



REVISIÓN

Aminosalicilatos, tiopurínicos y metotrexato en la enfermedad inflamatoria intestinal, ¿es posible suspender el tratamiento?



Rocío Sedano Muñoz^a, Rodrigo Quera Pino^{b,*}, Patricio Ibáñez Lazo^b,
Carolina Figueroa Corona^b y Lilian Flores Pérez^b

^a Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile

^b Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Gastroenterología, Clínica las Condes, Santiago, Chile

Recibido el 7 de septiembre de 2018; aceptado el 16 de enero de 2019

Disponible en Internet el 4 de abril de 2019

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;
Mesalazina;
Tiopurínicos;
Azatioprina;
Mercaptopurina;
Metotrexato;
Suspender terapia biológica

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;
Mesalazine;
Thiopurines;
Azathioprine;
Mercaptopurine;
Methotrexate;
Biological therapy withdrawal

Resumen Los objetivos actuales del tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), tanto en enfermedad de Crohn como en colitis ulcerosa, son alcanzar la remisión clínica, endoscópica e idealmente histológica, mejorando de esta manera la calidad de vida de estos pacientes. Las terapias actuales son efectivas en lograr estos objetivos, pero no existen guías claras respecto de la duración óptima del tratamiento de mantención. Esta revisión tiene por objetivo evaluar la evidencia actual respecto del retiro de la terapia con 5-aminosalicilatos, tiopurínicos y metotrexato. A su vez, buscamos determinar grupos específicos de pacientes que, encontrándose en remisión y en ausencia de factores de riesgo, pudieran suspender la terapia con el menor riesgo de recaída posible.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Aminosalicylates, thiopurines and methotrexate in inflammatory bowel disease: Is it possible to discontinue the treatment?

Abstract The current goals of treatment in inflammatory bowel disease, both Crohn's disease and ulcerative colitis, are to achieve clinical, endoscopic and ideally histological remission and improve the quality of life of these patients. Current therapies are effective in achieving remission in most cases, but there is a lack of clear guidelines on their optimal duration. This review aims to evaluate the current evidence on the withdrawal of therapy with 5-aminosalicylates, thiopurines and methotrexate. We also aim to identify which specific group of patients, while in remission and in the absence of risk factors, may be able to discontinue therapy without a significant risk of relapse.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rquera@clc.cl (R. Quera Pino).

Introducción

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), que incluyen principalmente la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), son enfermedades inmunomediadas que afectan al tubo digestivo alternando períodos de actividad y remisión. Se presentan generalmente en personas de edad media, comprometiendo el desarrollo de sus actividades habituales con un impacto importante desde el punto de vista económico y laboral^{1,2}.

Actualmente no existen terapias curativas, por tanto, el objetivo del tratamiento apunta a lograr el control de la enfermedad, manteniéndola en remisión y libre de recidiva, para permitir a los pacientes mantener una mejor calidad de vida^{3,4}.

Los fármacos utilizados como tratamiento de la EII han sido estudiados y probados en su eficacia, cuyo uso es a largo plazo o permanente, donde eventuales efectos secundarios y costos aparecen como una limitación o elemento negativo en la adherencia de los pacientes⁵.

En este contexto, han surgido estudios que buscan evaluar la duración óptima de las terapias y la posibilidad de suspenderlas en algún momento. El objetivo de esta revisión es mostrar la evidencia que existe sobre la posibilidad de suspender la terapia de mantención una vez alcanzada la remisión, señalando cuáles son los factores que debieran ser considerados previamente a la suspensión del fármaco, estratificando el riesgo de recaída de cada paciente de manera personalizada.

Suspensión del tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal

Al momento de definir la suspensión de la terapia es importante considerar la opinión del paciente respecto a esta decisión, y luego evaluar los factores de riesgo asociados de cada paciente en los que se incluyen parámetros demográficos, clínicos, de laboratorio, endoscópicos e histológicos⁶. Estos factores nos ayudarán a tomar una decisión basándonos en la selección de pacientes que tengan mayor o menor probabilidad de evolucionar desfavorablemente en caso de suspender la terapia (tabla 1).

Dentro de los factores de riesgo para una evolución más grave en la CU se encuentran:

Menor edad al diagnóstico. Se ha relacionado con períodos intercrisis cortos, menor tasa de respuesta al tratamiento farmacológico y un mayor riesgo de colectomía⁷⁻¹³. Es así como cohortes de pacientes pediátricos reportan tasas de colectomía de hasta el 20% a los 5 años del diagnóstico versus el 8% a los 10 años de diagnóstico en pacientes mayores de 60 años^{14,15}.

A su vez, el estudio IBSEN muestra que pacientes con diagnóstico de EII más allá de los 50 años tienen una reducción de riesgo de colectomía del 70% versus pacientes diagnosticados antes de los 30 años⁷.

Sexo femenino. Una cohorte de 771 pacientes observó que las mujeres evaluadas tenían un riesgo de recaída 1,2 veces mayor que los hombres ($p < 0,001$), sin verse una relación del género con la tasa de colectomía⁸.

Tabaquismo. Se ha relacionado el consumo activo de tabaco como un factor protector en la CU. Pacientes

Tabla 1 Factores de riesgo asociados a una evolución desfavorable en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Menor edad al diagnóstico	Tabaquismo
Sexo femenino	Edad menor de 40 años
Tabaquismo	Compromiso del intestino delgado
PCR elevada	Compromiso anatómico extenso
Calprotectina fecal elevada	Enfermedad perianal y compromiso rectal severo (principalmente al diagnóstico)
Ausencia de curación mucosa	Lesiones severas en la colonoscopia (úlceras profundas)
Ausencia de curación histológica	Antecedentes de cirugía por enfermedad de Crohn
Manifestaciones extraintestinales	Fenotipo penetrante y/o estenosante
	Manifestaciones extraintestinales

Fuente: factores de riesgo asociados a enfermedad inflamatoria intestinal⁷⁻³³.

que mantienen el consumo de tabaco tendrían una mayor regresión en la extensión de la enfermedad a 5 años de seguimiento ($p < 0,001$)¹⁶. Además, algunos estudios muestran que los pacientes fumadores tendrían menor riesgo de requerir una colectomía a 10 años de seguimiento¹⁷. En este punto se debe ser cauteloso, dado que no es recomendable que los pacientes inicien el hábito tabáquico con fines terapéuticos. Por otra parte, al momento de tomar la decisión de suspender una de las terapias farmacológicas en curso, el tabaco no debe ser considerado como una variable determinante de este planteamiento.

