

Errores frecuentes en el manejo del paciente ambulatorio con enfermedad inflamatoria intestinal

Javier P. Gisbert^a y Fernando Gomollón^b

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Universidad Autónoma. Madrid. España.

^bServicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. España.

INTRODUCCIÓN

La primera misión del médico es, sin duda, no hacer daño (*primum non nocere*), como hemos señalado en una revisión previa centrada en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) grave¹. El trabajo clínico diario implica la toma constante de decisiones, y cada una de ellas está sujeta a un posible error. Aunque en el contexto ambulatorio las decisiones aparentemente no sean tan difíciles como en las situaciones hospitalarias, la realidad del día a día hace todavía más fácil cometer un error humano en el paciente no ingresado. Así, en el paciente ambulatorio las decisiones han de tomarse de forma inmediata, con la presión del tiempo –siempre muy limitado– y con la particularidad de una enorme variedad posible de situaciones clínicas. Además, aunque escribimos este artículo en el año 2007, en un mundo caracterizado por la globalización y la sencillez de las comunicaciones, en muchas consultas el médico cuenta exclusivamente con instrumentos muy similares a los que podemos observar en grabados del siglo XVI: sus conocimientos, su memoria y un instrumento para escribir, eso sí, algo más sofisticado que la pluma de ganso.

Dos hechos parecen claros: los errores son muy comunes y pueden prevenirse², como se ha demostrado específicamente en el campo de las EII³. Por ello, el objetivo del presente manuscrito será revisar los errores frecuentes en el manejo del paciente ambulatorio con EII. Pretendemos que la lectura de esta revisión pueda ayudar a que en algunos pacientes no sea necesario tener que recurrir a nuestro artículo anterior, dedicado a los pacientes graves¹: un paciente ambulatorio bien tratado, entre otras cosas, necesitará menos hospitalizaciones. Nuestra aproximación al problema consistirá en enunciar un

error que se observa frecuentemente –en la práctica clínica– en el manejo del paciente ambulatorio con EII, para posteriormente revisar la evidencia científica que disponemos al respecto y, finalmente, proponer la actitud más adecuada.

ENDOSCOPIA DIGESTIVA

Las lesiones endoscópicas de la colitis ulcerosa son siempre continuas

Aunque la afección endoscópica de la colitis ulcerosa comienza en el recto y, característicamente, se extiende de forma continua más o menos de forma proximal, se han descrito en varias series algunos casos de lesiones discontinuas o segmentarias en los que, por ejemplo, se comprueba la afectación del colon derecho (o la inflamación de la zona periapendicular) en pacientes con una colitis izquierda, o algunos pacientes en los que el recto está indemne⁴⁻¹⁹. Cualquier tramo es susceptible de contener lesiones segmentarias, pero el área periapendicular y el ciego parecen ser las que con mayor probabilidad albergan estas lesiones discontinuas¹⁷. Por tanto, se ha sugerido que el dogma de que «la colitis ulcerosa es siempre una enfermedad inflamatoria endoscópica y microscópicamente continua» debería ser matizado¹⁷. La verdadera prevalencia y la relevancia clínica de los hallazgos mencionados no están establecidas, pero no parece que estos pacientes sean diagnosticados posteriormente con más frecuencia de enfermedad de Crohn^{17,20}; por tanto, la presencia de lesiones segmentarias, por sí sola, no excluye el diagnóstico de colitis ulcerosa. En cualquier caso, la valoración inicial de la extensión, en la primera exploración (sin tratamientos médicos previos) debe ser muy detallada para facilitar el diagnóstico y la clasificación: tras la administración de un tratamiento tópico se puede producir una mejoría desproporcionada, o incluso la aparente normalidad, de los tramos cólicos distales (en especial del recto) en comparación con la zona más proximal^{6,21}, lo que puede interpretarse erróneamente como una afecta-

Correspondencia: Dr. J.P. Gisbert.
Playa de Mojácar, 29. Urb. Bonanza. 28669 Boadilla del Monte. Madrid.
España.
Correo electrónico: gisbert@meditex.es

Recibido el 1-1-2007; aceptado para su publicación el 29-1-2007.

ción cólica segmentaria; también se ha sugerido que el tratamiento sistémico (oral o intravenoso) puede ser responsable de una mejoría no homogénea de la mucosa cólica, consecuencia de la desaparición más evidente de las lesiones en unas porciones del colon que en otras^{6,18}. Un buen registro de los hallazgos de la endoscopia inicial ayudará a interpretar estos cambios evolutivos en cada paciente.

ESTENOSIS INTESTINAL

La estenosis intestinal es la complicación más frecuente y la principal causa de cirugía de la enfermedad de Crohn^{22,23}. Se pueden distinguir 2 tipos fundamentales de estenosis en la enfermedad de Crohn, según su mecanismo patogénico predominante sea inflamatorio o fibrótico²⁴. El primero estaría causado por la inflamación y el edema asociados al brote de actividad de la enfermedad, mientras que la variante «fibroestenósante» sería consecuencia de cambios fibróticos crónicos, teniendo todo ello consecuencias en el pronóstico y en la respuesta al tratamiento. Las estenosis «inflamatorias» se suelen asociar a síntomas y signos sugerentes de actividad de la enfermedad, como la fiebre, la leucocitosis, la diarrea y la elevación de reactantes de fase aguda, pero la diferenciación con una estenosis «fibroestenósante» en ocasiones puede ser difícil²⁴.

En las lesiones fibroestenósantes, el tratamiento médico (habitualmente con esteroides) durante períodos prolongados termina solucionando casi siempre la estenosis intestinal

La estenosis intestinal inflamatoria no es necesariamente un proceso irreversible y puede mejorar de forma sustancial con tratamiento médico. Por ello, inicialmente debe administrarse tratamiento médico, habitualmente con esteroides, con lo que se consigue una rápida mejoría en la mayoría de los casos. Por el contrario, cuando ya hay una fibrosis instaurada, la lesión puede ser en gran parte irreversible, en cuyo caso la actitud terminará siendo, con mucha frecuencia, quirúrgica, aunque el tratamiento médico durante la fase aguda permitirá intervenir al paciente de forma electiva y en mejores condiciones²⁴.

Un error frecuente consiste en administrar tratamiento con esteroides durante períodos prolongados a pacientes con lesiones fibroestenósantes, en lugar de plantear precozmente su solución quirúrgica²⁴. Esto tiene como consecuencia, además de someter innecesariamente al paciente al riesgo de los frecuentes y relevantes efectos adversos de los esteroides, el deterioro clínico de éste, de su estado nutricional y de su calidad de vida. Este tipo de estenosis irreversibles sólo podrá solucionarse mediante cirugía, conclusión magníficamente expresada por el aforismo «un problema mecánico necesariamente requiere una solución mecánica –esto es, quirúrgica»²⁵.

El tratamiento de las estenosis ileales, especialmente las anastomóticas, que no responden al tratamiento médico es siempre quirúrgico

Algunas estenosis intestinales, especialmente las de corta longitud o anastomóticas, son susceptibles de dilatación mediante un balón con control radiológico o por vía endoscópica, y estos tratamientos son especialmente valiosos en los casos con riesgo de «intestino corto». Así, algunos autores han realizado dilataciones, generalmente del íleon terminal, mediante esta técnica y han logrado que los pacientes permanezcan asintomáticos al menos 6 meses después²⁶⁻²⁹. Debido a las limitaciones de accesibilidad, esta técnica no puede emplearse en tramos intestinales más proximales, situados entre el duodeno distal y el íleon terminal. Sin embargo, se ha descrito algún caso de dilatación de estenosis duodenales con resultados favorables en pacientes con enfermedad de Crohn^{30,31}. No obstante, la mayoría de las estenosis en las que la dilatación puede ser una alternativa real son las secundarias a recurrencias anastomóticas tras una cirugía de resección, especialmente si la estenosis tiene, como se ha mencionado previamente, escasa longitud³⁰⁻³⁸. Las anastomosis ileocólicas, generalmente ileocecales, son las ideales para la dilatación con balón, mientras que este procedimiento es más complicado en otros tipos de anastomosis (ileosigmoideas, ileorrectales), en las que la incidencia de complicaciones, especialmente la perforación, es más elevada³⁵. Aunque por el momento se desconoce la duración a largo plazo de los efectos beneficiosos, se ha descrito la ausencia de síntomas de obstrucción al menos uno o 2 años después de la dilatación inicial en más de la mitad de los pacientes^{30,32,35,37,38}. No obstante, las estenosis con signos de inflamación activa asociada, como un notable edema y úlceras serpiginosas, con frecuencia recurren unos meses después de la dilatación³⁷. Esta observación sugiere que son las estenosis fundamentalmente fibróticas, en contraposición a las inflamatorias, las que serían mejores candidatas a la dilatación neumática²⁹ (aunque también se podría concluir que al tratamiento dilatador hay que asociar un tratamiento médico eficaz que controle la inflamación). Son excepcionales los estudios que comparan las diferentes técnicas de tratamiento para las estenosis intestinales. Un estudio reciente evalúa, en un amplio grupo de pacientes, la eficacia de la resección intestinal, la estricturoplastia y la dilatación neumática, y en él se concluye que las 3 técnicas son equivalentes, con una tasa de reintervención a los 5 años que oscila entre el 20 y el 38%³⁹. En cualquier caso, y puesto que la experiencia con la dilatación es aún muy limitada, hay que valorar cuidadosamente en cada paciente y en cada situación la técnica elegida.

La única opción efectiva de tratamiento quirúrgico de las estenosis intestinales de la enfermedad de Crohn es la resección intestinal

No siempre es necesaria la resección intestinal para solucionar quirúrgicamente una estenosis intestinal. Así, me-

dante la técnica denominada estricturoplastia (también conocida como estenoplastia, enteroplastia o estenosis-plastia), se consigue incrementar el calibre de la luz intestinal sin necesidad de proceder a resecciones²⁴. Se han descrito diferentes procedimientos de estricturoplastia, pero el más extendido consiste en abrir longitudinalmente el segmento estenosado para posteriormente cerrarlo de modo transversal, que se conoce como técnica de Heineke-Mikulicz²⁴. La ventaja fundamental de esta técnica, en comparación con la cirugía «clásica», es que no precisa resección intestinal, conservando su longitud y evitando así la aparición de las complicaciones secundarias al síndrome de «intestino corto»²⁴. Se pueden realizar múltiples estricturoplastias en una misma intervención: se ha descrito una media aproximada de 3 en la misma sesión, con un rango que oscila entre una y más de 10⁴⁰. También se puede combinar la estricturoplastia con la resección clásica, si fuera necesaria.

En general, estaría indicada la estricturoplastia en las situaciones en que el procedimiento evita una resección intestinal amplia y el consiguiente riesgo de un síndrome de «intestino corto»^{41,42}, complicación que se ha descrito entre el 1,5 y el 13% de los pacientes sometidos a resección por enfermedad de Crohn⁴³. Así, las indicaciones se podrían resumir en las siguientes^{41,42,44}: a) pacientes con afectación difusa del intestino, con estenosis cortas (p. ej., ≤ 10 cm) y múltiples; b) pacientes ya intervenidos previamente mediante cirugía de resección, en los que es muy importante conservar la mayor cantidad de intestino intacto, sobre todo si las estenosis son «salteadas» y próximas al margen de resección; ésta suele ser la indicación más frecuente de la estricturoplastia (78%)⁴⁵; c) estenosis largas y continuas (hasta 30 cm) en pacientes con un síndrome de «intestino corto» como consecuencia de una resección previa, y d) estenosis intestinales que aparecen tras una anastomosis ileocólica o ileorrectal⁴⁶.

