edema de tobillo ND	Petequias NR	Equimosis NR	Giba dorsal ND	Eje adrenocortical Estimulación con cosintropina anormal en 50% de los tratados con 9 mg/día, comparado con 19% para placebo (P = 0.006)	Referencias Greenberg, et al 1994 <sup>19</sup>
NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Niveles de cortisol disminuyeron en dosis de 9 y 15 mg; no hubo cambios con 3 mg de dosis y placebo Función adrenal normal: Bud (ambos) 53%; placebo, 83% (P < 0.01)	Tremaine et al, 2002 <sup>313</sup>
NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Estimulación con cosintropina anormal en 10% de pacientes tratados con Bud, y ningún paciente tratado con mesalamina (P = 0.02)	Thomsen et al, 1998 <sup>20</sup>
NR	NR	Bud 0/88 Pred 0/88	NR	Bud 2/88 Pred 10/88	NR	Bud 2/88 Pred 6/88	Bud 1/88 Pred 3/88	Supresión de cortisol es mayor con Pred (8 semanas) (P = 0.02)	Rutgreets et al, 1994 <sup>21</sup>
NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Supresión de cortisol es mayor con Pred (P = 0.0035)	Campieri et al, 1997 <sup>23</sup>
NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Gross et al, 1996 <sup>22</sup>
NR	NR	Bud 3/100, Prednisona 2/101 (P = NS)	NR	Bud 6/100, Prednisona 6/101 (P=NS)	NR	Bud 0/100, Prednisona 2/101 (P = NS) (P < 0.05)	Bud 2/100, Prednisona 10/101	NR	Bar-Meir et al, 1998 <sup>13</sup>
NR	NR	1%	11%	7%		15%	1%		Inserto de Entocort EC <sup>314</sup>

NR	NR	1%	NR	8%	NR	12%	1%	Prueba de estimulación con cosintropina anormal en los pacientes dependientes de corticosteroides con Pred, en comparación con Bud (P = 0.038); ND entre Bud y Pred en otros grupos	Schoon et al, 2005 <sup>80</sup>
		3% (NS)		13% (NS)		23%* (P = 0.012)	2% (NS)		
Prednisona, 13%	NR	Prednisona 6%	Prednisona 27%	NR	Prednisona 6%	Prednisona 17%	NR	NR	Summers et al, (NCCDS), 1979 <sup>36, 73</sup>
Placebo 0% AZA 0% Sulfa 3% (P < 0.05 para prednisona)		Placebo 0% AZA 0% Sulfa 3% (P < 0.05 para prednisona)	Placebo 10% AZA 5% Sulfa 10% (P < 0.05 para prednisolona)		Placebo 0% AZA 0% Sulfa 3%, (P < 0.05 para prednisona)	Placebo 3% AZA 5% Sulfa 5% (P < 0.05 para prednisona)			
Prednisona, 13%	NR	Prednisona 7%	Prednisona 8% 1979 <sup>36, 73</sup>	NR	Prednisona 6%	Prednisona 16%	NR	NR	Summers et al, (NCCDS),
Placebo 9% AZA 4% Sulfa 3% (P = NS)		Placebo 0% AZA 2% Sulfa 3% (P < 0.05 para prednisona)	Placebo 19% AZA 17% Sulfa 17% (P = NS)		Placebo 0% AZA 0% Sulfa 3% (P = NS)	Placebo 7% AZA 6% Sulfa 3% (P < 0.05 para prednisona)			
Efectos secundarios relacionados con corticosteroides									
Tipo de EII	n	Intervenciones examinadas	Tiempo	EA totales	Total	Cara de luna llena	Acné	Hirsutismo	Psicosis/alteración del estado de ánimo
EC	113	Metilprednisolona 8 mg/día (desde 48 mg/día)	2 años	Pacientes excluidos debido a EA	NR	Más alto en ND Pred; incidencia 1.9-2.5 por cada 100 meses de pacientes vs. 0.49 para placebo		ND	ND
	117 112 110	Pred 5/113 Sulfa 3 g/día Metilprednisolona +3 g/día de sulfasalazina		Sulfa 5/117 Combinación 6/112					
CU	N	Corticotropina (ACTH) 120 U/día	10 días	NR	Similar en ambos grupos (datos específicos no proporcionados)	NR	NR	NR	NR
	66	Hidrocortisona 300 mg/día IV							
Hipertensión	Cataratas	Estrías	Infecciones respiratorias/sepsis	Edema de tobillo	Petequias	Equimosis	Giba dorsal	Eje adrenocortical	Referencias
ND	ND	ND	3 pacientes murieron de complicaciones sépticas en grupos Pred	ND	ND	NR	NR	NR	Malchow et al, 1984 (ECCDS) <sup>37</sup>
NR	NR	NR	NR	ND	NR	NR	NR	Niveles de suero de Corticosteroides similares	Meyers et al, 1983 <sup>48</sup>

tos adversos que ocurren ante el retiro de la prednisona, que incluyen insuficiencia adrenal aguda (posterior a la suspensión súbita de la prednisona); un síndrome de mialgias, malestar general y artralgias; o incremento en la presión intracraneal.

En estudios que compararon budesonida con prednisolona para el tratamiento de pacientes con EC ileocecal, la budesonida se asoció con menos eventos adversos.<sup>21</sup> Inclusive, en estudios a corto plazo, el perfil de efectos secundarios de la budesonida es si-

milar al de placebo.<sup>19</sup> La evidencia más sólida acerca de la seguridad de la budesonida proviene del estudio europeo Matrix, en el cual los efectos adversos y la información de la densidad mineral ósea, fueron recabados de manera prospectiva durante dos años, en pacientes bajo mantenimiento con budesonida 0-9 mg/día, comparándola con prednisolona (*Cuadro 5*).<sup>80</sup> La budesonida no se asoció con decremento significativo en la densidad mineral ósea en comparación con las mediciones de base. Los pacientes que eran vírgenes al tratamiento con corticosteroides al momento de entrar al estudio demostraron la mayor disminución en la densidad mineral ósea al ser tratados con prednisolona; mientras que ocurrió significativamente menor pérdida de la masa ósea con budesonida (promedio, -3.84 vs. -1.04%, respectivamente;  $p = 0.0084$ ). Basados en la información de estos dos años, la budesonida parece ser relativamente segura para un selecto grupo de pacientes con EC ileocecal.

Cualquier paciente en tratamiento con corticosteroides a largo plazo se encuentra en riesgo de desarrollar insuficiencia adrenal cuando los corticosteroides se suspenden o se disminuye la dosis. En particular, los pacientes que han recibido más de 30 mg/día de hidrocortisona o 7.5 mg/día de prednisolona por más de tres semanas son susceptibles de padecer insuficiencia adrenal, especialmente durante un periodo de estrés como una cirugía.<sup>81</sup> Los signos de insuficiencia adrenal in-

cluyen hipotensión postural, náusea y vómito, hipercalcemia e hiponatremia. La prueba de estimulación con cosintropina está indicada para la evaluación de estos pacientes. La terapia de reemplazo con hidrocortisona se indica usualmente en esta situación debido a que provee actividad mineralocorticoide para reemplazar las funciones asociadas a aldosterona de las glándulas adrenales.

#### Recomendaciones para uso de corticosteroides

##### EII leve a moderada

- Las preparaciones de budesonida con liberación ileal (Entocort) están indicadas para el tratamiento de pacientes con EC ileal o del colon derecho. Las preparaciones de budesonida con liberación ileal no son efectivas en pacientes con CU (Grado A).
- El uso de corticosteroides convencionales, tales como prednisolona, se reserva generalmente para pacientes con enfermedad moderada a severa que han fallado a responder a medicamentos de primera línea para EII como mesalamina (CU) o budesonida (EC) (Grado B).
- La terapia tópica con hidrocortisona (Grado A) o budesonida (Grado B) es efectiva para la inflamación colónica distal.

#### CUADRO 5

CAMBIOS EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA DE PACIENTES TRATADOS CON BUDESONIDA VS. PACIENTES TRATADOS CON PREDNISOLONA EN EC<sup>80</sup>

Característica del paciente	Cambio en la densidad mineral ósea al término de 2 años (cambio % en el promedio)	Nuevas fracturas
Virgen a corticosteroides (n = 98)	Budesonida, -1.04 Prednisolona, -3.84 ( $P = 0.0084$ )	En total: 1 con prednisolona 1 paciente tratado con budesonida empeoró
Expuesto a corticosteroides en el pasado (n = 83)	Budesonida, -1.66 Prednisolona, -0.15 ( $P = 0.11$ )	
Dependiente de corticosteroides (n = 90)	Budesonida, 0.17 Prednisolona, 0.49 ( $P = 0.76$ )	

NOTA: Los pacientes que se encontraban sin corticosteroides al inicio del estudio fueron aleatorizados a recibir 40 mg/día de prednisolona o 9 mg/día de budesonida. Los pacientes considerados dependientes de corticosteroides fueron aleatorizados a continuar su dosis correspondiente de prednisolona o se les cambió a 9 mg/día de budesonida. La reducción se logró disminuyendo la dosis de prednisolona en 5 mg/semana. El tratamiento con corticosteroides fue reiniciado o la dosis incrementada ante la reaparición de los síntomas. La dosis media de budesonida fue 6.8 mg/día, y la dosis media de prednisolona fue 14.9 mg/día.



**EII moderada a severa**

- Los corticosteroides como prednisona son efectivos tanto en pacientes con EC, como en pacientes con CU (Grado A).
- Los corticosteroides no son efectivos para el tratamiento de pacientes con fístulas perianales (Grado C).

**EII severa a fulminante**

- Está indicada la hospitalización para administración de corticosteroides parenterales en pacientes que han fallado en la respuesta a corticosteroides orales, o en pacientes con actividad grave por EC (Grado A) o CU (Grado B).

**Terapia de mantenimiento**

- Los corticosteroides convencionales no son eficaces en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con EC (Grado A) o pacientes con CU (Grado B).
- La terapia con budesonida es efectiva en el mantenimiento de remisiones a corto plazo (tres meses), aunque no a largo plazo (un año), en comparación con placebo, en pacientes con EC ileocecal leve a moderada (Grado A).

**Dosis y reducción de corticosteroides en EII**

- Dosis entre 40 y 60 mg/día o 1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, son efectivos para inducción de remisión (Grado A).
- La duración de la respuesta a la inducción es en promedio de 7-14 días. Se recomienda una reducción gradual de 5 mg/semana de prednisona (o de un corticosteroide equivalente) hasta una dosis de 20 mg, y después de 2.5-5 mg/semana por debajo de 20 mg (Grado B).
- La budesonida puede disminuirse gradualmente desde la dosis de inducción inicial de 9 mg a dosis de 6 mg y subsecuentemente a 3 mg. La budesonida suprime el eje adrenocortical, por lo que los clínicos deberán evaluar una insuficiencia adrenal según lo sugieran los síntomas clínicos (Grado C).
- La incapacidad para disminuir los corticosteroides es una indicación para terapia con antimetabolitos y/o infliximab (ver el texto a continuación) (Grado A).

- Para pacientes que fallan en la respuesta a 7-14 días de terapia con dosis altas de prednisona oral o un corticosteroide equivalente, están indicados los corticosteroides parenterales (Grado C).
- Las dosis de corticosteroides parenterales se encuentran generalmente entre los límites de 40-60 mg/día de metilprednisolona o 200-300 mg/día de hidrocortisona (Grado A).

**Monitorización de complicaciones**

- Se recomienda la medición periódica de la densidad mineral ósea para pacientes bajo tratamiento a largo plazo con corticosteroides (> 3 meses)<sup>75</sup> (Grado A).
- Una evaluación oftalmológica anual es recomendable en pacientes bajo tratamiento a largo plazo con corticosteroides (Grado C).
- Los pacientes con uso de corticosteroides durante el año previo tienen mayor riesgo de presentar insuficiencia adrenal, especialmente después de cirugía, y pueden necesitar corticosteroides a dosis de estrés en el perioperatorio (Grado C).
- Se debe monitorizar a los pacientes para intolerancia a la glucosa y otras anomalías metabólicas (Grado B).
- Los pacientes tratados con corticosteroides tienen riesgo incrementado para el desarrollo de complicaciones infecciosas (Grado B).

**AZA Y 6-MP**

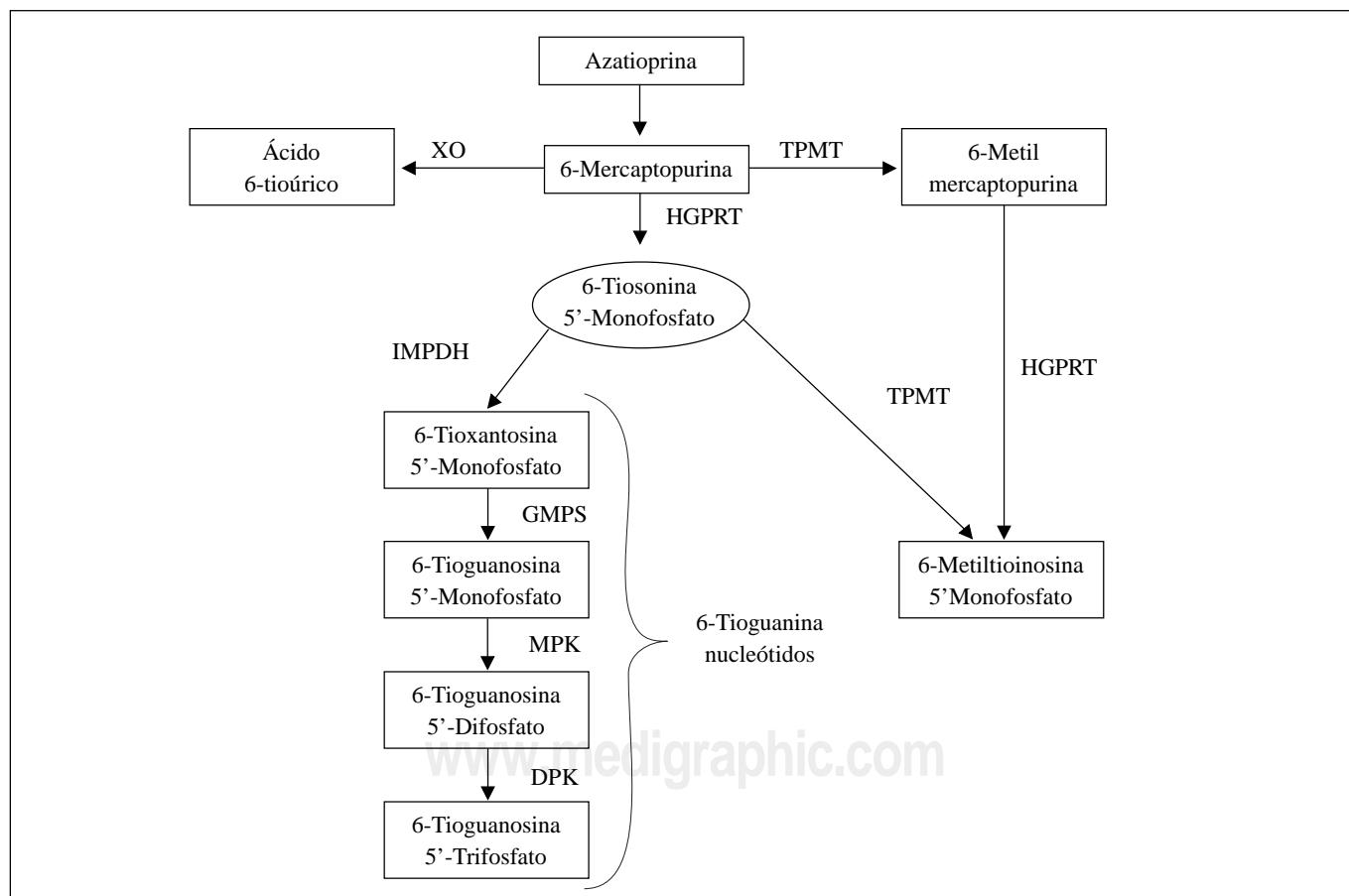
AZA y 6-MP son inmunomoduladores relacionados, que actúan mediante metabolitos conocidos como nucleótidos de 6-tioguanina (6-TGN), por mecanismos todavía no bien definidos. El inicio de su actividad completa es lento y puede tomar tres meses. Estas drogas son miembros de la clase de las tiopurinas y son usadas comúnmente para tratar pacientes con EC y CU que son dependientes de esteroides, como un intento por retirar éstos y mantener a los pacientes en remisión sin utilizar los mismos.

**Farmacología.** La 6-MP y el nitroimidazol derivado de ésta, así como la AZA (su prodroga), son análogos de tiopurinas. La AZA es metabolizada a 6-MP. La 6-MP es metabolizada a 6-tioinosina 5'-monofosfato por la enzima hipoxantina fosforribosil transferasa. La 6-tioinosina 5'-monofosfato es eventualmente metabolizada a 6-TGN, los metabolitos activos que causan inhibición de la síntesis de ADN y ARN, y que probablemente gene-

ran apoptosis de las células T (*Figura 1*).<sup>82</sup> La 6-MP también se metaboliza a 6-metilmercaptapurina (6-MMP) por la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) y a ácido 6-tioúrico por la enzima xantina oxidasa. Tanto el ácido 6-tioúrico como la 6-MMP son metabolitos inactivos de 6-MP. Las tres enzimas que metabolizan a la 6-MP se encuentran en constante competición por el sustrato, y la concentración de los metabolitos de 6-MP está determinada por las concentraciones de estas enzimas. En total, 84% de la 6-MP se metaboliza rápidamente por la xantina oxidasa, misma que se encuentra en altas concentraciones en los eritrocitos y hepatocitos, dejando sólo 16% para ser catabolizada por la TPMT y la hipoxantina fosforribosil transferasa.<sup>83</sup>

Algunos<sup>84,85</sup> estudios retrospectivos, aunque no todos,<sup>86,87</sup> han sugerido que la medición de metabolitos de AZA y 6-MP puede ser de utilidad para ajustar la dosis. Se ha sugerido que los niveles séricos de 6-TGN mayores a 235 pmol/8 x 10<sup>8</sup> eritrocitos pueden estar asociados con una mayor tasa de respuesta, en comparación

con pacientes que tienen niveles más bajos de 6-TGN. Los valores predictivos pueden variar sustancialmente, con valores predictivos positivos entre 17 y 86% y valores predictivos negativos entre 35 y 100%.<sup>88</sup> Algunos investigadores también han sugerido que la hepatotoxicidad puede correlacionarse con los niveles elevados de 6-MMP.<sup>84</sup> Sin embargo, no se ha demostrado hepatotoxicidad en pacientes con valores normales en las pruebas de funcionamiento hepático y niveles elevados de 6-MMP; por lo tanto, se recomienda continuar la terapia con AZA/6-MP bajo estas circunstancias. Además, un estudio retrospectivo reciente sugirió que un subgrupo pequeño de pacientes con niveles de 6-TGN menores a 235 pmol/8 x 10<sup>8</sup> eritrocitos parecen permanecer refractarios al incremento de dosis de 6-MP/AZA, debido a que pueden metabolizar preferentemente 6-MP/AZA a 6-MMP y mantener niveles bajos de 6-TGN.<sup>89</sup> Debido a que esta información es controversial, a la naturaleza retrospectiva de los estudios, y a la inconsistencia en los valores predictivos positivos y negativos para esta finalidad, la



**Figura 1.** Vía metabólica de AZA y 6-MP. HGPRT, hipoxantina fosforribosil transferasa; IMPDH, inopina monofosfato deshidrogenasa; XO, xantina oxidasa; GMPS, guanina monofosfato sintetasa; MPK, monofosfato quinasa; DPK, difosfato quinasa.

utilidad de estas pruebas requiere evaluación prospectiva y controlada antes de poder recomendar su uso rutinario. Sin embargo, la utilidad de estos metabolitos como marcadores puede auxiliar en establecer si un individuo tiene apego a la terapia inmunosupresora.

La 6-MP y su prodroga AZA son metabolizadas por TPMP, una enzima que presenta variaciones como resultado del polimorfismo de sus alelos. Esta enzima puede ser medida actualmente por laboratorios comerciales. Aproximadamente 0.3% de la población general tiene actividad enzimática baja o ausente, 11% tiene actividad intermedia y 89% tiene niveles de actividad enzimática normales a altos.<sup>90</sup> Sin embargo, en la práctica sólo una cuarta parte de los casos con leucopenia están asociados con la presencia de alguno de estos polimorfismos genéticos.<sup>91</sup> Todavía se requieren estudios prospectivos que evalúen la optimización de la dosis basada en mediciones de TPMP, 6-TGN, o niveles de 6-MP como monitorización de una respuesta clínica adecuada. Se desconoce si esta estrategia provee mayor beneficio que la monitorización tradicional de rutina con biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático y respuesta clínica. A pesar de la falta de esta información, el uso rutinario del genotipo de TPMT o su actividad enzimática es recomendada actualmente por la FDA (Food and Drug Administration) antes de iniciar un tratamiento con AZA o 6-MP.<sup>92</sup>

**Interacciones farmacológicas y toxicidad.** La mayor preocupación por efectos secundarios a corto plazo de 6-MP y AZA es la supresión de la médula ósea, que ocurre en 2-5% de pacientes tratados con estos agentes.<sup>93,94</sup> Este efecto está relacionado con la dosis y se maneja mediante reducción en la misma, o retiro del medicamento. La leucopenia es la presentación más común de esta afección hematológica. En un estudio de 739 pacientes tratados con AZA para EII,<sup>93</sup> apareció leucopenia (definida como una cuenta de glóbulos blancos  $< 3.0 \times 10^9/L$ ) en 28 pacientes, mientras que ocurrió trombocitopenia (definida como  $< 100,000 \times 10^6/L$ ) en 15 pacientes. Nueve pacientes desarrollaron trombocitopenia aislada sin leucopenia, y tres presentaron pancitopenia. En este estudio, la mielotoxicidad por AZA se observó en cualquier momento del tratamiento, entre dos semanas y 11 años después de haber iniciado el medicamento. Se recomienda la monitorización rutinaria de la cuenta celular sanguínea. Algunos recomiendan obtener una biometría hemática completa cada semana durante cuatro semanas, cada dos semanas durante cuatro semanas, y después cada 1-2 meses mientras dure el tratamiento con AZA o 6-MP.<sup>95</sup> La frecuencia con la

cual debe realizarse la monitorización no ha sido evaluada formalmente.

