

# Enfermedad de Crohn

## TRATAMIENTO

**FISIOPATOLOGÍA** pág. 319 **AVANCES DIAGNÓSTICO** pág. 324 **ENFERMEDAD PERIANAL** pág. 338

MARIA ESTEVE

Servicio Aparato Digestivo.  
Hospital Mútua de Terrassa.  
Barcelona. España.

## Tratamiento en la enfermedad de Crohn

## Puntos clave

 Los aminosalicilatos son los fármacos de primera elección en los brotes leves. La budesonida es una buena opción en los brotes leves de afectación ileocecal y los antibióticos (metronidazol y ciprofloxacino) pueden ser una alternativa en los pacientes con afectación del colon.

 Los esteroides sistémicos son los fármacos de primera elección en los brotes moderados y graves.

 La NET es una alternativa a los esteroides, particularmente en pacientes con patrón inflamatorio y en edad pediátrica.

 El 50% de pacientes con brotes moderados y graves presentará corticodependencia o refractariedad a esteroides y precisará la administración de inmunosupresores.

 El infliximab (anticuerpo anti-TNF) ha mostrado una considerable eficacia en el control de la actividad inflamatoria y en el cierre de fistulas, en pacientes refractarios a otros tratamientos.

La elección del tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC) depende de la gravedad de la inflamación. La existencia de complicaciones locales (absceso intraabdominal, perforación, estenosis, etc.) o manifestaciones extraintestinales requerirán un manejo específico. Otros factores como el fenotipo de la enfermedad, la localización o la edad se consideran también esenciales en la elección del tratamiento. Los salicilatos y los antibióticos se reservarán para el tratamiento de los brotes leves. Los esteroides son el tratamiento de elección de los brotes moderados y graves. Sin embargo, aproximadamente la mitad de los pacientes precisará tratamiento inmunosupresor, generalmente por refractariedad o dependencia a esteroides. En la figura 1 se resume el esquema terapéutico.

## Tratamiento del brote leve

## Aminosalicilatos

Administrados a dosis altas (4 g/día de mesalazina) son los fármacos más utilizados en esta situación. En la tabla 1 se detallan las formulaciones disponibles. La mayor parte de estudios han mostrado, en general, un beneficio terapéutico superior al placebo en la inducción de la remisión<sup>1-4</sup>, pero inferior al de los esteroides<sup>1,5,6</sup>. La elección del compuesto dependerá de su farmacocinética y del lugar de liberación. El perfil de seguridad es muy bueno y la mayor parte de efectos adversos (reacciones por hipersensibilidad, pancreatitis, neumonitis o discrasias sanguíneas) son graves pero raros. La nefrotoxicidad por necrosis tubular y papilar aguda es poco frecuente y no está relacionada con la dosis<sup>7</sup>.

## Antibióticos

Los estudios que evalúan su eficacia son escasos y, en general, poco rigurosos. Los antimi-

crobianos más evaluados han sido el metronidazol y el ciprofloxacino y han mostrado un mayor beneficio en la EC del colon. Un estudio controlado demostró un efecto del metronidazol superior a placebo, dosis dependiente (20 mg/kg/día >10 mg/kg/día)<sup>8</sup>. Una limitación de su uso son los efectos secundarios, sobre todo cuando se utilizan dosis altas. Los más frecuentes son las molestias gastrointestinales y el sabor metálico. La toxicidad sobre el sistema nervioso central (SNC) es grave pero infrecuente. La neuropatía periférica es más habitual y suele ser reversible<sup>9</sup>. El metronidazol no parece aumentar el riesgo de carcinogénesis, ni teratogenia<sup>10</sup>.

El ciprofloxacino (1.000 mg/día) ha mostrado resultados similares a los obtenidos con pentasa (4 g/día) en la inducción de la remisión<sup>11</sup>. La comparación metronidazol más ciprofloxacino con metilprednisolona (0,7-1 mg/kg/día) no halló diferencias en los porcentajes de remisión (45,5 frente a 63%, respectivamente)<sup>12</sup>, pero el número de pacientes incluidos fue insuficiente para detectar diferencias, lo cual sugiere un efecto inferior del ciprofloxacino en el control de la inflamación. El tratamiento antibiótico como terapia única ha sido poco evaluado y en este momento debería administrarse, como coadyuvante de otras terapéuticas, fundamentalmente en pacientes con fistulas y masa inflamatoria, en quienes la infección intraabdominal juega un papel importante.