La eficacia, la seguridad y la evolución a largo plazo de la estricturoplastia es peor que la de la cirugía de resección

La eficacia de la estricturoplastia es variable, pero en general se asocia con una mejoría sintomática, nutricional y de la calidad de vida en la mayoría de los pacientes sometidos a esta intervención^{41,45,47-52}. La incidencia de complicaciones es notablemente baja^{42,53,54}. La complicación más frecuente de la estricturoplastia es la hemorragia intraluminal, que ocurre hasta en un 9% de los casos, y la dehiscencia de la línea de sutura, que acontece en un 2-3%^{55,56}. Por su parte, la incidencia de complicaciones sépticas (abscesos y fístulas) tras la estricturoplastia ha sido relativamente baja, entre el 0 y el 15%, en cualquier caso semejante a la descrita con la cirugía de resección^{45,47,48,50,51,57-64}.

La evolución a medio o largo plazo de las estenosis tras la realización de una estricturoplastia es aún poco conocida, aunque los resultados son alentadores^{63,64}. Aunque algunos estudios han observado tasas de reintervención por

recurrencia de la enfermedad relativamente elevadas^{45,51,61,62}, otros han puesto de manifiesto que sólo un pequeño porcentaje de pacientes, aproximadamente el 5%, desarrollan una nueva estenosis en el lugar donde previamente se había realizado la estricturoplastia^{47,48,50,61,65}. De este modo, se podría afirmar que menos de una cuarta parte de los pacientes intervenidos, ya sea con resección o estricturoplastia, requerirán una reintervención debido a la recurrencia de la enfermedad de Crohn en el mismo lugar en que se aplicaron las mencionadas técnicas. Por otra parte, la probabilidad de recurrencia de la enfermedad de Crohn podría ser teóricamente mayor tras la estricturoplastia que tras la resección intestinal, al dejar in situ el intestino afectado. Sin embargo, esta posibilidad no ha sido confirmada y no se han demostrado diferencias en la tasa de recurrencia clínica o la necesidad de reintervención sobre las estenosis previas entre los pacientes que han sido tratados con estricturoplastia aislada, estricturoplastia más resección o únicamente resección^{59,61,63}.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y EMBARAZO

Puesto que la EII afecta habitualmente a pacientes jóvenes, durante la época reproductiva, es frecuente que se planteen en ellas problemas relacionados con el embarazo⁶⁶⁻⁶⁸. El empleo de medicamentos durante el período de gestación es motivo frecuente de preocupación para el paciente y también para el médico que administra el tratamiento⁶⁶⁻⁶⁸.

Durante el embarazo no deben realizarse exploraciones endoscópicas aunque estén claramente indicadas, por el riesgo de dañar al feto

Teóricamente, la inserción del colonoscopio en la mujer embarazada podría inducir un parto prematuro. Sin embargo, aunque la experiencia que evalúa la seguridad de las exploraciones endoscópicas durante el embarazo es muy limitada, parece que esta técnica es bien tolerada tanto por la madre como por el feto⁶⁹. En concreto, la sigmoidoscopia flexible no induce el parto ni produce malformaciones fetales, por lo que esta técnica no está contraindicada durante el embarazo⁶⁹⁻⁷³. Más aún, parece que esta seguridad es independiente del tiempo de gestación, siendo generalizable a los 3 trimestres del embarazo⁷³. Evidentemente, como en cualquier paciente –pero más aún en las mujeres embarazadas– no deberían efectuarse pruebas diagnósticas si su resultado no va a cambiar la actitud terapéutica. Sin embargo, en ocasiones la información derivada de la rectosigmoidoscopia será útil para establecer la causa de los síntomas y el correspondiente tratamiento, como ocurre en las mujeres embarazadas que presentan hematoquecia o diarrea inexplicada y que, gracias a esta técnica, son finalmente diagnosticadas de EII⁶⁹. En este sentido, un estudio en el que se efectuaba

una sigmoidoscopia durante el embarazo demostró que el diagnóstico más frecuente era el de EII y que su conocimiento implicaba un cambio sustancial en el tratamiento de estas mujeres⁷². De igual modo, la rectosigmoidoscopia estaría indicada en las pacientes con el diagnóstico conocido de EII que no mejoran con el tratamiento habitual⁶⁹.

La realización de una colonoscopia completa en una mujer embarazada raramente es necesaria y, en caso de serlo (p. ej., ante una emergencia que pone en peligro la vida de la paciente), debería efectuarse lo más rápidamente posible, por un profesional experimentado, y suspender la exploración en caso de mala tolerancia⁷³. Si extrapolamos los datos obtenidos de las endoscopias realizadas a mujeres embarazadas sin EII, no parece que la monitorización fetal sistemática sea necesaria, aunque debería considerarse en las pacientes de alto riesgo o durante el tercer trimestre del embarazo^{69,73}. De igual modo, si fuera necesario hacer una endoscopia con sedación durante el embarazo (tercer trimestre), se considera prudente llevar a cabo una monitorización fetal durante su realización^{74,75}.

En cuanto a la preparación del colon para la colonoscopia, las soluciones de polietilenglicol no se han evaluado con detalle durante el embarazo y, por tanto, se desconoce si pueden causar daño al feto, por lo que se han clasificado por la Food and Drug Administration (FDA) como fármacos de clase C durante el embarazo⁷³⁻⁷⁵. Por su parte, no se recomiendan las preparaciones de fosfato sódico⁷³⁻⁷⁵, debido a que este laxante osmótico puede inducir alteraciones hidroelectrolíticas⁷⁶; así, se ha descrito un caso de desmineralización ósea en el recién nacido (si bien es cierto que la madre había recibido repetidamente enemas de fosfato sódico durante el embarazo)⁷⁷. En resumen, puesto que la colonoscopia completa está raramente indicada durante el embarazo, se aconseja utilizar sólo enemas de agua para preparar el colon durante este período⁷⁷.

En las mujeres embarazadas se debe intentar administrar el mínimo tratamiento posible para la EII, aun a costa de que persista una cierta actividad intestinal, por el riesgo que tienen los fármacos de dañar al feto

Al contrario, puesto que está claramente demostrado que la actividad de la EII durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo para el recién nacido (como parto prematuro o de bajo peso), es importante tratar contundentemente el brote de EII durante el embarazo, en lugar de adoptar una actitud falsamente «conservadora» argumentando que los fármacos empleados en el tratamiento de esta enfermedad pueden ser nocivos para el feto^{68,74,78-82}. Por tanto, es crucial, tanto para la madre como para el feto, mantener un control adecuado de la EII durante el embarazo^{66-68,74,78-82}. En resumen, la mejor manera de velar por el interés del feto es controlar eficazmente la actividad de la EII de la madre⁷³.

La mayoría de los fármacos empleados para el tratamiento de la EII están contraindicados durante el embarazo

Afortunadamente, la mayoría de los fármacos que se emplean habitualmente para el tratamiento de la EII puede administrarse con una razonable seguridad durante el embarazo^{66-68,74,75}. Además, como se ha señalado previamente, el mayor riesgo tanto para la madre como para el feto lo constituye la actividad no controlada de la EII, y no la medicación que se emplea para tratarla^{67,68,78-82}. Por tanto, puede afirmarse que el tratamiento farmacológico de la EII durante el embarazo es, en general, similar al de la mujer no embarazada⁶⁷.

La FDA ha clasificado los diversos fármacos según su seguridad o potencial peligro durante el embarazo (tabla I)^{66,74,75}. En la tabla II se resume la seguridad de los fármacos que se emplean habitualmente en la EII durante la gestación, y a continuación se revisa brevemente cada uno de ellos por separado:

Aminosalicilatos. Múltiples series de casos⁸³⁻⁸⁵, un estudio prospectivo controlado⁸⁶ y un estudio de cohortes⁸⁷ no han podido demostrar ningún riesgo teratogénico con estos fármacos. Consecuentemente, la sulfasalazina, la mesalamina y la balsalazida se han clasificado como clase B por la FDA (es decir, de bajo riesgo)⁸⁸. Debe recordarse que en caso de administrar sulfasalazina, debido a su conocido efecto consumidor de folatos, debería añadirse concomitantemente ácido fólico⁸⁸.

Metronidazol. Múltiples estudios, incluidos 2 metaanálisis^{89,90}, 2 estudios de cohortes retrospectivos^{91,92} y un estudio prospectivo controlado⁹³, han sugerido que el empleo prenatal de este fármaco no se asocia con malformaciones fetales, por lo que se ha clasificado como clase B⁸⁸.

Quinolonas. Estos antibióticos no se han asociado a malformaciones congénitas en un estudio prospectivo controlado⁹⁴ y en otro de cohortes⁹⁵. No obstante, aunque el riesgo probablemente sea mínimo, debido a que se dispone de alternativas farmacológicas más seguras, estos antibióticos se han clasificado como clase C y se ha recomendado evitarlos durante el embarazo⁸⁸.

Esteroides. Dos estudios de casos y controles^{96,97} han evidenciado un incremento de malformaciones orales (paladar hendido) en los recién nacidos de madres que habían recibido corticoides durante el embarazo. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados por un estudio prospectivo controlado, que incluyó un elevado número de mujeres que recibían esteroides durante el primer trimestre⁹⁸. Un metaanálisis realizado a partir de los diversos estudios de casos y controles publicados ha calculado una *odds ratio* (OR) de 3,3 para la aparición de paladar hendido, si bien el riesgo global de malformaciones mayores fue muy bajo (OR = 1,4)⁹⁹. Por todo lo anterior, y con la prudencia que es obligada en estas circunstancias, los esteroides han sido clasificados como clase C⁸⁸. No

TABLA I. Clasificación de la Food and Drug Administration de Estados Unidos para el uso de medicamentos durante el embarazo

Categoría	Definición
A	Los estudios controlados realizados en animales y en mujeres han demostrado que no hay riesgo durante el primer trimestre, y la posibilidad de daño fetal es remota
B	Los estudios realizados en animales no han demostrado riesgo fetal, pero no hay estudios controlados en mujeres embarazadas, o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso que no ha sido confirmado en estudios controlados en mujeres durante el primer trimestre
C	No se han realizado estudios controlados en humanos, y los estudios en animales han demostrado efectos adversos, o no se dispone de estudios en humanos y animales; administrar si el beneficio potencial supera el riesgo
D	Se dispone de evidencia positiva de riesgo fetal, pero los beneficios pueden superar el riesgo si está en peligro la vida o la enfermedad es grave
X	Los estudios realizados en animales o humanos han demostrado anomalías fetales; el fármaco está contraindicado

TABLA II. Seguridad durante el embarazo de los fármacos habitualmente empleados en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Fármaco	Categoría de la FDA	Recomendaciones durante el embarazo
Adalimumab	B	Los limitados datos obtenidos en humanos sugieren un bajo riesgo
Azatioprina/mercaptopurina	D	Los datos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o trasplantados sugieren bajo riesgo
Balsalazida	B	Bajo riesgo
Budesonida	C	Los datos con budesonida inhalada indican bajo riesgo. No se dispone de datos en humanos con budesonida oral
Ciprofloxacino	C	Evitar, por la potencial toxicidad sobre los cartílagos
Corticoides	C	Bajo riesgo. Posible pequeño riesgo de paladar hendido, insuficiencia adrenal y rotura prematura de membranas
Ciclosporina	C	Bajo riesgo
Infliximab	B	Los limitados datos en humanos sugieren un bajo riesgo
Mesalamina	B	Bajo riesgo
Metotrexato	X	Contraindicado por ser teratogénico
Metronidazol	B	Dada su limitada eficacia en la enfermedad inflamatoria intestinal, se debería evitar durante el primer trimestre
Olsalazina	C	Bajo riesgo
Sulfasalazina	B	Bajo riesgo. Administrar conjuntamente con ácido fólico

FDA: Food and Drug Administration.

Bajo riesgo se define del modo siguiente: «los datos de embarazo obtenidos en humanos no sugieren un riesgo significativo de daño fetal».

Modificado de Mahadevan et al⁶⁶.

obstante, es preciso señalar que en el caso concreto de los corticoides, el beneficio de su administración –si están indicados, evidentemente– supera con creces el potencial –probablemente excepcional– riesgo para el feto⁸⁸.