La pancreatitis se ha reportado en 1.3-3.3% de pacientes tratados con AZA o 6-MP para EII.<sup>94,96</sup> El efecto es independiente de la dosis y ocurre característicamente dentro de las primeras 3-4 semanas a partir del inicio del tratamiento. Una vez suspendida la droga, la pancreatitis suele resolverse; por lo que la persistencia de pancreatitis justifica la búsqueda de otra etiología. La pancreatitis recurrente ocurre casi universalmente con la readministración de cualquiera de estas drogas. Otros efectos secundarios gastrointestinales como náusea, vómito y dolor abdominal, son comunes, aunque usualmente leves. Éstos suelen ocurrir tempranamente y mejoran con reducción de la dosis o con paso del tiempo. Reacciones no específicas como fiebre, eritema y artralgias, son usualmente independientes de la dosis y responden al retiro del fármaco.<sup>94,97</sup> La recurrencia de una reacción similar ocurre frecuentemente con la readministración del mismo medicamento. Sin embargo, puede haber individuos que desarrollan reacciones alérgicas a 6-MP pero son capaces de tolerar la administración subsecuente de AZA<sup>98</sup> y viceversa.<sup>99</sup> La enfermedad hepática ha sido implicada también como consecuencia del tratamiento con AZA y 6-MP. Sin embargo, la hepatotoxicidad es una complicación rara y el tipo exacto de daño hepático es desconocido. Las posibilidades incluyen: hepatitis inducida por drogas, colestasis, hiperplasia nodular regenerativa y peliosis.<sup>97</sup>

Varias complicaciones infecciosas se han reportado, incluyendo infección diseminada por citomegalovirus, abscesos hepáticos, neumonía, cerebritis por *Listeria*, herpes zoster, flebitis séptica con artritis, hepatitis viral, fiebre Q y colitis por citomegalovirus.<sup>94,100-102</sup> Muchas de éstas han ocurrido en ausencia de leucopenia, y no se ha analizado de manera prospectiva y aleatorizada si la presencia de leucopenia da lugar a una frecuencia más alta de complicaciones infecciosas. Sin embargo, en un estudio realizado recientemente, se sugiere que el uso de AZA o 6-MP antes de una cirugía de colon electiva no se asocia con un incremento significativo de complicaciones infecciosas en el período postoperatorio; mientras que si estos fármacos se combinan con corticosteroides el riesgo aumenta sustancialmente.<sup>74</sup>

Al combinar estudios hasta juntar casi 1,000 pacientes, la incidencia global de eventos adversos reportados fue de 15%, y 10% de pacientes presentaron efectos adversos significativos que ameritaron exclusión de los estudios (*Cuadro 6*). Hubo sólo un reporte de muerte directamente atribuible a la terapia con 6-MP. En el me-

**CUADRO 6**  
EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS A CORTO PLAZO EN ESTUDIOS GRANDES CONTROLADOS Y NO CONTROLADOS

Referencias	Reacciones alérgicas	Mielosupresión	Páncreatitis	Hepatitis	Síntomas gastrointestinales no causados por pancreatitis (náusea, dolor abdominal, Infecciones	Otros / no diarrea)	especificados	Malignidad	Número total
<b>Estudios controlados con AZA</b>									
Willoughby et al, 1971 <sup>120</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rhodes et al, g 1971 <sup>119</sup>	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Klein et al, 1974 <sup>121</sup>	2	0	0	0	0	0	0	0	2
Mantzaris et	5 (5 exantema)	6 (6 leucopenia)	1	1	26 respiratorias 1 urinaria 3 otras	4 diarrea 2 dolor abdominal	1 parestesia 17 eventos menores	0	63
Rosenberg et al, 1975 <sup>138</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0	1
et al, 1978 <sup>139</sup>	0	1 (pancitopenia)	0	0	0	0	0	0	1 <sup>a</sup>
Summers et al, 1979 <sup>36</sup>	1	2 (2 leucopenia)	3	0	0	1	4	0	11
Ewe et al, 1993 <sup>123</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Candy et al, 1995 <sup>124</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Jewell y Truelove, 1974 <sup>127</sup>	1	1 (leucopenia)	0	0	0	1	0	0	3
Rosenberg et al, 1975 <sup>128</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Caprilli et al, 1975 <sup>130</sup>	0	1 (leucopenia)	0	0	0	0	3	0	4
Kira y Lennard-Jones, 1982 <sup>129</sup>	0	0	0	0	0	7	0	0	7
Hawthorne et al, 1992 <sup>126</sup>	0	2 (1 leucopenia, 1 trombocitopenia)	0	0	0	0	0	0	2
<b>Estudios controlados con 6-MP</b>									
Present et al, 1980 <sup>122</sup>	2	2 (2 leucopenia)	1	0	1	1	3	0	10
Hanauer et al, 2004 <sup>146</sup>	0	2 (2 leucopenia)	0	0	0	2 diarrea 1 flatulencia 1 sangrado gastrointestinal	2 alopecia 1 flebitis	0	9
Marikowitz et al, 2000 <sup>137</sup>	0	6 (6 leucopenia)	0	4	0	0	0	0	10
Oren et al, 1997 <sup>125</sup>	0	1 leucopenia y estomatitis	0	0	0	0	0	0	1
<b>Estudio no controlado, 6-MP</b>									
Present et al, 1989 <sup>94</sup>	8	8	13	1	29	1	0	12 <sup>b</sup>	60
<b>Estudio no controlado, AZA o 6-MP</b>									
Bouhnik et al, 1996 <sup>115</sup>	0	24 (22 leucopenia, 2 trombocitopenia)	0	4	4	0	0	4 <sup>c</sup>	26
Número total	18	56	18	14	60	21	21	16	212

<sup>a</sup>Una muerte por sepsis en el contexto de pancitopenia.

<sup>b</sup>Sólo un linfoma histiocítico difuso cerebral podría estar asociado con 6-MP.

<sup>c</sup>Dos neoplasias cutáneas, un adenocarcinoma de células renales, un linfoma cerebral.

taanálisis de Pearson, et al.,<sup>103</sup> la RM conjunta para experimentar un evento adverso que requiera suspensión de la terapia con AZA o 6-MP fue de 5.26 (intervalo de

confianza [IC], 2.20-12.60) en comparación con placebo. Varias clases de drogas han mostrado interacción con el metabolismo de 6-MP y AZA, e incluyen a aquellas

que tienen 5-aminosalicilatos como estructura activa (sulfasalazina, mesalamina, olsalazina, y balsalazida), así como alopurinol, aspirina y furosemina. En un estudio realizado por Lowry et al, los niveles de 6-TGN en eritrocitos eran ligeramente más altos, pero sin significancia estadística, en pacientes que tomaban mesalamina, sulfasalazina u olsalazina de manera concomitante, en comparación con sujetos sin consumo de estos medicamentos (182 vs. 153 pmol/8 x 10<sup>8</sup>, respectivamente; p = 0.1).<sup>104</sup> El mecanismo de interacción farmacológica entre 6-MP/AZA y 5-aminosalicilatos se cree que radica en la inhibición de la enzima TPMT.<sup>103-107</sup> Alopurinol inhibe la enzima xantina oxidasa, dando lugar a toxicidad por 6-MP/AZA.<sup>104</sup> El desarrollo de supresión medular debe ser vigilado con mayor cautela en sujetos con estos medicamentos.

A pesar de la creciente evidencia de la seguridad de estos inmunomoduladores en pacientes con EII, el miedo de desarrollar linfoma persiste como una de las preocupaciones más comunes, tanto entre pacientes como médicos, al decidir sobre su utilización.<sup>108</sup> Recientemente se publicó un análisis de decisión utilizando el modelo Harkov,<sup>109</sup> para determinar el impacto de la terapia con AZA en la supervivencia y esperanza de vida ajustada a calidad de la misma. En el modelo, el tratamiento de pacientes con EC con AZA después de una remisión inducida por corticosteroides incrementó la esperanza de vida promedio en 0.04 años y 0.05 años ajustados a la calidad. Esto es comparable con la utilización de las vacunas para sarampión o hepatitis B y con el uso de ticlopidina en pacientes con alto riesgo de infarto cerebral. Además, el estudio demostró también que este incremento en la expectativa de vida disminuye a mayor edad del paciente y a mayor riesgo de linfoma, lo que confiere el mayor incremento cuando la terapia se administra a personas jóvenes con el riesgo más bajo de linfoma y la mayor expectativa de vida. Recientemente, un metaanálisis de seis estudios reveló un riesgo de linfoma elevado en pacientes con EII tratados con 6-MP o AZA. Estos autores observaron 11 linfomas vs. un número esperado de 2.71 y concluyeron que el uso 6-MP/AZA se asocia con un riesgo cuatro veces mayor de linfoma en pacientes con EII.<sup>110</sup>

**Dosis, inicio de acción, y duración del tratamiento.** Basados en los reportes de ensayos clínicos, las dosis más efectivas de AZA parecen ser de 2.0-3.0 mg/kg y de 6-MP 1.0-1.5 mg/kg, aunque no ha habido una comparación directa entre varias dosificaciones o que evalúe la eficacia de 6-MP vs. AZA en pacientes con EII. Además, no se ha determinado aún cuál es la mejor manera para

iniciar el tratamiento: escalar la dosis hasta alcanzar la dosis calculada de acuerdo al peso o administrar ésta desde el inicio. Si se escoge el método de incremento en la dosis, puede iniciarse AZA 50 mg/día y aumentar la dosis en 25 mg cada 1-2 semanas, hasta el objetivo de 2.0-3.0 mg/kg, junto con monitorización de leucopenia y otros eventos potencialmente adversos. Una modalidad similar puede emplearse con la administración de 6-MP, dando una dosis inicial de 50 mg/día con incrementos de 25 mg cada 1-2 semanas, hasta lograr la dosis total de 1.0-1.5 mg/kg, con vigilancia similar para leucopenia y otras complicaciones potenciales. Si se inicia con la dosis total calculada de acuerdo con el peso (AZA 2.0-3.0 mg/kg/día y 6-MP 1.0-1.5 mg/kg/día), algunos investigadores recomiendan evaluar el genotipo o fenotipo de TPMT, aunque este modo no se ha comparado con el esquema de escalamiento de la dosis de manera gradual. Recientemente se ha evidenciado que cuantificar la actividad de la enzima TPMT antes del inicio de la terapia con AZA o 6-MP es una medida costo-efectiva.<sup>111</sup> Se recomienda que los sujetos que sean heterocigotos para la mutación TPMT o que tengan actividad intermedia de la enzima deben iniciar la terapia con 6-MP o AZA con una dosis reducida, aunque el riesgo de mielosupresión no es claramente mayor cuando se compara con aquellos sujetos que tienen una actividad enzimática de TPMT normal.<sup>82</sup> Algunos estudios sugieren que los individuos con actividad enzimática intermedia (o aquellos que sean heterocigotos para TPMT) son más proclives a desarrollar leucopenia, o a hacerlo en un periodo de tiempo más corto,<sup>112</sup> mientras que otros no han encontrado hallazgos similares.<sup>84,86,91,113-115</sup>

Hasta que se hayan realizado más estudios, las recomendaciones basadas en la evidencia con respecto al modo de inicio del tratamiento (eg, utilización de la dosis máxima o la rapidez con la cuál se llega a ésta) de acuerdo a si un individuo carece de alguna mutación (actividad enzimática de TPMT completa) o tiene actividad intermedia de TPMT, no pueden ser establecidas de manera formal.

Así, el fenotipo de TPMT debe ser evaluado antes del inicio del tratamiento con AZA o 6-MP como un esfuerzo para detectar individuos que tienen baja actividad enzimática (aquellos que sean homocigotos para la mutación de TPMT) e intentar prevenir eventos adversos. Actualmente, existe evidencia insuficiente para recomendar cambio en las dosificaciones para aquellos que son heterocigotos para TPMT (los que tienen actividad enzimática intermedia).<sup>82</sup> Se recomienda que los sujetos que son homocigotos para la mutación TPMT deben ser

manejados con otros tipos de terapia debido al alto riesgo de mielosupresión. Una serie de casos reciente sugiere que puede ser posible utilizar AZA o 6-MP de manera segura en este contexto.<sup>116</sup> En este estudio, a los pacientes con EII que recibieron AZA con mielosupresión y que eran homocigotos para la mutación de TPMT, también se les midió los niveles de 6-TGN. La dosis de AZA se disminuyó hasta lograr reducción en los niveles de 6-TGN y remisión de la leucopenia. Si se continúa el tratamiento con AZA o 6-MP en estas condiciones, debe llevarse una vigilancia estrecha.

La AZA y 6-MP tienen un inicio de acción retardado. Diversos estudios han demostrado que el beneficio clínico aparece después de 2-3 meses de tratamiento.<sup>117</sup> La mejor modalidad para obtener una respuesta clínica rápida es iniciar con otro tipo de tratamiento como corticosteroides hasta que haya pasado suficiente tiempo para que el período de beneficio clínico de AZA o 6-MP inicie.

**Tratamiento de la enfermedad activa. EC activa.** Brooke, et al. reportaron por primera vez, en 1969,<sup>118</sup> el tratamiento exitoso con AZA en seis pacientes con EC que habían sido refractarios a la terapia estándar. Desde entonces, han aparecido muchos reportes en la literatura del uso de estos agentes en pacientes con EC. Ocho estudios aleatorizados y controlados sobre la utilidad de 6-MP o AZA en pacientes con EC activa han sido publicados<sup>36,119-125</sup> (Cuadro 7). Dos de estos ocho estudios demostraron una respuesta significativa en comparación con placebo.

**CU activa.** La información sobre la utilidad del tratamiento con AZA o 6-MP para CU es menos clara que para la EC. Hasta la fecha, han aparecido ocho estudios controlados que evalúan la efectividad de AZA para el tratamiento de CU<sup>126-133</sup> (Cuadro 8). No se ha establecido la dosis óptima para el tratamiento de CU. Los estudios que hasta ahora han evaluado la respuesta de los pacientes a AZA han utilizado dosis entre 1.5-2.5 mg/kg. La heterogeneidad en el diseño de los ensayos que se han enfocado en la dosis y el efecto (lograr remisión vs. lograr retiro de corticosteroides) ha hecho difícil la adecuada interpretación de la información disponible. Además, la farmacogenómica no se ha aplicado apropiadamente en CU. Todavía se requieren estudios prospectivos para optimizar la dosificación, basados en la eficacia clínica y remisión, comparados con mediciones de niveles de TPMT, 6-TGN y 6-MMP, para definir mejores algoritmos de tratamiento y dosis en pacientes con CU. Estos estudios pueden también evaluar el mayor beneficio (si es que existe) sobre la monitorización tradicional de biometría hemática, pruebas de función hepática y respuesta clínica. Dadas estas discrepancias, parece prudente tratar a los pacientes con una dosis de AZA no mayor a 3.0 mg/kg/día.

No se han realizado ensayos controlados de 6-MP para CU, y ningún estudio ha comparado la eficacia de 6-MP contra AZA en pacientes con CU. A pesar de la amplia aceptación de AZA/6-MP para el tratamiento de pacientes con CU, especialmente en aquéllos con enfermedad

**CUADRO 7**  
RESULTADOS DE ENSAYOS CONTROLADOS DE AZA/6-MP PARA EC

Referencias	No. total de Indicación de tratamiento	pacientes	Dosis del medicamento	Terapia concomitante con corticosteroides	Duración del tratamiento	Respuesta en grupo con tratamiento activo (%)	Respuesta en grupo placebo (%)	Respuesta (Valor P)
Terapia de inducción Willoughby <sup>120</sup>	Exacerbación de enfermedad: ninguno con corticosteroides	12	Azatioprina 2.0 <sup>a</sup>	Todos recibieron corticosteroides	6 meses	100	17	NR
Rhodes <sup>119</sup>	Enfermedad activa; enfermedad fistulizante; 2 con corticosteroide, 3 con sulfasalazina	16	Azatioprina 2.0 <sup>b</sup>	Se continuaron corticosteroides o sulfasalazina indicadas antes del estudio; se agregó corticosteroide a la terapia en 1 paciente	2 meses	0	0	NS
Klein <sup>121</sup>	Enfermedad activa refractoria a otra terapia médica; fístula; uso de corticosteroides desconocido	26	Azatioprina 3.0	Uso de corticosteroides concomitante a discreción del médico tratante	4 meses	46	46	NS
Ewe, et al. 1993 <sup>123</sup>	Enfermedad activa, puntuación IAEI >150	42	AZA 2.5 mg/kg/día	Todos recibieron corticosteroides en dosis de reducción	4 meses	76	38	0.03

Candy, et al. 1995 <sup>124</sup>	Parte I: Enfermedad activa, puntuación IAEC >200	63	AZA 2.5 mg/kg/día	Todos recibieron corticosteroides en dosis de reducción	3 meses	76	67	0.6
Oren et al, 1997 <sup>125</sup>	Enfermedad activa crónica, índice de Harvey-Bradshaw $\geq 7$ ; 57 pacientes con mesalamina, 65 con corticosteroides	84-c	6-MP 50 mg/día	Continuadas a discreción por el médico tratante	9 meses	41	46	NS <sup>d</sup>
Summers, et al. 1979 <sup>36</sup>	Parte I, fase 1: Enfermedad activa, puntuación IAEC 150-450; ninguno con corticosteroides	136	AZA 2.5 mg/kg/día	Ninguno	17 semanas	36	26	0.25
Present, et al. 1980 <sup>122</sup>	Enfermedad activa crónica; enfermedad fistulizante, 53 pacientes en corticosteroides, 39 con sulfasalazina	72	6-MP 1.5 mg/kg/día	Ajustado a la discreción del médico tratante	12 meses	72	14	< 0.001
<b>Terapia de mantenimiento</b>								
Willoughby, et al, 1971 <sup>120</sup>	Síntomas estables, todos dependientes a corticosteroides	10	AZA 2.0 mg/kg/día	Reducción de corticosteroides después de 4 semanas del tratamiento	6 meses	80	40	NR
Rosenberg et al, 1975 <sup>138</sup>	Enfermedad estable, todos con dependencia a corticosteroides	20	AZA 2.0 mg/kg/día	Reducción de corticosteroides	6 meses	70	40	< 0.05
O'Donoghue et al, 1978 <sup>139</sup>	Remisión; 15 pacientes con corticosteroides, sulfasalazina, o ambos	51	AZA 2.0 mg/kg/día	Corticosteroides y sulfasalazina continuadas en la dosis pre-estudio	12 meses	54	30	< 0.05
Summers et al, 1979 <sup>36</sup>	Parte I, fase 2; remisión de la fase 1, puntuación IAEC < 150	39	AZA 2.5 mg/kg/día	NR	35 semanas	84	75	NS
	Parte II: remisión puntuación IAEC <150	155	AZA 1.0 mg/kg/día	NR	52 semanas	69	64	0.53
Candy et al, 1995 <sup>124</sup>	Parte II: remisión de la parte I, puntuación IAEC < 150	45	AZA 2.5 mg/kg/día	NR	12 meses	56	10	NR
Hanauer et al, 2004 <sup>146</sup>	Mantenimiento post-operatorio	47 6-MP, 40 placebo, 44 mesalamina	6-MP 50 mg/día	Sin corticosteroides	24 meses	Recurrencia clínica, 6-MP 50% a 2 años; recurrencia endoscópica, 43% a dos años	Recurrencia clínica, 77% a 2 años, recurrencia endoscópica, 64% a 2 años	6-MP vs. placebo: recurrencia clínica y endoscópica a 2 años (P < 0.05)
Markowitz, et al, 2000 <sup>137</sup>	Mantenimiento de remisión	55 niños total, 27 con 6-MP, 28 controles	6-MP 1.5 mg/kg/día	En todos, corticosteroides en reducción	18 meses	89% remisión inicial después de 18 meses, 9% experimentó recaída	89% remisión inicial después de 18 meses, 47% experimentó recaída	0.007

Modificado y reproducido con permiso de Su C, Stein R, Lewis JD, Lichtenstein GR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease: do risks outweigh benefits? Dig Liver Dis 2000; 32: 518-31 NR. No reportado

<sup>a</sup>AZA 4.0 mg/kg/día por 10 días para exacerbación aguda

<sup>b</sup>AZA 4.0 mg/kg/día por 10 días después 2.0 mg/kg/día por 6.5 semanas

<sup>c</sup>Estudio de tres brazos comparando 6-MP, metotrexato y placebo

<sup>d</sup>NS comparado con placebo y metotrexato

## CUADRO 8

### RESULTADOS DE ENSAYOS CONTROLADO DE AZA/6-MP PARA CU

Referencias	Indicación de tratamiento	No. total de pacientes	Dosis del medicamento	Terapia concomitante corticosteroides	Duración del tratamiento	Respuesta en grupo de tratamiento activo (%)	Respuesta en grupo placebo (%)	Respuesta (Valor p)
<b>Terapia de inducción</b>								
Ardizzone et al, 2001 <sup>131</sup>	Enfermedad activa con dependencia a corticosteroides	52 (27 AZA, 25 mesalamina)	AZA 2.0 mg/kg diarios (comparado con mesalamina 3.2 g/día)	Requeridos <sup>3</sup> 10 mg de prednisona durante 6 meses previos; con 2 intentos de reducción; todos bajo prednisona 40 mg diarios	6 meses	Remisión clínica y endoscópica y retiro de corticosteroides: 58	Remisión clínica y endoscópica y retiro de corticosteroides: 26	0.042
Jewell y Truelove, 1974 <sup>127</sup>	Enfermedad activa	80	AZA 2.5 mg/kg/día	Todos recibieron corticosteroides	1 mes	78	68	NS
Caprilli et al, 1975 <sup>130</sup>	Enfermedad aguda	20	AZA 2.5 mg/kg/día	Ninguna	3 meses	60	80 <sup>a</sup>	NS

## Revisión técnica sobre corticosteroides, inmunomoduladores, e infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal

Kirk y Lennard-Jones 1982 <sup>129</sup>	Enfermedad crónica activa; uso de corticosteroides desconocido	44	AZA 2.0-2.5 mg/kg/día	Terapia concomitante a discreción del médico tratante	6 meses	NR	NR	< 0.001
<b>Terapia de mantenimiento</b>								
Jewell y Truelove, 1974 <sup>127</sup>	Remisión	80	AZA 1.5-2.5 mg/kg/día	NR	11 meses	40	23	0.18
Rosenberg et al, 1975 <sup>128</sup>	CU crónica, todos dependientes a corticosteroides	30	AZA 1.5 mg/kg/día	Dosis de corticosteroides ajustada a la discreción del médico tratante	6 meses	NR	NR	< 0.05
Hawthorne et al, 1992 <sup>126</sup>	Grupo I: remisión; ninguno con corticosteroide, 55 pacientes con mesalamina	67	AZA 100 mg/día (media)	Terapia concomitante a discreción del médico tratante	12 meses	64	41	0.04
	Grupo II: Enfermedad crónica estable de bajo grado o enfermedad con dependencia a corticosteroides; 6 pacientes con corticosteroides, 11 en mesalamina	12	AZA 100 mg/día (media)	Terapia concomitante a discreción del médico tratante	12 meses	29	60	NS
Mantzaris et al, 2004 <sup>132</sup>	Mantenimiento de remisión en CU con dependencia a corticosteroides	70 pacientes en total: 34 AZA, 36 AZA olsalazina	AZA 2.2 mg/kg diarios	Todos recibieron corticosteroides	2 años	18% recaída después de 2 años en grupo de AZA + olsalazina	19% recaída después de 2 años en el grupo solamente con AZA	NS
Sood et al, 2000 <sup>133</sup>	Mantenimiento de remisión en CU severamente activa	83	AZA 2.0 mg/kg diarios	Todos recibieron corticosteroides (prednisona 1 mg/kg) y sulfasalazina 6-8 g/día	1 año	NR	NR	NS

NR, no reportado

<sup>a</sup> Tratado con sulfasalazina, no placebo

dependiente de corticosteroides, la evidencia permanece limitada como para apoyar la eficacia en esta enfermedad o para establecer un efecto de dosis-respuesta. Además, como ha ocurrido en el caso de EC, los estudios que han utilizado AZA para inducción de remisión de CU reportan resultados no concluyentes y son menos convincentes que aquellos para mantenimiento de la remisión. Los ensayos clínicos que evaluaron AZA al principio de los 70s arrojaron resultados equívocos con respecto a la eficacia de AZA en pacientes con CU; sin embargo, se sugirieron efectos ahorradores de corticosteroides.<sup>126,128,129,131,132</sup> Dos ensayos iniciales aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, que estudiaron AZA como terapia de inducción en el tratamiento de pacientes con CU activa, reportaron resultados no concluyentes.<sup>127,130</sup> El primer estudio con duración de un mes no logró demostrar beneficio con la terapia con AZA para inducir remisión, en comparación con placebo.<sup>127</sup> En el segundo, de tres meses de duración, AZA a dosis de 2.5 mg/kg/día demostró beneficio modesto en el tratamiento de mantenimiento de remisión y como ahorrador de corticosteroides en CU; la eficacia del mantenimiento pareció no ser superior que sulfasalazina en este estudio.<sup>130</sup>

Dos estudios aleatorizados controlados no lograron demostrar beneficio de AZA (2.5 mg/kg/d) en el tratamiento de pacientes con CU activa, mientras que un estudio mostró actividad de la enfermedad significativamente menor en comparación con placebo ( $p = 0.001$ ). Un estudio inicial con AZA (1.5-2.5 mg/kg/día) no evidenció efecto de AZA para prevención de la recaída a 12 meses de tratamiento.<sup>127</sup> En un ensayo controlado que analizó la eficacia de AZA para terapia de mantenimiento, los pacientes con CU que habían alcanzado la remisión durante por lo menos dos meses con AZA bajo dosis promedio de 100 mg/día, fueron aleatorizados a continuar terapia activa o recibir placebo.<sup>126</sup> Aquellos que continuaron tratamiento con AZA tuvieron una recaída a un año de 36%, en comparación con 59% del grupo con conversión a placebo ( $p = 0.04$ ), lo que hace suponer que la terapia de mantenimiento con AZA tiene eficacia en aquéllos que ya hayan demostrado respuesta a la droga. La eficacia del tratamiento para prevenir recaída también se ha reportado en diversas series de pacientes con remisión inducida por ciclosporina IV en CU severa refractaria a corticosteroides, que se encontraban bajo mantenimiento con AZA (2.0-2.5 mg/kg/día).<sup>134-136</sup>



**EC refractaria a corticosteroides y dependiente de corticosteroides.** Ensayos controlados y no controlados de AZA a dosis de 1.5-2.5 mg/kg/día han demostrado efectividad en pacientes con EC que no responden a corticosteroides o en quienes no se pueden retirar éstos.<sup>120-124</sup> Series no controladas también han demostrado su utilidad en lograr remisión en pacientes que son refractarios a dosis altas de corticosteroides orales.