Proteína c reactiva (PCR) elevada. Hay estudios que demuestran que niveles elevados de PCR se relacionan en forma directamente proporcional con la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico; siendo asociados valores de PCR > 23 mg/L a un riesgo casi 5 veces mayor de colectomía (OR: 4,8; $p = 0,02$)¹⁷⁻¹⁹.

Calprotectina fecal (CF) elevada. Valores sobre $250 \mu\text{g/g}$ se asocian con sensibilidad $> 70\%$ y especificidad cercana al 80% con el grado de inflamación de la mucosa colónica²⁰.

Curación mucosa. Se ha consensuado definir curación mucosa como la ausencia de friabilidad, sangre, erosiones y úlceras en la mucosa colónica. En este contexto, la desaparición del patrón vascular submucoso es considerado como curación mucosa. Diversos estudios han señalado que lograr este objetivo se asocia con menor riesgo de recaída. Los estudios ACT1 y ACT2 en pacientes con CU con actividad de moderada a severa en terapia de mantención con infliximab observaron que el 48,3% de los pacientes que alcanzaron curación mucosa a las 8 semanas de tratamiento mantuvieron la remisión a la semana 30 versus un 9,5% en aquellos que no lograron la curación mucosa en ese lapso de tiempo²¹. A su vez, este factor se ha asociado con menor riesgo de colectomía. El estudio IBSEN mostró que, independientemente

del tratamiento recibido, aquellos pacientes que alcanzaron curación mucosa a un año de tratamiento tuvieron menor riesgo de colectomía (2%) versus aquellos que no la alcanzaron (7%) ($p=0,02$) a 5 años de seguimiento²².

Curación histológica. Se ha tomado como marcador de control de enfermedad más profunda, en comparación con la curación mucosa. Un estudio de 646 pacientes mostró que aquellos pacientes que lograban normalización histológica (10% de la población analizada), la cual fue definida como mucosa totalmente normal incluso sin signos de cronicidad, se asociaba en forma independiente con mayor probabilidad de sobrevida libre de recaída versus aquellos pacientes que solo lograban quiescencia histológica ($p=0,007$), definida como ausencia de actividad aguda, pero presencia de cambios crónicos, o quienes mantenían actividad histológica aguda ($p=0,001$)²³. Sin embargo, estos criterios no están ampliamente validados, siendo necesario contar con un sistema estandarizado de reporte histológico para aunar criterios en esta materia.

En el caso de la EC, dentro de los factores de riesgo asociados a una evolución desfavorable destacan:

Tabaquismo. Se asocia con un aumento del riesgo de desarrollo de EC precoz, cirugías y recurrencias posquirúrgicas²⁴⁻²⁶.

Edad menor de 40 años al diagnóstico se ha asociado como factor de riesgo independiente de cirugía ($p=0,03$)²⁷⁻²⁹.

Compromiso del intestino delgado. Suelen tener pobre respuesta a terapia, conllevando mayor frecuencia de necesidad de cirugía y de soporte nutricional, con costos de salud más elevados²⁹⁻³¹.

Compromiso gastrointestinal alto. Este tipo de compromiso al momento del diagnóstico se ha asociado a una necesidad precoz de cirugía abdominal compleja (HR: 5,7), con mayores tasas de recaída³².

Compromiso anatómico extenso. Se asocia a mayor déficit nutricional, complicaciones más frecuentes, y en contexto de resecciones quirúrgicas, al desarrollo del intestino corto, por lo cual se recomienda en estos fenotipos el manejo de preferencia con estricturoplastias³³.

Enfermedad perianal y compromiso rectal severo (principalmente al diagnóstico). Ha sido asociada con mayor discapacidad asociada a la enfermedad (OR: 4,340) y mayor tasa de reintervención quirúrgica (OR: 2,189)²⁹.

Lesiones severas en la colonoscopia (úlceras profundas). Se describe que la presencia de úlceras profundas y extensas se asocia con una mayor tasa de colectomía (RR: 5,4). En un estudio que incluyó un total de 102 pacientes con EC ileocolónica activa, 52 presentaban úlceras profundas. A las 52 semanas de seguimiento, el 58% de ellos requirieron una colectomía versus un 12% en el grupo sin úlceras profundas³⁴.

Antecedentes de cirugía por EC. Es un factor de riesgo de recurrencia quirúrgica. De los pacientes a quienes se ha practicado una resección quirúrgica, el 25% requiere una nueva resección a 5 años, y el 35% a 10 años³⁵. Este factor se ha visto más asociado a enfermedad penetrante, mayor número de cirugías previas, mayor duración de la enfermedad y tabaquismo activo³⁶.

Fenotipo penetrante y/o estenosante. Fenotipo penetrante (HR: 8,6) o estenosante (HR: 9,4) al momento del diagnóstico se han asociado a un menor tiempo de necesidad de cirugía abdominal compleja. Ambos factores, además, se asocian a mayores tasas de recaída³².

Manifestaciones extraintestinales severas. Las más comúnmente asociadas son el compromiso de grandes articulaciones, uveítis, iritis, epiescleritis, eritema nudoso y pioderma gangrenoso, que muchas veces entorpecen y complican la evolución de la enfermedad gastrointestinal haciendo el tratamiento más complejo³³.