## Tratamiento del brote moderado-grave

## Esteroides

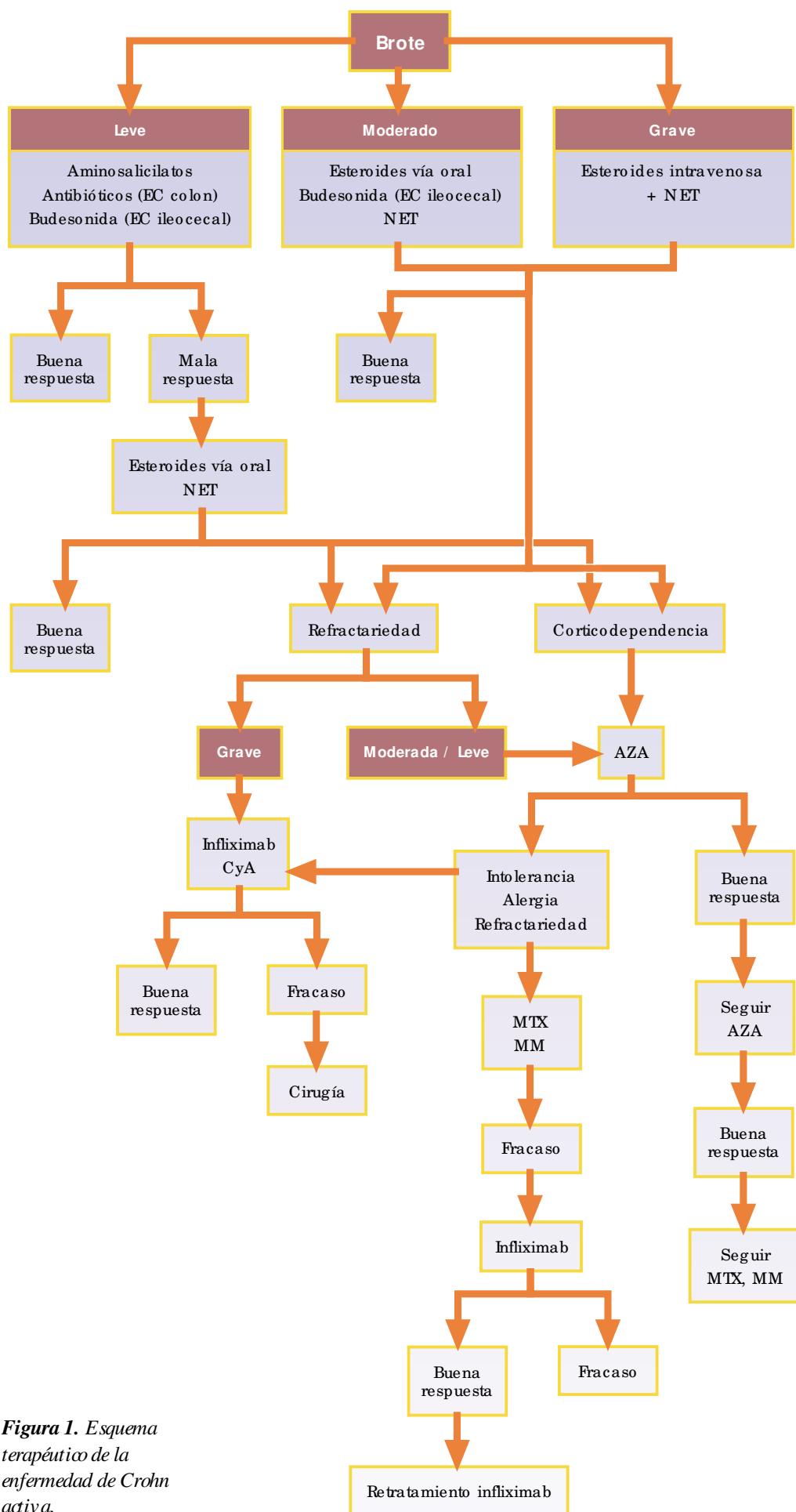
Son los fármacos de primera elección (1 mg/kg/día de prednisona o dosis equivalentes de 6-metilprednisolona), por vía oral o intravenosa según la gravedad del brote<sup>1,2</sup>. Sin embar-

## Lectura rápida

La elección del tratamiento de la EC depende fundamentalmente de la gravedad de la inflamación, pero también del fenotipo (perforante, estenosante, inflamatorio), la localización y la edad.