**Efecto ahorrador de corticosteroides en EC.** Varios estudios han mostrado una respuesta ahorradora de corticosteroides significativa con una dosis de AZA entre 1.5-2.5 mg/kg/día durante seis meses, aunque el efecto parece disminuir con mayor seguimiento.<sup>128,129,131</sup>

**Mantenimiento de EC quiescente.** Se han publicado siete estudios aleatorizados y controlados que evaluaron la efectividad de 6-MP o AZA en pacientes con EC quiescente<sup>120,123,124,137-139</sup> (Cuadro 7). En tres de estos estudios los pacientes tenían dependencia de corticosteroides o habían sido inducidos a la remisión con corticosteroides. Los tres estudios demostraron mantenimiento de la remisión de manera significativa, en comparación con el grupo placebo. Existen cuatro estudios en una cohorte de pacientes con remisión inducida por AZA, de los cuales, dos han demostrado respuesta significativa en comparación con placebo. Inclusive en los estudios en los que no se observó una diferencia significativa en comparación con placebo, había una mayor tasa de respuesta.

De manera global, la información disponible favorece la utilización de AZA en pacientes con EC. Un meta-análisis de ensayos aleatorizados y controlados, publicados entre 1966 y 1994, de AZA y 6-MP en EC activa y quiescente fue realizado por Pearson, et al.<sup>103</sup> La RM para una respuesta clínica en EC activa fue de 3.09 (IC95%, 2.45-3.91); que disminuyó a 1.45 (IC95%, 1.12-1.87) cuando se excluyó el único estudio que utilizó 6-MP. En EC quiescente, la RM para mantenimiento de la remisión con AZA fue de 2.27 (IC95%, 1.76-2.93). No existían ensayos con 6-MP para mantenimiento de la remisión en EC al momento de realizar el meta-análisis. Tanto la mayor duración como dosis más altas de AZA/6-MP se asociaron con mejor respuesta, y el efecto ahorrador de corticosteroides se observó en sujetos con enfermedad activa y quiescente.

**Mantenimiento de CU quiescente.** Los inmunomoduladores AZA y 6-MP también han sido estudiados para prevención de recaídas en pacientes con CU. En similitud a la inducción de remisión en pacientes con CU, no existen estudios que hayan comparado 6-MP con AZA. En pacientes cuya remisión se obtuvo con AZA, conti-

nuar la administración de la droga activa disminuye la posibilidad de recaída a 12 meses a 36%, con respecto a 59% si se administra placebo.<sup>126</sup> Existen dos estudios aleatorizados y controlados con placebo, en los que AZA (1.5-2.5 mg/kg/día y 100 mg/kg/día como dosis promedio) sugiere beneficio para el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU.<sup>126,127</sup> Hawthorne, et al. demostraron una diferencia significativa en el mantenimiento de la remisión en el grupo de AZA en comparación con placebo, en una cohorte de pacientes que ya habían presentado respuesta a la droga (64 vs. 41%, respectivamente; razón de tasas de riesgo, 0.5; IC95%, 0.25-1.0) después de un año de tratamiento. En un subgrupo de pacientes de este estudio que habían sido tratados con AZA por un mínimo de seis meses antes del ensayo, 69% de los que recibieron AZA vs. 39% de los que recibieron placebo mantuvieron la remisión después de un año ( $p < 0.01$ ).<sup>126</sup> En un estudio realizado por Jewell, et al., se observó una tendencia a mejor respuesta en el grupo con AZA en comparación con placebo (40 vs. 23%), pero este hallazgo careció de significancia estadística ( $p = 0.18$ ).<sup>127</sup> Otro estudio controlado con placebo fue realizado para evaluar el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU severa.<sup>133</sup> El estudio fue aleatorizado, controlado con placebo, con duración de 1 año. Un total de 83 pacientes con CU severa fueron incluidos. Cincuenta pacientes que tuvieron una recaída durante los primeros dos meses del retiro de corticosteroides fueron aleatorizados a dos grupos. El grupo con AZA recibió sulfasalazina oral (6-8 g/día), prednisolona oral (1 mg/kg/día) y AZA oral (2 mg/kg/día). El grupo placebo recibió sulfasalazina oral (6-8 g/día), prednisolona oral (1 mg/kg/día) y placebo. La dosis de corticosteroides fue reducida durante 12-16 semanas. Cinco pacientes (dos en el grupo de AZA y tres en el de placebo) salieron del estudio. Tres pacientes en el grupo con AZA presentaron efectos secundarios. El número de pacientes que alcanzaron remisión completa y remisión parcial no difirió significativamente entre los dos grupos. La proporción de recaídas en el grupo con AZA fue más bajo que en el grupo placebo ( $p < 0.05$ ). Las conclusiones del estudio fueron que en pacientes con CU, la AZA no tiene efecto en lograr la remisión cuando se administra en combinación con prednisolona; sin embargo, sí disminuye la proporción de recaídas.

Un estudio reciente fue realizado para evaluar si AZA (2.2 mg/kg/día por vía oral) sola, o la combinación de AZA (2.2 mg/kg/día por vía oral) y olsalazina (0.5 g por vía oral tres veces al día), era mejor para mantener remisión en pacientes con CU quiescente pero dependiente

de corticosteroides, con duración de dos años.<sup>132</sup> No se observaron diferencias significativas entre los grupos, en cuanto al tiempo transcurrido hasta la recaída o suspensión del tratamiento, ni en las puntuaciones del Índice de Actividad Clínica de Colitis Ulcerativa o del Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Sin embargo, el número de eventos adversos y el costo del tratamiento fueron significativamente mayores, y el apego al tratamiento fue más bajo con la terapia combinada (AZA y olsalazina). Los investigadores concluyeron que los pacientes con CU dependiente de corticosteroides que son mantenidos exitosamente en remisión con AZA, no requieren tratamiento con un compuesto del tipo del ácido 5-aminosalicílico. La generalización de estos hallazgos a pacientes tratados con derivados de mesalamina distintos a olsalazina, ha sido cuestionada, y se necesitan más análisis para identificar si se observan tendencias similares.

**Prevención de recurrencia postoperatoria.** Es bien conocido que la EC recurre de manera casi inevitable después de una resección quirúrgica.<sup>140</sup> El patrón de recurrencia es similar a la longitud del segmento enfermo preoperatorio y al patrón de actividad inflamatoria (estenotante o fistulizante). Las características de la recurrencia siguen una secuencia de lesiones identificables endoscópicamente en el sitio de la anastomosis y áreas proximales a ésta, seguido en varios intervalos (de acuerdo con la gravedad de las lesiones de la mucosa) por síntomas clínicos. Durante la década pasada, se reportaron varios ensayos clínicos con intención de retrasar o prevenir la recurrencia postoperatoria. Sin embargo, a pesar de estos ensayos, la evidencia persiste insuficiente para desarrollar un consenso claro sobre la selección óptima de pacientes para profilaxis postoperatoria, el (los) agente(s) terapéutico(s), la duración del tratamiento, o los objetivos para continuar o suspender el tratamiento.

En total, el riesgo de recurrencia sintomática es de aproximadamente 7-25% por año, con una probabilidad de 50% de recurrencia de síntomas a cinco años después de una resección intestinal. El riesgo de recurrencia endoscópica se ha identificado como habitualmente más frecuente: 73-93% a un año después de la resección.<sup>141,142</sup> Varios factores potenciales se han evaluado y sugerido como contribuyentes a la recurrencia postoperatoria,<sup>143</sup> incluyendo enfermedad fistulizante vs. no fistulizante, número de resecciones previas, longitud de la resección, sitio de la enfermedad (ileal, ileocolónica, colónica), tabaquismo, tipo de anastomosis quirúrgica (término-terminal, término-lateral, latero-lateral), y extensión de la enfermedad proximal.

Diversos estudios controlados han evaluado la eficacia de varios agentes para disminuir la recurrencia postoperatoria. En un estudio que analizó la eficacia de metronidazol (20 mg/kg) durante tres meses después de una resección ileocecal contra placebo, hubo intolerancia al medicamento, lo que limitó su eficacia.<sup>144</sup> El total de recurrencias endoscópicas después de tres meses no se disminuyó significativamente en el grupo con metronidazol (52 vs. 75%). Sin embargo, las lesiones endoscópicas severas fueron menos frecuentes en el grupo de tratamiento activo (13 vs. 43%;  $p < 0.02$ ). La recurrencia clínica logró suprimirse a un año, pero no a dos o tres. Otro estudio que evaluó la eficacia de ornidazol (un medicamento similar a metronidazol, pero presumiblemente con mejor tolerancia) fue realizado con un método prospectivo y aleatorizado, con una dosis de 500 mg dos veces al día, durante un año, iniciando durante la primera semana posterior a la resección ileocecal; encontrando reducción significativa en las recaídas endoscópicas a tres meses y un año.<sup>145</sup> La tasa de recurrencias endoscópicas (definido como  $> 1$  en una escala con puntuación de 4) fue más baja a tres y 12 meses con ornidazol en comparación con placebo (34 vs. 58.8% [ $p = 0.047$ ] y 53.6 vs. 78.8% [ $p = 0.037$ ], respectivamente). La recurrencia clínica fue significativamente más baja después de un año de tratamiento en los pacientes tratados con ornidazol (8 vs. 38%,  $p = 0.0046$ ); esta diferencia no fue aparente a dos y tres años, posiblemente porque la droga fue suspendida después de un año. La principal desventaja de los nitroimidazoles en este contexto son los efectos secundarios asociados con uso a largo plazo de estos agentes. La intolerancia gastrointestinal con náusea, sensación metálica en la boca y neuropatía periférica dificultan la administración a largo plazo, por lo que el papel de estos antibióticos es probablemente como agentes de inducción y puente hasta lograr el efecto los inmunosupresores.

En otro estudio, la budesonida (6 mg/día) demostró ser inefectiva *versus* placebo para reducir la recurrencia postoperatoria en EC.<sup>64</sup> La tasa de recurrencias endoscópicas y clínicas no fue diferente entre los grupos a tres y 12 meses. En un subanálisis se evidenció una reducción significativa en las lesiones endoscópicas a 12 meses (32% para budesonida vs. 65% para placebo;  $p < 0.05$ ), pero sólo en los pacientes que fueron operados por enfermedad inflamatoria luminal y no por enfermedad fibroestenótica. No existe evidencia actual para sustentar el uso de budesonida como profilaxis postoperatoria.

El uso de 6-MP o AZA se ha estudiado también en el contexto postoperatorio. Un ensayo multicéntrico gran-

de fue iniciado para evaluar la eficacia de dosis diarias de 50 mg de 6-MP o 3 g de mesalamina (Pentasa) vs. placebo.<sup>146</sup> Las intenciones del estudio fueron la recurrencia clínica o endoscópica. Este diseño doble ciego valoró a los pacientes en búsqueda de recurrencia clínica, radiológica y endoscópica, después de una resección curativa a intervalos regulares durante el periodo de estudio de 24 meses. Aunque muchos pacientes dejaron el estudio durante el curso del mismo, lo hicieron en frecuencias similares en los tres grupos. La tasa de recurrencia endoscópica fue más baja con 6-MP (43%) que con placebo (64%;  $p = 0.030$ ), así como la de recurrencia clínica (50% vs. 77%;  $p = 0.045$ ), mientras que la recurrencia radiológica fue similar entre los grupos. No se observó beneficio aparente de mesalamina sobre placebo. Estudios subsecuentes con dosis más altas de 6-MP, y probablemente en asociación con otros agentes (como antibióticos tolerables), pueden evidenciar estrategias futuras viables. El interés sobre la baja dosis de 6-MP empleada, la alta frecuencia de salida de pacientes del estudio, el uso de una herramienta de evaluación clínica no validada, y los hallazgos de recurrencia clínica en algunos pacientes en ausencia de evidencia endoscópica de la enfermedad, hacen necesaria la realización de estudios profilácticos más grandes con dosis más altas de análogos de purina.<sup>147</sup>

Otro estudio comparó el uso de AZA con mesalamina como profilaxis postoperatoria en pacientes con EC.<sup>148</sup> En este ensayo prospectivo, abierto y aleatorizado, 142 pacientes recibieron AZA (2 mg/kg/d) o mesalamina (3 g/día) durante 24 meses; sin grupo placebo. Sin embargo, la mitad de los pacientes tuvieron como intervención quirúrgica una plastia de estenosis, en lugar de resección curativa. Las recaídas clínicas se definieron como la presencia de síntomas con un IAEC > 200. La recaída quirúrgica se definió como la presencia de complicaciones que hicieran necesaria una intervención quirúrgica. A 24 meses del estudio, el riesgo de recaída clínica fue similar en los grupos de AZA y mesalamina, inclusive cuando se empleó un análisis por intención de tratar (RM, 2.04; IC95%, 0.89-4.67) y un análisis por protocolo (RM, 1.79; IC95%, 0.80-3.97). No se observó diferencia con respecto a la recaída quirúrgica a 24 meses entre los dos grupos, aunque el análisis *a posteriori* evidenció que AZA es más efectivo que mesalamina en la prevención de recaídas clínicas en pacientes con resecciones intestinales previas (RM, 4.83; IC95%, 1.47-15.8). Un porcentaje mayor de pacientes que recibieron AZA dejaron el tratamiento debido a eventos adversos, en comparación con los que recibieron mesalamina (22

vs. 8%;  $p = 0.04$ ). Críticas sobre la falta de un diseño ciego, inclusión de pacientes sin una resección curativa de su enfermedad, tasas de recaída más bajas a las esperables, y falta de poder estadístico para demostrar diferencia entre los grupos de tratamiento, sugieren la necesidad de estudios ciegos, controlados y con mayor número de pacientes.<sup>149</sup>

Aunado al uso cada vez más frecuente de análogos de purinas en EII para el tratamiento de enfermedad activa y mantenimiento de la remisión, los hallazgos de estos estudios han llevado a la recomendación del utilizar estos agentes en pacientes con alto riesgo de recurrencia postoperatoria, o en quienes la recurrencia postoperatoria pueda tener efectos deletéreos importantes.<sup>147,149</sup>

### Recomendaciones para el uso de 6-MP/AZA:

- Cuando se inicia el tratamiento con 6-MP o AZA, se recomienda la toma de una biometría hemática completa con diferencial por lo menos cada dos semanas, mientras se mantenga en ajuste la dosis del medicamento. Posteriormente, la medición de una biometría hemática completa con diferencial debe ser realizada al menos cada tres meses, según sea apropiado para el estado clínico. La medición periódica de pruebas de funcionamiento hepático también es recomendable (Grado C).
- Las recomendaciones actuales de la FDA sugieren que debe evaluarse el genotipo o fenotipo de TPMT antes del inicio de tratamiento con AZA o 6-MP, como un esfuerzo para detectar individuos que tienen una actividad enzimática baja (o que son homocigotos deficientes de TPMT) y así evitar el inicio de estos agentes y en consecuencia los efectos adversos potenciales (Grado B).
- El tratamiento a largo plazo con corticosteroides es indeseable. Los pacientes con enfermedad activa crónica dependiente de corticosteroides (sea EC o CU) deben ser tratados con AZA (2.0-3.0 mg/kg/día) o 6-MP (1.0-1.5 mg/kg/día) como un intento para disminuir, o de preferencia, eliminar el uso de corticosteroides. El infliximab es opción en estos casos, como combinación de terapia infliximab/antimetabolitos (Grado A).
- Los pacientes con EC o CU que presentan un episodio de enfermedad grave que amerita tratamiento con corticosteroides o que requiere un curso nuevo de tratamiento dentro de un año del curso previo de corticosteroides, deben ser considerados para inicio de terapia con AZA (2.0-3.0 mg/kg/día)

o 6-MP (1.0-1.5 mg/kg/día) como un intento para evitar el uso futuro de corticosteroides. El infliximab es opción en estos casos, como combinación de terapia infliximab/antimetabolitos (Grado C).

- La 6-MP (y probablemente AZA) es modestamente efectiva para disminuir la recurrencia postoperatoria en pacientes con EC tanto endoscópica como clínicamente. El uso de este agente debe ser considerado para pacientes con alto riesgo de recurrencia postoperatoria o en quienes la recurrencia postoperatoria pueda tener efectos deletéreos (Grado B).
- Algunos estudios han demostrado que AZA (2.0-3.0 mg/kg/día) o 6-MP (1.0-1.5 mg/kg/día) pueden ser eficaces para tratar y curar las fístulas perianales y entéricas.
- La monitorización del metabolito tiopurina en el tratamiento de pacientes con 6-MP o AZA es útil cuando se intenta determinar la falta de apego médico y puede ser útil para optimizar la dosis y monitorizar toxicidad (Grado C).
- AZA (2.0-3.0 mg/kg/día) o 6-MP (1.0-1.5 mg/kg/día) son efectivos para el mantenimiento de remisión en pacientes con EC, independientemente de la distribución de la enfermedad.
- AZA (2.0-3.0 mg/kg/día) o 6-MP (1.0-1.5 mg/kg/día) son efectivos para el mantenimiento de remisión y reducción de la dosis de corticosteroides en pacientes con CU independientemente de la distribución de la enfermedad (Grado A). Estas drogas también son efectivas en mantener la remisión en pacientes con CU, aunque la información es controvertida y no ha sido confirmada por estudios grandes, con adecuado control.
- Los pacientes con intolerancia gastrointestinal (con excepción de fiebre, pancreatitis o reacciones de hipersensibilidad) a AZA pueden tratarse cuidadosamente con 6-MP antes de ser considerados para otra terapia o cirugía (Grado C). Igualmente, los pacientes con intolerancia a 6-MP pueden tratarse cuidadosamente con AZA antes de ser considerados para otra terapia o cirugía (Grado C).

### Metotrexato

El metotrexato se ha utilizado en la medicina clínica durante más de 40 años. Este agente fue desarrollado inicialmente para el tratamiento de pacientes con leucemia. Su síntesis se fundamentó en el conocimiento tridimensional de la enzima dihidrofolato reductasa, de acuer-

do con su identificación por cristalografía de rayos X, por lo que representa uno de los ejemplos más tempranos de una “droga de diseño”. En el curso de la experiencia inicial que demostró su eficacia en el área oncológica, se reconoció que los pacientes que tenían leucemia y psoriasis o artritis reumatoide concomitante presentaban mejoría de estas condiciones. Estas observaciones llevaron subsecuentemente al uso de metotrexato a dosis bajas (5-25 mg) para el tratamiento de primera línea de estas enfermedades, y de varias otras afecciones inmunes. Durante la década pasada, la evidencia ha mostrado que metotrexato tiene un papel emergente en el tratamiento de pacientes con EC.

**EC. Síntomas activos.** El metotrexato IM (25 mg/semana) ha demostrado ser de beneficio en pacientes con EC en un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, con duración de 16 semanas.<sup>150</sup> Esta dosis es efectiva para inducir remisión y para ahorro de corticosteroides en pacientes con EC activa. En contraste, el metotrexato oral a dosis más bajas ha demostrado resultados menos consistentes. Un estudio reciente evidenció la eficacia de metotrexato oral (15 mg/semana) con tendencia hacia la significancia estadística,<sup>151,152</sup> mientras que en otro estudio controlado se observó que metotrexato, 12.5 mg vía oral por semana, no fue más efectivo que placebo o 6-MP a dosis baja (50 mg/día) en pacientes con EC activa.

**Terapia de mantenimiento.** Un ensayo aleatorizado, controlado con placebo demostró beneficio en el mantenimiento con 15 mg de metotrexato IM cada semana, en pacientes con EC quiescente.<sup>153</sup> Este estudio con duración de 40 semanas evidenció que 65% mantenían remisión mientras se administraba el medicamento. Este grupo (ie, 65%) derivó de pacientes exitosamente inducidos a la remisión con 25 mg de metotrexato IM cada semana, durante 16 semanas (fue preseleccionado como respondedores a metotrexato). La tasa de remisión con placebo a 40 semanas fue sustancialmente menor y difirió estadísticamente de la terapia activa. El análisis de sobrevivencia a largo plazo ha evidenciado al metotrexato parenteral (pero no al oral) como efectivo en el mantenimiento de la remisión inducida por metotrexato en 47% de pacientes con EC a 48 meses.<sup>154</sup>

**CU. Síntomas activos.** A pesar del optimismo inicial proveniente de ensayos no controlados, poca evidencia permanece para sustentar el uso de metotrexato en pacientes con CU. Existe un debate continuo acerca de si los ensayos controlados utilizaron dosis óptimas del medicamento y objetivos adecuados. Las dosis utiliza-

das exitosamente en el tratamiento de individuos con EC (25 mg IM cada semana) no han sido estudiadas en sujetos con CU, o por lo menos no en ensayos realizados de manera adecuada. Un ensayo con escasos pacientes (ocho pacientes) sugirió pérdida de la eficacia de metotrexato (25 mg IM cada semana durante 16 semanas) en pacientes con CU activa que fueron refractarios a inmunomoduladores o corticosteroides.<sup>155</sup> Un estudio retrospectivo reciente de metotrexato oral (dosis promedio, 19.9 mg/semana) reportó una tasa de remisión a corto plazo de 42% que se mantuvo en 38% de los pacientes durante por lo menos seis meses.<sup>156</sup> Es necesaria mayor evaluación con estudios de diseño y poder adecuados.

**Terapia de mantenimiento.** Sólo un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de metotrexato en pacientes con CU crónica activa se ha realizado hasta ahora. En este estudio, Oren, et al.<sup>151</sup> compararon el metotrexato oral (12.5 mg/día) con placebo durante nueve meses en 67 pacientes que habían recibido corticosteroides y/o inmunomoduladores durante por lo menos cuatro de los 12 meses previos al estudio. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento, con respecto a la proporción de pacientes que obtuvieron remisión, al tiempo requerido para lograr la remisión, o a la proporción de pacientes que presentaron una recaída después de haber logrado la remisión. En concordancia, el uso de metotrexato no puede ser recomendado actualmente, sea para inducción de remisión o terapia de mantenimiento en pacientes con CU, por lo menos fuera de un ensayo controlado. Una prioridad en investigación es evaluar la eficacia de metotrexato.

En síntesis, los estudios antes mencionados sugieren que el metotrexato administrado por vía parenteral es efectivo para inducir remisión, para mantenimiento de remisión inducida médicamente, y como ahorrador de corticosteroides en paciente con EC crónicamente activa y refractaria al tratamiento.