Aminosalicilatos

Sulfasalazina y los 5-aminosalicilatos (5-ASA) derivados son la estrategia inicial de tratamiento de la CU leve a moderada^{3,37-39}. Hay estudios que han demostrado que estos fármacos son efectivos en prevenir la recaída en pacientes con CU tras un período de remisión prolongado. Los estudios respecto a la suspensión de 5-ASA son en su mayoría de la década de los 70 e incluyen poblaciones pequeñas. Además, la definición de remisión se basó principalmente en criterios clínicos, sin considerar objetivos más estrictos (endoscópicos, eventualmente histológicos, y/o biomarcadores como CF), al momento de decidir si suspender o continuar con la terapia.

En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado, se evaluaron 112 pacientes con CU en remisión clínica, endoscópica e histológica, en tratamiento con 5-ASA (1,2 g/día) por al menos un año. Según el tiempo de remisión clínica previo a la aleatorización, se dividieron en 2 grupos: 61 pacientes en remisión por 12-24 meses (26 pacientes con 5-ASA y 35 con placebo), y 51 pacientes en remisión por más de 24 meses (28 pacientes con 5-ASA y 23 con placebo), observando en el primer grupo que 5-ASA fue más efectivo que placebo en prevenir recaída a 12 meses (5-ASA 23% vs. placebo 49%; $p=0,035$). En cambio, en aquellos pacientes en remisión de más de 24 meses, no hubo diferencia estadísticamente significativa en términos de recaída a 12 meses versus placebo (5-ASA 18% vs. placebo 26%, $p=0,35$). Este estudio muestra que es posible disminuir las dosis de mesalazina una vez alcanzada la remisión por un tiempo de al menos 24 meses⁴⁰. Sin embargo, es importante considerar que la población estudiada es pequeña y que no se describe la frecuencia ni forma en que los pacientes fueron seguidos en el tiempo. En este contexto parece necesario realizar un seguimiento con CF cada 3-4 meses teniendo como objetivos valores $<250 \mu\text{g/g}$ ⁴¹⁻⁴³. Un estudio que incluyó 49 pacientes en remisión clínica por al menos 12 meses tras terapia de mantención con sulfasalazina aleatorizó a continuar terapia con sulfasalazina ($n=25$) o placebo ($n=24$), demostrando que las tasas de recurrencia (presencia de sangrado rectal por más de 3 días o más de 3 deposiciones diarias por 5 días consecutivos) al sexto mes de seguimiento eran similares en ambos grupos (sulfasalazina 24% vs. placebo 29%). Tampoco hubo diferencias entre aquellos pacientes que se encontraban en remisión por 12-24 meses versus aquellos en remisión por más de 24 meses, planteando que la suspensión de 5-ASA debiese ser una alternativa en aquellos pacientes en remisión por más de 12 meses⁴⁴. Estos resultados se contraponen a lo descrito por el estudio anterior, en el cual, en pacientes en remisión por 12-24 meses, mesalazina fue más efectivo en prevenir recaídas que placebo⁴⁰.

Por otra parte, un estudio doble ciego controlado con placebo aleatorizó a 64 pacientes con CU que se encontraban en remisión clínica, endoscópica e histológica por al menos un

año, tras tratamiento con sulfasalazina 2 g/día, a continuar con sulfasalazina o placebo (12). Se observó que la recaída a 12 meses era de un 12,1% en el grupo sulfasalazina versus un 54,8% en el grupo placebo ($p < 0,001$)⁴⁵.

Una revisión realizada por Wang et al. incluyó 41 estudios (8.928 pacientes), aleatorizados y controlados, que medían la efectividad de la terapia de mantención con 5-ASA por más de 6 meses en pacientes con CU. Siete de los estudios ($n = 1.298$) reportaron resultados en términos de falla en mantención de remisión clínica o endoscópica, comparando la respuesta a 5-ASA versus placebo. En ellos, la terapia con 5-ASA fue superior a placebo en mantención de la remisión clínica y endoscópica, con un 41% de recaída en el grupo 5-ASA versus un 58% en el grupo placebo (RR: 0,69; IC 95%: 0,62-0,77). A su vez se encontró mayor beneficio en los grupos con dosis de mantención entre 1-1,9 g/día (RR: 0,65; IC 95%: 0,56-0,76) y > 2 g/día (RR: 0,73; IC 95%: 0,60-0,89)⁴⁶.

Dado el amplio rango de dosis sugerido como efectivo para mantención de remisión, es necesario definir la dosis mínima para cada paciente de manera individualizada considerando, además de los síntomas clínicos, un seguimiento con CF.

En pacientes con proctitis ulcerosa, estudios muestran que la terapia tópica sería más efectiva que placebo en lograr la remisión clínica y endoscópica^{38,39,47,48}.

El tratamiento con mesalazina supositorio 1 g dosis única sería igualmente efectivo y mejor tolerado que dosis de 500 mg administradas 2 veces al día^{49,50}. Se ha sugerido que, en aquellos pacientes con proctitis que hayan logrado remisión clínica, es posible plantear el uso de mesalazina supositorios 3 veces a la semana⁵¹. Incluso es factible la suspensión de 5-ASA supositorios si se mantiene la remisión clínica y la CF es $< 50 \mu\text{g/g}$. Este biomarcador ha demostrado tener una buena correlación con la actividad endoscópica en pacientes con proctitis ulcerosa, siendo útil en el seguimiento de estos pacientes⁵². Se ha visto que más que la extensión de la enfermedad, la mejor correlación se encuentra con la severidad de la enfermedad. Se sabe que hay mayor gravedad asociada a una CU extensa que a una proctitis, no obstante, una proctitis severa puede asociarse a valores de CF muy elevados^{20,53,54}. Al respecto, 2 estudios mencionan que la extensión de la CU tiene una asociación significativa con los valores de CF en el análisis univariado, pero tras ajustar en función de la extensión y la gravedad de la actividad de la enfermedad, solo la gravedad de la actividad mantiene una asociación estadísticamente significativa con el valor de CF^{55,56}.