Fármacos tiopurínicos. La azatioprina (AZA) y la mercaptopurina (MP) son, probablemente, los fármacos que más dudas han suscitado sobre su administración durante el embarazo, entre otras cosas porque han sido clasificados por la FDA como clase D, lo que, como veremos, puede causar cierta confusión. Aunque se sabe que estos fármacos son teratogénicos en animales, no hay evidencia actualmente para concluir que tienen efectos negativos sobre el feto humano, entre otras cosas porque las dosis teratogénicas ni siquiera se aproximan a las utilizadas en la EII¹⁰⁰. La mayor evidencia disponible de la seguridad de estos fármacos proviene de los pacientes sometidos a trasplante de órganos, en quienes no se ha demostrado un incremento de malformaciones fetales¹⁰⁰. En pacientes con EII, varias series de casos han sido también incapaces de demostrar que la AZA o la MP produzcan malformaciones congénitas^{88,101-104}. Aunque no hay una clara evidencia de teratogenicidad, la inquietud indudable que los posibles efectos adversos plantea a los padres y al médico ha llevado a que frecuentemente se recomiende evitar el

empleo de AZA y MP cuando se planea la concepción o durante el embarazo. No obstante, es importante recordar que en la mayoría de los casos se ha prescrito la AZA y la MP, si la indicación ha sido la correcta, para controlar una enfermedad especialmente grave y refractaria al tratamiento convencional, y que en ocasiones éstos son los únicos fármacos capaces de mantener la remisión de la paciente. Por otra parte, debemos tener presente que en algunos casos la retirada de la AZA y la MP, así como la consiguiente reactivación de las EII durante el embarazo, puede asociarse con complicaciones en el recién nacido. En resumen, la AZA y la MP son, muy probablemente, seguras para el feto, lo que justifica su prescripción (o disuade de su retirada) durante el embarazo si están claramente indicadas^{25,66,68,70,74,75}.

Metotrexato. Este fármaco se considera claramente teratogénico y, por tanto, se clasifica como clase X por la FDA^{66,74,75}.

Ciclosporina. Un metaanálisis que incluyó 15 estudios que estudiaban la evolución del embarazo tras el tratamiento con ciclosporina no pudo demostrar un mayor riesgo –estadísticamente significativo– de malformaciones que en la población general¹⁰⁵. Además, se ha publi-

cado el caso de una mujer con EII (colitis fulminante) que recibió ciclosporina durante el embarazo sin sufrir complicaciones asociadas¹⁰⁶. Con la escasa evidencia disponible, este fármaco ha sido clasificado por la FDA como clase C^{66,74,75}. En cualquier caso, debemos tener presente que en el contexto de una colitis ulcerosa grave corticorresistente, la ciclosporina parece una alternativa más apropiada que la cirugía, pues esta última se asocia con una elevada tasa de mortalidad fetal¹⁰⁷.

Infliximab. Cada vez se va acumulando más evidencia que sugiere que el empleo de este fármaco es seguro durante el embarazo^{66,68,74,75}. Las dos fuentes más importantes de información proceden del TREAT registry¹⁰⁸ y de la Infliximab Safety Database⁸¹. En el primero de ellos no se constató ninguna malformación en los 36 embarazos incluidos¹⁰⁸. En la segunda, la evolución de los 96 embarazos de las mujeres que fueron tratadas con infliximab fue similar a la esperada en la población general⁸¹. Por último, en una serie reciente de 10 mujeres que recibieron tratamiento de mantenimiento con infliximab durante el embarazo no se produjeron malformaciones fetales¹⁰⁹. Por tanto, la FDA ha clasificado este fármaco como clase B^{66,74,75}.

Adalimumab. Al igual que ocurre con el infliximab, el adalimumab ha sido clasificado como clase B^{66,74,75}, pues los limitados datos disponibles en humanos sugieren que se trata de un fármaco seguro durante el embarazo^{110,111}.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

El empleo de AINE es igualmente seguro en los pacientes con y sin EII, por lo que estos fármacos pueden utilizarse con tranquilidad

La artropatía (axial y periférica) es una manifestación extraintestinal frecuente de la EII, por lo que en ocasiones se plantea la prescripción de AINE¹¹². El consumo de AINE representa una causa establecida de colitis, incluso en pacientes sin EII concomitante^{113,114}. Además, diversos casos clínicos y estudios de casos y controles han demostrado que los AINE pueden precipitar un brote de actividad intestinal en los pacientes con EII¹¹⁵⁻¹²⁹. No obstante, no todos los autores coinciden en ello, y se ha sugerido también que esta relación podría ser espuria y que la mayor incidencia de brotes de la EII en los pacientes que reciben AINE indicaría meramente que la artritis por la que se indican mayoritariamente estos fármacos precede con frecuencia al brote de actividad de la EII¹³⁰. En este sentido, un estudio retrospectivo ha sido incapaz de demostrar una relación entre la actividad de la EII y la prevalencia de consumo de AINE¹³⁰. No obstante, parece prudente recomendar que, en la medida de lo posible, se evite la prescripción de AINE en los pacientes con EII, pues es probable que su consumo favorezca la recidiva de la enfermedad intestinal. Sin embargo, no debe negarse el tratamiento con estos fármacos cuando estén plenamente

indicados (p. ej., en los pacientes con manifestaciones articulares que no responden al tratamiento de la EII).

Los AINE implicados en el agravamiento clínico de la EII han sido múltiples, por lo que no parece haber un fármaco más seguro que otro¹³¹. La gran mayoría de los casos que han relacionado el consumo de AINE y el desencadenamiento de la actividad de la EII incluyen pacientes con afectación cólica, ya sea por enfermedad de Crohn o por colitis ulcerosa, lo que podría inducir a pensar que los pacientes con una enfermedad de Crohn de afectación exclusivamente ileal o de intestino proximal no tendrían un mayor riesgo de reactivación de su EII tras la ingesta de AINE¹³¹.

El posible efecto pernicioso de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COXIB) ha sido aún incompletamente evaluado, pero diversos estudios sugieren que estos fármacos son razonablemente seguros en los pacientes con EII^{112,126,127,132-134}. Como es habitual, también hay estudios con resultados dicordantes^{135,136}. En cualquier caso, por el momento y hasta que no se disponga de más datos al respecto (sobre todo con seguimientos más prolongados), no se puede recomendar el empleo generalizado de los COXIB en los pacientes con EII, aunque estos fármacos podrían representar una alternativa en los pacientes que sufren una reactivación de su enfermedad intestinal tras la ingesta de AINE clásicos^{127,129,137}.

ANEMIA FERROPÉNICA

La prevalencia de anemia en los pacientes con EII es muy elevada, si bien las cifras descritas oscilan notablemente entre el 10 y el 75%^{138,139}. En los pacientes graves esta alteración analítica es más frecuente, especialmente en el caso de la colitis ulcerosa que se manifiesta por una rectorragia abundante. Podemos hablar, en líneas generales, de 2 tipos de mecanismos en la producción de anemia en los pacientes con EII. El más común es el de la ferropenia secundaria a pérdidas digestivas continuadas, que bien de forma percibida o desapercibida para el clínico o el paciente producen una pérdida férrica considerable, a menudo no compensada por la administración dietética convencional^{138,139}; un segundo mecanismo incluiría el de los trastornos crónicos, inherente al proceso inflamatorio subyacente y a un inadecuado manejo eritropoyético¹³⁸⁻¹⁴⁰.

El impacto de la anemia en la calidad de vida de los pacientes con EII es muy limitado

La anemia repercute de una forma decisiva en la calidad de vida de los pacientes, tanto en general¹⁴¹ como específicamente en los afectados de EII^{138,139,142,143}. De hecho, la afectación de la calidad de vida que la anemia puede acarrear sobre estos pacientes puede ser similar a la de una enfermedad tumoral¹⁴². La fatiga crónica consecuencia de la anemia puede debilitar, afectar y preocupar a estos pacientes tanto como el propio dolor abdominal o la diarrea¹³⁸. Por tanto, la repercusión beneficiosa sobre la calidad de vida derivada

de la corrección de la anemia en los pacientes con EII puede ser similar a la del control de la diarrea^{138,143,144}.

Puesto que es frecuente una discreta anemia en los pacientes con EII, y el impacto en la calidad de vida de esta alteración sólo se pone de manifiesto claramente cuando la anemia es acusada, la ferroterapia raramente es necesaria

La alta frecuencia de valores bajos –aunque no excesivamente– de hemoglobina en los pacientes con EII provoca en no pocas ocasiones una infravaloración por parte del médico de esta alteración analítica. No se debe caer en el error de asumir que una cierta anemia es un hallazgo normal en los pacientes con EII y que, por tanto, no precisa tratamiento¹⁴². Por el contrario, la administración de hierro oral debe comenzarse tan pronto se detecte la anemia (definida según la Organización Mundial de la Salud [OMS] como una hemoglobina < 13 g/dl en los varones y < 12 g/dl en las mujeres). De igual modo, el objetivo terapéutico de la ferroterapia oral debe ser corregir completamente la anemia, no sólo elevar parcialmente las cifras de hemoglobina. Por tanto, la meta debe ser alcanzar los valores de normalidad previamente mencionados, de forma similar a lo que ocurre en los pacientes que no sufren una EII^{138,142}. De hecho, es importante recordar que la mejoría más acusada en la calidad de vida se observa, precisamente, cuando las cifras de hemoglobina ascienden de 11 a 13 g/dl^{138,145}.

Cuando se administre tratamiento con hierro oral se deben emplear dosis elevadas –más altas de lo habitual–, pues su absorción suele estar disminuida en los pacientes con EII

No hay ninguna justificación teórica para utilizar dosis «elevadas» de hierro oral para el tratamiento de la anemia ferropénica (ni en la EII ni en ninguna otra enfermedad)¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. Así, un solo comprimido de Ferrogradumet® o de Tardyferon® –los dos nombres comerciales de sulfato ferroso disponibles en España– proporciona más hierro del que el intestino es capaz de absorber en un día¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. Es más, es probable que las sales de hierro no absorbidas sean tóxicas para la mucosa intestinal¹⁴⁹⁻¹⁵⁶. De hecho hay una evidencia circunstancial, especialmente en la EII, de que las dosis altas de hierro oral pueden provocar una reactivación de la enfermedad, o al menos diarrea, que no sólo empeora la calidad de vida del paciente sino que además crea dudas en cuanto a la actividad de la EII^{154,157}. Además, el hierro no absorbido puede regular a la baja la absorción y empeorar la tolerancia al tratamiento¹⁴⁶. Por último, aunque la administración del hierro en ayunas es una costumbre extendida, no hay ninguna evidencia científica de que esto aumente su absorción de forma clínicamente relevante y, en todo caso, disminuye de forma significativa la tolerancia; por ello, parece más lógico administrar el hierro tras la comida principal¹⁴⁶.

La administración de hierro por vía intravenosa para el tratamiento de la anemia grave o refractaria al hierro oral en los pacientes con EII, a diferencia de los que presentan una anemia de otro origen, no es una opción recomendable

Incluso utilizado de forma correcta, el hierro oral tiene importantes limitaciones. La más relevante e intrínseca es su baja potencia, debido a su escasa absorción oral. En segundo lugar, su tolerancia es con frecuencia deficiente y condicionará el cumplimiento del tratamiento. Esto podría ser especialmente relevante en el caso de la EII, donde, como se ha mencionado previamente, puede además precipitar un brote. En tercer lugar, y aunque no es lo más habitual, en los casos en que la ferropenia se debe a una deficiente absorción del hierro (en enfermedades que afectan al duodeno, como la enfermedad de Crohn), la vía oral será inadecuada¹⁵⁸.