**EC fistulizante.** Aunque el metotrexato ha demostrado ser eficaz en la inducción de remisión en pacientes con EC, los ensayos controlados iniciales no evaluaron el efecto de metotrexato en la curación de fistulas. Dos estudios retrospectivos, no controlados, examinaron la eficacia del metotrexato parenteral en la EC fistulizante. Mahadevan, et al.<sup>157</sup> informaron sobre 16 pacientes tratados con metotrexato IM (25 mg/semana). El cierre de la fístula fue exitoso en cuatro de 16 pacientes, con cierre parcial en otros cinco pacientes, dando una tasa de respuesta de 56%. Se observó recurrencia de la fístula ante la reducción en la dosis de metotrexato o con la

conversión a una formulación oral. Una segunda serie retrospectiva realizada por Vandeputte, et al.<sup>158</sup> examinaron el efecto de metotrexato parenteral en 20 pacientes con EC refractaria, incluyendo a ocho pacientes que tenían fístula. Aunque los autores notaron inducción de remisión en 70% de los pacientes tratados con metotrexato, la respuesta específica de los pacientes con enfermedad fistulizante no se informó de manera separada.

**Efectos adversos.** Las toxicidades potenciales de metotrexato incluyen leucopenia, náusea, vómito, fibrosis hepática, y raramente, neumonitis por hipersensibilidad. La fibrosis hepática es una de las secuelas potenciales más importantes de la terapia a largo plazo con metotrexato. En pacientes con antecedente de alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, en quienes existe riesgo potencial incrementado para toxicidad hepática, y en aquéllos con sospecha de enfermedad hepática crónica subyacente, está indicada la toma de biopsia antes del inicio del tratamiento. Los factores de riesgo para hepatotoxicidad incluyen obesidad, diabetes mellitus, consumo de alcohol excesivo o por largo tiempo, niveles de transaminasas basales elevados, dosis total acumulada de metotrexato > 1,500 mg, y administración diaria de metotrexato.<sup>159</sup> La biopsia hepática de seguimiento, aunque es recomendada por algunos clínicos para pacientes que han recibido una dosis acumulada mayor a 1.5 g, no se ha evaluado en ensayos clínicos controlados. En dos estudios preliminares pequeños y retrospectivos se ha sugerido que el riesgo de hepatotoxicidad por metotrexato en pacientes con EII es bajo.<sup>160,161</sup> Dada la ausencia de información proporcionada por una biopsia en pacientes con EC, se considera apropiado seguir los lineamientos sobre vigilancia de toxicidad hepática de la Asociación Americana de Reumatología.<sup>162</sup> Estos lineamientos recomiendan la realización de biopsia hepática durante la terapia si la mayoría de las determinaciones de la aminotransferasa de aspartato se encuentran elevadas en el transcurso de un año (repetidas cada 4-8 semanas), o si la albúmina sérica disminuye. Además, se recomienda reducción en la dosis de metotrexato como respuesta a un nivel elevado de aminotransferasa de aspartato. Si se documenta fibrosis moderada a grave, o se encuentra cirrosis, el tratamiento con metotrexato debe ser suspendido.

Debido a que la administración semanal de metotrexato se asocia con reserva hepática de folatos disminuida,<sup>163</sup> los pacientes deben ser teóricamente susceptibles a mayor toxicidad hepática, a las dosis necesarias para alcanzar el beneficio terapéutico. También se cree que la incidencia de toxicidad hepática y elevación de los

niveles de aminotransferasas séricas se disminuyen con la administración profiláctica de suplemento de folatos; sin embargo, este concepto no se ha evaluado de manera formal en un estudio controlado en pacientes con EII.

No se reconoce que el metotrexato afecte adversamente la fertilidad femenina.<sup>164,165</sup> La terapia con metotrexato puede causar esterilidad reversible en hombres, como se ha documentado en algunos reportes de casos individuales (los pacientes recibían a menudo otra quimioterapia de manera concomitante).<sup>166-168</sup> El metotrexato es embriotóxico, por lo que las mujeres en edad reproductiva que utilicen metotrexato deben utilizar anticoncepción adecuada. Las mujeres que deseen el embarazo deberán suspender el metotrexato al menos tres meses antes de intentar la concepción. Debido a que los folatos pueden estar depletados por el uso de metotrexato y a que la deficiencia de folatos se asocia con defectos del tubo neural, es especialmente importante suplementar esta vitamina.

El metotrexato está contraindicado en el embarazo (categoría de riesgo X, según FDA) por los efectos adversos severos tanto en el feto como en el curso del embarazo. La malformación más característica inducida por metotrexato incluye defectos craneofaciales y de extremidades, y anomalías del sistema nervioso central tales como anencefalia, hidrocefalia, mielomeningocele.<sup>169,170</sup> La mielosupresión<sup>171,172</sup> y alveolitis fibrosante descamativa también han sido reportados en fetos expuestos a metotrexato durante el embarazo.<sup>173</sup>

La Academia Americana de Pediatría clasifica al metotrexato como contraindicado durante la lactancia debido a problemas potenciales graves, que incluyen inmunosupresión, neutropenia, efectos adversos en el crecimiento y carcinogénesis.<sup>174</sup>

### Recomendaciones para el uso de metotrexato

- El metotrexato oral está indicado para inducción de remisión en pacientes con EC activa (Grado B).
- El metotrexato parenteral está indicado para el mantenimiento de remisión en pacientes con EC inactiva (Grado B).
- La evidencia disponible actual sustenta el uso de metotrexato para inducción de remisión y retiro de corticosteroides en pacientes con EC activa que son dependientes de corticosteroides (Grado B).
- La terapia de mantenimiento con metotrexato (15-25 mg IM cada semana) es efectiva para pacientes con EC activa que haya respondido a metotrexato IM (Grado A).
- El metotrexato IM, 25 mg por semana, hasta por 16 semanas, seguido de 15 mg IM semanal es efectivo en pacientes con enfermedad crónica activa (Grado A).
- El metotrexato está absolutamente contraindicado en el embarazo (Grado B).
- La evidencia disponible en la actualidad es insuficiente para sustentar el uso de metotrexato para la inducción o mantenimiento de remisión en pacientes con CU (Grado B).
- La monitorización rutinaria de parámetros de laboratorio, incluyendo una biometría hemática completa y pruebas de funcionamiento hepático, es recomendable en pacientes que son tratados con metotrexato (Grado C).
- Los pacientes con pruebas de funcionamiento hepático persistentemente anormales deben suspender el tratamiento con metotrexato o ser llevados a biopsia hepática (Grado C).

### MMF

El MMF inhibe la proliferación de linfocitos al bloquear de manera selectiva la síntesis de nucleótidos de guanosina en las células T.<sup>175</sup> Su uso en EII fue propuesto por primera vez como una alternativa de inmunosupresión en pacientes intolerantes a AZA o 6-MP,<sup>176</sup> y el primer estudio controlado aleatorizó a 70 pacientes con EC crónica activa a recibir MMF (15 mg/kg) o AZA (2.5 mg/kg), lo que sugirió eficacia equivalente a seis meses.<sup>177</sup> Las implicaciones de este estudio se vieron afectadas por el diseño del mismo, según el cual, los pacientes también recibieron 50 mg/día de prednisona con reducción de 5 mg por semana y mantenimiento con 5 mg durante los seis meses del ensayo. Así ocurrió con otro estudio comparativo de estos agentes en pacientes con CU, en el cual 24 pacientes con enfermedad activa fueron aleatorizados a recibir MMF (20 mg/kg) o AZA (2 mg/kg) en combinación con 50 mg/día prednisolona, con reducción de acuerdo a un protocolo estandarizado.<sup>178</sup> Las tasas de remisión fueron más altas en el grupo de AZA en comparación con el de MMF a 4 semanas (92 vs. 67%), seis meses (83 vs. 78%) y un año (100 vs. 88%). Los pacientes que recibieron AZA no tuvieron efectos adversos graves, mientras que ocurrieron dos eventos severos adversos en pacientes con MMF (meningitis bacteriana e infección recurrente de vías respiratorias altas).

Otras series no controladas han evidenciado beneficio variable y altas tasas de intolerancia a la droga en

pacientes con EC activa.<sup>179-183</sup> A la fecha, la información disponible es inadecuada para sugerir que los pacientes con EII deban ser tratados con MMF; aunado a que por cuestiones de seguridad, lo que incluye reportes sobre inducción de colitis con cambios histológicos similares a aquéllos de la enfermedad de injerto contra huésped, hacen difícil justificar su utilización.<sup>184,185</sup>

## Ciclosporina

**Ciclosporina IV.** La ciclosporina fue descubierta por Borel, et al., en los 70s, y pronto revolucionó el campo de trasplantes de órganos.<sup>186</sup> Tanto la ciclosporina como el FK506 (tacrolimus) se unen competitivamente e inhiben la calcineurina dependiente de calmodulina, y llevan a supresión de la célula T y de la vía de señalización del receptor de inmunoglobulina E,<sup>187</sup> aunque cada droga se une a un receptor de inmunofilina intracelular diferente.<sup>188</sup> El uso de la ciclosporina se ha expandido más allá del área de trasplantes a una amplia gama de enfermedades mediadas inmunológicamente, incluyendo a la EII.

El advenimiento de la ciclosporina como una terapia efectiva para el tratamiento de CU grave, y refractaria al tratamiento con corticosteroides, fue inicialmente sugerido por ensayos abiertos exitosos realizados en la década de los 80s y 90s tempranos.<sup>189-192</sup> Éstos llevaron al ensayo clásico de 1994, aleatorizado, controlado con placebo, en el cual, agregar ciclosporina IV (4 mg/kg/día) al tratamiento de pacientes con colitis severa, a pesar de siete días de tratamiento con corticosteroides IV como mínimo, dio lugar a respuesta (definida como una puntuación < 10 de la escala modificada de Truelove y Witts en los días 7 y 8, con una disminución  $\geq 3$  puntos y la posibilidad de egresar al paciente) en nueve de 11 pacientes (82%) en un tiempo promedio de 7.1 días, en contraparte con ninguno de los nueve pacientes que recibieron placebo.<sup>193</sup> Estudios retrospectivos subsecuentes también han confirmado tasas de respuesta de 76-86%.<sup>134,194,195</sup> Los pacientes que respondieron a ciclosporina fueron tratados posteriormente con ciclosporina oral 8 mg/kg/día durante seis meses; y cuatro de los nueve fueron llevados a colectomía.<sup>196</sup>

La inhabilidad de la ciclosporina para mantener estas respuestas clínicas o remisiones como agente único<sup>197</sup> ha llevado a la administración concomitante de los análogos de purinas 6-MP o AZA como terapias de mantenimiento a largo plazo,<sup>135,198</sup> con éxito de hasta 80%, y logra inclusive evitar la colectomía.<sup>134</sup> Estos agentes sugieren un protocolo puente en los pacientes con CU severamente enfermos hacia la remisión inducida con ci-

closporina IV y subsecuentemente mantenimiento inicial con “triple terapia” (prednisona oral, ciclosporina oral y 6-MP o AZA oral), con reducción posterior de la dosis de corticosteroides y ciclosporina en los siguientes meses, para continuar con mantenimiento a largo plazo solamente con el análogo de purina.<sup>199,200</sup> Aunque existe variación entre los estudios, varios han usado el siguiente protocolo:

- Iniciar el análogo de purina antes o al momento del egreso. La dosis varía entre estudios; algunos utilizan dosis bajas (ie, 50-75 mg/día de 6-MP o AZA, con incremento hasta la dosis deseada), mientras que otros dosifican 6-MP a 1.0-1.5 mg/kg y AZA a 1.5-2.5 mg/kg, con ajustes según la necesidad por cuestiones de seguridad y eficacia.
- Convertir la ciclosporina IV a oral antes o al momento del egreso. La conversión inicial de IV a dosis oral consiste en duplicar la dosis diaria total, dividida en un régimen de administración dos veces al día. Por ejemplo, un paciente con el nivel deseado de ciclosporina en sangre mientras recibe una infusión IV continua de 200 mg/día debiera cambiarse a ciclosporina oral (Neoral; Novartis Pharmaceuticals Corp, East Hanover, NJ) 200 mg vía oral dos veces al día. La dosis oral deberá subsecuentemente ser ajustada hasta alcanzar un nivel sanguíneo mayor a 200 ng/mL.
- Disminuir hasta su suspensión la dosis de ciclosporina oral en los siguientes meses.
- Continuar la terapia con corticosteroides al egreso (si se recibieron mientras se administró ciclosporina IV), con subsecuente disminución hasta su suspensión durante los siguientes meses.
- Los pacientes tratados con terapia triple también necesitan recibir profilaxis contra *Pneumocystis carinii*, debido a que se reportaron muertes a causa de neumonía por este organismo en pacientes con colitis que recibieron esta combinación de inmunosupresores.<sup>194,201</sup>

Existen múltiples ensayos de laboratorio para ciclosporina, y éstos no necesariamente correlacionan entre sí o con el estado clínico del paciente. Mientras los estudios iniciales utilizaban cromatografía líquida de alto rendimiento y radioinmunoensayo policlonal, estudios subsecuentes se han basado en radioinmunoensayo monoclonal y otros inmunoensayos.<sup>202,203</sup> Muchos de los estudios de EII especifican niveles terapéuticos mediante cromatografía líquida de alto rendimiento o radioin-

munoensayo monoclonal de 350-500 ng/mL para ciclosporina IV y 200-350 ng/mL para la terapia oral.

La monoterapia con ciclosporina también se ha estudiado en pacientes con CU severa<sup>189,204</sup> y ha demostrado ser tan efectiva como la monoterapia con metilprednisolona. En un ensayo de centro único, doble ciego, aleatorizado, nueve de 14 pacientes (64%) que recibieron ciclosporina IV (4 mg/kg/día) tuvieron respuesta (de acuerdo con la escala de Truelove y Witts modificada por Lichtiger<sup>193</sup>) comparado con ocho de 15 (53%) de los que recibieron metilprednisolona 40 mg/día ( $p = 0.4$ ).<sup>205</sup> Se inició o continuó AZA en todos los pacientes que respondieron inicialmente a ciclosporina, pero sólo en tres de los ocho que respondieron a metilprednisolona, lo que se reflejó en tasas de remisión de 78 vs. 37%, respectivamente. La ausencia de infecciones graves en este estudio, cuando los pacientes no recibieron profilaxis contra *P. carinii*, fue un argumento utilizado por los investigadores como prueba de que la monoterapia es más segura que la terapia combinada. Estudios comparativos de ciclosporina IV como monoterapia versus terapia doble con ciclosporina y corticosteroides no se han llevado a cabo, lo que deja a este argumento acerca de la seguridad sin sustento. Además, la incapacidad de la monoterapia para lograr tasas de respuesta cercanas a 80% sugiere que ésta sea más apropiada para pacientes que tienen contraindicación para recibir corticosteroides.<sup>206</sup>

También se ha demostrado que dosis más bajas de ciclosporina IV son efectivas en pacientes con CU severa. En un ensayo de un solo centro, doble ciego, 73 pacientes fueron aleatorizados a infusión continua de ciclosporina IV a dosis de 2 o 4 mg/kg/día durante ocho días.<sup>207</sup> A diferencia de los estudios previos, estos pacientes no necesariamente habían fallado a la respuesta a corticosteroides IV; inclusive, sólo 55-60% de los pacientes que entraron al estudio habían fallado en la respuesta a corticosteroides, sean orales o IV. Las dosis fueron ajustadas hasta lograr niveles sanguíneos entre 150 y 250 ng/mL en el grupo con dosis baja, y entre 250 y 350 ng/mL en el grupo con dosis alta. El objetivo primario fue una puntuación  $< 10$  (y disminución de  $\geq 3$  puntos) en la escala de Truelove y Witts modificada por Lichtiger).<sup>193</sup> Esto se alcanzó en 85% del grupo a dosis baja y 84% del grupo a dosis alta, con una media de tiempo de respuesta de cuatro días para ambos. La proporción de colectomías fue similar, así como los cambios en los niveles de proteína C reactiva, las puntuaciones en las sigmoidoscopias, y los eventos adversos, entre los dos grupos. Para mantener los niveles especificados

de ciclosporina en sangre, se realizaron ajustes en la dosis promedio de 1.82 mg/kg en el grupo a dosis baja y 2.65 mg/kg en el grupo a dosis alta ( $p < 0.0001$ ), logrando niveles medios en sangre de 237 ng/mL y 332 ng/mL, respectivamente ( $p < 0.0001$ ). Se desconoce si las dosis bajas de ciclosporina pudieran funcionar igual en el grupo de pacientes más enfermos que fallaron a responder a la terapia con corticosteroides IV.

El éxito de la ciclosporina IV en el tratamiento de pacientes con EC luminal ha sido menos impresionante. Experiencias en estudios abiertos han arrojado resultados controversiales para la inducción de respuesta y deficientes para el mantenimiento.<sup>194,208-212</sup> Debido a estos resultados no concluyentes y a implicaciones sobre la toxicidad a corto y largo plazo con este agente, la ciclosporina no se recomienda de manera habitual para pacientes con EC luminal.

No se han publicado ensayos aleatorizados, controlados con placebo, diseñados específicamente para evaluar la eficacia de la ciclosporina IV en el cierre de fístulas en pacientes con EC. En un estudio abierto, Present y Lichtiger evaluaron a 16 pacientes con EC fistulizante y los trataron con ciclosporina IV (4 mg/kg/día) en infusión continua.<sup>213</sup> En total, 88% (14 pacientes) respondieron de manera aguda y se observó cierre completo de las fístulas en la mitad de estos pacientes. Nueve de 10 pacientes con fístulas que fueron refractarios a AZA o 6-MP, respondieron con ciclosporina. Estos resultados fueron posteriormente suplementados por una revisión analítica de la literatura que incluyó 39 pacientes con EC fistulizante tratados con ciclosporina.<sup>212</sup> Entre los pacientes de este grupo, 90% respondieron; sin embargo, la recaída en ausencia de ciclosporina oral fue alta (82%). Las fístulas que cerraron exitosamente con ciclosporina IV (5 mg/kg/día por 2 semanas) recibieron mantenimiento con una combinación de ciclosporina oral (durante 10 semanas), prednisolona (en reducción durante dos semanas), y AZA.<sup>214</sup> Estos resultados indican que la curación de fístulas en EC con ciclosporina IV puede mantenerse de mejor manera con ciclosporina oral y corticosteroides a corto plazo, junto con tratamiento con AZA o 6-MP a largo plazo.<sup>215</sup>

**Ciclosporina oral.** El uso de ciclosporina oral se ha visto afectado por múltiples factores que limitan su absorción en pacientes con EII.<sup>202</sup> En un esfuerzo para mejorar la biodisponibilidad de la ciclosporina administrada oralmente (biodisponibilidad de 12-35%), se desarrolló una fórmula en microemulsión (Neoral, Gengraf [Abbott Laboratories, North Chicago, IL]).<sup>216</sup> La biodisponibilidad de esta fórmula en microemulsión es



marcadamente mayor en relación con la fórmula oral estándar (145-239%).<sup>216-217</sup> La biodisponibilidad de la cápsula de gelatina de microemulsión de ciclosporina es similar a aquélla de la fórmula en microemulsión oral.<sup>218</sup> En semejanza, la fórmula en microemulsión es terapéuticamente similar a la fórmula estándar de ciclosporina oral en los receptores de trasplantes.<sup>219</sup>

No existen estudios controlados prospectivos de ciclosporina oral en el tratamiento de pacientes con CU. Los estudios no controlados han demostrado a menudo éxito en la inducción de remisión, mientras que la información sobre el mantenimiento es menos convincente. Una revisión de 20 estudios en 185 pacientes calculó una respuesta global (evitar la colectomía) en 68%, aunque sólo 42% mantuvieron la respuesta después del retiro del medicamento.<sup>202</sup> Estudios que han utilizado la fórmula en emulsión de ciclosporina Neoral, sugieren que ésta puede ser tan efectiva como la ciclosporina IV o la ciclosporina oral estándar en CU grave, aunque con menor potencial de toxicidad.<sup>220-222</sup> En el futuro, ensayos prospectivos, aleatorizados y controlados serán requeridos para evaluar la seguridad y eficacia de la microemulsión de ciclosporina en comparación con la ciclosporina oral estándar o ciclosporina IV.

El uso de ciclosporina oral en pacientes con EC se ha estudiado en cuatro ensayos grandes, multicéntricos y controlados; según los cuales sólo la terapia a dosis altas parece ser efectiva. Las tasas de éxito fueron mayores con la terapia activa (59 vs. 32%;  $p = 0.03$ ) entre los 71 pacientes con EC activa aleatorizados a recibir ciclosporina oral (dosis media 7.6 mg/kg/día) o placebo durante tres meses.<sup>223</sup> Aunque el inicio de acción de la ciclosporina fue rápido (dentro de dos semanas) y continuó demostrando eficacia durante una reducción de tres meses,<sup>223</sup> la suspensión de la terapia dio lugar a recaídas de la enfermedad.<sup>224</sup> Desafortunadamente, los otros tres estudios no evidenciaron beneficio de la ciclosporina oral (5 mg/kg/día) en comparación con placebo.<sup>225-227</sup> Inclusive, en los brazos de mantenimiento de estos estudios, existió una tendencia hacia el daño<sup>228</sup> en los pacientes que recibieron ciclosporina, tanto en los ensayos de Canadá<sup>226</sup> como en los de Europa.<sup>225</sup> Un análisis reciente de Cochrane concluyó que no está justificado el uso de ciclosporina oral en pacientes con EC, y que el uso de dosis altas de ciclosporina IV tampoco está fundamentado por la literatura existente y no es aconsejable debido a los efectos secundarios potenciales.<sup>229</sup>

**Enemas de ciclosporina.** Las formulaciones de enemas de ciclosporina con diversas dosis han sido estudiadas en ensayos no controlados con numerosos pacien-

tes.<sup>230-233</sup> Una revisión inicial encontró tasas de respuesta que oscilan entre 50 y 75%, con respuestas sostenidas de sólo 36% después de la suspensión de la terapia.<sup>202</sup> Un ensayo subsecuente controlado con placebo en 40 pacientes con CU izquierda no encontró beneficio con enemas nocturnos de 350 mg de ciclosporina, en comparación con placebo (respuesta de 45 vs. 40%, respectivamente).<sup>234</sup>

**Efectos adversos.** Los efectos secundarios más comunes debidos a la terapia con ciclosporina en pacientes con EII incluyen hipertensión, convulsiones, parestesias, temblor, hiperplasia gingival, hipertrichosis, anormalidades electrolíticas, infecciones oportunistas y nefrotoxicidad.<sup>95</sup> La profilaxis contra *P. carinii* está recomendada, especialmente si se utiliza en conjunto con otros inmunosupresores. Debe darse seguimiento regular con biometría hemática completa, química sanguínea y niveles sanguíneos de ciclosporina durante el tratamiento, y vigilarse cuidadosamente los efectos secundarios.<sup>95</sup> Se recomienda disminución de la dosis en pacientes con niveles bajos de colesterol o que desarrollan efectos secundarios.<sup>199</sup>

### Recomendaciones para el uso de ciclosporina

- La ciclosporina A IV es efectiva para evitar la cirugía en pacientes con CU severa refractaria a corticosteroides (Grado A).
- La ciclosporina IV a dosis de 2-4 mg/kg/día o colectomía debe considerarse si un paciente con CU grave ha fallado a la terapia médica con 7-10 días de corticosteroides orales a dosis altas o parenterales (Grado B).
- Se recomienda la administración concomitante de corticosteroides IV, aunque no es necesaria, para inducir una respuesta clínica en pacientes con CU severa bajo manejo con ciclosporina IV (Grado B).
- La remisión inducida con ciclosporina IV en pacientes con EII habitualmente requiere continuación de la terapia con ciclosporina oral durante algunos meses, junto con una dosis de reducción de corticosteroides e inicio de tratamiento con AZA o 6-MP, así como profilaxis contra *P. carinii* (Grado B). Como terapia de mantenimiento deberá continuarse AZA o 6-MP (Grado B).
- La ciclosporina oral es eficaz en pacientes con CU refractaria a corticosteroides (Grado C), pero requiere AZA o 6-MP para mantenimiento de la remisión (Grado C).
- Tanto la ciclosporina IV (Grado C) como la ciclosporina oral a dosis bajas (Grado A) no son eficaces

en pacientes con EC luminal. La ciclosporina oral a dosis altas (7.6 mg/kg) tiene eficacia a corto plazo en pacientes con EC (Grado B).