En cuanto a la utilidad de 5-ASA en pacientes con EC, una revisión sistemática muestra que su uso no sería superior a placebo en mantención de la remisión⁵⁷. Según la última recomendación de la guía de la Sociedad Europea de manejo de EC (ECCO 2017), 5-ASA no tiene un efecto beneficioso sobre placebo, y es inferior a budesonida⁵⁸. En este escenario es planteable que, en un caso de EC de colon leve, que se encuentre en remisión con mesalazina, esta se debe intentar retirar progresivamente, evaluando en forma seriada con CF y eventualmente con colonoscopia e imágenes para definir la necesidad de reiniciar 5-ASA o eventualmente terapia inmunomoduladora como estrategia de mantención a corto plazo³⁷.

El seguimiento posterior a la suspensión o disminución de la dosis de la terapia debe ser tanto clínico como de laboratorio, con medición de CF como parámetro de cuantificación de inflamación subclínica y predictor de recaída. D'Haens et al. señalan que existiría una relación entre los niveles de CF y la actividad endoscópica (Mayo endoscópico), la extensión y la actividad clínica de la enfermedad (índice de Mayo). Un corte de $250 \mu\text{g/g}$ mostró sensibilidad del 71% y especificidad del 85,7% para demostrar inflamación de cualquier grado (Mayo endoscópico 1-2 vs. 0) y sensibilidad del 100%, con especificidad del 77,8% para demostrar inflamación moderada-severa (Mayo endoscópico 2-3)²⁰. Otros también han confirmado recientemente la correlación de CF con los índices de actividad endoscópicos e histológicos^{59,60}.

En suma, existiendo factores a favor y en contra de la suspensión de los 5-ASA, se deben considerar los riesgos de recaída versus los beneficios de suspender la terapia, tomando en consideración que mesalazina es un fármaco de costo relativamente bajo, de fácil uso, permitiendo incluso su administración en monodosis, y bien tolerado, con muy escasos efectos adversos. Es en este contexto donde se debe plantear el continuar o suspender la terapia, considerando que actualmente existen herramientas de laboratorio como la CF, que nos permitiría hacer un seguimiento de los pacientes, en caso de retirar el fármaco, y orientar hacia la necesidad de reintroducirlo, ante la sospecha de una recaída. No debe olvidarse que en la toma de una decisión final es necesario tener la opinión del paciente, quien debe estar informado en todo momento de los riesgos y beneficios de la estrategia elegida.

Tiopurinas: azatioprina – mercaptopurina

Las tiopurinas son profármacos antimetabolitos que son metabolizadas por 3 vías, para formar el metabolito activo, 6-tioguanina, la cual interrumpe la replicación del DNA de células que se encuentran en constante replicación, como los linfocitos T activados⁶¹. Los más usados en la práctica clínica son azatioprina (AZA) (dosis 2-2,5 mg/kg/día) y mercaptopurina (MP) (dosis 1-1,5 mg/kg/día). Dado el potencial riesgo de leucopenia y hepatotoxicidad asociado a su uso, existen métodos de laboratorio que pueden anticipar la respuesta de cada paciente a estos fármacos, y realizar un seguimiento a posteriori para poder minimizar los eventos adversos. La recomendación actual es medir la actividad de la enzima tiopurino metiltransferasa (TPMT) para prevenir los riesgos de toxicidad, iniciar el tratamiento con el 50% de la dosis por kg de peso y posteriormente realizar ajustes de dosis según la actividad enzimática de cada paciente y la evolución de los exámenes de laboratorio (hemograma y pruebas hepáticas)⁶². Los tiopurínicos comienzan su acción a las 8-12 semanas después de iniciado su uso, por lo que no están indicados en la inducción de remisión tanto en la CU como en la EC⁶³⁻⁶⁵. La medición de los metabolitos de la AZA es útil para determinar si la dosis utilizada es la adecuada o para evaluar la adherencia al tratamiento^{62,66}.

La cohorte del estudio CESAME, en diversas publicaciones, ha evidenciado los riesgos asociados al uso prolongado de tiopurínicos en pacientes con EII, destacando el

desarrollo de trastornos linfoproliferativos, cáncer de piel no melanoma, trastornos mieloides y cáncer del tracto urinario, riesgos que han motivado evaluar la posibilidad de suspender estos fármacos una vez alcanzada la remisión por un período prolongado⁶⁷⁻⁷⁰. A su vez, un estudio en una cohorte francesa de 844 pacientes con EII mayores de 60 años comparó la incidencia de cáncer en este grupo con la base de datos del registro de cáncer en Francia (FRANCIM). Los autores vieron que no había un aumento significativo de cáncer colorrectal tanto para CU como EC, pero sí se apreció un mayor riesgo de neoplasias linfoproliferativas así como trastornos mieloproliferativos, en ambas poblaciones, no encontrándose asociación entre el uso de tiopurínicos y el desarrollo de estas (HR: 0,9)⁷¹.

A pesar de que algunos estudios más antiguos indican que la monoterapia con tiopurínicos pudiera suspenderse tras 3-4 años de remisión, estudios posteriores han mostrado que existen tasas de recaída elevadas, entre el 65-87%, tras la suspensión en pacientes con CU y EC⁷²⁻⁷⁵. El grupo español GETECCU menciona que no sería aconsejable la suspensión del tratamiento con tiopurínicos, y en caso de que se decidieran suspender, se debe mantener una monitorización cercana de la actividad de la enfermedad, con reinicio precoz de la terapia ante una eventual recidiva⁷⁶.

Tiopurinas en la colitis ulcerosa

Existen pocos estudios de suspensión de tiopurínicos en monoterapia en pacientes con CU. Un estudio multicéntrico prospectivo, doble ciego controlado que incluyó 79 pacientes con CU evaluó la suspensión de AZA. Se aleatorizaron los pacientes usuarios de este fármaco por al menos 6 meses en 2 grupos, para continuar AZA en la misma dosis previa versus placebo. La tasa de recaída a un año fue del 36% en el grupo que mantuvo AZA versus el 59% para el grupo placebo (HR: 0,5; IC 95%: 0,25-1,0) ($p=0,039$)⁷⁷. Otro estudio, multicéntrico, retrospectivo, que incluyó 127 pacientes con CU en remisión evaluó la probabilidad de recaída después de la suspensión de AZA. Tras la suspensión del fármaco y una mediana de seguimiento de 55 meses, el 35% de los pacientes recayeron a los 12 meses, el 49% dentro de los primeros 2 años, y el 65% dentro de los primeros 5 años⁷⁸.