La eficacia de la formulación de hierro i.v. (sacarosa) en pacientes sin EII se ha demostrado en diversos ensayos, y está refrendada por numerosos estudios^{159,160}. La experiencia con el hierro i.v. en pacientes con EII es más limitada, pero igualmente satisfactoria^{138,142-144,146,155,161-166}. En ambos casos se ha demostrado un perfil de seguridad muy favorable, pues la incidencia de efectos adversos –y en particular de efectos adversos graves– ha sido ínfima^{166,167}.

Siguiendo un algoritmo ampliamente recomendado, el abordaje terapéutico inicial de la anemia ferropénica en la EII se basa en la cifra de hemoglobina^{146,158}. Así, los pacientes con cifras mayores de 10 g/dl deberán iniciar tratamiento con sulfato ferroso por vía oral, mientras que en quienes presentan cifras menores de 10 g/dl, lo que habitualmente se considera como anemia grave^{139,142,166}, se valorará iniciar tratamiento con hierro sacarosa i.v. Por último, en los pacientes con cifras mayores de 10 g/dl que no toleren el hierro por vía oral, la forma de administrarlo deberá cambiarse a la vía i.v.

5-AMINOSALICILATOS (5-ASA)

La sulfasalazina fue el primer salicilato que se utilizó y es el fármaco con más antigüedad en el tratamiento de la EII. Químicamente, se compone de 2 fracciones, sulfapiridina y 5-ASA, unidas por un enlace tipo azo. Posteriormente, se descubrió que el componente más activo era el 5-ASA, mientras que el resto de la molécula era la responsable fundamental de los efectos adversos, lo que permitió el desarrollo de nuevas formulaciones que contienen sólo el teórico componente activo¹⁶⁸.

Los 5-ASA son tan efectivos en el tratamiento del brote de colitis ulcerosa como en el de enfermedad de Crohn

Es sobradamente conocida la eficacia de los 5-ASA en el tratamiento del brote de actividad de la colitis ulcerosa¹⁶⁹. Hasta muy recientemente se consideraba que los 5-ASA

eran también relativamente eficaces en el tratamiento de los brotes (leves) de la enfermedad de Crohn y, debido a su favorable perfil de seguridad, han sido ampliamente recomendados en esta indicación. Así, inicialmente, 2 estudios controlados, uno con Asacol¹⁷⁰ y otro con Pentasa¹⁷¹, demostraron que los 5-ASA eran más efectivos que el placebo para obtener la remisión en los pacientes con un brote leve-moderado de enfermedad de Crohn (si bien no todos los autores estaban de acuerdo^{172,173}). Sin embargo, más recientemente, sobre todo desde la publicación de un metaanálisis por Hanauer et al¹⁷⁴, esta tendencia ha cambiado de manera sustancial¹⁷⁵. Dicho metaanálisis, que incluía 3 estudios aleatorizados en los que se comparaba la administración de 5-ASA (Pentasa) frente a placebo (uno de ellos previamente publicado¹⁷¹ y otros 2 no publicados hasta ese momento), demostró que la mejoría en el Crohn's disease activity index (CDAI) era muy discreta, menos de la mitad de lo que se consideraba clínicamente significativo¹⁷⁴. Así, en el grupo tratado con 5-ASA se puso de manifiesto un descenso de 63 puntos en el CDAI, mientras que con el placebo la disminución fue de 45 puntos¹⁷⁴. Por tanto, la diferencia neta entre ambos tratamientos fue de sólo 18 puntos, lo que evidentemente plantea dudas sobre si este pequeño beneficio terapéutico justifica el empleo sistemático de estos fármacos en el tratamiento del brote de la enfermedad de Crohn^{44,70,175-177}.

El tratamiento combinado con 5-ASA por vía oral y tópica en la colitis ulcerosa no es necesario, pues ambos por separado son igualmente efectivos

Es probable que la combinación de la vía oral y la rectal sea más eficaz que cada una por separado¹⁷⁸. La formulación rectal puede ser especialmente útil cuando, aunque la afectación de la colitis ulcerosa sea proximal al ángulo esplénico o incluso pancolítica, predomine el tenesmo rectal. En este sentido, algunos autores han demostrado que, en el tratamiento del brote de colitis ulcerosa distal, la combinación de 5-ASA oral y tópica (rectal) es más eficaz, y además más rápida, que cada una de estas preparaciones por separado¹⁷⁹. Pero incluso en la colitis extensa, donde necesariamente se requerirá tratamiento con 5-ASA por vía oral, la administración concomitante de este fármaco por vía tópica parece tener un efecto beneficioso adicional¹⁸⁰. Por último, para el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa en pacientes con una colitis izquierda o incluso una pancolitis, la combinación de la vía oral y la rectal es también más eficaz que la vía oral aisladamente¹⁸¹⁻¹⁸³. Por tanto, hay una cierta evidencia para recomendar la terapia combinada –oral y tópica– en el tratamiento de la colitis ulcerosa, como mínimo en los pacientes con un síndrome rectal evidente¹⁸⁴.

ESTEROIDES

Los glucocorticoides son el grupo de fármacos más útil, aún hoy en día, en el tratamiento de los brotes agudos de

la EII¹⁸⁵. Su elevada potencia y su bajo coste sólo se ven contrarrestados por sus efectos secundarios, muy importantes, especialmente si su utilización se prolonga¹⁸⁵.

En el brote moderado-grave de enfermedad de Crohn ileal o ileocólica es preferible emplear budesonida, pues tiene una eficacia similar a los corticoides clásicos (como prednisona o metilprednisolona) pero menos efectos secundarios

Hay algunas formulaciones de esteroides orales de acción más local que las presentaciones clásicas, pero también de menor potencia, como la budesonida. La preparación oral disponible en España es la de liberación de predominio ileocecal, por lo que sólo es clínicamente útil en la enfermedad de Crohn de esa localización. Este esteroide, debido a su metabolismo de primer paso hepático, tiene una baja disponibilidad sistémica y, por tanto, menores efectos secundarios que los corticoides clásicos¹⁸⁶⁻¹⁹⁰. Sin embargo, la budesonida es algo menos eficaz que la prednisona para inducir la remisión de la enfermedad de Crohn¹⁹¹⁻¹⁹⁵, lo que se ha puesto de manifiesto en diversos metaanálisis^{186,188,196}.

Por tanto, la budesonida puede considerarse como una opción adecuada en el tratamiento de los brotes leves (o quizá leves-moderados) de enfermedad de Crohn ileocólica, pues en este subgrupo de pacientes no se han demostrado diferencias de efectividad en comparación con los esteroides clásicos¹⁸⁸. Además, en estos casos leves, aunque la eficacia de la budesonida fuera discretamente menor que la de la prednisona, la relevancia clínica de esta pequeña diferencia sería mínima y probablemente compensaría la ventaja de una menor incidencia de efectos adversos^{44,176,197,198}. Por el contrario, la budesonida no debería emplearse en el tratamiento del brote moderado-grave de enfermedad de Crohn, situación en la que el objetivo prioritario es alcanzar la máxima eficacia terapéutica¹⁹⁹. No obstante, la budesonida podría representar una alternativa en los casos graves de enfermedad de Crohn en que haya un riesgo elevado de sufrir efectos adversos con los esteroides o que los hubieran sufrido previamente^{186,200}.

Puesto que la pérdida ósea no comienza a producirse hasta pasados unos meses tras el inicio del tratamiento esteroideo, no es preciso administrar inicialmente terapia profiláctica de la osteopenia

La osteoporosis se caracteriza por una disminución de la masa ósea acompañada de un deterioro de la arquitectura del tejido óseo, que conduce a un aumento de la fragilidad del hueso y, por tanto, a un incremento en el riesgo de fracturas²⁰¹⁻²⁰³. Los corticoides tienen un efecto inhibitorio directo sobre los osteoblastos, alterando su actividad en la transcripción génica. Asimismo, disminuyen la cantidad de calcio absorbido y aumentan la cantidad excretada en orina²⁰⁴. Se ha estimado que entre un 25 y un 50%

de los pacientes que reciben tratamiento prolongado con esteroides sufrirán fracturas óseas²⁰⁵. Por otra parte, se sabe que la EII constituye un importante factor de riesgo para la aparición de osteopenia y osteoporosis. Probablemente son al menos 3 los factores implicados: *a)* el propio proceso inflamatorio crónico; *b)* eventuales problemas nutricionales, y *c)* el uso frecuente de glucocorticoides en el tratamiento de estos pacientes^{204,206-212}.

El empleo de esteroides en la EII es, sin duda, uno de los factores más determinantes en la aparición de alteraciones del metabolismo óseo en estos pacientes^{204,206-212}. Se ha calculado que dosis muy bajas de esteroides (7,5 o incluso 2,5 mg/día) son capaces de inducir una pérdida de masa ósea²⁰¹. La tasa de pérdida de la masa ósea es máxima durante los primeros 6-12 meses de tratamiento con esteroides, y los efectos perniciosos de estos fármacos pueden ser identificables mediante densitometría ósea tan pronto como a los 6 meses^{201,213}. Así, durante el primer año de tratamiento se puede llegar a perder hasta un 15% de la masa mineral ósea²⁰¹. Más aún, el incremento en la incidencia de fracturas óseas puede manifestarse ya a los 3 meses de haber comenzado el tratamiento esteroideo²⁰¹.

De todo lo anterior se deduce que el tratamiento profiláctico de la osteopenia debería comenzar precozmente. Una opción práctica, aunque su eficacia no está aún demostrada por ningún estudio, consiste en administrar vitamina D y calcio a todos los pacientes con EII que precisan tratamiento esteroideo. Se ha sugerido que la administración de esteroides a corto plazo (aproximadamente sólo un mes) no se asocia con una disminución de la densidad mineral ósea. Sin embargo, muchos de los pacientes con EII precisarán tomar estos fármacos durante varios meses (el tiempo que dura la pauta descendente de esteroides habitual), y es precisadamente al principio cuando la pérdida ósea será mayor (entre otras cosas porque inicialmente se emplean dosis más elevadas de esteroides). Por último, debemos tener presente que, por desgracia, al suspender los esteroides tras un cierto período de administración la masa ósea no suele recuperar el nivel pretratamiento^{204,206-212}.

AZATIOPRINA Y MERCAPTOPURINA

La dosis más adecuada de AZA es de 1-2 mg/kg, pues dosis más elevadas no incrementan la eficacia y se asocian con una mayor incidencia de efectos adversos

La dosis de AZA y MP se ajusta habitualmente en función del peso del paciente, con lo que se pretende alcanzar la mayor eficacia terapéutica y, al mismo tiempo, reducir la incidencia de efectos adversos²¹⁴. Diversos ensayos clínicos controlados han demostrado que en la enfermedad de Crohn la dosis efectiva de AZA es de 2-3 mg/kg/día, mientras que la posología correspondiente para la MP sería de 1,5 mg/kg/día^{215,216}. En el metaanálisis realizado por Pearson et al²¹⁷, en el que se evaluaba la

eficacia de la AZA en el mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn, se pudo comprobar un gradiente en el efecto beneficioso de este fármaco según se incrementaba la dosis; así, la OR para la respuesta a la AZA (frente a placebo) fue de 1,2 en dosis de 1 mg/kg, de 3,17 en dosis de 2 mg/kg, y de 4,13 en dosis de 2,5 mg/kg.

Un error frecuente consiste en ascender un grado en la escala de opciones terapéuticas (p. ej., pasando de inmunomoduladores tiopurínicos a infliximab) sin antes haber ajustado al máximo el tratamiento con AZA/MP, es decir, sin haber administrado durante el tiempo suficiente dosis «completas» de estos fármacos²⁵. En resumen, se puede concluir que unas dosis «elevadas» de AZA (2,5 mg/kg) son más efectivas que unas dosis más bajas (1-2 mg/kg) para prevenir la recidiva de la enfermedad de Crohn. La dosis de AZA debe individualizarse, pero en ausencia de toxicidad no debería considerarse que este fármaco ha fracasado si no se ha prescrito una dosis de al menos 2,5 mg/kg/día.