- La ciclosporina IV es efectiva para el tratamiento de pacientes con EC fistulizante (Grado B). AZA o 6-MP deben usarse para mantenimiento del cierre de una fístula (Grado C).

### Otros inhibidores de calcineurina

El tacrolimus (FK506) es un inmunosupresor derivado de un hongo (*Streptomyces*) cuyo mecanismo de acción es similar al de la ciclosporina.<sup>235</sup> La biodisponibilidad relativamente baja (entre 21 y 27%) es probablemente debida a su pobre solubilidad acuosa. La absorción del tacrolimus no depende de la integridad biliar o de la mucosa, lo que da lugar a menor variabilidad entre pacientes, en contraste con la ciclosporina oral. Estas características sugieren ventajas potenciales sobre la ciclosporina, especialmente en pacientes con EC con afección del intestino delgado.

En un ensayo abierto, multicéntrico, de tacrolimus en niños con CU severa o colitis por Crohn, 69% (9/13) respondieron a tratamiento con tacrolimus por dos a tres meses a dosis de 0.1 mg/kg dividida en dos tomas al día (ajustada para niveles sanguíneos entre 10 y 15 ng/mL). Se agregó 6-MP o AZA como un agente ahorrador de corticosteroides 4-6 semanas después de ser instituido el tratamiento con tacrolimus, pero a 12 meses, sólo 38% de los pacientes lograron evitar la colectomía.<sup>236</sup> En otro estudio, 38 pacientes con CU refractaria (n = 33) o colitis indeterminada (n = 5) recibieron tacrolimus, sea como infusión IV (0.01-0.02 mg/kg) seguida de 0.1-0.2 mg/kg por vía oral, o bien, sólo como dosis oral.<sup>237</sup> Los pacientes que respondieron (47%) recibieron AZA o 6-MP, y corticosteroides en esquema de reducción, seguido de disminución en la dosis de tacrolimus durante un promedio de 7.6 meses. La tasa total de colectomía fue de 34%, pero ésta se realizó en la mitad de los pacientes con un seguimiento mínimo de dos años. La frecuencia de efectos adversos fue similar entre los dos grupos, incluyendo temblor, hiperglicemia, hipertensión e infecciones.

En un estudio con menos pacientes, la terapia con tacrolimus oral (0.15 mg/kg) fue efectiva en dos terceras partes de 11 pacientes con CU severa, con 67% sin colectomía después de un seguimiento promedio de 21 meses, utilizando AZA como terapia de mantenimiento.<sup>238</sup> Dos pacientes presentaron efectos hematológicos adversos.

El uso de tacrolimus en fístulas asociadas a Crohn ha sido objeto de algunos estudios no controlados, pequeños, con resultados variables.<sup>239,240</sup> En un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, 48 pacientes con fístulas perianales o enterocutáneas fueron aleatorizados a recibir tacrolimus oral (0.2 mg/kg/día) o placebo durante 10 semanas.<sup>241</sup> El objetivo primario de mejoría en la fístula (definido como cierre de al menos 50% de las fístulas drenantes y mantenimiento de este cierre durante por lo menos cuatro semanas) se logró en 43 vs. 8% de pacientes que recibieron placebo (p = 0.004). Sin embargo, la proporción de cierre de las fístulas a cuatro semanas no fue diferente entre los grupos. La mejoría en las fístulas de Crohn refractarias a otra terapia convencional, incluyendo infliximab, fue recientemente reportada en cinco de 10 pacientes que recibieron tacrolimus oral (0.05 mg/kg cada 12 horas). A diferencia de otros estudios con tacrolimus y ciclosporina en EC fistulizante, en éste, la dosis de la terapia inmunosupresora concomitante se redujo, y los pacientes fueron mantenidos solamente con tacrolimus sin reportarse toxicidades mayores, probablemente debido a las dosis bajas empleadas.

Los eventos adversos reportados en varios estudios incluyen cefalea, incremento en los niveles de creatinina, náusea, insomnio, calambres en miembros inferiores, parestesias y temblores. Habitualmente, éstos se han resuelto con reducción de la dosis. Sin embargo, las dosis más bajas de tacrolimus no se han estudiado adecuadamente para eficacia y seguridad en pacientes con EII.

### Infliximab

El factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  es una citocina proinflamatoria con un papel central en la patogénesis de la EC.<sup>242</sup> El infliximab es un anticuerpo quimérico monoclonal dirigido contra el TNF- $\alpha$ , que se introdujo en la práctica clínica en los Estados Unidos en octubre de 1998.

Este fármaco ha sido aprobado por la FDA para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes con EC y actividad moderada a severa, que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional.<sup>243</sup> La terapia convencional no se definió en la aprobación de la FDA y podría incluir mesalamina, corticosteroides, antibióticos o inmunomoduladores, tales como AZA, 6-MP o metotrexato. Además, el infliximab está indicado para reducir el número de fístulas enterocutáneas o rectovaginales activas, y mantener el cierre de la fístula en pacientes con EC fis-

tulisante. Recientemente, infliximab también recibió aprobación de la FDA para el tratamiento de pacientes con CU. Está indicado para reducir signos y síntomas, lograr la remisión clínica y curación de la mucosa y eliminar el uso de corticosteroides en pacientes con CU activa moderada a severa, que han tenido respuesta inadecuada a la terapia convencional.<sup>244</sup> La dosis recomendada de infliximab es de 5 mg/kg como régimen de inducción, en las semanas 0, 2 y 6, seguido de un régimen de mantenimiento de 5 mg/kg cada ocho semanas. En EC, los pacientes que responden y pierden su capacidad de respuesta posteriormente pueden ser considerados para tratamiento con 10 mg/kg. Aquellos pacientes que no han respondido hacia la semana 14, tienen poca posibilidad de responder con la continuación de la dosis y deben ser considerados para suspensión del tratamiento con infliximab.<sup>244</sup>

**Inducción de remisión en EC activa.** En el primer estudio publicado sobre el uso clínico de este agente en EC, van Dullemen, et al. demostraron que infliximab produce una mejoría clínica rápida y dramática, con recuperación endoscópica en ocho de 10 pacientes tratados.<sup>245</sup> En el primer estudio aleatorizado y controlado con placebo, 108 pacientes recibieron una dosis única de infliximab (5, 10 o 20 mg/kg de peso) o placebo.<sup>246</sup> La respuesta clínica fue definida como disminución en la puntuación del IAEC de más de 70 puntos después de cuatro semanas. En pacientes que recibieron la dosis de 5 mg/kg, 81% (22 de 27) respondieron, en comparación con una respuesta de 50% (14 de 28) en el grupo de 10 mg/kg, respuesta de 64% (18 de 28) en el grupo de 20 mg/kg, y una respuesta de 17% (cuatro de 24) en el grupo placebo. Estas diferencias entre las respuestas de los grupos de infliximab comparados con placebo fueron significativas ( $p < 0.001$ ). La remisión clínica (puntuación IAEC  $< 150$ ) se obtuvo en 33% de pacientes tratados con infliximab en contraste con 4% de los pacientes del grupo placebo ( $p = 0.005$ ). Además, esta mejoría clínica se mantuvo por 12 semanas en 41% de pacientes. Los medicamentos utilizados concomitantemente (agentes inmunosupresores, aminosalicilatos o corticosteroides) y la localización de la enfermedad no influyeron en la respuesta al tratamiento, y la dosis de 5 mg/kg fue la más efectiva.<sup>246</sup>

**Mantenimiento de la remisión en EC.** La eficacia y seguridad de infliximab para mantener la remisión en pacientes con EC fue evaluada inicialmente en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, con grupos paralelos.<sup>247</sup> El estudio se llevó a cabo en pacientes que habían presentado una respues-

ta clínica a infliximab después de cuatro semanas en el trabajo previamente reportado por Targan, et al.<sup>246</sup> El estudio incluyó 73 pacientes y los trató con cuatro infusiones repetidas de infliximab ( $n = 37$ ) o placebo ( $n = 36$ ) cada ocho semanas (semanas 12, 20, 28 y 36). La dosis de infliximab utilizada fue de 10 mg/kg. La última valoración a 44 semanas, ocurrió ocho semanas después de la última infusión, ya sea de la droga o placebo. El esquema de reducción de corticosteroides se dejó a discreción del investigador aunque no se permitió incremento en la dosis de éstos. El desenlace principal del estudio fue la respuesta clínica (definido como un decremento  $\geq 70$  puntos en el IAEC) y remisión (definido como una puntuación  $< 150$  en el IAEC) en cada intervalo de cuatro semanas, y la proporción de pacientes que suspendieron el medicamento debido a falta de eficacia. A 44 semanas (ocho semanas después de la última infusión) 52.9% de los pacientes se encontraban en remisión bajo mantenimiento con infliximab, en comparación con 20% de aquéllos con placebo como mantenimiento ( $p = 0.013$ ).

En un estudio grande de mantenimiento subsecuente, ACCENT I, un total de 580 pacientes con EC activa (puntuación IAEC  $\geq 220$ ) fueron incluidos, provenientes de 55 centros. Los pacientes elegibles habían padecido EC con una puntuación del IAEC entre 220 y 400, durante por lo menos tres meses. Según el protocolo, los pacientes permanecieron bajo una dosis estable de terapia inmunosupresora si se encontraban tomando estos fármacos, mientras se permitía el descenso en la dosis de corticosteroides; y eran excluidos si habían recibido previamente tratamiento con infliximab. Los que respondieron a una sola dosis de infliximab de 5 mg/kg (evaluados a las dos semanas) fueron aleatorizados a terapia de mantenimiento con infliximab o placebo durante las semanas 2 y 6, y posteriormente cada ocho semanas hasta la semana 46.<sup>248</sup> El infliximab se administró a dosis de 5 mg/kg en cada dosis, o bien, 5 mg/kg en las semanas 2 y 6, seguido de 10 mg/kg cada ocho semanas. En el primer análisis de este estudio, los objetivos de remisión clínica y respuesta clínica se evaluaron en las semanas 30 y 54, respectivamente. El infliximab demostró ser superior a placebo para lograr remisión a las 30 semanas, tanto para el régimen de dosis baja ( $p = 0.003$ ) como para el de dosis alta ( $p = 0.002$ ). Los pacientes que recibieron infliximab tuvieron significativamente mayor tiempo hasta la pérdida de la respuesta, en comparación con los que recibieron placebo ( $p = 0.0002$ , para la comparación del grupo combinado de infliximab contra placebo). En la semana 54, cerca de tres veces más pacien-

tes (29 vs. 9%) bajo terapia con infliximab vs. placebo habían suspendido el tratamiento con corticosteroides mientras se mantenían en remisión clínica. Este estudio demostró que el régimen de inducción con tres dosis, en las semanas 0, 2 y 6, es más efectivo para inducir remisión que la terapia de inducción con una sola dosis, y que los beneficios de infliximab en EC pueden ser mantenidos a largo plazo en pacientes tratados con un esquema de mantenimiento sistemático.

**Tratamiento episódico vs. mantenimiento.** Rutgeerts, et al. realizaron un análisis *a posteriori* en todos los pacientes admitidos al estudio ACCENT I, incluyendo no sólo los pacientes que respondieron a una sola dosis inicial de infliximab, sino también a los no respondedores.<sup>249</sup> Se comparó la eficacia del esquema regular de retratamiento vs. re-tratamiento episódico con infliximab para pacientes con EC. El estudio incluyó 573 pacientes con EC con una puntuación del IAEC entre 220 y 400. Todos los pacientes recibieron infliximab 5 mg/kg en la semana 0 y luego fueron aleatorizados a uno de tres grupos: (1) 188 recibieron placebo en las semanas 2 y 6, y cada ocho semanas hasta la semana 46, (2) 192 pacientes recibieron infliximab 5 mg/kg en las semanas 2 y 6, y luego cada ocho semanas hasta la semana 46, y (3) 193 recibieron infliximab 5 mg/kg en las semanas 2 y 6, y posteriormente infliximab 10 mg/kg cada ocho semanas hasta la semana 46. Para los tres grupos, después de la semana 14, los pacientes podían cambiar hacia el grupo con dosis de infliximab 5 mg/kg más alta que la asignada, en caso de pérdida de la respuesta con la terapia establecida. De este modo, el grupo placebo podía ser considerado un grupo de tratamiento episódico comparable con la terapia de mantenimiento sistemático con infliximab de 5 mg/kg y 10 mg/kg cada ocho semanas. Los resultados mostraron que el esquema de tratamiento regular con 5 mg/kg o 10 mg/kg lograba una proporción significativamente mayor de pacientes en remisión en las semanas 10, 14, 22 y 46, en comparación con el grupo de tratamiento episódico. Además, 44% de los pacientes en los grupos con esquema de tratamiento regular tenían curación de la mucosa hacia la semana 54, en comparación con 18% en el grupo de tratamiento episódico ( $p = 0.014$ ). Se encontraron anticuerpos contra infliximab en una proporción más baja en los pacientes tratados con un esquema regular que en aquellos con el tratamiento episódico (9% con la dosis de 5 mg/kg, 6% con 10 mg/kg y 28% con tratamiento episódico).<sup>249</sup> Los pacientes que recibieron infliximab en esquema regular tuvieron menores hospitalizaciones asociadas a EC ( $p = 0.014$ ) y menos cirugías para EC ( $p = 0.01$ ) que los

que tenían tratamiento episódico.<sup>249</sup> Ocurrieron infecciones graves en 3-4% en los tres grupos, y las tasas de toxicidad fueron también similares entre los tres grupos. Sólo una minoría de pacientes en cualquiera de los tres grupos permanecieron en remisión durante un año cuando fueron tratados con la dosis de infliximab asignada inicialmente.<sup>249,250</sup> Sin embargo, dos terceras partes de los pacientes en los tres grupos mantuvieron la remisión si la dosis de infliximab se incrementaba durante el año de tratamiento.<sup>249,250</sup> Hasta la fecha, ningún estudio ha demostrado que iniciar AZA, 6-MP, o metotrexato al momento de la administración inicial de infliximab, mejore el efecto de mantenimiento de este último.

La terapia con infliximab puede causar la formación de anticuerpos contra infliximab (ACI). El desarrollo de ACI se correlaciona con riesgo aumentado de reacciones adversas durante la infusión y, en el transcurso de la terapia episódica, con una duración de la respuesta más corta, dado que las concentraciones de infliximab son más bajas.<sup>251</sup> En una cohorte de 125 pacientes consecutivos con EC tratados de manera episódica con infliximab, se detectaron ACI en 61%.<sup>251</sup> La presencia de concentraciones altas de ACI ( $> 8$  mg/mL) fue capaz de predecir una duración más corta de la respuesta (35 vs. 71 días) y un riesgo relativo 2.4 veces más alto de reacciones con la infusión, en comparación con pacientes con una concentración más baja o ausencia de ACI.<sup>251</sup> Los resultados de la medición de ACI en muestras de suero obtenidas entre las infusiones de infliximab son a menudo indeterminadas. Los resultados indeterminados para ACI se han definido como ausencia de ACI circulantes con concentraciones detectables de infliximab en la muestra de suero.<sup>252</sup> En el estudio ACCENT I, los resultados indeterminados para ACI se encontraron en 10% de pacientes que recibieron tratamiento episódico con infliximab y en 33 y 36%, respectivamente, de pacientes que recibieron esquema de dosificación regular con infliximab 5 mg/kg y 10 mg/kg.<sup>252</sup> El seguimiento a largo plazo de estos pacientes con resultados indeterminados o no concluyentes para ACI ha demostrado que la gran mayoría son, en efecto, negativos para ACI.<sup>252</sup> En ACCENT I, se detectó significativamente mayor frecuencia de ACI en pacientes tratados con infliximab episódico que en los que fueron tratados con esquema regular de mantenimiento a dosis de 5 mg/kg o 10 mg/kg (30 vs. 10 y 7%, respectivamente).<sup>252</sup> En este ensayo, en el que la mayoría de los pacientes recibieron un esquema regular de terapia de mantenimiento, no hubo diferencia significativa en la tasa de remisión clínica (41 vs. 39%) o en la respuesta clínica para pacientes con anticuerpos

positivos en comparación con los que tenían anticuerpos negativos. En contraste, Farrell, et al. demostraron que durante el tratamiento episódico, la pérdida de la respuesta inicial y las reacciones por la infusión con la terapia con infliximab se correlacionaban fuertemente con la formación de ACI y los niveles de anticuerpos.<sup>253</sup> Entre 53 pacientes con EC que recibieron 1-3 infusiones de infliximab, 11 de los 17 (73%) que perdieron su respuesta inicial fueron positivos para ACI, en comparación con 0 de 21 que continuaron respondiendo después de una media de seguimiento de 20 semanas.<sup>253</sup> En un ensayo controlado con placebo, el tratamiento previo con hidrocortisona 200 mg IV se asoció con 26% de incidencia de ACI, comparado con 42% ( $p = 0.06$ ) en pacientes que recibieron placebo; de igual manera, los niveles de anticuerpos fueron más bajos en el grupo pretratado (1.6 vs. 3.4 mg/mL;  $p = 0.02$ ).<sup>174</sup> Sin embargo, la administración de otra infusión de infliximab dentro de ocho semanas de la dosis previa fue el factor que tuvo mayor asociación con un riesgo reducido de desarrollo de ACI en este estudio.<sup>253</sup> La variable común en estos estudios es que la terapia de mantenimiento con un esquema regular de infliximab es sustancialmente menos inmunogénica que el tratamiento episódico. Los ACI se desarrollan con menor frecuencia bajo la terapia de mantenimiento y tienen menor impacto en el desenlace clínico, aun cuando ocurran. Por este motivo, y aunado a la mayor eficacia observada en el tratamiento de mantenimiento del estudio ACCENT I, la terapia de mantenimiento con un esquema regular de infliximab cada ocho semanas es la estrategia terapéutica de elección.

Una estrategia adicional para prevenir la formación de ACI es el uso concomitante de un inmunomodulador. El papel de la inmunoterapia con 6-MP, AZA o metotrexato, paralela al tratamiento con infliximab en pacientes con EC no se ha definido apropiadamente. En el estudio ACCENT I, 50% de los pacientes que recibieron un inmunosupresor de base mantuvieron la respuesta clínica a la semana 54, en comparación con 41% de los que no recibieron el tratamiento, sin embargo, esta diferencia no tuvo significancia estadística.<sup>169</sup> Aunque tres estudios descritos previamente han demostrado que la inmunoterapia concomitante reduce el riesgo de ACI<sup>248,251,253</sup> y dos de los estudios mostraron que la presencia de títulos altos de ACI disminuyen la respuesta a infliximab,<sup>251,253</sup> no existe todavía un estudio prospectivo que compare la respuesta y tasas de remisión con infliximab en pacientes con y sin terapia inmunosupresora concomitante. Aunque está claro que en el tratamiento de pacientes con EC, una dosis única de infliximab sin

inmunoterapia concomitante es inmunogénica y se asocia con una duración más corta del efecto, se desconoce si la terapia inmunosupresora agrega beneficios a largo plazo al esquema de dosificación regular de infliximab.<sup>254</sup> Igualmente, no se ha esclarecido si el infliximab puede servir como puente de transición en pacientes que cambian de corticosteroides a AZA o 6-MP, con suspensión posterior del infliximab. Lemann, et al. evidenciaron en un ensayo controlado con placebo que el infliximab podría ser útil como puente entre la dependencia de corticosteroides y el tratamiento con AZA o 6-MP, hasta por seis meses, con tasas de remisión libres de corticosteroides de 83% si se administra infliximab en tres dosis durante seis semanas, y de 41% con placebo ( $p = 0.009$ ); aunque la significancia estadística no se mantuvo después de 24 semanas.<sup>255</sup> Está bien establecido que metotrexato e infliximab son superiores a la administración de alguna de estas drogas de manera aislada en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide,<sup>256</sup> pero el beneficio de combinar metotrexato e infliximab en pacientes con EC no ha sido comprobado. La desventaja de utilizar inmunosupresión concomitante es el mayor riesgo de infecciones graves o por oportunistas,<sup>254</sup> y el riesgo/beneficio es desconocido. Éstas son cuestiones importantes que deben ser evaluadas en estudios futuros.

**EC fistulizante.** Existen dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados, que evaluaron la eficacia de infliximab para el tratamiento de enfermos con EC fistulizante.<sup>257,258</sup> Present, et al. trataron a 94 pacientes con fistulas cutáneas (incluyendo 85 con fistulas perianales), con infliximab, en las semanas 0, 2 y 6 (5 mg/kg o 10 mg/kg), o placebo. Se reportó cierre completo durante un mes en 13% de los pacientes que recibieron placebo y en 55% de pacientes tratados con infliximab 5 mg/kg ( $p = 0.002$  en comparación con placebo), y en 38% de los que recibieron infliximab 10 mg/kg ( $p = 0.02$  en comparación con placebo).<sup>257</sup> La media de duración de la remisión fue de tres meses. En el segundo estudio (ACCENT II), se analizó la terapia de mantenimiento con infliximab en pacientes con EC fistulizante.<sup>258</sup> Un total de 306 pacientes fueron tratados inicialmente con infliximab 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, y los que respondieron fueron aleatorizados subsecuentemente a recibir placebo o infliximab 5 mg/kg en intervalos de ocho semanas, desde la semana 14, hasta el final del estudio en la semana 54. Hacia la semana 14, 195 de 306 pacientes (69%) demostraron una respuesta a la terapia de inducción con infliximab, con cierre de por lo menos 50% de las fistulas. El objetivo principal de este estudio

fue el “tiempo transcurrido hasta la pérdida de la respuesta al tratamiento”. El tiempo promedio de pérdida de la respuesta fue de 14 semanas para el grupo placebo y > 40 semanas con infliximab ( $p = 0.001$ ). En la semana 54, 39% de los pacientes bajo mantenimiento con infliximab 5 mg/kg cada ocho semanas, y 19% de los pacientes que recibieron placebo presentaron cierre completo de todas las fístulas ( $p = 0.009$ ). Entre los pacientes que no respondieron al momento de la aleatorización a terapia de mantenimiento, 16% de los que llegaron a recibir placebo respondieron posteriormente, en comparación con 21% de los que posteriormente recibieron infliximab ( $p = 0.6$ ), lo que sugiere que los pacientes con EC fistulizante que no han respondido después de las tres primeras dosis del régimen de inducción no se benefician de continuar el tratamiento de mantenimiento. Así, la terapia de mantenimiento debe darse sólo a los pacientes que respondieron a la terapia de inducción. Entre los pacientes que respondieron inicialmente a infliximab 5 mg/kg, pero que posteriormente perdieron la respuesta, 57% respondieron a una dosis mayor de infliximab de 10 mg/kg.<sup>258</sup> Con base en la información disponible actualmente, parece que el mantenimiento con terapia continua con infliximab, dosificada cada ocho semanas, es necesario para mantener la remisión sintomática de las fístulas. Aunque estudios con resonancia magnética han evidenciado que frecuentemente existen trayectos fistulosos no obliterados por completo.<sup>259-261</sup> Según el análisis *a posteriori* de la información obtenida en el estudio ACCENT II, 25 de 138 mujeres (18.1%) tenían fístulas rectovaginales activas. La tasa de respuesta global a la semana 14 para cierre de estas fístulas fue 64%, lo cual es similar a la tasa de respuesta para pacientes con otros tipos de fístulas.<sup>262</sup> El infliximab ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con fístulas rectovaginales. Actualmente, existe poca información sobre el uso de infliximab para fístulas internas (eg, fístulas enterovesicales).<sup>263</sup>