A pesar de tener un efecto discreto sobre la actividad inflamatoria, los aminosalicilatos son los fármacos más utilizados en pacientes con brotes leves debido a su buen perfil de seguridad.

Los antibióticos se utilizan en el tratamiento de la EC leve o como coadyuvantes de otras terapias en pacientes con abscesos o fistulas. Los más evaluados han sido el metronidazol y el ciprofloxacino y han mostrado un mayor beneficio en la EC del colon.



**Tabla 2. Principales efectos secundarios de los esteroides**

<b>Inmediatos</b>
Facies cushingoide
Acné
Irritabilidad
Insomnio
Infecciones
<b>Tardíos</b>
Osteoporosis
Miopatía
<b>Por hipersensibilidad</b>
Necrosis avascular
Cataratas
<b>Exacerbación de una enfermedad subyacente</b>
Diabetes
Hipertensión
Psicosis

go, la mitad de los pacientes serán corticodependientes o refractarios<sup>13</sup>, lo que obliga a buscar alternativas terapéuticas.

Los efectos secundarios limitan su uso prolongado y se detallan en la tabla 2. Son objeto de debate la aparición de infecciones y, en particular, de sepsis intraabdominal en pacientes tratados con esteroides con patrón perforante. Sin embargo, las evidencias disponibles no apoyan este supuesto<sup>2</sup>. Los esteroides, probablemente, no comportan un riesgo importante si la existencia de un absceso se diagnostica de forma precoz y se trata con medidas antibióticas y de drenaje. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la enfermedad perforante responde escasamente al tratamiento con esteroides y deberán administrarse otros tratamientos como metronidazol, azatioprina o infliximab<sup>14</sup>.

El tratamiento esteroideo contribuye a la aparición de osteoporosis en pacientes con EC (prevalencias de 23-53%)<sup>15</sup>. Aparece con mayor frecuencia cuando se utilizan dosis altas, con pérdidas de un 5-15% de masa ósea/año, con un mayor decremento durante el primer año. La prevención y tratamiento de la osteo-

## Lectura rápida



Los esteroides sistémicos son los fármacos de primera elección en los brotes moderados y graves, pero aproximadamente un 50% de pacientes desarrollarán refractariedad o corticodependencia.

Los efectos secundarios de los esteroides limitan su administración prolongada y, por tanto, un porcentaje importante de pacientes precisarán tratamiento inmunosupresor.

**Tabla 1. Principales compuestos orales del ácido 5-aminosalicálico (5-ASA)**

Nombre comercial	Formulación	Forma de liberación	Lugar de liberación
Lixacol*	Mesalazina encapsulada en Eudragit S	pH luminal > 7	Íleon distal/ Colon
Asacol microgranular	Mesalazina en forma de microgránulos encapsulada en Eudragit S	pH luminal > 7	Íleon distal/ Colon derecho
Claversal*, Mesasal, Salofalk	Mesalazina encapsulada en Eudragit L	pH luminal > 6	Yeyuno/ Íleon/ Colon
Rowasa	Mesalazina encapsulada en Eudragit L100	pH > 6	Yeyuno/ Íleon/ Colon
Enterasim	Mesalazina en forma de microgránulos encapsulada en Eudragit S	pH = 7	Íleon distal/ Colon
Pentasa*	Mesalazina encapsulada en gránulos de etilcelulosa	Dependiente del tránsito	Yeyuno/ Íleon/ Colon
Rasal*	Olsalazina (dímero de 5-ASA unido con enlace AZO)	Hidrólisis bacteriana	Colon
Salazopirina*	Sulfa salazina (sulfa piridina + 5-ASA unida con enlace AZO)	Hidrólisis bacteriana	Colon
Colazide	Balsalazida (ASA junto a portador inerte unido con enlace AZO)	Hidrólisis bacteriana	Colon

\* Formulaciones comercialmente disponibles en España.

El tratamiento esteroideo contribuye a la aparición de osteoporosis en pacientes con EC. Aparece con mayor frecuencia cuando se utilizan dosis altas, con pérdidas de un 5-15% de masa ósea/año.

La budesonida de liberación ileocecal tiene menores efectos secundarios que los esteroides clásicos.



## Lectura rápida



La NET es una buena alternativa al tratamiento esteroideo en pacientes con brotes moderados, patrón inflamatorio y en edad pediátrica.