Es conveniente fraccionar la dosis de AZA en varias tomas para así facilitar la tolerancia gástrica

La administración de AZA o MP debe hacerse en una única dosis diaria, pues no se ha demostrado que su fraccionamiento tenga alguna ventaja. Al contrario, la administración fraccionada de la dosis complica el tratamiento y dificulta su cumplimiento²¹⁸. Únicamente en caso de apreciarse molestias dispépticas podría plantearse el fraccionamiento de la dosis de AZA/MP.

La eficacia de la AZA/MP en la colitis ulcerosa no está claramente establecida y, en todo caso, es notablemente menor que en la enfermedad de Crohn

La evidencia sobre la eficacia de la AZA/MP en el tratamiento de la enfermedad de Crohn es sólida, pues proviene de diversos ensayos clínicos que han sido compendiados en 2 metaanálisis^{13,217}, lo que justifica que estos fármacos se consideren como de primera elección en los pacientes con esta variante de EII que no responden a los esteroides o tienen una dependencia a éstos²¹⁶. La experiencia publicada con la AZA y la MP en la colitis ulcerosa es más limitada que en la enfermedad de Crohn¹⁹⁸ y ha habido cierta controversia sobre si estos fármacos son igual de eficaces en ambas enfermedades²¹⁹.

Se han sugerido al menos dos razones que explicarían la relativa reticencia de los clínicos a prescribir tratamiento inmunosupresor en los pacientes con colitis ulcerosa, lo que en parte explicaría el retraso en la realización de estudios y la obtención de evidencia científica sólida con estos fármacos respecto a la enfermedad de Crohn: *a)* la observación de que la cirugía constituye un tratamiento (teóricamente) curativo de la colitis ulcerosa, y *b)* el conocido riesgo que tienen los pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución de desarrollar un cáncer colorectal²¹⁹⁻²²¹.

De este modo, tan sólo se han publicado unos pocos estudios controlados, en general con un número reducido de pacientes, que evalúen la eficacia de la AZA/MP en la inducción de la remisión o en el mantenimiento de la colitis ulcerosa²²²⁻²³³ (tabla III). Aunque los estudios controlados más antiguos mostraron resultados contradictorios (que probablemente podemos atribuir a dosis insuficiente o seguimiento demasiado corto), los ensayos clínicos aleatorizados más recientes constatan un beneficio evidente de los fármacos tiopurínicos en la colitis ulcerosa (tabla III). Además, numerosos estudios no controlados han puesto de manifiesto la eficacia de la AZA/MP en esta enfermedad, tanto en la inducción de la remisión como en el mantenimiento de ésta^{102,220,234-246} (tabla III). El beneficio terapéutico de la AZA/MP implica, además, un ahorro o una disminución de la dosis de esteroides²³⁵, así como una reducción en el número de ingresos hospitalarios y de intervenciones quirúrgicas²⁴⁷.

Se han publicado tan sólo unos pocos estudios que comparen directamente la eficacia de la AZA/MP en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa. Así, Kull et al²²⁰ observaron que la tasa de remisión clínica obtenida con AZA era levemente superior en los pacientes con colitis ulcerosa que en los pacientes con enfermedad de Crohn (el 77 frente al 70%); además, el tratamiento esteroideo se logró suspender completamente en un mayor porcentaje de los enfermos con colitis ulcerosa (el 59 frente al 30%). Por su parte, Verhave et al²⁴⁶ concluyeron que los pacientes diagnosticados de colitis ulcerosa respondían de modo similar a los que padecen una enfermedad de Crohn, si bien el efecto beneficioso de la AZA se comprueba un mes antes en los primeros. Por último, Fraser et al²³⁶ demostraron que la AZA lograba una mayor tasa de remisiones en los pacientes con colitis ulcerosa que en los diagnosticados de enfermedad de Crohn (el 58 frente al 45%), aunque este fármaco era igualmente efectivo en ambos grupos para obtener el mantenimiento de la remisión.

Hace ya unos años se llevó a cabo una encuesta a un grupo de especialistas pertenecientes a la Sociedad Británica de Gastroenterología con la intención de evaluar la prescripción de tratamiento inmunosupresor a los pacientes con colitis ulcerosa²⁴⁸. En concreto, el empleo de AZA fue bastante frecuente, ya que el 93% de los encuestados afirmaba haberlos utilizado en estos pacientes. No obstante, se demostró una notable variabilidad en la duración de dicha prescripción, destacando el hecho de que casi la mitad de los encuestados administraba este fármaco durante un tiempo inferior a 2 años. Es importante subrayar que los gastroenterólogos con más experiencia en el empleo de AZA en la colitis ulcerosa prescribían este fármaco en dosis más elevadas y durante períodos más prolongados²⁴⁴.

En resumen, los inmunosupresores tiopurínicos parecen ser al menos igual de eficaces en los pacientes con colitis ulcerosa que en los que sufren una enfermedad de Crohn. Por tanto, la AZA y la MP pueden considerarse como fármacos de primera elección en la colitis ulcerosa corticorresistente o corticodependiente.

La respuesta clínica a la AZA/MP tarda al menos 6 meses en ponerse de manifiesto

La vida media de los nucleótidos de la 6-tioguanina es de varios días y el tiempo necesario para alcanzar la concentración basal de estos metabolitos activos puede oscilar entre 14 y 21 días^{249,250}. La existencia de esta latencia hasta alcanzar concentraciones umbrales podría explicar las observaciones clínicas de que se precisa un tratamiento prolongado –de varios meses– con AZA o MP en pacientes con EII para conseguir la respuesta clínica. Así, el tiempo transcurrido hasta alcanzar la respuesta máxima con AZA/MP se ha establecido previamente en un valor medio de 3,1 meses²⁵¹. En un metaanálisis llevado a cabo por la colaboración Cochrane¹³ se demostró que la administración de AZA/MP durante 17 o más semanas incrementaba la probabilidad de respuesta al tratamiento. En resumen, clásicamente se ha considerado que hay una prolongada latencia desde el comienzo del tratamiento con AZA/MP hasta la comprobación de su respuesta, y se precisa una media de 3-5 meses de tratamiento con estos fármacos para alcanzar el efecto terapéutico máximo^{13,217,251}.

Sin embargo, los estudios en que se basan estos cálculos tienen notables defectos metodológicos, como un reducido tamaño muestral, diseños cruzados inadecuados y empleo de variables de resultado no validadas. Por otra parte, algunos autores determinan la variable de interés –la respuesta– a intervalos tan prolongados que no permiten una estimación precisa del tiempo en que se alcanza el máximo efecto. Por ejemplo, en el estudio de Present et al²⁵¹, en el que el tiempo medio de respuesta fue de 3,1 meses, los pacientes se controlaron clínicamente a intervalos largos, de 3 meses. Por otra parte, diversos estudios muestran una latencia considerablemente menor que la mencionada^{220,234,235,237,243,245,246,251-255}. A modo de ejemplo, en el National Cooperative Crohn's Disease Study²⁵² el descenso máximo del CDAI se constató a las 9 semanas. En 2 estudios más^{253,255} se comprobó un efecto beneficioso de la AZA a la octava semana, mientras que otros autores han descrito períodos de latencia que oscilan entre los 2 y los 3 meses únicamente^{220,234,235,243,246,254}. No obstante, también es cierto que se han descrito latencias considerablemente más largas en otros estudios^{215,220,235,239,240,242,256}.

En resumen, si bien el comienzo de acción de la AZA/MP puede ser lento, en un porcentaje considerable de los pacientes el efecto beneficioso se puede constatar en unos pocos meses, lo que indica que estos fármacos tal vez actúan más rápido de lo que se creía inicialmente.

Al dar de alta a un paciente que ingresó por un primer brote de EII grave que respondió favorablemente al tratamiento con esteroides sistémicos no está indicado, en ningún caso, administrar tratamiento con AZA, pues este fármaco debe reservarse para los casos de corticorresistencia o corticodependencia

Aunque tradicionalmente se ha reservado la AZA/MP para los pacientes con corticorresistencia o, sobre todo,

TABLA III. Estudios que evalúan la eficacia de azatioprina o mercaptopurina en el tratamiento de la colitis ulcerosa

Autor	Año de publicación	Indicación	Fármaco	Dosis	Seguimiento medio (meses)	Eficacia* n/N (%)	Estudio controlado	Grupo control	Eficacia control n/N (%)
Ardizzone et al ²²²	2006	CD	AZA	2 mg/kg	6	19/33 (58%)	Sí	Mesalazina	7/34 (21%)
Caprilli et al ²²³	1975	Enfermedad activa	AZA	2,5 mg/kg	3	12/20 (60%)	Sí	Sulfasalazina	16/20 (80%)
Hawthorne et al ²²⁴	1992	CD/remisión	AZA	100 mg/día	12	23/40 (58%)	Sí	Placebo	17/39 (44%)
Jewell y Truelove ²²⁵	1974	Enfermedad activa/remisión	AZA	1,5-2,5 mg/kg	1-11	47/71 (66%)	Sí	Placebo	36/67 (54%)
Kirk y Lennard-Jones ²²⁶	1982	Enfermedad activa	AZA	2-2,5 mg/kg	6	—	Sí	Placebo	— ^c
Mantzaris et al ²²⁷	2004	CD	AZA	2,2 mg/kg	24	28/34 (82%)	Sí	AZA + olsalazina	30/36 (83%)
Mate-Jiménez et al ²²⁸	2000	CD	MP	1,5 mg/kg	19	27/34 (79%)	Sí	Metotrexato	20/34 (58%)
								Aminosalicilatos	43/17 (25%)
Orth et al ²²⁹	2000	Enfermedad activa	AZA	2 mg/kg	12	12/12 (100%)	Sí	Mofetil micofenolato	11/12 (88%)
Rosenberg et al ²³⁰	1975	CD	AZA	1,5 mg/kg	6	—	Sí	Placebo	— ^c
Sood et al ²³¹	2000	CD/CR	AZA	2 mg/kg	12	14/25 (56%)	Sí	Placebo	10/25 (40%)
Sood et al ²³²	2002	CD	AZA	2,5 mg/kg	12	13/17 (76%)	Sí	Placebo	8/18 (44%)
Sood et al ²³²	2002	CD	AZA	2,5 mg/kg	12	13/17 (76%)	Sí	Placebo	8/18 (44%)
Sood et al ²³³	2003	CD/CR	AZA	2,5 mg/kg	18	5/12 (42%)	Sí	Sulfasalazina	8/13 (61%)
Adler et al ²³⁴	1990	CD (96%)	MP	—	22	42/87 (48%)	No	—	—
Ardizzone et al ²³⁵	1997	CD/CR	AZA	2 mg/kg	12	36/53 (64%)	No	—	—
Fraser et al ²³⁶	2002	CD/CR	AZA	1,6	25	201/346 (58%) ^b	No	—	—
George et al ²³⁷	1996	CR	MP	—	—	68/105 (65%)	No	—	—
Hibi et al ²³⁸	2003	Remisión	AZA	50 mg/día	6	15/17 (88%)	No	—	—
Kader et al ²³⁹	1999	CD	AZA/MP	AZA 1,54 y MP 1,45 mg/kg	36	12/16 (75%)	No	—	—
Khan et al ¹⁰²	2000	CD/CR	AZA	1,5 mg/kg	29	38/53 (72%)	No	—	—
Kull et al ²²⁰	2001	CD/CR	AZA	2 mg/kg	> 6	23/30 (77%)	No	—	—
Lobel et al ²⁴⁰	2004	Remisión	MP	50 mg/día	58	17/39 (43%)	No	—	—
Lobo et al ²⁴¹	1990	CD/CR	AZA	—	12	25/47 (53%)	No	—	—
López-Sanroman et al ²⁴²	2004	CD	AZA	2-2,5 mg/kg	12	24/34 (71%)	No	—	—
Paoluzi et al ²⁴³	2002	CD/CR	AZA	2 mg/kg	6	22/32 (69%)	No	—	—
Steinhart et al ²⁴⁴	1990	CD/CR	AZA	1,48 mg/kg	53	12/16 (75%)	No	—	—
Theodur et al ²⁴⁵	1981	CR/no respuesta a sulfasalazina	AZA	—	—	22/35 (62%)	No	—	—
Verhave et al ^{246§}	1990	—	AZA	2 mg/kg	24	6/9 (67%)	No	—	—

AZA: azatioprina; CD: corticodependencia; CR: corticorresistencia; MP mercaptopurina.