**CU.** Cinco estudios controlados se han reportado para evaluar infliximab en el tratamiento de CU.<sup>264-268</sup> En un estudio con reducido número de sujetos realizado por Sands, et al., cuatro de ocho pacientes con CU refractaria a corticosteroides fueron considerados como exitosos al tratamiento después de dos semanas de una infusión única de infliximab, en comparación con uno de tres que recibieron placebo.<sup>264</sup> En oposición, Probert, et al. encontraron diferencia sin significancia estadística en las tasas de remisión a seis semanas (39 vs. 30%) entre pacientes tratados con infliximab o con placebo, en CU refractaria a corticosteroides.<sup>268</sup> Am-

bos estudios carecieron de poder estadístico. Los resultados de dos ensayos grandes, aleatorizados y controlados con placebo, ACT 1 y ACT 2, fueron recientemente publicados.<sup>269</sup> En cada uno de éstos se aleatorizaron 364 pacientes que no respondieron a al menos un tratamiento estándar, que incluía 5-aminosalicilatos orales (sólo ACT 2), corticosteroides, o inmunosupresores; a recibir infliximab 5 mg/kg, infliximab 10 mg/kg, o placebo.<sup>265,266</sup> Los pacientes en ACT 1 fueron tratados en las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada ocho semanas hasta la semana 46, con evaluación final en la semana 54.<sup>265</sup> Los pacientes en ACT 2 se trataron en las semanas 0, 2 y 6, y luego cada ocho semanas, hasta la semana 22, con desenlace en la semana 30.<sup>266</sup> En ambos protocolos, los pacientes continuaron con inmunomoduladores y aminosalicilatos durante toda la duración de los mismos, con posibilidad para reducir la dosis de corticosteroides después de la semana 8. En el ACT 1, las tasas de respuesta clínica en las semanas 8, 30 y 54 fueron significativamente más altas para los grupos tratados con infliximab 5 mg/kg (69, 52 y 46%, respectivamente;  $p < 0.001$ , para infliximab contra placebo en todos los casos) o 10 mg/kg (62% [ $p < 0.001$  vs. placebo], 51% [ $p = 0.002$  vs. placebo], y 44% [ $p < 0.001$  vs. placebo, respectivamente]), que para el grupo placebo (37, 30 y 20%, respectivamente). Las tasas de remisión fueron también significativamente más altas en las semanas 8, 30 y 54 para los grupos tratados con infliximab 5 mg/kg (39, 34 y 35%, respectivamente) e infliximab 10 mg/kg (32, 37 y 34%, respectivamente) que para el grupo placebo (15, 16 y 17%, respectivamente).<sup>265,269</sup> Los valores de  $p$  en la comparación de infliximab con placebo para remisión fueron todos estadísticamente muy significativos ( $p < 0.001$  en todos los casos, excepto por el resultado a 30 semanas para 10 mg/kg;  $p = 0.002$ ). La curación de la mucosa se observó después de ocho semanas en 62% de los pacientes que recibieron infliximab a dosis de 5 mg/kg, en 59% de quienes se les administró 10 mg/kg, y en 34% de pacientes que recibieron placebo ( $p < 0.001$  para los dos grupos de infliximab en comparación con placebo). El beneficio en la curación de la mucosa se mantuvo hasta la semana 30 (infliximab 5 mg/kg, 50%; infliximab 10 mg/kg, 49%; placebo 19% [ $P < 0.001$ ]) y la 54 (infliximab 5 mg/kg, 46%; infliximab 10 mg/kg, 47%; placebo 18% [ $P < 0.001$ ]).<sup>269</sup> En el estudio ACT 2, que tuvo duración de 30 semanas, la tasa de respuesta clínica a las semanas 8 y 30 fueron significativamente más altas para los grupos tratados con infliximab 5 mg/kg (65 y 47%, respectivamente) o 10 mg/kg (69 y 60%, respectivamente), en comparación con el grupo placebo (29

y 26%, respectivamente). En cada caso, los resultados fueron altamente significativos ( $p < 0.001$ ). La tasa de remisión clínica en el ACT 2 a la semana 8 fue de 34% en el grupo que recibió infliximab 5 mg/kg, 28% en el grupo con 10 mg/kg y 6% para el grupo placebo ( $p < 0.001$  para ambas comparaciones).<sup>266</sup> En la semana 30, las tasas de remisión fueron 26% en el grupo con 5 mg/kg de infliximab, 36% para el grupo que recibió 10 mg/kg de infliximab y 11% para el grupo placebo ( $p < 0.001$  para cada grupo de infliximab vs. placebo). Se logró curación de la mucosa a la semana 8 en 60 y 62% de los dos grupos de infliximab en comparación con 31% de los pacientes con placebo ( $p < 0.001$  para cada grupo de infliximab vs. placebo). En la semana 30, la curación de la mucosa se observó en 46 y 57% del grupo tratado con infliximab, comparado con 30% del grupo placebo ( $p = 0.009$  y  $p < 0.001$ , respectivamente). En conclusión, los resultados de los ensayos ACT establecen claramente la eficacia de infliximab en el tratamiento de CU activa con respuesta insuficiente a la terapia convencional.<sup>269</sup> Debe notarse que todos los sujetos en ACT 1 y ACT 2 fueron externos; y estos estudios no evaluaron la eficacia de infliximab en el tratamiento de pacientes hospitalizados con CU que han fallado en la respuesta a corticosteroides IV. En otro estudio reciente, 45 pacientes con CU moderada-severa y severa, con refractariedad al tratamiento con corticosteroides fueron tratados con una sola dosis de infliximab 5 mg/kg vs. placebo. Siete de 24 pacientes en el grupo de infliximab y 14 de 21 en el grupo placebo ( $p = 0.017$ ) requirieron colectomía a los tres meses.<sup>267</sup>

**Manifestaciones extraintestinales.** Las manifestaciones extraintestinales ocurren en más de 20% de todos los pacientes con EC (con involucro de piel, articulaciones, ojos, etc.) y frecuentemente requieren tratamiento agresivo, como el uso de ciclosporina A en el caso de pioderma gangrenoso. En un estudio abierto y prospectivo de pacientes con EC, 27 de 59 pacientes evaluables (46%) se encontraron asintomáticos a la semana 12, después de tres dosis de infliximab.<sup>270</sup> Existen numerosos reportes de resultados favorables con el uso de infliximab para el tratamiento del pioderma gangrenoso.<sup>271</sup> También se han publicado trabajos del beneficio de infliximab en el tratamiento de vasculitis cutánea y ulceraciones de la cavidad oral.<sup>271</sup>

**Efectos secundarios. Infecciones.** Como ocurre con otras drogas inmunosupresoras, los pacientes tratados con infliximab pueden esperar mayor aparición de infecciones que la población sana que no recibe terapia con inmunosupresores. La ocurrencia de infecciones en

los ensayos clínicos de infliximab no ha sido estadísticamente más alta en los grupos tratados con infliximab que en los grupos placebo, posiblemente porque tanto los pacientes en los grupos de infliximab como placebo han recibido otra terapia inmunosupresora. Sin embargo, en la experiencia adquirida después de la introducción de este fármaco al mercado, se han descrito infecciones bacterianas en todos los órganos, así como micosis (histoplasmosis, coccidioidomicosis, nocardiosis y candidiasis). También se ha observado listeriosis en individuos tratados con infliximab;<sup>272</sup> así, parece lógico que se eviten productos lácteos no pasteurizados y queso untado. Colombel, et al. reportaron la experiencia de la Clínica Mayo con más de 500 pacientes tratados con infliximab.<sup>273</sup> Veinte de 500 pacientes presentaron alguna infección grave, muchas de las cuales se consideraron posiblemente relacionadas con el tratamiento con infliximab. Las infecciones graves incluyeron sepsis, neumonía, celulitis, y abscesos intraabdominales. De igual manera, Ljung, et al., de Suecia, notaron una incidencia anual de infecciones graves de aproximadamente 2% en pacientes tratados con infliximab.<sup>274</sup> Sin embargo, estos estudios abiertos fueron no controlados.<sup>273,274</sup> En contraparte, los datos obtenidos de 5,000 pacientes del registro TREAT, que contienen un grupo comparativo y es lo suficientemente grande para permitir un análisis multivariado, sugieren que cualquier exceso en infecciones graves en los pacientes tratados con infliximab es más probablemente debida a la mayor gravedad de la EC y al uso concomitante de corticosteroides, y no al infliximab por sí mismo.<sup>275</sup> Debe notarse que los pacientes no fueron aleatorizados en el registro TREAT. En cualquier caso, este medicamento no debe ser administrado a pacientes con una enfermedad infecciosa activa.

El TNF- $\alpha$  juega un papel central en la defensa de infecciones micobacterianas; y los estudios con animales han evidenciado que TNF- $\alpha$  puede prevenir la reactivación de tuberculosis latente.<sup>276</sup> El TNF- $\alpha$  ha demostrado ser un agente con involucro importante en la formación de granulomas. La tasa de tuberculosis observada en pacientes tratados con infliximab es significativamente más alta que la esperada. Además, la presentación clínica puede variar, con involucro extrapulmonar más frecuentemente ( $> 50\%$ ) y un curso miliar en uno de cada tres casos. El riesgo de tuberculosis se puede reducir mediante escrutinio para tuberculosis latente antes de iniciar la terapia con infliximab, utilizando terapia anti-tuberculosa profiláctica en pacientes con tuberculosis latente, y manteniendo una alta sospecha de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con infliximab. Una

prueba cutánea (cinco unidades Tinne) de tuberculina inyectada (proteína purificada derivativa estándar, PPD) intradérmica es lo que se recomienda de manera inicial. La prueba cutánea debe ser examinada después de 48-72 horas de acuerdo con la presencia de endurecimiento en milímetros. Si éste es  $\geq 5$  mm debe interpretarse como positiva y considerarse al paciente como portador de tuberculosis latente. Debido a que el paciente candidato a infliximab ya ha sido tratado usualmente con corticosteroides y otros agentes inmunosupresores, el resultado del PPD puede ser falsamente negativo.<sup>277</sup> La prueba cutánea debe combinarse con una historia clínica exhaustiva (eg, exposición o contacto con tuberculosis). Los pacientes que tengan una prueba cutánea positiva, pero radiografía de tórax sin hallazgos anormales deberán iniciar tratamiento para tuberculosis latente con base en los lineamientos estándar de la Sociedad Americana de Tórax (para paciente inmunocomprometido) antes de comenzar el tratamiento con infliximab.<sup>278</sup>

La duración de la administración de la terapia para tuberculosis antes del inicio del infliximab no se ha establecido o investigado; aunque, en general, este último debe iniciarse por lo menos un mes después de iniciado el tratamiento antituberculoso.<sup>276</sup>

**Reacciones a la infusión.** Las reacciones a la infusión ocurren habitualmente durante las primeras 1-2 horas después iniciada la administración de infliximab. En el estudio ACCENT I (573 pacientes), se reportaron reacciones a la infusión en 106 de 2,026 infusiones (5%) (y en 23/837 casos con placebo [3%]).<sup>248,249</sup> Estas reacciones incluyeron cefalea, mareo, náusea, eritema en el sitio de inyección, rubicundez, fiebre, escalofríos, dolor torácico, tos, disnea y prurito. En 12 casos (0.6%), las reacciones a la infusión dieron lugar a exclusión del estudio. Aproximadamente una de 1,000 infusiones ocasionan una reacción grave. Los mecanismos subyacentes son inciertos; se cree que una reacción de hipersensibilidad tipo I mediada por inmunoglobulina E se presenta en sólo un número muy reducido de reacciones adversas (aquéllas con hipotensión y broncoespasmo). Las siguientes observaciones hablan en contra de un origen alérgico: (1) la mayoría desaparecen al disminuir la velocidad de infusión, (2) la mayoría de las reacciones no ocurren hasta después de la primera infusión, (3) las reacciones no ocurren después de cada infusión. Los niveles séricos de triptasa, que se incrementan como resultado de la activación de células cebadas, y los niveles de inmunoglobulina E, no se modifican en pacientes después de una reacción a la infusión de infliximab.<sup>279</sup>

Múltiples estudios clínicos han demostrado una correlación entre ACI y la ocurrencia de reacciones a la infusión. En el estudio ACCENT I, las reacciones a la infusión ocurrieron en 42 de 254 infusiones (16%) en pacientes con ACI, pero sólo en 55 de 656 infusiones (8%) en pacientes sin ACI. Baert, et al. también han notado que las reacciones por infusión son más frecuentes en pacientes con ACI.<sup>251</sup> Farrell, et al. estudiaron 53 pacientes tratados con infliximab episódico y encontraron ACI, en 19 (36%).<sup>253</sup> Todos los pacientes con reacciones a la infusión (7/53) tuvieron niveles detectables de ACI. En este estudio, el uso de premedicación con hidrocortisona (200 mg IV antes de la infusión) redujo la incidencia de ACI pero no la incidencia de reacciones adversas a la infusión. Está claro que mientras que los ACI no explican todas las reacciones observadas, los pacientes con ACI tienen 2-3 veces mayor posibilidad de desarrollar una reacción a la infusión. Por lo tanto, una estrategia importante para prevenir las reacciones a la infusión es prevenir el desarrollo de ACI. A este respecto, el esquema de terapia de mantenimiento cada ocho semanas y el uso concomitante de inmunomoduladores son dos opciones que parecen ser efectivas.<sup>248,251</sup> Cuando ocurren reacciones a la infusión, las de tipo leve a moderado pueden ser controladas sólo con disminuir o suspender momentáneamente la infusión y administrando acetaminofeno 1,000 mg por vía oral y difenhidramina 50 mg por vía oral o IV. Un algoritmo más detallado para el manejo de las reacciones a la infusión y profilaxis contra nuevas reacciones puede encontrarse en estudios bien realizados en la literatura publicada.<sup>279</sup> La profilaxis con corticosteroides, acetaminofeno y difenhidramina no ha demostrado beneficio en la prevención de reacciones en pacientes que no hayan tenido reacciones previas a la infusión.

**Reacciones similares a hipersensibilidad retardada (parecida a la enfermedad del suero).** Las reacciones retardadas a la infusión ocurren habitualmente 3-14 días después de la infusión de infliximab. La presentación clínica incluye mialgias, artralgias, fiebre, exantema, prurito, disfagia, urticaria y cefalea, y es similar en su presentación clínica a la enfermedad del suero. Estos síntomas generalmente desaparecen espontáneamente o en ocasiones requieren un curso corto de corticosteroides. Los niveles de complemento son normales. Se establece que el principal factor de riesgo para que aparezcan estas reacciones es el tiempo prolongado entre los tratamientos con infliximab. En estudios iniciales con intervalos muy prolongados entre las infusiones de infliximab (varios años), estas reacciones ocurrían hasta



en casi 25% de los pacientes; la administración inicial en las semanas 0, 2 y 6, así como el consumo de inmunosupresores concomitantes, parecen haber reducido la frecuencia de estas reacciones. En el estudio ACCENT I, los mismos efectos secundarios ocurrieron en 2% de los pacientes;<sup>248</sup> mientras que en una revisión retrospectiva, Colombel, et al. observaron un padecimiento similar a la enfermedad del suero en 1% de pacientes.<sup>273</sup> Los individuos que presentan esta constelación de síntomas deben ser evaluados para identificar esta complicación. En algunos casos, pueden administrarse exitosamente infusiones de infliximab subsecuentemente, con tratamiento con corticosteroides antes y después de la infusión. Una estrategia es administrar prednisona 40 mg vía oral o metilprednisolona 100 mg IV, 30 minutos antes de la infusión de infliximab.<sup>280</sup> Si los síntomas recurren a pesar de este tratamiento deberá suspenderse el tratamiento con infliximab.

**Formación de autoanticuerpos y lupus inducido por drogas.** Un alto porcentaje de pacientes con EC (aproximadamente 40%) se vuelven positivos para anticuerpos antinucleares mientras permanecen bajo tratamiento con infliximab, y 15% de los pacientes desarrollan anticuerpos dirigidos contra la doble cadena de ADN (anticuerpos anti-dsADN). Este fenómeno se ha observado con frecuencias similares en otros agentes anti-TNF $\alpha$ , aunque se desconoce el mecanismo subyacente.<sup>281</sup> Afortunadamente, a pesar del frecuente desarrollo de anticuerpos, se ha identificado la enfermedad sintomática (ie, lupus inducido por drogas) en una cifra muy inferior al 1% de los pacientes, y se caracteriza generalmente por artritis y serositis que se resuelven después de suspender el infliximab. Ningún paciente ha presentado afección renal o del sistema nervioso central.<sup>281</sup> Igualmente, Vermeire, et al. observaron que sólo dos de 71 pacientes con anticuerpos antinucleares positivos desarrollaron un síndrome similar a lupus con poliartralgias, mialgias y el característico eritema malar; con desaparición de los síntomas después de retirar el fármaco.<sup>281</sup> El diagnóstico de lupus inducido por drogas debe considerarse al evaluar a pacientes con reacciones a la infusión retardadas, dado que algunos de los síntomas de sobreponen.<sup>282</sup>

**Malignidad y enfermedad linfoproliferativa.** No parece existir evidencia alguna de que el uso de infliximab incrementa el riesgo de un paciente para desarrollar una neoplasia sólida maligna (eg, carcinoma). Los pacientes con EC de larga evolución bajo tratamiento con inmunosupresores pueden ser más proclives a desarrollar linfomas,<sup>283-288</sup> riesgo que también puede existir con infliximab.<sup>289</sup> En el estudio ACCENT I, de los 580

pacientes, tres desarrollaron una neoplasia sólida maligna (riñón, mama y vejiga), dos presentaron cáncer de piel distinto a melanoma, y en un paciente ocurrió linfoma. La tasa global de cáncer en el ACCENT I no fue más alta de lo que se hubiese esperado para la población de base.<sup>248</sup> En marzo de 2003, el Comité Consultivo de Artritis de la FDA observó una prevalencia ocho veces mayor de linfoma en pacientes con EC tratados con infliximab en ensayos clínicos, en comparación con la población general pareada para edad, sexo y origen étnico (ie, esta comparación no fue realizada con una población de pacientes con EC).<sup>289</sup> El riesgo fue fundamentado en la ocurrencia de dos casos de linfoma entre 1,106 pacientes con EC observados en 1,646 pacientes-año.<sup>289</sup> En el registro TREAT de 5,000 pacientes, la tasa de malignidad en pacientes tratados con infliximab ha sido la misma que la de los pacientes con EC que recibieron otros tratamientos, aunque el promedio de seguimiento en este registro fue sólo de aproximadamente dos años<sup>290</sup> y la información del registro ha sido objeto de sesgos de selección y reclutamiento.

Con base en esta información, el riesgo de linfoma debe ser discutido con los pacientes con EC antes de iniciar el tratamiento con infliximab, como también debe hacerse antes de administrar tratamiento con 6-MP, AZA o metotrexato.

**Mortalidad.** Múltiples estudios han evidenciado que la mortalidad anual en pacientes con EC se encuentra entre 1.0 y 1.5%, en comparación con 0.8% de la población general de los EUA.<sup>291-294</sup> Las tasas de mortalidad anual en los ensayos ACCENT I y ACCENT II fueron de 0.7 y 0%, respectivamente.<sup>248,258</sup> Colombel, et al. notaron una mortalidad anual de 1.3% entre 500 pacientes tratados en la Clínica Mayo,<sup>273</sup> mientras que Ljundl, et al., de Estocolmo, informaron una mortalidad de 2.8% en 217 pacientes con seguimiento de dos años, la más alta reportada con infliximab. La tasa de mortalidad del registro TREAT de pacientes tratados con infliximab ha sido la misma que la de aquellos con EC que no han recibido infliximab,<sup>275</sup> aunque la inclusión selectiva del registro hace difícil de interpretar esta comparación. Parece, sin embargo, existir una mortalidad significativamente incrementada en asociación con el uso de corticosteroides en el registro TREAT.<sup>275</sup>

### Recomendaciones para el uso de infliximab

**Dosis.** La dosis inicial recomendada de infliximab para todos los pacientes con EII es de 5 mg/kg de peso, administrada en infusión IV durante dos horas, bajo un régi-

men de inducción para las semanas 0, 2 y 6. Esto debe continuarse con una terapia de mantenimiento cada ocho semanas en aquellos pacientes que respondieron. Para pacientes con EC que responden y que posteriormente pierden este efecto, se puede considerar administrar tratamiento con 10 mg/kg. El tratamiento debe administrarse bajo la supervisión y control de un centro especializado, con equipo disponible para posibles emergencias asociadas con reacciones graves a la infusión. Los pacientes deben monitorizarse para la identificación de reacciones adversas inmediatas, hasta una hora después de terminada la infusión de infliximab.

**Tratamiento de EC y CU con actividad moderada a severa en pacientes que no han respondido a pesar de haber completado un tratamiento apropiado con corticosteroides o un agente inmunosupresor (Grado A).** Los individuos que sean resistentes a la terapia médica (tratamiento adecuado y completo con un corticosteroide y agente inmunosupresor) o los que no puedan recibir estos tratamientos debido a intolerancia o contraindicaciones médicas (intolerancia al tratamiento):

- Para terapia de inducción, se recomienda la administración de infliximab en las semanas 0, 2 y 6; en caso de no observarse respuesta con estas tres infusiones, no se recomienda tratamiento ulterior con infliximab (Grado A).
- Retiro o reducción de terapia concomitante con corticosteroides: si se trata a un paciente con infliximab y se logra remisión, es apropiado intentar el retiro o reducción en la dosis de corticosteroides (Grado B).
- El tratamiento con corticosteroides, AZA, 6-MP o metotrexato antes y durante la terapia con infliximab puede reducir la formación de ACI (Grado B).

**En la terapia de mantenimiento, sí existe respuesta inicial a infliximab (Grado A).** La administración de un esquema de mantenimiento de infliximab en intervalos de ocho semanas es superior a la terapia episódica en diversos desenlaces clínicos; menos ACI, menos días de hospitalización, menos cirugías, son evidencias que favorecen la administración regular de infliximab, especialmente en pacientes que no pueden recibir terapia inmunosupresora concomitante debido a intolerancia. En la terapia episódica con infliximab, la premedicación con corticosteroides es aparentemente benéfica.<sup>253,295</sup> Ésta puede proveerse con hidrocortisona 200 mg IV en el mismo día de la administración de infliximab,<sup>253</sup> o de manera alterna como prednisona oral el día previo a la

terapia con infliximab. En lo referente a la toxicidad, no existe diferencia significativa entre la terapia de mantenimiento o episódica. En caso de perderse el efecto de infliximab en el contexto de una exacerbación clínica durante tratamiento regular cada ocho semanas, se pueden reducir los intervalos de tiempo entre las aplicaciones (con la dosis de 5 mg/kg). No se recomienda reducir los intervalos a menos de cuatro semanas. Si un paciente con EC no recibe beneficio con un cambio en la frecuencia de dosificación del medicamento (frecuencia máxima cada cuatro semanas), puede considerarse elevar la dosis en 5 mg/kg (a 10 mg/kg).

**Tratamiento de EC con fístulas en pacientes que no han respondido, a pesar de haber completado tratamiento apropiado con fármacos convencionales (incluyendo antibióticos, drenaje quirúrgico con exploración bajo anestesia) y/o terapia inmunosupresora (Grado A).** La infusión inicial de infliximab a dosis de 5 mg/kg debe seguirse de infliximab 5 mg/kg en las semanas 2 y 6. Si el paciente no responde al régimen de inducción deberá suspenderse infliximab. Sin embargo, los pacientes con respuesta positiva en la fístula deben recibir terapia de mantenimiento cada ocho semanas con 5 mg/kg. En caso de perderse el efecto de infliximab, en el contexto de una exacerbación clínica durante tratamiento regular cada ocho semanas, se pueden reducir los intervalos de tiempo entre las aplicaciones (con la dosis de 5 mg/kg). No se recomienda reducir los intervalos a menos de cuatro semanas. Si un paciente con EC no recibe beneficio con un cambio en la frecuencia de dosificación del medicamento (frecuencia máxima cada cuatro semanas), puede considerarse elevar la dosis en 5 mg/kg (a 10 mg/kg). No existe información de estudios controlados más allá de un año, pero estudios con imagen por resonancia magnética han evidenciado persistencia del trayecto fistuloso, y los pacientes pueden tener riesgo de recurrencia si se suspende el tratamiento con infliximab.