AZA es el inmunosupresor más utilizado en pacientes con refractariedad o dependencia a esteroides y ha demostrado ser también eficaz en el tratamiento de las fistulas y en el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC de difícil control.

La nutrición enteral puede ser una alternativa a los esteroides en aquellos pacientes con brote moderado y patrón inflamatorio, particularmente en edad pediátrica.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal anti-TNF indicado para la inducción de la remisión en la EC refractaria grave con patrón inflamatorio o fistulizante, la corticodependencia y el tratamiento de pacientes con fracaso a otros inmunosupresores.

porosis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ha revisado recientemente<sup>16</sup>.

La budesonida es un esteroide con un efecto local y con una disponibilidad sistémica muy baja y, por tanto, con menores efectos secundarios aunque su coste es más elevado. La única preparación disponible en España es la de liberación ileocecal (Entocort®, Astra). La dosis óptima en fase activa es de 9 mg. Todos los ensayos clínicos han comparado esta dosis con 40 mg de prednisona y no se han hallado diferencias significativas en la inducción de la remisión. Sin embargo, los porcentajes de remisión pueden ser algo inferiores a los conseguidos con los esteroides clásicos. Un metaanálisis reciente mostró una eficacia de la budesonida menor<sup>17</sup> y otro similar<sup>18</sup> al tratamiento con prednisona. El efecto discreto de la budesonida se ha confirmado en un reciente estudio controlado con placebo<sup>19</sup>. La budesonida está indicada en pacientes con afectación exclusivamente ileocecal y actividad inflamatoria leve o moderada.

### Nutrición enteral

Puede ser una alternativa a los esteroides en aquellos pacientes con brote moderado y patrón inflamatorio, particularmente en edad pediátrica. La nutrición enteral (NET) tiene como ventajas, respecto al tratamiento esteroideo, que no produce inmunosupresión, mantiene o mejora el estado nutricional y no enmascara los síntomas de perforación, ejerciendo un efecto primario sobre la inflamación<sup>20</sup>. Se desconoce si la NET puede producir un efecto sinérgico con los esteroides, pero en los brotes graves es recomendable la administración conjunta porque, como mínimo, se garantiza el aporte de macro y micronutrientes, cuyos requerimientos están incrementados en una situación de hipermetabolismo. Los metaanálisis que comparan el efecto de la NET frente al tratamiento esteroideo en la EC activa han mostrado una eficacia superior de los esteroides<sup>21</sup>. La NET consigue la remisión en un 60% de los pacientes, porcentaje claramente superior al conseguido con placebo y similar al obtenido con budesonida.

## Tratamiento de la EC corticodependiente y refractaria

### Azatioprina

La azatioprina (AZA) es el fármaco más utilizado en esta situación. Además está indicada en el tratamiento de las fistulas y en el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC de difícil control<sup>22</sup>. Las dosis aceptadas son de 2,5

mg/kg/día o dosis equivalentes de 6-mercaptopurina (1,5 mg/kg/día). Se ha sugerido que pacientes que no responden a estas dosis podrían hacerlo a dosis superiores. En caso de incrementar la dosis habitual, debe disponerse de la determinación de la enzima metabolizadora tiopurina metiltransferasa (TPMT), estando contraindicada en aquellos pacientes que presenten baja actividad enzimática. La determinación de TPMT antes de iniciar el tratamiento es útil para detectar a los pacientes homoizotípicos para el déficit de la enzima (0,3% de la población), que presentarán mielotoxicidad grave. Más de un 70% de pacientes que desarrollarán mielotoxicidad no presentarán ninguna alteración genotípica relacionada con el déficit de la enzima<sup>23</sup> y, por tanto, los controles hematológicos deben realizarse con la misma periodicidad establecida (mensuales durante el primer año y bi o trimensuales en los años sucesivos), independientemente de los valores de TPMT. La mielotoxicidad puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, aunque es más frecuente durante el primer año<sup>23</sup>. Los estudios que han evaluado el tiempo que hay que mantener AZA tras la inducción de la remisión, sugieren que debe mantenerse al menos 5 años, pero es probable que en muchos casos deba mantenerse de forma indefinida<sup>24,25</sup>.