^aDefinido como remisión clínica y retirada completa del tratamiento esteroideo (si hay datos disponibles).^b87% cuando sólo se incluyeron pacientes con más de 6 meses de tratamiento con AZA.^cLa eficacia fue significativamente mayor en el grupo tratado con AZA que en el grupo control.

corticodependencia, más recientemente se ha sugerido la conveniencia de administrar estos inmunomoduladores desde el comienzo (desde el diagnóstico) a los pacientes con EII en quienes el brote de actividad ha sido suficientemente grave como para requerir esteroides sistémicos, con la intención de evitar el empleo futuro de estos últimos fármacos^{44,197,198,257,258}. A favor de esta última estrategia se encuentra la observación de que aproximadamente un tercio de los pacientes que sufren un brote moderado o grave que precisa tratamiento con esteroides presentará corticodependencia al cabo de tan sólo un año²⁵⁹⁻²⁶² (tabla IV).

Desde un punto de vista teórico, la utilización de AZA/MP como tratamiento de mantenimiento desde el momento del diagnóstico de la enfermedad de Crohn podría evitar los sucesivos brotes de actividad de la enfermedad o disminuir su frecuencia, lo que, a su vez, podría acompañarse de una reducción en el uso de esteroides, fármacos que se asocian a importantes efectos adversos. Otras ventajas potenciales de esta estrategia de tratamiento precoz con AZA/MP podrían ser una reducción en el número de ingresos hospitalarios y de intervenciones quirúrgicas, así como un menor desarrollo de complicaciones de la enfermedad de Crohn, como fístulas, abscesos o estenosis.

Sin embargo, la evidencia científica para establecer esta recomendación es aún muy limitada. Recientemente, se ha publicado un estudio que sugiere que el empleo precoz de MP podría disminuir la exposición a los esteroides durante el primer año tras haberse diagnosticado la enfermedad de Crohn²⁶³. En este estudio se incluyeron 55 niños en los que se había diagnosticado por primera vez una enfermedad de Crohn, tras lo cual fueron aleatorizados a recibir, además de prednisona, MP (1,5 mg/kg/día) o placebo. Tras 12 meses de seguimiento, el porcentaje de pacientes en remisión fue mayor en el grupo tratado con MP (el 91 frente al 53%) y, además, estos pacientes recibieron menos dosis acumuladas de esteroides. Más aún, únicamente el 9% de los pacientes tratados con MP presentó recidivas de la enfermedad de Crohn durante los 18 meses de seguimiento, lo que sucedió en el 47% de los pacientes que recibieron placebo. Más recientemente, otros autores han revisado las historias clínicas de sus pacientes pediátricos que alcanzaban la remisión tras la administración de esteroides por primera vez y han podido comprobar cómo, tras la retirada de estos fármacos, la remisión era más prolongada en los que recibían AZA desde el comienzo²⁶⁴.

Aunque estos resultados son esperanzadores, es evidente que se precisan más estudios que confirmen que la administración precoz de AZA/MP se asocia con una modificación de la evolución de la EII (esto es, una menor incidencia de complicaciones, como fístulas o estenosis, o un menor requerimiento de cirugía), y que identifiquen a los pacientes candidatos a esta terapia preventiva, antes de poder recomendar su uso precoz de forma sistemática^{258,265}. No obstante, también es evidente que si un clínico decide administrar AZA/MP ya desde el primer brote corticorresistente o la primera situación de corticodependencia, no habría muchos argumentos científicos para oponerse a esta decisión.

TABLA IV. Historia natural de la enfermedad inflamatoria intestinal (tasa de corticodependencia) un año después de haber recibido tratamiento esteroideo

Autor	Tipo de enfermedad inflamatoria intestinal	Pacientes corticodependientes
Markowitz et al ²⁶²	Enfermedad de Crohn	31%
Faubion et al ²⁶⁰	Enfermedad de Crohn	28%
Munkholm et al ²⁵⁹	Enfermedad de Crohn	36%
Hyams et al ²⁶¹	Colitis ulcerosa	45%
Faubion et al ²⁶⁰	Colitis ulcerosa	22%

AGRADECIMIENTOS

Esta revisión ha podido realizarse en parte gracias a 2 becas concedidas por el Instituto de Salud Carlos III (C03/02 y PI050109).

BIBLIOGRAFÍA

- Gisbert JP, Gomollon F. Common errors in the management of the seriously ill patient with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:294-314.
- Reason J. Safety in the operating theatre (II): human error and organisational failure. *Qual Saf Health Care*. 2005;14:56-60.
- Reddy SI, Friedman S, Telford JJ, Strate L, Ookubo R, Banks PA. Are patients with inflammatory bowel disease receiving optimal care? *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1357-61.
- Geboes K, Delabie J, Rutgeerts P, Vantrappen G. Endoscopy as a diagnostic tool in inflammatory bowel disease. *Acta Chir Belg*. 1989;89:106-10.
- Oshitani N, Kitano A, Nakamura S, Obata A, Hashimura H, Hiki M, et al. Clinical and prognostic features of rectal sparing in ulcerative colitis. *Digestion*. 1989;42:39-43.
- Odze R, Antonioli D, Peppercorn M, Goldman H. Effect of topical 5-aminosalicylic acid (5-ASA) therapy on rectal mucosal biopsy morphology in chronic ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol*. 1993;17:869-75.
- Bernstein CN, Shanahan F, Anton PA, Weinstein WM. Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: a prospective study. *Gastrointest Endosc*. 1995;42:232-7.
- D'Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Ectors N, Rutgeerts P. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1275-9.
- Okawa K, Aoki T, Sano K, Harihara S, Kitano A, Kuroki T. Ulcerative colitis with skip lesions at the mouth of the appendix: a clinical study. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2405-10.
- Scott IS, Sheaff M, Coumbe A, Feakins RM, Rampton DS. Appendiceal inflammation in ulcerative colitis. *Histopathology*. 1998;33:168-73.
- Kim B, Barnett JL, Kleer CG, Appelman HD. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3258-62.
- Yang SK, Jung HY, Kang GH, Kim YM, Myung SJ, Shim KN, et al. Appendiceal orifice inflammation as a skip lesion in ulcerative colitis: an analysis in relation to medical therapy and disease extent. *Gastrointest Endosc*. 1999;49:743-7.
- Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000545.
- Ohtaka M, Asakawa A, Kashiwagi A, Fujino MA, Kasai H, Matsumoto Y. Periceal appendiceal abscess with drainage during colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1999;49:107-9.
- Yamagishi N, Iizuka B, Nakamura T, Suzuki S, Hayashi N. Clinical and colonoscopic investigation of skipped periappendiceal lesions in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:177-82.
- Matsumoto T, Nakamura S, Shimizu M, Iida M. Significance of appendiceal involvement in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:180-5.

17. Dolz C, Vilella A, Andreu H, Riera J. Ulcerative colitis with segmental involvement. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:64-9.
18. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:11-24.
19. Byeon JS, Yang SK, Myung SJ, Pyo SI, Park HJ, Kim YM, et al. Clinical course of distal ulcerative colitis in relation to appendiceal orifice inflammation status. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:366-71.
20. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5-36.
21. Zaitoun AM, Cobden I, Al Mardini H, Record CO. Morphometric studies in rectal biopsy specimens from patients with ulcerative colitis: effect of oral 5 amino salicylic acid and rectal prednisolone treatment. *Gut*. 1991;32:183-7.
22. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*. 1975;68:627-35.
23. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg*. 2002;184:45-51.
24. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Figueroa JM, Alos R, Pajares JM. Treatment of stenosis due to Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:560-9.
25. Sachar DB. Ten common errors in the management of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9:205-9.
26. Brower RA. Hydrostatic balloon dilation of a terminal ileal stricture secondary to Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 1986;32:38-40.
27. Kirtley DW, Willis M, Thomas E. Balloon dilation of recurrent terminal ileal Crohn's stricture. *Gastrointest Endosc*. 1987;33:399-400.
28. Van Gossum A, Gay F, Cremer M. Enteroliths and Crohn's disease stricture treated by transendoscopic balloon dilation. *Gastrointest Endosc*. 1995;42:597.
29. Coffey MJ, Wright RA. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilatation of ileocolonic Crohn's studies: a prospective long-term analysis. *Gastrointest Endosc*. 1996;43:89-90.
30. Blomberg B. Endoscopic treatment modalities in inflammatory bowel disease. *Endoscopy*. 1992;24:578-81.
31. Williams AJ, Palmer KR. Endoscopic balloon dilatation as a therapeutic option in the management of intestinal strictures resulting from Crohn's disease. *Br J Surg*. 1991;78:453-4.
32. Blomberg B, Rolny P, Jarnerot G. Endoscopic treatment of anastomotic strictures in Crohn's disease. *Endoscopy*. 1991;23:195-8.
33. Neufeld DM, Shemesh EI, Kodner IJ, Shatz BA. Endoscopic management of anastomotic colon strictures with electrocautery and balloon dilation. *Gastrointest Endosc*. 1987;33:24-6.
34. Dobson HM, Robertson DA. Balloon catheter dilatation of an ileocolic stricture. *Clin Radiol*. 1988;39:202-4.
35. Couckuyt H, Gevers AM, Coremans G, Hiele M, Rutgeerts P. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilatation of ileocolonic Crohn's strictures: a prospective long-term analysis. *Gut*. 1995;36:577-80.
36. Gevers AM, Couckuyt H, Coremans G, Hiele M, Rutgeerts P. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilation of ileocolonic Crohn's strictures. A prospective long-term analysis. *Acta Gastroenterol Belg*. 1994;57:320-2.
37. Ramboer C, Verhamme M, Dhondt E, Huys S, Van Eygen K, Vermeire L. Endoscopic treatment of stenosis in recurrent Crohn's disease with balloon dilation combined with local corticosteroid injection. *Gastrointest Endosc*. 1995;42:252-5.
38. Breysem Y, Janssens JF, Coremans G, Vantrappen G, Hendrickx G, Rutgeerts P. Endoscopic balloon dilation of colonic and ileo-colonic Crohn's strictures: long-term results. *Gastrointest Endosc*. 1992;38:142-7.
39. Makowiec F, Starlinger M. Gastroduodenal involvement and circumscribed intestinal stricture in Crohn disease. *Zentralbl Chir*. 1998;123:338-43.
40. Tjandra JJ, Fazio VW, Lavery IC. Results of multiple stricturoplasties in diffuse Crohn's disease of the small bowel. *Aust N Z J Surg*. 1993;63:95-9.
41. Sharif H, Alexander-Williams J. The role of stricturoplasty in Crohn's disease. *Int Surg*. 1992;77:15-8.
42. Hurst RD, Cohen RD. The role of laparoscopy and stricturoplasty in the management of inflammatory bowel disease. *Semin Gastrointest Dis*. 2000;11:10-7.
43. Cooke WT, Mallas E, Prior P, Allan RN. Crohn's disease: course, treatment and long term prognosis. *Q J Med*. 1980;49:363-84.
44. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:16-35.
45. Yamamoto T, Bain IM, Allan RN, Keighley MR. An audit of stricturoplasty for small-bowel Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:797-803.
46. Tjandra JJ, Fazio VW. Stricturoplasty for ileocolic anastomotic strictures in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1993;36:1099-103.
47. Fazio VW, Galandiuk S, Jagelman DG, Lavery IC. Stricturoplasty in Crohn's disease. *Ann Surg*. 1989;210:621-5.
48. Dehn TC, Kettlewell MG, Mortensen NJ, Lee EC, Jewell DP. Ten-year experience of stricturoplasty for obstructive Crohn's disease. *Br J Surg*. 1989;76:339-41.
49. Silverman RE, McLeod RS, Cohen Z. Stricturoplasty in Crohn's disease. *Can J Surg*. 1989;32:19-22.
50. Fazio VW, Tjandra JJ, Lavery IC, Church JM, Milsom JW, Oakley JR. Long-term follow-up of stricturoplasty in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1993;36:355-61.
51. Yamamoto T, Keighley MR. Long-term results of stricturoplasty for ileocolonic anastomotic recurrence in Crohn's disease. *J Gastrointest Surg*. 1999;3:555-60.
52. Resegotti A, Astegiano M, Sostegni R, Garino M, Fusi D, Longhin R. Stricture plasty in Crohn's disease. Indications and results. *Minerva Chir*. 2000;55:313-7.
53. Becker JM. Surgical therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28:371-90.
54. Nugent FW, Roy MA. Duodenal Crohn's disease: an analysis of 89 cases. *Am J Gastroenterol*. 1989;84:249-54.
55. Ozuner G, Fazio VW. Management of gastrointestinal bleeding after stricturoplasty for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:297-300.
56. Ozuner G, Fazio VW, Lavery IC, Church JM, Hull TL. How safe is stricturoplasty in the management of Crohn's disease? *Am J Surg*. 1996;171:57-60.
57. Spencer MP, Nelson H, Wolff BG, Dozois RR. Stricturoplasty for obstructive Crohn's disease: the Mayo experience. *Mayo Clin Proc*. 1994;69:33-6.
58. Alexander-Williams J, Haynes IG. Up-to-date management of small-bowel Crohn's disease. *Adv Surg*. 1987;20:245-64.
59. Sayfan J, Wilson DA, Allan A, Andrews H, Alexander-Williams J. Recurrence after stricturoplasty or resection for Crohn's disease. *Br J Surg*. 1989;76:335-8.
60. Pritchard TJ, Schoetz DJ Jr, Caushaj FP, Roberts PL, Murray JJ, Collier JA, et al. Stricturoplasty of the small bowel in patients with Crohn's disease. An effective surgical option. *Arch Surg*. 1990;125:715-7.
61. Stebbing JF, Jewell DP, Kettlewell MG, Mortensen NJ. Recurrence and reoperation after stricturoplasty for obstructive Crohn's disease: long-term results. *Br J Surg*. 1995;82:1471-4.
62. Serra J, Cohen Z, McLeod RS. Natural history of stricturoplasty in Crohn's disease: 9-year experience. *Can J Surg*. 1995;38:481-5.
63. Ozuner G, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Strong SA. Reoperative rates for Crohn's disease following stricturoplasty. Long-term analysis. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:1199-203.
64. Hurst RD, Michelassi F. Stricturoplasty for Crohn's disease: techniques and long-term results. *World J Surg*. 1998;22:359-63.
65. Tonelli F, Ficari F, Bagnoli S. Repair of stricture in Crohn's disease: treatment of choice? *Chir Ital*. 1995;47:15-23.
66. Mahadevan U. Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2006;55:1198-206.
67. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:36-58.