Antes de administrar infliximab, es de utilidad delimitar la anatomía de la fístula (examen clínico, examen bajo anestesia, endosonografía, imagen por resonancia magnética) para excluir la presencia de un absceso.<sup>295</sup> Los abscesos deben drenarse adecuadamente antes del tratamiento con infliximab. Los drenajes de Seton deben permanecer en su sitio por lo menos hasta terminada la segunda infusión de infliximab.<sup>296</sup>

**Manifestaciones extraintestinales.** Las manifestaciones extraintestinales no están incluidas en las indicaciones aprobadas para el uso de infliximab; sin embargo, existen numerosos reportes de casos y series de casos

que sugieren fuertemente su efectividad. El infliximab es adecuado para el tratamiento de manifestaciones extraintestinales de EC resistentes a tratamiento (Grado C). Entre las que se han reportado se encuentran: pioderma gangrenoso,<sup>297</sup> eritema nodoso,<sup>298</sup> EC metastásica,<sup>299</sup> uveítis,<sup>300</sup> epiescleritis,<sup>301</sup> artropatía axial,<sup>302</sup> artropatía periférica,<sup>303</sup> estomatitis aftosa,<sup>304</sup> y EC pulmonar.<sup>305</sup>

**Contraindicaciones.** El infliximab está contraindicado en pacientes con tuberculosis activa y otra infección grave, como sepsis, abscesos no drenados, e infecciones oportunistas, tales como herpes zoster, citomegalovirus o *P. carinii*. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva moderada a grave (Clases III o IV de New York Heart Association), no debe administrarse infliximab dado que se ha reportado mortalidad aumentada en esta población, cuando se ha comparado con controles.<sup>306</sup> Los individuos con hipersensibilidad reconocida a infliximab o a otras proteínas de murinos deben evitar ser expuestos a este fármaco. En general, no se recomienda la administración de infliximab en pacientes con afecciones desmielinizantes,<sup>230-232,307-309</sup> neuritis óptica,<sup>310,311</sup> tumores malignos o linfomas,<sup>312</sup> sean conocidos o sospechados.

## CONCLUSIONES

Aunque existe literatura basada en la evidencia para sustentar el uso de corticosteroides, inmunomoduladores e infliximab en el tratamiento de pacientes con EII, se presentan muchos aspectos de la terapia con estos agentes para los cuales la información es inadecuada o faltante. Estudios prospectivos adicionales son requeridos para resolver estas áreas de controversia. El gastroenterólogo que utiliza estos agentes debe entender claramente los beneficios comprobados y riesgos de estos fármacos, para poder proveer cuidados óptimos a los pacientes con EII.<sup>313-315</sup>

## Referencias

- Crohn B, Ginzburg L, Oppenheimer GR. Regional ileitis. A pathologic and clinical entity. *JAMA* 1932; 99: 1323-29.
- Wilks S, Moxon W. Lectures on pathological anatomy. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lindsay and Blakiston; 1875.
- Amsterdam A, Tajima K, Sasson R. Cell-specific regulation of apoptosis by glucocorticoids: implication to their antiinflammatory action. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 843-50.
- Clark AR, Lasa M. Crosstalk between glucocorticoids and mitogen activated protein kinase signaling pathways. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 404-11.
- Kagoshima M, Ito K, Cosio B, Adcock IM. Glucocorticoid suppression of nuclear factor-kappa B: a role for histone modifications. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 60-5.
- De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. *Endocr Rev* 2003; 24: 488-522.
- Hayashi R, Wada H, Ito K, Adcock IM. Effects of glucocorticoids on gene transcription. *Eur J Pharmacol* 2004; 500: 51-62.
- Goulding NJ. The molecular complexity of glucocorticoid actions in inflammation-a four-ring circus. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 629-36.
- Buttgereit F, Saag KG, Cutolo M, da Silva JA, Bijlsma JW. The molecular basis for the effectiveness, toxicity, and resistance to glucocorticoids: focus on the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 14-21.
- Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin AS Jr. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 1995; 270: 283-86.
- Tao Y, Williams-Skipp C, Scheinman RI. Mapping of glucocorticoid receptor DNA binding domain surfaces contributing to transrepression of NF-kappa B and induction of apoptosis. *J Biol Chem* 2001; 276: 2329-32.
- Lofberg R, Danielsson A, Suhr O, Nilsson A, Schioler R, Nyberg A, Hultcrantz R, Kollberg B, Gillberg R, Willen R, Persson T, Salde L. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1713-18.
- Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, Lavy A, Abramovitch D, Sternberg A, Leichtmann G, Reshef R, Odes S, Moshkovitz M, Bruck R, Eliakim R, Maoz E, Mittmann U. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1998; 115: 835-40.
- Dahlberg E, Thalen A, Brattsand R, Gustafsson JA, Johansson U, Roempeke K, Saartok T. Correlation between chemical structure, receptor binding, and biological activity of some novel, highly active, 16 alpha, 17 alpha-acetal-substituted glucocorticoids. *Mol Pharmacol* 1984; 25: 70-8.
- Spencer CM, McTavish D. Budesonide. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammatory bowel disease. *Drugs* 1995; 50: 854-72.
- Miller-Larsson A, Gustafson B, Persson CG, Brattsand R. Gut mucosal uptake and retention characteristics contribute to the high intestinal selectivity of budesonide compared with prednisolone in the rat. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 2019-25.
- Edsbacker S, Bengtsson B, Larsson P, Larsson P, Lundin P, Nilsson A, Ulmius J, Wollmer P. A Pharmacoscintigraphic evaluation of oral budesonide given as controlled release (Entocort) capsules. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 525-36.
- Lundin PD, Edsbacker S, Bergstrand M, Ejderhamn J, Linander H, Hogberg L, Persson T, Escher JC, Lindquist B. Pharmacokinetics of budesonide controlled ileal release capsules in children and adults with active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 85-92.
- Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, Nilsson LG, Persson T. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 836-41.
- Thomsen OO, Cortot A, Jewel D, Wright JP, Winter T, Veloso FT, Vatn M, Persson T, Pettersson E. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 370-4.
- Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, Danielsson A, Goebell H, Thomsen OO, Lorenz-Meyer H, Hodgson H, Persson T, Seidegard C. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 842-5.
- Gross V, Andus T, Caesar I, Bischoff SC, Lochs H, Tromm A, Schulz HJ, Bar U, Weber A, Gierend M, Ewe K, Scholmerich J. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/Austrian Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 905-9.

23. Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut* 1997; 41: 209-14.
24. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, Tremaine W, Hofer T, Feagan BG. The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1509-17.
25. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut* 1997; 40: 775-81.
26. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1263-76.
27. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 549-53.
28. Somerville KW, Langman MJ, Kane SP, MacGilchrist AJ, Watkinson G, Salmon P. Effect of treatment on symptoms and quality of life in patients with ulcerative colitis: Comparative trial of hydrocortisone acetate foam and prednisolone 21-phosphate enemas. (*Clin Res Ed*) *Br Med J* 1985; 291: 866.
29. Braverman DL, Lachmann EA, Nagler W. Avascular necrosis of bilateral knees secondary to corticosteroid enemas. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 449-52.
30. Danielsson A, Hellers G, Lyrenas E, Lofberg R, Nilsson A, Olsson O, Olsson SA, Persson T, Salde L, Naesdal J. A controlled randomized trial of budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 987-92.
31. The Danish Budesonide Study Group. Budesonide enema in distal ulcerative colitis. A randomized dose-response trial with prednisolone enema as positive control. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1225-30.
32. Lofberg R, Ostergaard Thomsen O, Langholz E, Langholz E, Schioler R, Danielsson A, Suhr O, Graffner H, Pahlman L, Matzen P, Moller-Petersen JF. Budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 623-29.
33. Lemann M, Galian A, Rutgeerts P, Van Heuverzwijn R, Cortot A, Vitteau JM, Elewaut A, Belaiche J, Froguel E, Modigliani R. Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 557-62.
34. Bianchi Porro G, Prantero C, Campieri M. Comparative trial of methylprednisolone and budesonide enemas in inactive distal ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 125-30.
35. Bar-Meir S, Fidler HH, Faszczek M, Bianchi Porro G, Sturniolo GC, Mickisch O, Muller R, Greinwald R, Chowder Y, Grobota V; International Budesonide Study Group. Budesonide foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 929-36.
36. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Bechtel JM, Best WR, Kern F Jr, Singleton JW. National Cooperative Crohn's Disease Study: Results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-69.
37. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): Results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-66.
38. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, Rene E. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990; 98: 811-18.
39. Shaffer JA, Williams SE, Turnberg LA, Houston JB, Rowland M. Absorption of prednisolone in patients with Crohn's disease. *Gut* 1983; 24:182-6.
40. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-60.
41. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 360-2.
42. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1954; 4884: 375-8.
43. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 4947: 1041-8.
44. Truelove SC, Watkinson G, Draper G. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br Med J* 1962; 5321: 1708-11.
45. Van Hees PA, Van Lier HJ, Van Elteren PH, Driessen M, Van Hogezaand RA, Ten Velde GP, Bakker JH, Van Tongeren JH. Effect of sulphasalazine in patients with active Crohn's disease: A controlled double-blind study. *Gut* 1981; 22: 404-9.
46. Truelove SC, Willoughby CP, Lee EG, Kettlewell MG. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1978; 2: 1086-8.
47. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974; 1: 1067-70.
48. Meyers S, Sachar DB, Goldberg JD, Janowitz HD. Corticotropin versus hydrocortisone in the intravenous treatment of ulcerative colitis. A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Gastroenterology* 1983; 85: 351-7.
49. Powell-Tuck J, Buckell NA, Lennard-Jones JE. A controlled comparison of corticotropin and hydrocortisone in the treatment of severe proctocolitis. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 971-5.
50. Kaplan HP, Portnoy B, Binder HJ, Amatruda T, Spiro H. A controlled evaluation of intravenous adrenocorticotrophic hormone and hydrocortisone in the treatment of acute colitis. *Gastroenterology* 1975; 69: 91-5.
51. Jarnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985; 89: 1005-13.
52. Shepherd HA, Barr GD, Jewell DP. Use of an intravenous steroid regimen in the treatment of acute Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 154-9.
53. Chun A, Chadi RM, Korelitz BI, Colonna T, Felder JB, Jackson MH, Morgenstern EH, Rubin SD, Sacknoff AG, Gleim GM. Intravenous corticotrophin vs. hydrocortisone in the treatment of hospitalized patients with Crohn's disease: A randomized double-blind study and follow-up. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4: 177-81.
54. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *Br Med J* 1959; 34: 387-94.
55. Lennard-Jones JE, Mickiewicz JJ, Connell AM, Baron JH, Jones FA. Prednisone as maintenance treatment for ulcerative colitis in remission. *Lancet* 1965; 191: 188-9.
56. Powell-Tuck J, Bown RL, Chambers TJ, Lennard-Jones JE. A controlled trial of alternate day prednisolone as a maintenance treatment for ulcerative colitis in remission. *Digestion* 1981; 22: 263-70.
57. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, Nilsson LG, Persson T. Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease: A placebo controlled, dose ranging study. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology* 1996; 110: 45-51.
58. Lofberg R, Rutgeerts P, Malchow H, Lamers C, Danielsson A, Olaison G, Jewell D, Ostergaard Thomsen O, Lorenz-Meyer H, Goebell H, Hodgson H, Persson T, Seidegard C. Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo controlled one year study. *Gut* 1996; 39: 82-6.
59. Ferguson A, Campieri M, Doe W, Persson T, Nygard G. Oral budesonide as maintenance therapy in Crohn's disease-results of a 12 month study. Global Budesonide Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 175-83.
60. Gross V, Andus T, Ecker KW, Raedler A, Loeschke K, Plauth M, Rase-nack J, Weber A, Gierend M, Ewe K, Scholmerich J. Low dose oral pH modified release budesonide for maintenance of steroid induced re-

- mission in Crohn's disease. The Budesonide Study Group. *Gut* 1998; 42: 493-6.
61. Hanauer S, Sandborn WJ, Persson A, Persson T. Budesonide as maintenance treatment in Crohn's disease: A placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 363-71.
  62. Sandborn WJ, Lofberg R, Feagan BG, Hanauer SB, Campieri M, Greenberg GR. Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a predetermined pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1780-7.
  63. Ewe K, Bottger T, Buhr HJ, Ecker KW, Otto HF. Low dose budesonide treatment for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a multicentre randomized placebo controlled trial. German Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 277-82.
  64. Hellers G, Cortot A, Jewell D, Leijonmarck CE, Lofberg R, Malchow H, Nilsson LG, Pallone F, Pena S, Persson T, Prantera C, Rutgeerts P. Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. The IOIBD Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1999; 116: 294-300.
  65. Mantzaris G, Petraki K, Chadioiordanides H, et al. Maintenance therapy with azathioprine is superior to budesonide in healing endoscopic lesions and improving histology in clinically quiescent Crohn's disease (abstr). *Gastroenterology* 2002; 122: A-81.
  66. Baron JH, Connell AM, Kanaghini TG, Lennard-Jones JE, Jones AF. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 1962; 5302: 441-3.
  67. Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 833-37.
  68. Berghouse LM, Elliott PR, Lennard-Jones JE, English J, Marks V. Plasma prednisolone levels during intravenous therapy in acute colitis. *Gut* 1982; 23: 980-83.
  69. Landi B, Anh TN, Cortot A, Soule JC, Rene E, Gendre JP, Bories P, See A, Metman EH, Florent C. Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: A prospective, randomized clinical trial. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1992; 102: 1647-53.
  70. Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Dapoigny M, Costil V, Veyrac M, Duclos B, Soule JC, Gendre JP, Galmiche JP, Danne O, Cadiot G, Lamouliatte H, Belaiche J, Mary JY. Mesalamine in Crohn's disease with steroid induced remission: effect on steroid withdrawal and remission maintenance. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1996; 110: 688-93.
  71. Brignola C, De Simone G, Iannone P, Belloli C, Evangelisti A, Campieri M, Belluzzi A, Gionchetti P, Tampieri M, Bertinelli E. Influence of steroid treatment's duration in patients with active Crohn's disease. *Agents Actions* 1992; Spec: C90-C92.
  72. Cortot A, Colombel JF, Rutgeerts P, Lauritsen K, Malchow H, Hamling J, Winter T, Van Gossum A, Persson T, Pettersson E. Switch from systemic steroids to budesonide in steroid dependent patients with inactive Crohn's disease. *Gut* 2001; 48: 186-90.
  73. Singleton JW, Law DH, Kelley ML Jr, Mekhjian HS, Sturdevant RA. National Cooperative Crohn's Disease Study: Adverse reactions to study drugs. *Gastroenterology* 1979; 77: 870-82.
  74. Abera FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003; 125: 320-7.
  75. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003; 124: 795-841.
  76. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 639-46.
  77. Clements D, Compston JE, Evans WD, Rhodes J. Hormone replacement therapy prevents bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1993; 34: 1543-46.
  78. Yang YX, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 803-23.
  79. Liu YF, Chen WM, Lin YF, Yang RC, Lin MW, Li LH, Chang YH, Jou YS, Lin PY, Su JS, Huang SF, Hsiao KJ, Fann CS, Hwang HW, Chen YT, Tsai SF. Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med* 2005; 352: 2294-301.
  80. Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, Israeli E, Felsenberg D, Ljunghall S, Persson T, Hapten-White L, Graffner H, Bianchi Porro G, Vatn M, Stokkrugger RW. Matrix Study Group. Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 113-21.
  81. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 727-34.
  82. Lichtenstein GR. Use of laboratory testing to guide 6-mercaptopurine/azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2004; 127: 1558-64.
  83. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 329-39.
  84. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnett D, Theoret Y, Seidman EG. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 118: 705-13.
  85. Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Utilization of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimise azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 48: 642-6.
  86. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Pike MG, Mays DC, Tremaine WJ, Lipsky JJ, Sandborn WJ. Measurement of thiopurine methyltransferase activity and azathioprine metabolites in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 49: 665-70.
  87. Gupta P, Gokhale R, Kirschner BS. 6-mercaptopurine metabolite levels in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 450-4.
  88. Abera FN, Lichtenstein GR. Review article: monitoring of immunomodulators in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 307-19.
  89. Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, Vasilias EA. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 904-15.
  90. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyl transferase activity. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 65-2.
  91. 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.
  92. Package insert for azathioprine/6-mercaptopurine. Imuran®, Prometheus Laboratories, Inc., San Diego, California, 2005.
  93. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; 343: 1249-52.
  94. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short and long term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 111: 641-9.
  95. 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.
  96. Haber CJ, Meltzer SJ, Present DH, Korelitz BI. Nature and course of pancreatitis caused by 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1986; 91: 982-6.
  97. Korelitz BI, Zlatanic J, Goel F, Fuller S. Allergic reactions to 6-mercaptopurine during treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 341-4.
  98. Cheng B, Lichtenstein G. Are individuals with Crohn's disease who are intolerant to 6-mercaptopurine able to tolerate azathioprine? (abstr). *Gastroenterology* 2000; 118: A1336.

99. Boulton-Jones JR, Pritchard K, Mahmoud AA. The use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease after failure of azathioprine therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1561-5.
100. George J, Present DH, Pou R, Bodian C, Rubin PH. The longterm outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1711-14.
101. Korelitz BI, Fuller SR, Warman JJ, Goldberg MD. Shingles during the course of treatment with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 424-6.
102. Pfau P, Kochman ML, Furth EE, Lichtenstein GR. Cytomegalovirus colitis complicating ulcerative colitis in the steroid-naïve patient. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 895-99.
103. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-42.
104. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Szumlanski CL, Mays DC, Loftus EV, Tremaine WJ, Lipsky JJ, Weinshilboum RM, Sandborn WJ. Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6-mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazide. *Gut* 2001; 49: 656-64.
105. Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Sulphasalazine inhibition of thiopurine methyltransferase: Possible mechanism for interaction with 6-mercaptopurine and azathioprine. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 456-9.
106. Lewis LD, Benin A, Szumlanski CL, Otterness DM, Lennard L, Weinshilboum RM, Nierenberg DW. Olsalazine and 6-mercaptopurine related bone marrow suppression: A possible drug-drug interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 464-75.
107. Gardiner S, Begg E, Barclay M, Kirkpatrick C. Genetic polymorphism and outcomes with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2000; 19: 293-312.
108. Peppercorn MA. 6-mercaptopurine for the management of ulcerative colitis: a concept whose time has come. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1689-90.
109. 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.
110. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121-5.
111. Winter J, Walker A, Shapiro D, Gaffney D, Spooner RJ, Mills PR. Cost-effectiveness of thiopurine methyltransferase genotype screening in patients about to commence azathioprine therapy for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 593-9.
112. Black AJ, McLeod HL, Capell HA, Powrie RH, Matowe LK, Pritchard SC, Collie-Duguid ES, Reid DM. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med* 1998; 129: 716-18.
113. Seddik M, Texier F, Ferrari N, et al. Thiopurine S-methyltransferase genotyping does not predict azathioprine-induced myelosuppression in Crohn's disease (abstr). *Gastroenterology* 2003; 124: A311.
114. Curvers W, Derijks L, Stokkers P, et al. No predictive value of TPMT genotyping for leukopenia or hepatotoxicity during azathioprine therapy for inflammatory bowel disease (abstr). *Gastroenterology* 2003; 124: A377.
115. Sebbag L, Boucher P, Davelu P, Boissonnat P, Champsaur G, Ninet J, Dureau G, Obadia JF, Vallon JJ, Delaye J. Thiopurine S-methyltransferase gene polymorphism is predictive of azathioprine-induced myelosuppression in heart transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69: 1524-7.
116. Kaskas BA, Louis E, Hindorf U, Schaeffeler E, Deflandre J, Graepel F, Schmiegelow K, Gregor M, Zanger UM, Eichelbaum M, Schwab M. Safe treatment of thiopurine S-methyltransferase deficient Crohn's disease patients with azathioprine. *Gut* 2003; 52: 140-2.
117. Su C, Lichtenstein GR. Treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 209-34, viii.
118. Brooke BN, Hoffmann DC, Swarbrick ET. Azathioprine for Crohn's disease. *Lancet* 1969; 2: 612-14.
119. Rhodes J, Bainton D, Beck P, Campbell H. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971; 2: 1273-6.
120. Willoughby JM, Beckett J, Kumar PJ, Dawson AM. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971; 2: 944-7.
121. Klein M, Binder HJ, Mitchell M, Aaronson R, Spiro H. Treatment of Crohn's disease with azathioprine: A controlled evaluation. *Gastroenterology* 1974; 66: 916-22.
122. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A longterm, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980; 302: 981-7.
123. Ewe K, Press AG, Singe CC, Stufler M, Ueberschaer B, Hommel G, Meyer zum Buschenfelde KH. Azathioprine combined with prednisolone or monotherapy with prednisolone in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 105: 367-72.
124. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995; 37: 674-8.
125. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, Shirin C, Reisfeld I, Broide E, Lavy A, Fich A, Eliakim R, Patz J, Villa Y, Arber N, Gilat T. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: A double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2203-9.
126. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET, Scott BB, Lennard-Jones JE. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992; 305: 20-2.
127. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1974; 4: 627-30.
128. Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, Binder HJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1975; 69: 96-9.
129. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284: 1291-2.
130. Caprilli R, Carratu R, Babbini M. Double-blind comparison of the effectiveness of azathioprine and sulfasalazine in idiopathic proctocolitis. Preliminary report. *Am J Dig Dis* 1975; 20: 115-20.
131. Ardizzone S, Samolenco F, Bollani S, Imbesi V, Colombo E, Bianchi PG. Azathioprine is more effective than oral 5-ASA in the treatment of steroid dependent ulcerative colitis (abstr). *Gastroenterology* 2001; 120: A127.
132. Mantzaris GJ, Sfakianakis M, Archavlis E, Petraki K, Christidou A, Karagiannidis A, Triadaphyllou G. A prospective randomized observer-blind 2-year trial of azathioprine monotherapy versus azathioprine and olsalazine for the maintenance of remission of steroid dependent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1122-8.
133. Sood A, Midha V, Sood N, Kaushal V. Role of azathioprine in severe ulcerative colitis: one-year, placebo controlled, randomized trial. *Indian J Gastroenterol* 2000; 19: 14-16.
134. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: A five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1587-92.
135. Fernández-Banares F, Bertran X, Esteve-Comas M, Cabre E, Menacho M, Humbert P, Planas R, Gassull MA. Azathioprine is useful in maintaining long term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2498-9.
136. Domenech E, García-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Cabre E, Fluvia L, Boix J, Gassull MA. 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.
137. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children