Un 15% de pacientes presentará efectos secundarios por alergia (independientes de la dosis) o dependientes de la dosis, que serán muy graves en un 3%<sup>26</sup>. El tratamiento con AZA parece estar relacionado con la aparición de linfomas en un 0,4% de los pacientes tratados, pero la mejora de la calidad de vida y la disminución de las complicaciones relacionadas con la enfermedad compensan el riesgo<sup>27</sup>. No existe relación demostrada con la aparición de otro tipo de tumores, y la incidencia de cáncer colorrectal parece ser la esperable por la evolución de la enfermedad<sup>28</sup>. La AZA se considera un fármaco razonablemente seguro durante el embarazo<sup>29</sup>.

### Infliximab

Infliximab (Remicade®) es un anticuerpo monoclonal químérico anti-TNF cuyas indicaciones de tratamiento se han publicado recientemente e incluyen la inducción de la remisión en la EC refractaria grave con patrón inflamatorio o fistulizante y la corticodependencia<sup>30</sup>. Está indicado también en pacientes con fracaso a otros inmunosupresores. Otras formas de neutralización de TNF mediante CDP571 (anticuerpo monoclonal humanizado)<sup>31</sup> o etanercept<sup>32</sup> (molécula de fusión) han demostrado una eficacia discreta o nula.

Una dosis única de infliximab de 5 mg/kg/día produce una respuesta clínica franca y prolongada (2-3 meses) en un 81% de los pacientes e

induce la remisión clínica en un 45%<sup>33</sup>. En pacientes con fistulas, la administración de tres dosis de 5 mg/kg i.v. en las semanas 0, 2 y 6 consigue el cierre completo en el 46% de los casos<sup>34</sup>. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable drenar bien las cavidades perirrectales o intraabdominales para evitar la aparición de complicaciones sépticas tras el cierre del orificio fistuloso. En estudios prospectivos no controlados ha demostrado su utilidad en la retirada de esteroides en pacientes cortico-dependientes (40-54% de retirada completa)<sup>35,36</sup>.

Los efectos secundarios más frecuentes son las reacciones alérgicas (5%), fácilmente controlables con antihistamínicos o esteroides, siendo raras las reacciones anafilácticas. El perfil de seguridad del fármaco a largo plazo no está aún bien establecido, sobre todo si se precisan infusiones repetidas. En la tabla 3 se detallan los efectos secundarios más importantes. Se ha

alertado sobre la posibilidad de aparición de tuberculosis. Un estudio reciente reporta 70 casos de aproximadamente 147.000 pacientes tratados<sup>37</sup>. Posteriormente la Food and Drug Administration (FDA) ha recibido la notificación de al menos 47 casos más<sup>38</sup>. Este hecho es un problema importante en áreas de alta prevalencia de infección tuberculosa, como España, y obliga a tomar medidas de prevención. En la figura 2 se detalla la pauta aconsejada de cribado, profilaxis y tratamiento de tuberculosis antes de iniciar infliximab.

No está bien establecido si es necesaria la administración concomitante de otros inmunosupresores (AZA, metotrexato, micofenolato mofetil). Se ha sugerido que éstos disminuyen la probabilidad de presentar reacciones de hipersensibilidad y autoinmunidad relacionados con la infusión, y de reducir la necesidad de infusiones repetidas<sup>33</sup>. Este hecho no ha sido confirmado por otros autores<sup>36</sup>.

## Lectura rápida



El tratamiento con infliximab facilita la reactivación de infección tuberculosa, lo que obliga a tomar medidas de prevención antes de iniciar el tratamiento, especialmente en pacientes mayores de 50 años.

**Tabla 3. Principales efectos secundarios de infliximab**

### Reacciones por hipersensibilidad

- Reacciones agudas relacionadas con la infusión (exantema, prurito, hipotensión, broncoespasmo, etc.). Shock anafiláctico\*
- Hipersensibilidad tardía (tratamiento tras un prolongado período de ventana)

### Infecciones

- Tuberculosis
- Viral (Influenza, herpes, etc.)
- Bacterianas (neumonía, sinusitis, pielonefritis, absceso, etc.)
- Infecciones oportunistas (Candida, *Pneumocystis carinii*, nocardia, listeria)

### Fenómenos de autoinmunidad

- Anticuerpos antinucleares y anti-ADN de doble cadena
- Lupus eritematoso sistémico\*

### Trastornos hematológicos

- Pancitopenia\* (relacionado con otros inmunosupresores?)