68. Kroser J, Srinivasan R. Drug therapy of inflammatory bowel disease in fertile women. *Am J Gastroenterol*. 2006;101 Suppl 3:633-9.
69. Katz JA. Endoscopy in the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002;12: 635-46.
70. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004;53 Suppl 5:VI-16.
71. Cappell MS, Sidhom O. Multicenter, multiyear study of safety and efficacy of flexible sigmoidoscopy during pregnancy in 24 females with follow-up of fetal outcome. *Dig Dis Sci*. 1995;40:472-9.
72. Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study at 10 medical centers of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. *Dig Dis Sci*. 1996;41:2353-61.
73. Siddiqui U, Denise Proctor D. Flexible sigmoidoscopy and colonoscopy during pregnancy. *Gastrointest Endosc Clin North Am*. 2006;16:59-69.
74. Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute medical position statement on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology*. 2006;131:278-82.
75. Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology*. 2006;131:283-311.
76. Ainley EJ, Winwood PJ, Begley JP. Measurement of serum electrolytes and phosphate after sodium phosphate colonoscopy bowel preparation: an evaluation. *Dig Dis Sci*. 2005;50:1319-23.
77. Rimensberger P, Schubiger G, Willi U. Connatal rickets following repeated administration of phosphate enemas in pregnancy: a case report. *Eur J Pediatr*. 1992;151:54-6.
78. Alstead EM. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Postgrad Med J*. 2002;78:23-6.
79. Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32:323-40.
80. Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2004; 270:79-85.
81. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2385-92.
82. Mottet C, Juillerat P, Gonvers JJ, Froehlich F, Burnand B, Vader JP, et al. Pregnancy and Crohn's disease. *Digestión*. 2005;71:54-61.
83. Habal FM, Hui G, Greenberg GR. Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: safety and clinical course. *Gastroenterology*. 1993;105:1057-60.
84. Trallori G, D'Albasio G, Bardazzi G, Bonanomi AG, Amorosi A, Del Carlo P, et al. 5-Aminosalicylic acid in pregnancy: clinical report. *Ital J Gastroenterol*. 1994;26:75-8.
85. Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lemann M, Cosnes J. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:1101-8.
86. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasantharam G, Polachek H, Bologna M, Pastuszak A, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology*. 1998;114:23-8.
87. Norgard B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, Sorensen HT. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut*. 2003;52: 243-7.
88. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, Rubin PH, Scherl E, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:656-61.
89. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:525-9.
90. Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I, Martin-Arias LH, Álvarez Requejo A, Rodríguez Pinilla E. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 1997; 44:179-82.
91. Piper JM, Mitchel EF, Ray WA. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstet Gynecol*. 1993;82: 348-52.
92. Sorensen HT, Larsen H, Jensen ES, Thulstrup AM, Schonheyder HC, Nielsen GL, et al. Safety of metronidazole during pregnancy: a cohort study of risk of congenital abnormalities, preterm delivery and low birth weight in 124 women. *J Antimicrob Chemother*. 1999;44:854-6.
93. Diav-Citrin O, Shechtman S, Gotteiner T, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. *Teratology*. 2001; 63:186-92.
94. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:1336-9.
95. Larsen H, Nielsen GL, Schonheyder HC, Olesen C, Sorensen HT. Birth outcome following maternal use of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;18:259-62.
96. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology*. 1998;58:2-5.
97. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet*. 1999; 86:242-4.
98. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol*. 2004;18:93-101.
99. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000;62:385-92.
100. Polifka JE, Friedman JM. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology*. 2002;65:240-61.
101. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1990;99:443-6.
102. Khan ZH, Mayberry JF, Spiers N, Wicks AC. Retrospective case series analysis of patients with inflammatory bowel disease on azathioprine. A district general hospital experience. *Digestión*. 2000;62:249-54.
103. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2003;124:9-17.
104. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, Norgard B, Sorensen HT. Birth outcome in women treated with azathioprine or 6-mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:73-81.
105. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001;71:1051-5.
106. Bertschinger P, Himmelmann A, Risti B, Follath F. Cyclosporine treatment of severe ulcerative colitis during pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:330.
107. Anderson JB, Turner GM, Williamson RC. Fulminant ulcerative colitis in late pregnancy and the puerperium. *J R Soc Med*. 1987;80:492-4.
108. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:621-30.
109. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, Cohen RD, Hanson K, Terdiman JP, et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:733-8.
110. Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut*. 2005;54:890.
111. Mishkin DS, Van Deine W, Becker JM, Farraye FA. Successful use of adalimumab (Humira) for Crohn's disease in pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:827-8.
112. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:311-7.
113. Wilcox GM, Porensky RS. Acute colitis associated with etodolac. *J Clin Gastroenterol*. 1997;25:367-8.

114. Puspok A, Kiener HP, Oberhuber G. Clinical, endoscopic, and histologic spectrum of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced lesions in the colon. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43:685-91.
115. Rampton DS, Sladen GE. Relapse of ulcerative proctocolitis during treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Postgrad Med J*. 1981;57:297-9.
116. Rampton DS, McNeil NI, Sarner M. Analgesic ingestion and other factors preceding relapse in ulcerative colitis. *Gut*. 1983; 24:187-9.
117. Pearson DJ, Stones NA, Bentley SJ. Proctocolitis induced by salicylate and associated with asthma and recurrent nasal polyps. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1983;287:1675.
118. Walt RP, Hawkey CJ, Langman MJ. Colitis associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1984;288:238.
119. Rutherford D, Stockdill G, Hamer-Hodges DW, Ferguson A. Proctocolitis induced by salicylate. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1984; 288:794.
120. Kaufmann HJ, Taubin HL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med*. 1987;107:513-6.
121. Davies NM. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:1311-21.
122. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut*. 1997;40:619-22.
123. Miner PB Jr. Factors influencing the relapse of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1S-4S.
124. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1949-54.
125. Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1035-43.
126. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:196-202.
127. Korzenik JR, Podolsky DK. Selective use of selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:157-9.
128. Meyer AM, Ramzan NN, Heigh RI, Leighton JA. Relapse of inflammatory bowel disease associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci*. 2006;51:168-72.
129. Guslandi M. Exacerbation of inflammatory bowel disease by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors: fact or fiction? *World J Gastroenterol*. 2006;12: 1509-10.
130. Bonner GF, Walczak M, Kitchen L, Bayona M. Tolerance of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1946-8.
131. Domenech E. Antiinflamatorios no esteroideos y anticonceptivos orales en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología Práctica*. 2002;11:24-26.
132. Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:910-4.
133. Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Lichtenberger C, et al. An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1371-80.
134. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:203-11.
135. Biancone L, Tosti C, De Nigris F, Fantini M, Pallone F. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors and relapse of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2003;125:637-8.
136. Matuk R, Crawford J, Abreu MT, Targan SR, Vasiliauskas EA, Papadakis KA. The spectrum of gastrointestinal toxicity and effect on disease activity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:352-6.
137. Solem CA, Loftus EV Jr. Management of refractory inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33: 319-34, x.
138. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004;53:1190-7.
139. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116 Suppl 7A:44-9.
140. Semrin G, Fishman DS, Bousvaros A, Zholudev A, Saunders AC, Correia CE, et al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:1101-6.
141. Goodnough LT, Nissenson AR. Anemia and its clinical consequences in patients with chronic diseases. *Am J Med*. 2004;116 Suppl 7A:1-2.
142. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis*. 2000;6:142-150; discussion 151.
143. Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:123-30.
144. Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, Tillinger W, Reinisch W, Fueger GF, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;126:782-7.
145. Crawford J, Cella D, Cleeland CS, Cremieux PY, Demetri GD, Sarokhan BJ, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*. 2002;95:888-95.
146. García-López S, Gomollón F, Ortega-Zaya MA. Uso terapéutico del hierro intravenoso en la patología digestiva. *Gastroenterología y hepatología continuada*. Barcelona: Ediciones Doyma, S.A.; 2004. p. 25-9.
147. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med*. 2005; 118:1142-7.
148. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Randomized, controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. *Pediatrics*. 2001;108:613-6.
149. Kawai M, Sumimoto S, Kasajima Y, Hamamoto T. A case of ulcerative colitis induced by oral ferrous sulfate. *Acta Paediatr Jpn*. 1992;34:476-8.
150. Reifen R, Matas Z, Zeidel L, Berkovitch Z, Bujanover Y. Iron supplementation may aggravate inflammatory status of colitis in a rat model. *Dig Dis Sci*. 2000;45:394-7.
151. Carrier J, Aghdassi E, Platt I, Cullen J, Allard JP. Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1989-99.
152. Aghdassi E, Carrier J, Cullen J, Tischler M, Allard JP. Effect of iron supplementation on oxidative stress and intestinal inflammation in rats with acute colitis. *Dig Dis Sci*. 2001;46:1088-94.
153. Carrier J, Aghdassi E, Cullen J, Allard JP. Iron supplementation increases disease activity and vitamin E ameliorates the effect in rats with dextran sulfate sodium-induced colitis. *J Nutr*. 2002;132:3146-50.
154. Erichsen K, Hausken T, Ulvik RJ, Svoldal A, Berstad A, Berge RK. Ferrous fumarate deteriorated plasma antioxidant status in patients with Crohn disease. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:543-8.
155. Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, Johansen J, Ostborg J, Berstad A, et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:1058-65.
156. Erichsen K, Ulvik RJ, Grimstad T, Berstad A, Berge RK, Hausken T. Effects of ferrous sulphate and non-ionic iron-polymaltose complex on markers of oxidative tissue damage in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:831-8.
157. De Silva AD, Tsironi E, Feakins RM, Rampton DS. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:1097-105.