- with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895-902.
138. Rosenberg JL, Levin B, Wall AJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Am J Dig Dis* 1975; 20: 721-6.
  139. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, Brown RL, Lennard-Jones JE. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as main-tenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978; 2: 955-7.
  140. Achkar JP, Hanauer SB. Medical therapy to reduce postoperative Crohn's disease recurrence. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1139-46.
  141. Olaison G, Smedh K, Sjö Dahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: Endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut* 1992; 33: 331-5.
  142. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-63.
  143. Lautenbach E, Berlin JA, Lichtenstein GR. Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 259-67.
  144. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, Kerremans R. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995; 108: 1617-21.
  145. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Noman M, Aerden I, De Hertogh G, Geboes K, Hiele M, D'Hoore A, Penninckx F. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Gastroenterology* 2005; 128: 856-61.
  146. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, Present DH. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: A 2-year trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 723-9.
  147. Sandborn WJ, Feagan BG. The efficacy of azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in patients with Crohn's disease remains uncertain. *Gastroenterology* 2004; 127: 990-3.
  148. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, Russo A, Radice E, Colombo E, Imbesi V, Molteni M, Danelli PG, Taschieri AM, Bianchi Porro G. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 730-40.
  149. Hanauer S, Cohen R, Thisted R, Rutgeerts P, Present D, Korelitz B. Reply to: 6-mercaptopurine and mesalamine for prevention of relapse after conservative therapy for Crohn's disease (letter). *Gastroenterology* 2005; 128: 249-51.
  150. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine JE, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Gillies R, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JWD. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-7.
  151. Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, Ron Y, Reisfeld I, Broide E, Lavy A, Fich A, Eliakim R, Patz J, Bardan E, Villa Y, Gilat T. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: A double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996; 110: 1416-21.
  152. Arora S, Katkov W, Cooley J, Kemp JA, Johnston DE, Schapiro RH, Podolsky D. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1724-9.
  153. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Koval J, Wong CJ, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JW. 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: 1627-32.
  154. Chong RY, Hanauer SB, Cohen RD. Efficacy of parenteral methotrexate in refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 35-44.
  155. Fraser G, Ben-Bassat O, Segal N, Fishman-Mor M, Niv Y. Parenteral methotrexate is not effective treatment for refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124 (Suppl. 1): A525.
  156. Cummings JR, Herrlinger KR, Travis SP, Gorard DA, McIntyre AS, Jewell DP. Oral methotrexate in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 385-9.
  157. Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: A case series. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1003-8.
  158. Van deputte L, D'Haens G, Baert F, Rutgeerts P. Methotrexate in refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 11-15.
  159. Campbell MS, Reddy KR. Review article: the evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 249-59.
  160. Kozarek R, Brefeldt J, Rosoff L, Patterson D, Fenster L. Does methotrexate (MTX) cause liver toxicity when used for refractory inflammatory bowel disease (IBD)? (abstr). *Gastroenterology* 1991; 100: A221.
  161. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of longterm methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3150-56.
  162. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ, Dent PB, Weinblatt ME. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 316-28.
  163. Kremer JM, Galivan J, Streckfuss A, Kamen B. Methotrexate metabolism analysis in blood and liver of rheumatoid arthritis patients. Association with hepatic folate deficiency and formation of polyglutamates. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 832-5.
  164. Schilsky RL, Lewis BJ, Sherins RJ, Young RC. Gonadal dysfunction in patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Intern Med* 1980; 93: 109-14.
  165. Rustin GJ, Booth M, Dent J, Salt S, Rustin F, Bagshawe KD. Pregnancy after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumours. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 103-6.
  166. Weissbach L, Lange CE, Rodermund OE, Zwicker H, Gropp A, Pothmann W. [Fertility disturbances following treatment of patients with testicular tumors (author's transl)]. *Urologe A* 1974; 13: 80-5.
  167. Hinkes E, Plotkin D. Reversible drug-induced sterility in a patient with acute leukemia. *JAMA* 1973; 223: 1490-1.
  168. Sussman A, Leonard JM. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Arch Dermatol* 1980; 116: 215-17.
  169. Milunsky A, Graef JW, Gaynor MF Jr. Methotrexate induced congenital malformations. *J Pediatr* 1968; 72: 790-5.
  170. Powell HR, Ekert H. Methotrexate induced congenital malformations. *Med J Aust* 1971; 2: 1076-7.
  171. Pizzuto J, Aviles A, Noriega L, Niz J, Morales M, Romero F. Treatment of acute leukemia during pregnancy: Presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 679-83.
  172. Okun DB, Groncy PK, Sieger L, Tanaka KR. Acute leukemia in pregnancy: transient neonatal myelosuppression after combination chemotherapy in the mother. *Med Pediatr Oncol* 1979; 7: 315-19.
  173. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Drugs in pregnancy and lactation. 5th ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1998.
  174. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994; 93: 137-50.
  175. Kitchin JE, Pomeranz MK, Pak G, Washenik K, Shupack JL. Rediscovering mycophenolic acid: a review of its mechanism, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 445-9.
  176. Fickert P, Hinterleitner TA, Wenzl HH, Aichbichler BW, Petritsch W. Mycophenolate mofetil in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2529-32.
  177. Neurath MF, Wanitschke R, Peters M, Krummenauer F, Meyer zum Buschenfelde KH, Schlaak JF. Randomised trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for treatment of chronic active Crohn's disease. *Gut* 1999; 44: 625-8.
  178. Orth T, Peters M, Schlaak JF, Krummenauer F, Wanitschke R, Mayet WJ, Galle PR, Neurath MF. Mycophenolate mofetil versus azathioprine

- in patients with chronic active ulcerative colitis: A 12 month pilot study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1201-7.
179. Hassard PV, Vasilias EA, Kam LY, Targan SR, Abreu MT. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients failing 6-mercaptopurine or azathioprine therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 16-20.
  180. Fellermann K, Steffen M, Stein J, Raedler A, Hamling J, Ludwig D, Loeschke K, Stange EF. Mycophenolate mofetil: lack of efficacy in chronic active inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 171-6.
  181. Miehsler W, Reinisch W, Moser G, Gangl A, Vogelsang H. Is mycophenolate mofetil an effective alternative in azathioprine intolerant patients with chronic active Crohn's disease? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 782-7.
  182. Haflraoui S, Dewit O, Marteau P, Cosnes J, Colombel JF, Modigliani R, Cortot A, Lemann M. [Mycophenolate mofetil in refractory Crohn's disease after failure of treatments by azathioprine or methotrexate.] *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: 17-22.
  183. Skelly MM, Logan RF, Jenkins D, Mahida YR, Hawkey CJ. Toxicity of mycophenolate mofetil in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 93-7.
  184. Papadimitriou JC, Cangro CB, Lustberg A, Khaled A, Nogueira J, Wiland A, Ramos E, Klassen DK, Drachenberg CB. Histologic features of mycophenolate mofetil-related colitis: A graft-versus-host disease like pattern. *Int J Surg Pathol* 2003; 11: 295-302.
  185. Dalle IJ, Maes BD, Geboes KP, Lemahieu W, Geboes K. Crohn's-like changes in the colon due to mycophenolate? *Colorectal Dis* 2005; 7: 27-34.
  186. Borel JF, Feuer C, Gubler HU, Stahelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1976; 6: 468-75.
  187. Liu J, Farmer JD Jr, Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 1991; 66: 807-15.
  188. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol Today* 1992; 13: 136-42.
  189. Gupta S, Keshavarzian A, Hodgson HJ. Cyclosporin in ulcerative colitis. *Lancet* 1984; 2: 1277-78.
  190. Hyams JS, Treem WR. Cyclosporine treatment of fulminant colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 383-7.
  191. Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: Cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis. *Lancet* 1990; 336: 16-19.
  192. Porro GB, Petrillo M, Ardizzone S. Cyclosporin treatment for severe active ulcerative colitis. *Lancet* 1990; 336: 439.
  193. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-5.
  194. Santos J, Baudet S, Casellas F, Guarner L, Vilaseca J, Malagelada JR. Efficacy of intravenous cyclosporine for steroid refractory attacks of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 285-9.
  195. Treem WR, Cohen J, Davis PM, Justinich CJ, Hyams JS. Cyclosporine for the treatment of fulminant ulcerative colitis in children. Immediate response, longterm results, and impact on surgery. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 474-9.
  196. Kornbluth A, Lichtiger S, Present D, Hanauer S. Longterm results of oral cyclosporine in patients with severe ulcerative colitis: A double-blind, randomized, multicenter trial (abstr). *Gastroenterology* 1994; 106: A714.
  197. Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Lemann M, Belaiche J, Colombel JF, Cosnes J, Gendre JP. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and longterm responses. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2471-6.
  198. Van Gossum A, Schmit A, Adler M, Chioccioli C, Fiasse R, Louwagie P, D'Haens G, Rutgeerts P, De Vos M, Reynaert H, Devis G, Belaiche J, Van Outryve M. Short and longterm efficacy of cyclosporin administration in patients with acute severe ulcerative colitis. Belgian IBD Group. *Acta Gastroenterol Belg* 1997; 60: 197-200.
  199. Kornbluth A, Present DH, Lichtiger S, Hanauer S. Cyclosporin for severe ulcerative colitis: A user's guide. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1424-8.
  200. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1371-85.
  201. Smith MB, Hanauer SB. Pneumocystis carinii pneumonia during cyclosporine therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1992; 327: 497-8.
  202. Sandborn W. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1995; 1: 48-63.
  203. Schutz E, Svinarov D, Shipkova M, Niedmann PD, Armstrong VW, Wieland E, Oellerich M. Cyclosporin whole blood immunoassays (AxSYM, CE-DIA, and Emit): a critical overview of performance characteristics and comparison with HPLC. *Clin Chem* 1998; 44: 2158-64.
  204. Vermeire S, Rutgeerts P. Cyclosporine monotherapy is effective in the treatment of severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1996; 2: 253-4.
  205. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, Peeters M, Vermeire S, Penninckx F, Nevens F, Hiele M, Rutgeerts P. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1323-9.
  206. Cohen RD. Intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis: ready to stand alone? *Gastroenterology* 2001; 120: 1541-3.
  207. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoore A, Penninckx F, Rutgeerts P. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1025-31.
  208. Allam BF, Tillman JE, Thomson TJ, Crossling FT, Gilbert LM. Effective intravenous cyclosporin therapy in a patient with severe Crohn's disease on parenteral nutrition. *Gut* 1987; 28: 1166-9.
  209. Lobo AJ, Juby LD, Rothwell J, Poole TW, Axon AT. Longterm treatment of Crohn's disease with cyclosporine: The effect of a very low dose on maintenance of remission. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 42-5.
  210. Lichtiger S. Cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease: open label experience. *Mt Sinai J Med* 1990; 57: 315-19.
  211. Mahdi G, Israel DM, Hassall E. Cyclosporine and 6-mercaptopurine for active, refractory Crohn's colitis in children. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1355-9.
  212. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 442-8.
  213. Present DH, Lichtiger S. Efficacy of cyclosporine in treatment of fistula of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 374-80.
  214. Hinterleitner TA, Petritsch W, Aichbichler B, Fickert P, Ranner G, Krejs GJ. Combination of cyclosporine, azathioprine and prednisolone for perianal fistulas in Crohn's disease. *Z Gastroenterol* 1997; 35: 603-8.
  215. Judge TA, Lichtenstein GR. Treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 421-54, xi-xii.
  216. Drewe J, Meier R, Vonderscher J, Kiss D, Posanski U, Kissel T, Gyr K. Enhancement of the oral absorption of cyclosporin in man. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 60-4.
  217. Mueller EA, Kovarik JM, van Bree JB, Tetzloff W, Grevel J, Kutz K. Improved dose linearity of cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation. *Pharm Res* 1994; 11: 301-4.
  218. Kovarik JM, Mueller EA, Johnston A, Hitzengerger G, Kutz K. Bioequivalence of soft gelatin capsules and oral solution of a new cyclosporine formulation. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 61317.
  219. Frei UA, Neumayer HH, Buchholz B, Niese D, Mueller EA. Randomized, double-blind, one year study of the safety and tolerability of cyclosporine microemulsion compared with conventional cyclosporine in renal transplant patients. International Sandimmun Neoral Study Group. *Transplantation* 1998; 65: 1455-60.
  220. Actis GC, Aimo G, Priolo G, Moscato D, Rizzetto M, Pagni R. Efficacy and efficiency of oral microemulsion cyclosporin versus intravenous and soft gelatin capsule cyclosporin in the treatment of severe steroid



- refractory ulcerative colitis: An open label retrospective trial. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4: 276-9.
221. Actis GC, Volpes R, Rizzetto M. Oral microemulsion cyclosporin to reduce steroids rapidly in chronic active ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 905-8.
  222. Navazo L, Salata H, Morales S, Dorta MC, Perez F, de las Casas D, Aviles J. Oral microemulsion cyclosporine in the treatment of steroid-refractory attacks of ulcerative and indeterminate colitis. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 610-14.
  223. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, Lauritsen K, de Muck-adell OS, Williams N, MacDonald AS, Tanton R, Molina F, Campanini MC. A placebo controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 845-50.
  224. Brynskov J, Freund L, Norby Rasmussen S, Rasmussen S, Lauritsen K, Schaffalitzky de Muckadell O, Williams CN, Mac-Donald AS, Tanton R, Molina F, Campanini MC, et al. Final report on a placebo controlled, double-blind, randomized, multicentre trial of cyclosporin treatment in active chronic Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 689-95.
  225. Jewell DP, Lennard-Jones JE. Oral cyclosporine for chronic active Crohn's disease: A multicentre controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 499-505.
  226. Feagan BG, McDonald JW, Rochon J, Laupacis A, Fedorak RN, Kinnear D, Saibil F, Groll A, Archambault A, Gillies R, Valberg B, Irvine EJ. Lowdose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. *N Engl J Med* 1994; 330: 1846-51.
  227. Stange EF, Modigliani R, Pena AS, Wood AJ, Feutren G, Smith PR. European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: A 12 month study. The European Study Group. *Gastroenterology* 1995; 109: 774-82.
  228. Feagan BG, McDonald JW. Cyclosporin in Crohn's disease. *Lancet* 1997; 349: 1328.
  229. McDonald JW, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF, Macdonald JK. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD000297.
  230. Brynskov J, Freund L, Thomsen OO, Andersen CB, Rasmussen SN, Binder V. Treatment of refractory ulcerative colitis with cyclosporin enemas. *Lancet* 1989; 1: 721-2.
  231. Ranzi T, Campanini MC, Velio P, Quarto di Palo F, Bianchi P. Treatment of chronic proctosigmoiditis with cyclosporin enemas. *Lancet* 1989; 2: 97.
  232. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Schroeder KW, Steiner BL, Batts KP, Lawson GM. Cyclosporine enemas for treatment resistant, mildly to moderately active, left-sided ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 640-5.
  233. Winter TA, Dalton HR, Merrett MN, Campbell A, Jewell DP. Cyclosporin A retention enemas in refractory distal ulcerative colitis and "pouchitis." *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 701-4.
  234. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Schroeder KW, Batts KP, Lawson GM, Steiner BL, Harrison JM, Zinsmeister AR. A placebo controlled trial of cyclosporine enemas for mildly to moderately active left sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1429-35.
  235. Flanagan WM, Corthesy B, Bram RJ, Crabtree GR. Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. *Nature* 1991; 352: 803-7.
  236. Bousvaros A, Kirschner BS, Werlin SL, Parker-Hartigan L, Daum F, Freeman KB, Balint JP, Day AS, Griffiths AM, Zurakowski D, Ferry GD, Leichtner AM. Oral tacrolimus treatment of severe colitis in children. *J Pediatr* 2000; 137: 794-9.
  237. Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, Witthoef T, Homann N, Bruening A, Ludwig D, Stange EF. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 317-24.
  238. Hogenauer C, Wenzl HH, Hinterleitner TA, Petritsch W. Effect of oral tacrolimus (FK 506) on steroid refractory moderate/severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 415-23.
  239. Lowry PW, Weaver AL, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Combination therapy with oral tacrolimus (FK506) and azathioprine or 6-mercaptopurine for treatment refractory Crohn's disease perianal fistulae. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 239-45.
  240. Ierardi E, Principi M, Rendina M, Francavilla R, Ingrosso M, Pisani A, Amoruso A, Panella C, Francavilla A. Oral tacrolimus (FK 506) in Crohn's disease complicated by fistulae of the perineum. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 200-2.
  241. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB, Feagan BG, Mayer L, Johnson T, Galanko J, Martin C, Sandler RS. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: A randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125: 380-8.
  242. Van Deventer SJ. Tumour necrosis factor and Crohn's disease. *Gut* 1997; 40: 443-8.
  243. Physician's Desk Reference. 59th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co; 2005.
  244. Physician's Desk Reference. 58th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co; 2004.
  245. van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, Woody J. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995; 109: 129-35.
  246. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
  247. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasilias E, Hanauer SB, Present DH, Mayer L, Van Hogeand RA, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Van Deventer SJ. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 761-9.
  248. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
  249. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402-13.
  250. Sartor RB. Episodic retreatment versus scheduled maintenance therapy of Crohn's disease with infliximab: not so far apart. *Gastroenterology* 2004; 126: 598-601.
  251. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-8.
  252. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 542-53.
  253. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 917-24.
  254. Sandborn WJ. Preventing antibodies to infliximab in patients with Crohn's disease: Optimize not immunize. *Gastroenterology* 2003; 124: 1140-5.
  255. Lemann M, Colombel J, Duclos B, Veyrac M, Dupas J, Delchier J, Laharie D, Moreau J, Dadiot G, Sobhani I, Metman E, Boureille A. Infliximab in steroid dependent Crohn's Disease patients treated with azathioprine or 6-MP: A randomized double-blind placebo controlled trial (abstr). *Gut* 2003; 52 (Suppl.): A44.
  256. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate

- in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(Suppl. 2): 13-16.
257. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
  258. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
  259. van Bodegraven AA, Sloots CE, Felt-Bersma RJ, Meuwissen SG. Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease associated fistulas after infliximab treatment, irrespective of clinical response. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 39-45; discussion 46.
  260. Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, Coremans G, Aerden I, Noman M, D'Hoore A, Penninckx F, Marchal G, Cornillie F, Rutgeerts P. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 332-9.
  261. Poritz LS, Rowe WA, Koltun WA. Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 771-5.
  262. Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ. Longterm treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 912-20.
  263. Levy C, Tremaine WJ. Management of internal fistulas in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 106-11.
  264. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, Targan SR, Podolsky DK. Infliximab in the treatment of severe, steroid refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 83-8.
  265. Rutgeerts P, Feagan B, Olson A, Johans J, Travers S, Present D, Sands BE, Sandborn W, Olson A. A randomized placebo-controlled trial of infliximab therapy for active ulcerative colitis: Act I trial (abstr). *Gastroenterology* 2005; 128: A689.
  266. Sandborn W, Rachmilewitz D, Hanauer S, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Olson A, Johans J, Travers S, Colombel J-F. Infliximab induction and maintenance therapy for ulcerative colitis: The Act 2 trial (abstr). *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl. 2): A688.
  267. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, Vilien M, Strom M, Danielsson A, Verbaan H, Hellstrom PM, Magnuson A, Curman B. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.
  268. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kuhbacher T, Ghosh S, Arnott ID, Forbes A. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: A randomised controlled trial. *Gut* 2003; 52: 998-1002.
  269. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
  270. Herfarth H, Obermeier F, Andus T, Rogler G, Nikolaus S, Kuehbach T, Schreiber S. Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2688-90.
  271. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593-610.
  272. Bowie VL, Snella KA, Gopalachar AS, Bharadwaj P. Listeria meningitis associated with infliximab. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 58-61.
  273. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19-31.
  274. Ljung T, Karlen P, Schmidt D, Hellstrom PM, Lapidus A, Janc-zewska I, Sjoqvist U, Lofberg R. Infliximab in inflammatory bowel disease: Clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004; 53: 849-53.
  275. Lichtenstein G, Cohen R, Feagan B, Sandborn WJ, Salzberg BA, Chen DM, Diamond RH. Safety of infliximab in Crohn's disease: Data from the 5000-patients TREAT Registry (abstr). *Gastroenterology* 2004; 126: A54.
  276. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, Vinh DC. Antitumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: Mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-55.
  277. Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA, Pitchon HE, Targan SR, Vasiliauskas EA. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 309-13.
  278. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52(RR-11): 1-80.
  279. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, Plevy S. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1315-24.
  280. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: A user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2962-72.
  281. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Steen K, Esters N, Joossens S, Bossuyt X, Rutgeerts P. Autoimmunity associated with anti tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: A prospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125: 32-9.
  282. Klapman JB, Ene-Stroescu D, Becker MA, Hanauer SB. A lupus like syndrome associated with infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 176-8.
  283. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study. *Cancer* 2001; 91: 854-62.
  284. Greenstein AJ, Gennuso R, Sachar DB, Heimann T, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH Jr. Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1985; 56: 2914-21.
  285. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, Vaughn DJ, Strom BL. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001; 121: 1080-7.
  286. Gyde SN, Prior P, Macartney JC, Thompson H, Waterhouse JA, Allan RN. Malignancy in Crohn's disease. *Gut* 1980; 21: 1024-9.
  287. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Extracolonic malignancies in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1991; 67: 2015-19.
  288. Persson PG, Karlen P, Bernell O, Leijonmarck CE, Brostrom O, Ahlbom A, Hellers G. Crohn's disease and cancer: A population based cohort study. *Gastroenterology* 1994; 107: 1675-9.
  289. FDA Board Document. Update on the TNF-alpha blocking agent; 2003. Available at: FDA Board Document. SAFETY OF TNF BLOCKING AGENTS. Accessed Feb 13, 2006. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1\\_01\\_B-TNF.Briefing.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1_01_B-TNF.Briefing.htm).
  290. Lichtenstein GR, Cohen R, Feagan B, Sandborn WJ, Salzberg BA, Chen D, Pritchard M, Diamond RH. Safety of infliximab and other Crohn's disease therapies-updated TREAT Registry data with over 10,000 patient-years of follow-up (abstr). *Gastroenterology* 2005; 128: A-580.
  291. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* 2002; 122: 1808-14.
  292. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-93: Incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology* 1998; 114: 1161-8.
  293. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Longterm follow up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology* 1985; 88: 1818-25.

294. Ekblom A, Helmick CG, Zack M, Holmberg L, Adami HO. Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: A population based study. *Gastroenterology* 1992; 103: 954-60.
295. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Norton ID, Boardman LA, Devine RM, Wolff BG, Young-Fadok TM, Diehl NN, Pemberton JH, Sandborn WJ. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001; 121: 1064-72.
296. Talbot C, Sagar PM, Johnston MJ, Finan PJ, Burke D. Infliximab in the surgical management of complex fistulating anal Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2005; 7: 164-8.
297. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1821-6.
298. Kugathasan S, Miranda A, Nocton J, Drolet BA, Raasch C, Binion DG. Dermatologic manifestations of Crohn disease in children: response to infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 150-4.
299. Rispo A, Lembo G, Insabato L, Cozzolino A, Pesce G, Castiglione F. Successful treatment of therapy resistant metastatic Crohn's disease with infliximab. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1045-6.
300. Benitez-Del-Castillo JM, Martinez-De-La-Casa JM, Pato-Cour E, Méndez-Fernández R, López-Abad C, Matilla M, García-Sánchez J. Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNF alpha (infliximab). *Eye* 2005; 19: 841-5.
301. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Mäkanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004; 111: 352-6.
302. Temekonidis TI, Alamanos Y, Nikas SN, Bougias DV, Georgiadis AN, Voulgari PV, Drosos AA. Infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis: an open label 12 month study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1218-20.
303. Lupascu A, Armuzzi A, De Pascalis B, Carloni E, Lauritano EC, Gasbarrini A, Pola P, Gasbarrini A. Sacroileitis and peripheral arthropathy associated with ulcerative colitis: effect of infliximab on both articular and intestinal symptoms. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 423-5.
304. Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D, Dotan I, Yaron M, Elkayam O. The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatol Int* 2005; 25: 406-10.
305. Freeman HJ, Davis JE, Prest ME, Lawson EJ. Granulomatous bronchiolitis with necrobiotic pulmonary nodules in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2004; 18: 687-90.
306. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-40.
307. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, Richert JR, Siegel JN. Demyelination occurring during antitumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2862-2869.
308. Nanavati SA, Ergun GA, Schwartz JT. Avoiding infliximab in the treatment of Crohn's disease in patients with multiple sclerosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2333-34.
309. Thomas CW Jr, Weinschenker BG, Sandborn WJ. Demyelination during antitumor necrosis factor alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 28-31.
310. Strong BY, Erny BC, Herzenberg H, Razzeca KJ. Retrobulbar optic neuritis associated with infliximab in a patient with Crohn disease. *Ann Intern Med* 2004; 140: W34.
311. Mejico LJ. Infliximab-associated retrobulbar optic neuritis. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 793-4.
312. Sandborn WJ, Loftus EV. Balancing the risks and benefits of infliximab in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 780-2.
313. Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S, Winston BD, Levine JG, Persson T, Persson A; Budesonide CIR United States Study Group. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn's disease: A randomized placebo controlled study in the United States. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1748-54.
314. Entocort EC [package insert]. Wayne, PA: AstraZeneca Pharmaceuticals; 2005.
315. Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, Modigliani R, Rambaud JC. Long-term follow up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996; 347: 215-19.