### Exacerbación de una enfermedad subyacente

- Insuficiencia cardíaca
- Enfermedad desmielinizante (esclerosis múltiple, neuritis óptica)\*

\* Poco frecuente.

La CyA por vía i.v. ha mostrado resultados muy discretos en estudios abiertos por lo que, tras la introducción de infliximab, ha quedado relegada a un segundo plano.

El MTX y el MM se han utilizado como alternativa a la AZA en pacientes alérgicos, intolerantes o refractarios a ésta.

### Ciclosporina

Varios estudios controlados con placebo no demostraron un beneficio terapéutico de ciclosporina (CyA) oral con la formulación clásica<sup>39</sup>. Se han publicado series cortas prospectivas o retrospectivas utilizando CyA por vía i.v. a dosis altas (4 mg/kg/día) en pacientes con fistulas o con enfermedad refractaria. Los porcentajes de respuesta son muy variables y oscilan entre 44 y 100%, con recidivas frecuentes tras la retirada del fármaco<sup>40,41</sup>. La introducción de infliximab, que muestra resultados muy superiores, ha relegado a un segundo plano el tratamiento con CyA en la EC. En los pacientes respondedores a CyA debe administrarse posteriormente AZA para mantener la remisión.

### Metotrexato y micofenolato mofetil

Se han utilizado en pacientes corticodependientes o corticorrefractarios y que muestran alergia, intolerancia o refractariedad a AZA. Las dosis de metotrexato (MTX) eficaces oscilan entre 15 y 25 mg por vía subcutánea o intramuscular<sup>42,43</sup>. La información respecto a su utilidad en pacientes con fistulas es muy limitada. El MTX se ha utilizado también en el mantenimiento de la remisión<sup>44</sup>. Los efectos secundarios de MTX han sido motivo de excelentes revisiones e incluyen neumonitis, nodulosis, osteopatía, hiperhomocisteinemia, toxicidad hematológica, neurológica y hepática<sup>45</sup>. Esto obliga a monitorizar periódicamente el hemograma y la función hepática.

El micofenolato mofetil (MM) tiene un mecanismo de acción similar a la AZA y, por tanto, es una buena alternativa teórica. La información respecto a su eficacia es muy limitada. Un estudio de asignación aleatoria, abierto, sugirió