Los resultados mencionados deben ser evaluados con cuidado dada la heterogeneidad entre ellos, tanto en el seguimiento de los pacientes como en la forma de definir remisión al momento de decidir suspender la terapia. En lo que sí concuerdan es en la alta tasa de recaída, que bordea el 30% a los 2 años y el 50-75% a los 5 años de suspensión de la terapia^{73,75}. Para plantearle a un paciente la suspensión de la monoterapia con tiopurínicos, primero que nada, este debe estar de acuerdo con esta conducta, e incluso muchas veces la iniciativa nace de él mismo, en un contexto de remisión clínica, endoscópica e histológica de larga data. Para esto, un punto esencial a considerar son los factores de riesgo del paciente; manteniendo un seguimiento a posteriori, cercano, tanto desde el punto de vista clínico como con CF cada 3-4 meses^{41-43,79}.

Tiopurínicos en la enfermedad de Crohn

En el estudio de Fraser et al. que incluyó 222 pacientes con EC en remisión se evaluó la interrupción de AZA. Tras

la suspensión, la proporción de pacientes que se mantuvo en remisión a los 12, 36 y 60 meses fue del 63, 44 y 35%, respectivamente, observándose que el tiempo de uso de AZA, previo a la suspensión, no afectó la tasa de recaída una vez suspendido el fármaco ($p=0,68$)⁷³. En otro estudio que incluyó 51 pacientes con EC en tratamiento con AZA 2 mg/kg/día por al menos 6 meses, se evaluó la efectividad de mantener el tratamiento tiopurínico ($n=27$) versus placebo ($n=24$)⁸⁰. En un seguimiento de hasta 12 meses, un 5% de los pacientes del grupo que se mantuvo con AZA presentó una recaída versus un 41% en el grupo placebo ($p\leq 0,01$). Otros estudios también han confirmado el mayor riesgo de recaída al suspender MP⁷⁰. En el estudio realizado por Kim et al., en aquellos que mantuvieron el tratamiento ($n=84$), la tasa de recaída fue de un 29, 45, 55 y 61% a los 12, 24, 36 y 60 meses, respectivamente. En aquellos que suspendieron MP ($n=36$), la tasa de recaída fue de un 36% a los 12 meses, 71% a los 24 meses, 85% a los 36 meses, y 85% a los 60 meses⁸¹. Por otra parte, Bouhnik et al. han indicado que los tiopurínicos podrían ser suspendidos en pacientes con EC que han estado en remisión por al menos 4 años⁷². El estudio de Treton et al. evaluó a 66 pacientes con EC de bajo riesgo (remisión libre de esteroides, PCR baja, recuento de leucocitos normal, hemoglobina normal, no fumadores), quienes tras usar AZA por 68,4 meses (entre 5,8-85,2 meses), y encontrarse en remisión clínica por un tiempo promedio de 63,6 meses, suspendieron el fármaco. A estos pacientes se les siguió por 54,5 meses (entre 20,4-69,6 meses). Un subgrupo de 25 pacientes que no presentaban ningún factor de riesgo de recaída asociado (PCR < 20 mg/L; recuento de neutrófilos > $4.000 \times 10^9/L$; hemoglobina > 12 g/dl) presentaron una tasa de recaída del 0% a los 18 meses de seguimiento, y hasta un 40% a los 5 años de seguimiento, con lo cual proponen que en situaciones especiales, tales como embarazo o lactancia, podrían suspenderse transitoriamente los tiopurínicos con una baja probabilidad de recaída en pacientes con EC de bajo riesgo⁸². Sin embargo, es planteable que el tratamiento con tiopurínicos no debe ser suspendido en estos dos escenarios. Esta opinión se basa en que el riesgo de malformaciones en pacientes tratadas con tiopurínicos no se diferencia del de la población general, y que el riesgo de reactivación de la enfermedad en el embarazo puede conllevar peores resultados fetales⁸³.

En suma, la terapia con tiopurínicos en la EC debería mantenerse por un tiempo prolongado, no del todo definido, antes de plantear una suspensión, y el paciente debe haber cesado en el hábito tabáquico, en caso de ser fumador, previamente a cualquier intento de suspensión, dado su impacto negativo en el curso de la enfermedad⁸⁴. A igual que en la CU, a pesar de que el retiro de tiopurínicos no está recomendado, si se decide suspender la terapia, es necesario que el paciente se encuentre en remisión clínica, endoscópica e histológica, manteniendo un seguimiento clínico con biomarcadores y de ser necesario con evaluaciones endoscópicas e imagenológicas. Como se ha comentado, los 5-ASA no han demostrado su utilidad en mantener la remisión en la EC, por lo tanto no deben ser utilizados posteriormente a la suspensión de los tiopurínicos, salvo en los casos ya mencionados de EC de colon leve.

Metotrexato

Metotrexato es un antagonista de la enzima folato reductasa, que actúa sobre la síntesis de timidilato y la enzima timidilato sintetasa. Una vez dentro de la célula, metotrexato se convierte en poliglutamato de metotrexato que reduce la proliferación celular, aumentando la apoptosis de células T, las concentraciones de adenosina, y alterando la producción de citoquinas⁸⁵. En cuanto a la vía de administración, se sabe que la biodisponibilidad de este fármaco por vía oral es variable, y alcanza aproximadamente el 73% de la obtenida por vía subcutánea, lo cual no se explicaría solamente por la inflamación intestinal propia de la EII, ya que esto también ha sido descrito en la artritis reumatoide^{86,87}. Igualmente, la vía parenteral (intramuscular o subcutánea) tiene biodisponibilidad y perfil farmacocinético bastante similar, y se prefiere al momento de iniciar terapia de mantenimiento de remisión en EC corticodependiente⁸⁸. Las dosis habituales en este escenario son entre 15-25 mg semanales. Dado su rol antagonista de folato, se debe suplementar concomitantemente ácido fólico en dosis de 1 mg diario o 5 mg semanales, con lo cual se reduce la toxicidad gastrointestinal y hepática del metotrexato⁸⁹.