158. Bermejo F, García S. Anemia crónica de origen digestivo. En: Ponce J, Carballo F, Gomollón F, Martín de Argila C, Mínguez M, editores. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 2.ª ed. Madrid: Asociación Española de Gastroenterología. SCM, S.L.; 2006. p. 465-75.
159. Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol*. 2004;76:74-8.
160. Juncà Piera J. Actualización de la feroterapia parenteral. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:300-2.
161. Gasche C, Dejaco C, Reinisch W, Tillinger W, Waldhoer T, Fueger GF, et al. Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. *Digestión*. 1999;60:262-7.
162. Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, Male C, Mayer A, Mittermaier C, et al. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2382-7.
163. Mamula P, Piccoli DA, Peck SN, Markowitz JE, Baldassano RN. Total dose intravenous infusion of iron dextran for iron-deficiency anemia in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34:286-90.
164. Bodemar G, Kechagias S, Almer S, Danielson BG. Treatment of anaemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:454-8.
165. Schroder O, Mickisch O, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Herfarth H, et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2503-9.
166. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1507-23.
167. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmen J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:378-82.
168. Buning C, Lochs H. Conventional therapy for Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12:4794-806.
169. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD000543.
170. Tremaine WJ, Schroeder KW, Harrison JM, Zinsmeister AR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5-ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. *J Clin Gastroenterol*. 1994;19:278-82.
171. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, Peppercorn MA, Robinson MG, Wruble LD, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology*. 1993;104:1293-301.
172. Rasmussen SN, Lauritsen K, Tage-Jensen U, Nielsen OH, Bytzer P, Jacobsen O, et al. 5-Aminosalicylic acid in the treatment of Crohn's disease. A 16-week double-blind, placebo-controlled, multicentre study with Pentasa. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22:877-83.
173. Mahida YR, Jewell DP. Slow-release 5-amino-salicylic acid (Pentasa) for the treatment of active Crohn's disease. *Digestión*. 1990;45:88-92.
174. Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:379-88.
175. Feagan BG. 5-ASA therapy for active Crohn's disease: old friends, old data, and a new conclusion. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:376-8.
176. Sandborn WJ. Evidence-based treatment algorithm for mild to moderate Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:S1-5.
177. De La Rue SA, Bickston SJ. Evidence-based medications for the treatment of the inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22:365-9.
178. Orchard T, Probert CS, Keshav S. Review article: maintenance therapy in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24 Suppl 1:17-22.
179. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1867-71.
180. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*. 2005;54:960-5.
181. D'Albasio G, Pacini F, Camarri E, Messori A, Trallori G, Bonanomi AG, et al. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1143-7.
182. Piodi LP, Olivieri FM, Cermesoni L, Cesana BM. Long-term intermittent treatment with low-dose 5-aminosalicylic enemas is efficacious for remission maintenance in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:154-7.
183. Frieri G, Pimpo M, Galletti B, Palumbo G, Corrao G, Latella G, et al. Long-term oral plus topical mesalazine in frequently relapsing ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. 2005;37:92-6.
184. Travis SP. Review article: induction therapy for patients with active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24 Suppl 1:10-6.
185. Katz JA. Treatment of inflammatory bowel disease with corticosteroids. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33:171-89, vii.
186. Papi C, Luchetti R, Gili L, Montanti S, Koch M, Capurso L. Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1419-28.
187. Nos P, Hinojosa J, Gomollon F, Ponce J. Budesonide in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:47-53.
188. 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.
189. Yang YX, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:803-23.
190. Scholmerich J. Review article: systemic and topical steroids in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20 Suppl 4:66-74.
191. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1994;331:842-5.
192. Gross V, Andus T, Caesar I, Bischoff SC, Lochs H, Tromm A, et al. 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.
193. 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.
194. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, Abramovitch D, Sternberg A, Leichtmann G, et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology*. 1998;115:835-40.
195. D'Haens G, Verstraete A, Cheyngs K, Aerden I, Bouillon R, Rutgeerts P. Bone turnover during short-term therapy with methylprednisolone or budesonide in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:419-24.
196. Otley A, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD 000296.
197. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130:935-9.
198. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130:940-87.
199. Michetti P, Mottet C, Juillerat P, Felley C, Vader JP, Burnand B, et al. Severe and steroid-resistant Crohn's disease. *Digestión*. 2005;71:19-25.
200. Parkes M, Jewell DP. Review article: the management of severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:563-73.
201. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000;15:993-1000.

202. Van Staa TP, Abenham L, Cooper C, Zhang B, Leufkens HG. Public health impact of adverse bone effects of oral corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51:601-7.
203. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Melton IL, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2004; 9:893-9.
204. Legido J, Gisbert JP, Pajares JM, Mate J. Bone metabolism changes in patients with inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005;97:815-29.
205. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med*. 1990;112:352-64.
206. García-Planella E, Domènech E. Osteopenia and osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2004; 27:417-24.
207. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2003;124:795-841.
208. Lichtenstein GR, Sands BE, Pazianas M. Prevention and treatment of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:797-813.
209. Scott JA, Da Camara CC, Early JE. Raloxifene: a selective estrogen receptor modulator. *Am Fam Physician*. 1999;60:1131-9.
210. Compston J. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2003;52:63-4.
211. Bernstein CN, Leslie WD. Therapy insight: osteoporosis in inflammatory bowel disease, advances and retreats. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:232-9.
212. Katz S. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease: risk factors, prevention, and treatment. *Rev Gastroenterol Dis*. 2006;6:63-71.
213. Schoon EJ, Blok BM, Geerling BJ, Russel MG, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;119:1203-8.
214. Derijks LJ, Gilissen LP, Hooymans PM, Hommes DW. Review article: thiopurines in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:715-29.
215. 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.
216. Gisbert JP, Gomollón F, Mate J, Pajares JM. Questions and answers on the role of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:401-15.
217. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;CD000067.
218. López-Sanroman A, Bermejo F. Review article: how to control and improve adherence to therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:45-9.
219. Ginsburg PM, Dassopoulos T. Steroid dependent ulcerative colitis: azathioprine use is finally «evidence-based». *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:921-2.
220. Kull E, Beau P. Compared azathioprine efficacy in ulcerative colitis and in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002; 26:367-71.
221. Peppercom MA. 6-mercaptopurine for the management of ulcerative colitis: a concept whose time has come. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1689-90.
222. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55:47-53.
223. Caprilli R, Carratu R, Babbini M. A double-blind comparison of the effectiveness of azathioprine and sulfasalazine in idiopathic proctocolitis. Preliminary report. *Dig Dis*. 1975;20:115-120.
224. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ*. 1992;305:20-2.
225. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *BMJ*. 1974;4: 627-30.
226. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1982;284:1291-2.
227. Mantzaris GJ, Sfakianakis M, Archavlis E, Petraki K, Christidou A, Karagiannidis A, et al. 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.
228. Mate-Jiménez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12: 1227-33.
229. Orth T, Peters M, Schlaak JF, Krummenauer F, Wanitschke R, Mayet WJ, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients with chronic active ulcerative colitis: a 12-month pilot study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1201-7.
230. 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.
231. 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;19:14-6.
232. Sood A, Kaushal V, Midha V, Bhatia KL, Sood N, Malhotra V. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 2002;37:270-4.
233. Sood A, Midha V, Sood N, Avasthi G. Azathioprine versus sulfasalazine in maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol*. 2003;22:79-81.
234. Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:717-22.
235. Ardizzone S, Molteni P, Imbesi V, Bollani S, Bianchi Porro G. Azathioprine in steroid-resistant and steroid-dependent ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1997;25:330-3.
236. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut*. 2002;50:485-9.
237. George J, Present DH, Pou R, Bodian C, Rubin PH. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1711-4.
238. Hibi T, Naganuma M, Kitahara T, Kinjo F, Shimoyama T. Low-dose azathioprine is effective and safe for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 2003;38:740-6.
239. Kader HA, Mascarenhas MR, Piccoli DA, Stouffer NO, Baldassano RN. Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28:54-8.
240. Lobel EZ, Korelitz BI, Xuereb MA, Panagopoulos G. A search for the optimal duration of treatment with 6-mercaptopurine for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:462-5.
241. Lobo AJ, Foster PN, Burke DA, Johnston D, Axon AT. The role of azathioprine in the management of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 1990;33:374-7.
242. López-Sanroman A, Bermejo F, Carrera E, García-Plaza A. Efficacy and safety of thiopurine immunomodulators (azathioprine and mercaptopurine) in steroid-dependent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:161-6.
243. Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A, Crispino P, Iacopini F, Iannoni C, et al. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependent or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1751-9.
244. Steinhart AH, Baker JP, Brzezinski A, Prokipchuk EJ. Azathioprine therapy in chronic ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12:271-5.
245. Theodor E, Niv Y, Bat L. Imuran in the treatment of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1981;76:262-6.
246. Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr*. 1990;117:809-14.
247. Actis GC, Rossetti S, Rizzetto M, Fadda M, Palmò A. Need for hospital admission in patients with ulcerative colitis during maintenance with azathioprine. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2004;50:97-101.
248. Stack WA, Williams D, Stevenson M, Logan RF. Immunosuppressive therapy for ulcerative colitis: results of a nation-

- wide survey among consultant physician members of the British Society of Gastroenterology. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:569-75.
249. Lennard L, Lilleyman JS. Variable mercaptopurine metabolism and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1989;7:1816-23.
 250. Bergan S, Rugstad HE, Bentdal O, Sodal G, Hartmann A, Leivestad T, et al. Monitored high-dose azathioprine treatment reduces acute rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation.* 1998;66:334-9.
 251. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med.* 1980;302:981-7.
 252. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Beckett JM, Best WR, Kern F Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1979;77:847-69.
 253. Ewe K, Press AG, Singe CC, Stuffer M, Ueberschaer B, Hommel G, et al. Azathioprine combined with prednisolone or monotherapy with prednisolone in active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1993;105:367-72.
 254. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, Targan SR, Sninsky CA, Sutherland LR, et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group. *Gastroenterology.* 1999;117:527-35.
 255. Mantzaris GJ, Archavlis E, Kourtessas D, Amberiadis P, Triantafyllou G. Oral azathioprine for steroid refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2797-8.
 256. 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.
 257. Chang JC, Cohen RD. Medical management of severe ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004;33:235-50.
 258. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: altering the natural history of Crohn's disease - evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25: 3-12.
 259. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut.* 1994;35:360-2.
 260. 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.
 261. Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Griffiths A, Mack D, Bousvaros A, et al. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1118-23.
 262. Markowitz J, Hyams J, Mack D, Leleiko N, Evans J, Kugathasan S, et al. Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1124-9.
 263. 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.
 264. Jaspers GJ, Verkade HJ, Escher JC, De Ridder L, Taminiau JA, Rings EH. Azathioprine maintains first remission in newly diagnosed pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:831-6.
 265. Seidman EG. 6-mercaptopurine in maintaining remission in Crohn's disease: an old friend becomes a new hero. *Gastroenterology.* 2000;119:1158-60.