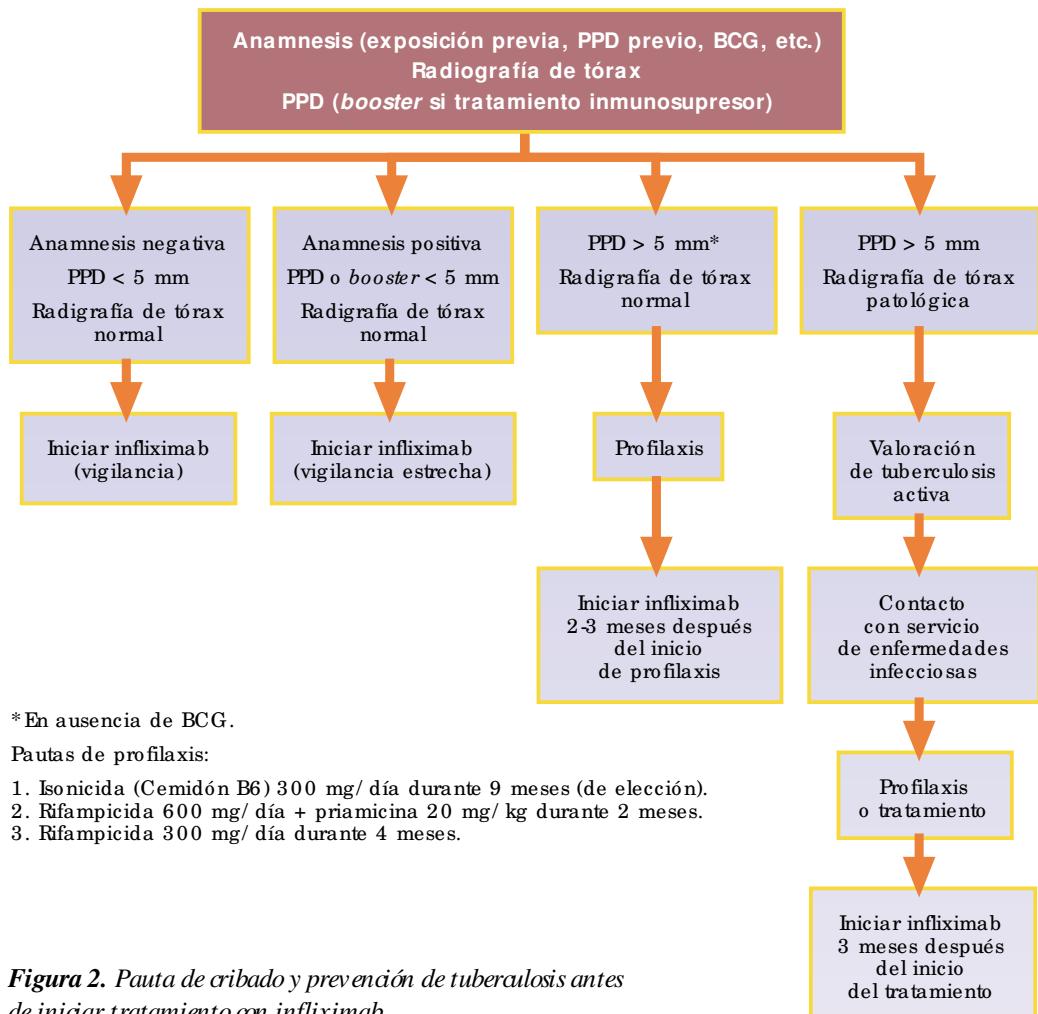
## Bibliografía recomendada

Lichtenstein GR.  
Treatment of fistulizing Crohn's disease.  
Gastroenterology 2000;119:1132-47.

Es una excelente revisión del tratamiento, tanto médico como quirúrgico, de esta variante fenotípica de la enfermedad, considerada la forma de presentación más agresiva y de más difícil control. Se remarca la falta de ensayos clínicos controlados que evalúen específicamente la evolución de este subgrupo de pacientes.

Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. Gut 2000;46(Suppl):i1-i8.

En esta revisión se proporciona una guía de consenso de prevención y tratamiento de la osteoporosis en pacientes con EII, particularmente si reciben tratamiento esteroideo.



**Figura 2.** Pauta de cribado y prevención de tuberculosis antes de iniciar tratamiento con infliximab.

una eficacia similar a la AZA en pacientes con alto riesgo de recidiva<sup>46</sup>; sin embargo, estudios no controlados posteriores no han conseguido confirmar tan buenos resultados<sup>47,48</sup>. Las dosis máximas a administrar son de 2 g/día.

### Otros immunomoduladores y terapias biológicas

El tacrolimus (con mecanismo de acción similar a la CyA pero con mejor absorción oral) y la talidomida (con efecto anti-TNF) se han evaluado en series cortas, en estudios no controlados y su eficacia en la EC debe evaluarse en series más amplias. Las terapias biológicas como IL-11, ISIS-2302, anticuerpos anti- $\alpha$ 4, inhibidores de las MAPK, probióticos, etc., son objeto de intensas investigaciones<sup>49</sup>. Su utilización en la práctica clínica no está justificada, fuera del contexto de ensayos clínicos.

## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. ● Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS). Results of drug treatment. Gastroenterology 1984;86:249-66.
2. ● Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Bechtel JM, Best WR, Kerr F, et al. National Crohn's Disease Cooperative Study. Results of drug treatment. Gastroenterology 1979;77:847-69.
3. Rasmussen SN, Lauritsen K, Tage-Jensen U, Nielsen OH, Bytzer P, Jacobsen O, et al. Aminosalicylic acid in the treatment of Crohn's disease. A 16-week double-blind, placebo-controlled, multicentre study with Pentasa. Scand J Gastroenterol 1987;22:877-35.
4. ● Singleton JW, Hanauer SB, Gitnik GL, Peppercorn MA, Robinson MG, Wruble LD, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease of a 16-week trial. Pentasa Crohn's disease study group. Gastroenterology 1993;104:1293-301.
5. Gross V, Andus T, Fischbach W, Weber A, Gierend M, Hartmann F, et al. Comparison between high dose 5-amino-salicylic acid and 6-methylprednisolone in active Crohn's ileo-