Si bien el rol del metotrexato en la mantención de remisión de la EC corticodependiente ha sido demostrado en distintos estudios, su rol en la CU es controversial^{90,91}. El estudio MERIT-UC, recientemente realizado por Herfarth et al., evaluó por 48 semanas a 179 pacientes con CU activa (índice de Mayo total de 6-12, con un subíndice endoscópico ≥ 2) a pesar de estar en terapia estándar previa o biológicos. Se realizó inducción con metotrexato por 16 semanas, y luego mantención por 32 semanas con metotrexato 25 mg/semanal o placebo. A la semana 16, el subgrupo de 84 pacientes respondedores a terapia en remisión libre de esteroides se aleatorizaron a continuar terapia con metotrexato semanal (n = 44) o placebo (n = 40), hasta la semana 48. Al término del estudio, el 60% del grupo placebo (24/40) y el 66% del grupo con metotrexato (29/44) presentaron recaída de la CU, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. A la semana 48, el 30% de los pacientes en el grupo placebo (12/40), y el 27% en el grupo con metotrexato (12/44), se mantenían en remisión clínica libre de esteroides⁹². Observaron al igual que otros estudios previos que, a pesar del uso de metotrexato en CU, en la actualidad existe escasa evidencia que apoye su uso en mantención de la remisión^{89,93}.

En contexto de lo anterior, su uso está reservado para pacientes con EC activa que sean refractarios o intolerantes a tiopurínicos⁹⁰. En estos pacientes, se ha visto que logra una tasa de remisión a 40 semanas de un 65% (RR: 1,67, IC 95%: 1,05-2,67), con un NNT de 4 y mantención de remisión al año del 70-90%, a los 2 años del 59-73% y a 3 años del 51-52%⁹¹.

Respecto a la suspensión de metotrexato, no existen estudios específicos que evalúen la respuesta de los pacientes frente a esta conducta. En un estudio retrospectivo, que revisó 48 pacientes con EC y 22 con CU, a quienes se les inició el tratamiento con metotrexato (en su mayoría habían recibido AZA previamente, resultando 35 de ellos intolerantes al tiopurínico), por un promedio de 17,1 meses (entre 0,5-71 meses), con dosis promedio de mantención

de 20 mg/semanal (entre 10-25 mg), 62 pacientes iniciaron terapia vía oral y 8 pacientes vía intramuscular, todos en régimen semanal. Se vio que 55 pacientes completaron más de 3 meses de terapia, de los cuales 34 pacientes alcanzaron la remisión (62%). Diecinueve pacientes suspendieron la terapia, observándose tasas de mantención de remisión posterior a la suspensión de metotrexato del 42, 21 y 16% a los 6, 12 y 18 meses, respectivamente, con solo un paciente en remisión posterior a los 18 meses⁹⁴.

A pesar de lo anteriormente descrito, la evidencia respecto del momento para suspender la terapia con metotrexato es escasa; son estudios en poblaciones pequeñas, en general de carácter retrospectivo, lo cual no permite realmente establecer conclusiones concretas al respecto. A su vez, los criterios de remisión utilizados son diferentes para cada estudio, considerando en algunos casos remisión clínica, y en otros definiendo remisión como la posibilidad de mantenerse sin uso de esteroides por 3 meses, lo cual dista de la realidad clínica actual, en la que la expectativa es tener como objetivo último la curación mucosa e histológica (definida como la inexistencia de hallazgos de actividad aguda de la mucosa)⁹⁵. En este contexto, se hace difícil plantear la suspensión de metotrexato ante la falta de evidencia clara respecto de cómo será la evolución de los pacientes una vez que se determine tomar esta conducta, por lo que nuevamente la decisión en este escenario debe ser tomada caso a caso.

Existe más evidencia de suspensión de metotrexato en pacientes con artritis reumatoide, donde se ha visto que tiene mejor resultado el distanciamiento de las dosis de semanal a cada 2 semanas versus la suspensión total del fármaco, presentando esta última alternativa mayor tasa de reactivación de la enfermedad⁹⁶.

Conclusión

En la búsqueda de evitar los eventos adversos de las distintas terapias en la EII, reducir sus costos y aumentar la adherencia, entre otros, es necesario buscar la forma de disminuir el número de fármacos a usar por cada paciente. En este contexto, los factores de riesgo asociados a mayor tasa de recaída deben ser establecidos para ponderar precozmente aquellos pacientes de bajo riesgo en quienes la terapia podría ser disminuida, y eventualmente suspendida, versus aquellos de alto riesgo en quienes suspender la terapia solo llevará a una alta tasa de recaída, con necesidad de reintroducción precoz de terapia, muchas veces con necesidad de escalar hacia otras estrategias terapéuticas incluyendo la cirugía.

En suma, es difícil plantear una fórmula o algoritmo único de reducción/suspensión de tratamiento universal para los pacientes con EII, quedando siempre la necesidad de realizar ajustes evaluando cada caso en forma individual, tomando en consideración como punto principal la decisión conjunta con el paciente, objetivando previamente la obtención de remisión clínica, endoscópica, histológica y radiológica por un período prolongado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Sairenji T, Collins K, Evans D. An update on inflammatory bowel disease. *Prim Care*. 2017;44:673–92.
- Annaházi A, Molnár T. Optimal endpoint of therapy in IBD: An update on factors determining a successful drug withdrawal. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:1–18.
- Figueroa C, Lubascher J, Ibáñez P, Quera R, Kronberg U, Simian D, et al. Algoritmos de tratamiento de la colitis ulcerosa desde una experiencia local. *Rev Med Clin Condes*. 2018;29:570–9.
- Shale M, Riley S. Studies of compliance with delayed-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:191–8.
- Svartz N. Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. A. Therapeutic results in rheumatic polyarthritis. B. Therapeutic results in ulcerative colitis. C. Toxic manifestations in treatment with sulfanilamide preparations. *Acta Med Scand*. 1942;110:577–98.
- Pizarro G, Quera R, Figueroa C. Factores pronósticos en colitis ulcerosa de reciente diagnóstico. *Rev Med Chile*. 2017;145:1319–29.
- Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:431–40.
- Hoie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1692–701.
- Targownik LE, Singh H, Nugent Z, Bernstein CN. The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1228–35.
- Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120:13–20.
- Roth LS, Chande N, Ponich T, Roth ML, Gregor J. Predictors of disease severity in ulcerative colitis patients from Southwestern Ontario. *World J Gastroenterol*. 2010;16:232–6.
- Etchevers MJ, Aceituno M, García-Bosch O, Ordas I, Sans M, Ricart E, et al. Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1320–5.
- Ha CY, Newberry RD, Stone CD, Ciorba MA. Patients with late-adult-onset ulcerative colitis have better outcomes than those with early onset disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:682–7.
- Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Tilloy E, Brazier F, Merle V, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2080–8.
- Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberrenne JE, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut*. 2014;63:423–32.
- Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, Baneshi MR, Smith LA, Arnott ID, et al. Smoking habit and load influence age at diagnosis and disease extent in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:589–97.
- Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, Magro F. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohn Colitis*. 2015;9:156–63.
- Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut*. 2008;57:1518–23.
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*. 2009;137:1250–60.
- D’Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:2218–24.
- 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.
- Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133:412–22.
- Christensen B, Hanauer SB, Erlich J, Kassim O, Gibson PR, Turner JR, et al. Histologic normalization occurs in ulcerative colitis and is associated with improved clinical outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1557–64.
- Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre JP. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:41–8.
- Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn’s disease. *Gastroenterology*. 1996;110:424–31.
- Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol*. 2007;13:6134–9.
- Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, et al. Clinical course in Crohn’s disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1430–8.
- Song EM, Kim N, Lee SH, Chang K, Hwang SW, Park SH, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of elderly-onset Crohn’s disease. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53:417–25.
- Dias CC, Rodrigues PP, Coelho R, Santos PM, Fernandes S, Lago P, et al. Development and validation of risk matrices for Crohn’s disease outcomes in patients who underwent early therapeutic interventions. *J Crohns Colitis*. 2017;11:445–53.
- Chow DK, Sung JJ, Wu JC, Tsoi KK, Leong RW, Chan FK. Upper gastrointestinal tract phenotype of Crohn’s disease is associated with early surgery and further hospitalization. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:551–7.
- Odes S, Vardi H, Friger M, Wolters F, Hoie O, Moum B, et al. Effect of phenotype on health care costs in Crohn’s disease: A European study using the Montreal classification. *J Crohns Colitis*. 2007;1:87–96.
- Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn’s disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010;139:1147–55.
- Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn’s disease. *Dis Mon*. 2018;64:20–57.
- Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattani P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn’s disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:947–53.
- Frolkis AD, Lipton DS, Fiest KM, Negron ME, Dykeman J, deBruyn J, et al. Cumulative incidence of second intestinal resection in Crohn’s disease: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1739–48.
- Pascua M, Su C, Lewis JD, Brensinger C, Lichtenstein GR. Meta-analysis: factors predicting post-operative recurrence with