- colitis. A multicenter, randomized, double-blind study. German5-ASA Study Group. *Z Gastroenterol* 1995;33:581-4.
6. Thomsen OO, Cortot A, Jewel 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.
7. Corrigan G, Stevens PE. Review article: interstitial nephritis associated with the use of mesalamine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1-6.
8. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991;32:1071-5.
9. Scully BE. Metronidazole. *Med Clin North Am* 1988;72:613-21.
10. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:322-7.
11. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalamine for the treatment of active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:674-8.
12. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, Berto E, Andreoli A, Kohn A, et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996;91:328-32.
13. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn W. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-60.
14. Lichtenstein GR. Treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:1132-47.
15. Lee JH, Wolf JL. Osteopenia and osteoporosis. Prevention and treatment. En: Bayless & Hanauer, editors. *Advanced Therapy of Inflammatory Bowel Disease*. Hamilton 2001; p. 289-92.
16. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000;46(Suppl):i1-18.
17. 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.
18. Nos P, Hinojosa J, Gomollón F, Ponce J. Budesonida en la enfermedad inflamatoria intestinal: Metaanálisis. *Med Clin (Barc)* 2001;116:47-52.
19. Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S, Winston BD, Levine JG, Persson T, et al. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1748-54.
20. González-Huix F, De León R, Fernández-Baños, Esteve M, Cabré E, Acero D, et al. Polymeric enteral diets as primary treatment of active Crohn's disease. A prospective steroid controlled diet. *Gut* 1993;4:778-82.
21. Fernández-Baños F, Cabré E, Esteve-Comas M, Gassull MA. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials. *JPEN* 1995;19:356-64.
22. Pearson DC, May GR, Gordon H, Sutherland LLR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;122:132-42.
23. Colombel JF, Ferrari N, Debuyser H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B, et al. Genotypic analysis of thiopurine-S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000;118:1025-30.
24. 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.
25. Lemann M, Bouhnik Y, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al. Randomized double blind placebo controlled multicenter azathioprine withdrawal trial in Crohn's disease (CD). *Gastroenterology* 2002;122(suppl):A23.
26. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz B. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989;115:1111-19.
27. Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2000;118:1018-24.
28. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;343:1249-52.
29. 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.
30. Doménech E, Esteve-Comas M, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, Panés J, et al. Recomendaciones para el uso de infliximab (Remicade®) en la enfermedad de Crohn. GETEC-CU 2001. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:162-9.
31. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Present DH, Sutherland LR, Kamm MA, et al. An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;120:1330-8.
32. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Bargen RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088-94.
33. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *Crohn's Disease cA2 Study Group*. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
34. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
35. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary of clinical experience. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3469-77.
36. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3490-7.
37. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schiwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
38. Keane J, Gershon SK. Tuberculosis and treatment of infliximab. *N Engl J Med* 2002;346:625-6.
39. Sandborn WJ. A critical review of cyclosporine therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 1995;1:48-63.
40. Present DH, Lichtiger S. Efficacy of cyclosporine in treatment of fistula of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1994;39:374-80.
41. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1998;93:442-8.
42. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:292-7.
43. Oren R, Moskowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2203-9.
44. Yang YX, Lichtenstein. Methotrexate for the maintenance of remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;120:1553-5.
45. McKendry RJ. The remarkable spectrum of methotrexate toxicities. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:939-54.
46. Neurath MF, Wanitschke R, Peters M, Krummenauer F, Meyer zum Buschenfelde KH, Schlaak JF. Randomised trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for treatment of chronic active Crohn's disease. *Gut* 1999;44:625-8.
47. Fellermann K, Steffen M, Stein J, Raedler A, Hamling J, Ludwig D, et al. Mycophenolate mofetil: lack of efficacy in chronic active inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:171-6.
48. Hafraoui S, Dewit O, Marteau P, Cosbnes J, Colombel JF, Modigliani R, et al. Mycophenolate mofetil in refractory Crohn's disease after failure of treatments by azathioprine or methotrexate. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:17-22.
49. Sands BE. Therapy of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2000;118:S68-S82.

## Bibliografía recomendada

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.

A pesar de ser una serie retrospectiva, es la serie más larga publicada hasta la actualidad de pacientes (622 sujetos) con EIII tratados con azatioprina en un centro con 30 años de experiencia en su utilización. Demuestra que en los pacientes que no presentan efectos secundarios al fármaco, el porcentaje de mantenimiento de la remisión a los 5 años es superior al 50%.

Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: Biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology* 2000;119:1148-57.

Es una excelente revisión de la función biológica del factor de necrosis tumoral y de las formas de inhibición utilizadas en terapéutica. Permite entender la aplicación clínica de los resultados de investigación básica.