- placebo therapy in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:545–56.
37. Ibáñez P, Quera R, Lubascher J, Figueroa C, Pizarro G, Kronberg U, et al. Algoritmos de tratamiento de la enfermedad de Crohn desde una experiencia local. *Rev Med Clin Condes.* 2018;29:663–77.
 38. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, Falck-Ytter C, Falck-Ytter Y, Cross RK, American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Practice guideline on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2019;156:748–64.
 39. Singh S, Feuerstein JD, Binion DG, Tremaine WJ. AGA technical review on the management of mild to moderate ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2019;156:769–808.e29.
 40. Ardizzone S, Petrillo M, Imbesi V, Cerutti R, Bollani S, Bianchi Porro G. Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission? *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:373–9.
 41. Zittan E, Kelly OB, Kirsch R, Milgrom R, Burns J, Nguyen GC, et al. Low fecal calprotectin correlates with histological remission and mucosal healing in ulcerative colitis and colonic crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:623–30.
 42. Mumolo MG, Bertani L, Ceccarelli L, Laino G, di Fluri G, Albano E, et al. From bench to bedside: Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting. *World J Gastroenterol.* 2018;24:3681–94.
 43. Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, Ferreiro-Iglesias R, Gisbert JP, Domènech E, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la utilidad de la determinación de calprotectina fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41:514–29.
 44. Riis P, Anthonisen P, Wulff HR, Folkenborg O, Bonnevie O, Binder V. The prophylactic effect of salazosulphapyridine in ulcerative colitis during long-term treatment. A double-blind trial on patients asymptomatic for one year. *Scand J Gastroenterol.* 1973;8:71–4.
 45. Dissanayake A, Truelove S. A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphazalazine (Salazopyrin). *Gut.* 1973;14:923–6.
 46. Wang Y, Parker C, Feagan B, MacDonald J. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;5:CD000544.
 47. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9:293–300.
 48. Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, Ota A, Nakamura S, Hibi T. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation - a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:264–73.
 49. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis Sci.* 2011;56:513–22.
 50. Andus T, Kocjan A, Muser M, Baranovsky A, Mikhailova TL, Zvyagintseva TD, et al. Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1947–56.
 51. Yönel O, Hatemi G, Kaymakoglu S. Should maintenance therapy be performed in ulcerative proctitis? How long should it be continued? *Turk J Gastroenterol.* 2012;23 Suppl. 2:21–4.
 52. Yamamoto T, Shimoyama T, Matsumoto K. Consecutive monitoring of faecal calprotectin during mesalazine suppository therapy for active rectal inflammation in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:549–58.
 53. Kawashima K, Ishihara S, Yuki T, Fukuba N, Oshima N, Kazumori H, et al. Fecal calprotectin level correlated with both endoscopic severity and disease extent in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol.* 2016;16:47.
 54. Røseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion.* 1997;58:176–80.
 55. Lobatón T, Bessissow T, de Hertogh G, Lemmens B, Maedler C, van Assche G, et al. The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): A new index for the assessment of extension and severity of endoscopic activity in ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis.* 2015;9:846–52.
 56. Lobatón T, Rodríguez-Moranta F, Lopez A, Sánchez E, Rodríguez-Alonso L, Guardiola J. A new rapid quantitative test for fecal calprotectin predicts endoscopic activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1034–42.
 57. Akobeng A, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD003715.
 58. International Budesonide-Mesalamine Study GroupThomsen OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1998;339:370–4.
 59. Mak WY, Buisson A, Andersen MJ Jr, Lei D, Pekow J, Cohen RD, et al. Fecal calprotectin in assessing endoscopic and histological remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2018;63:1294–301.
 60. Fluxá D, Simian D, Flores L, Ibáñez P, Lubascher J, Figueroa C, et al. Clinical, endoscopic and histological correlation and measures of association in ulcerative colitis. *J Dig Dis.* 2017;18:634–41.
 61. Thomas C, Myhre G, Tschumper R, Sreekumar R, Jelinek D, McKean DJ, et al. Selective inhibition of inflammatory gene expression in activated T lymphocytes: a mechanism of immune suppression by thiopurines. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;312:537–45.
 62. Warner B, Johnston E, Arenas-Hernandez M, Marinaki A, Irving P, Sanderson J. A practical guide to thiopurine prescribing and monitoring in IBD. *Frontline Gastroenterol.* 2018;9:10–5.
 63. Present D, Korelitz B, Wisch N, Glass J, Sachar D, Pasternack B. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med.* 1980;302:981–7.
 64. Pearson D, May G, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2:CD000067.
 65. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Mate J, Gomollon F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:126–37.
 66. Sánchez Rodríguez E, Ríos León R, Mesonero Gismero F, Albillos A, Lopez-Sanroman A. Experiencia en práctica clínica de optimización de tiopurinas mediante determinación de sus metabolitos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41:629–35.
 67. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al., CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet.* 2009;374:1617–25.
 68. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, et al., CESAME Study Group. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;141:1621–8.
 69. Lopez A, Mounier M, Bouvier AM, Carrat F, Maynadié M, Beaugerie L, et al., CESAME Study Group. Increased risk of acute

- myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes in patients who received thiopurine treatment for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1324–9.
70. Bourrier A, Carrat F, Colombel JF, Bouvier AM, Abitbol V, Marteau P, et al., CESAME study group. Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:252–61.
 71. Cheddani H, Dauchet L, Fumery M, Charpentier C, Marie Bouvier A, Dupas JL, et al. Cancer in elderly onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1428–36.
 72. Bouhnik Y, Lémann M, Mary J, Scemama G, Taï R, Matuchansky C, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet*. 1996;347:215–9.
 73. Fraser A, Orchard T, Jewell D. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut*. 2002;50:485–9.
 74. Frias C, Colombel J, Torres J. De-escalation of therapy in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20:35.
 75. 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.
 76. Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, Domènech E, Echarri A, García-Planella E, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41:205–21.
 77. Hawthorne A, Logan R, Hawkey C, Foster P, Axon A, Swarbrick E, et al. Randomized controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ*. 1992;305:20–2.
 78. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, Massari A, Colombo E, Gai E, et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2760–7.
 79. Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Clinical risk factors for complicated disease: how reliable are they? *Dig Dis*. 2012;30 Suppl. 3:67–72.
 80. O'Donoghue D, Dawson A, Powell-Tuck J, Bown R, Lennard-Jones J. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet*. 1978;2:955–7.
 81. Kim P, Zlatanovic J, Korelitz B, Gleim G. Optimum duration of treatment with 6-mercaptopurine for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3254–7.
 82. Treton X, Bouhnik Y, Mary J, Colombel J, Duclos B, Soule J, et al., Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif (Getaid). Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:80–5.
 83. Ban L, Tata LJ, Fiaschi L, Card T. Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications. *Gastroenterology*. 2014;146:76–84.
 84. Berkowitz L, Schultz B, Salazar G, Pardo-Roa C, Sebastián V, Álvarez-Lobos M, et al. Impact of cigarette smoking on the gastrointestinal tract inflammation: opposing effects in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Front Immunol*. 2018;9:74.
 85. Brown P, Pratt A, Isaacs J. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:731–42.
 86. Kurnik D, Loebstein R, Fishbein E, Almog S, Halkin H, Bar-Meir S, et al. Bioavailability of oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:57–63.
 87. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:645–8.
 88. Brooks PJ, Spruill WJ, Parish RC, Birchmore DA. Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:91–4.
 89. Herfarth H, Kappelman M, Long M, Isaacs K. Use of methotrexate in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:224–33.
 90. Alfadhli A, McDonald J, Feagan B. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;1:CD003459.
 91. Patel V, Wang Y, MacDonald J, MacDonald J, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD006884.
 92. Herfarth H, Barnes EL, Valentine J, Hanson J, Higgins P, Isaacs K, et al. Methotrexate is not superior to placebo in maintaining steroid-free response or remission in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2018;155:1098–108.
 93. Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology*. 1996;110:1416–21.
 94. Fraser A, Morton D, McGovern D, Travis S, Jewell D. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:693–7.
 95. Pouillon L, Ferrante M, van Assche G, Rutgeerts P, Norman M, Sabino J, et al. Mucosal healing and long-term outcomes of patients with inflammatory bowel diseases receiving clinic-based vs trough concentration-based dosing of infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:1276–83.
 96. Subesinghe S, Scott I. Key findings from studies of methotrexate tapering and withdrawal in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8:751–60.