

Estado actual del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Francisco Rodríguez-Moranta, Antonio Soriano-Izquierdo y Jordi Guardiola

Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal engloba un grupo de enfermedades del tracto digestivo de etiología todavía no bien conocida, que se caracterizan por su curso crónico y por la alternancia de períodos de actividad, de gravedad variable, con períodos de remisión clínica.

Durante los últimos años, la enfermedad inflamatoria intestinal ha sido objeto de una intensa investigación, circunstancia que ha promovido un mejor conocimiento de sus mecanismos fisiopatogénicos. Este hecho ha permitido el desarrollo de una nueva generación de fármacos biotecnológicos capaces de controlar a pacientes considerados previamente refractarios al tratamiento médico, reducir la dosis acumulada de corticoides, y disminuir las indicaciones de cirugía y los ingresos hospitalarios, con un incremento de la calidad de vida. Por otro lado, se ha demostrado la eficacia de determinados fármacos clásicos en la prevención de la recurrencia tras la cirugía de la enfermedad de Crohn, así como su utilidad en la prevención de la displasia y el cáncer colorrectal en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Palabras clave: *Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerosa. Enfermedad de Crohn. Tratamiento. Seguimiento. Cribado. Cáncer colorrectal.*

CURRENT STATUS OF TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Inflammatory bowel disease encompasses a group of diseases with poorly defined etiology that affect the digestive tract. These diseases are characterized by their chronic course and by periods of disease activity, of variable severity, that alternate with periods of clinical remission.

In the last few years, inflammatory bowel disease has been the object of intense research, which has increased knowledge of the physiopathogenic mechanisms involved. This has enabled the development of a new generation of biotechnological drugs effective in patients previously considered to be refractory to medical treatment and has allowed the accumulated corticosteroid dose to be reduced and the indications for surgery and hospital admissions to be decreased, thus improving quality of life. In addition, some classical drugs have been demonstrated to be effective in recurrence prevention after surgery for Crohn's disease and in the prevention of dysplasia and colorectal cancer in inflammatory bowel disease.

Key words: *Inflammatory bowel disease. Ulcerative colitis. Crohn's disease. Treatment. Follow-up. Screening. Colorectal cancer.*

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son enfermedades inflamatorias del tracto digestivo conocidas globalmente como enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Ambas son entidades de etiología todavía

no bien conocida que se caracterizan por su curso crónico y por la alternancia de períodos de actividad, de gravedad variable, con períodos de remisión clínica.

Clásicamente, el manejo de la EII se había basado en el uso de 5-aminosalicilatos, glucocorticoides, antimetabolitos y antibióticos. Estos fármacos presentan varias limitaciones, entre las que destacan un lento inicio de su acción, una elevada tasa de respuesta incompleta y un riesgo significativo de efectos adversos. En cuanto al manejo quirúrgico, sabemos que alrededor de un 30-40%¹ de los pacientes con CU requerirá una colectomía y que los pacientes con EC tienen una elevada probabilidad de requerir un tratamiento quirúrgico durante su evolución, que variará en función de la localización de la en-

Correspondencia: Dr. F. Rodríguez Moranta.
Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat.
Barcelona. España.
Correo electrónico: frmoranta@csub.scs.es

Manuscrito recibido el 20-2-2007 y aceptado el 21-2-2007.

fermedad (en la EC ileocolónica este riesgo es del 92%; en la EC de intestino delgado, del 62%, y en la afectación cólica y anorrectal, del 58%²). Además, en los siguientes 4 años tras la resección del segmento afectado, la recidiva clínica se producirá en un 40% y la recidiva endoscópica en un 90%. En la CU refractaria al tratamiento médico, la proctocolectomía total con anastomosis ileoanal y reservorio en "J" es la intervención quirúrgica de elección. Esta técnica, considerada curativa, presenta una morbilidad de hasta el 30% y tiene un riesgo acumulado de desarrollar una reservoritis crónica (con reaparición de los síntomas) del 15, el 30 y el 46% a 1, 5 y 10 años, respectivamente. Se consideran indicaciones quirúrgicas de la EII el fracaso del tratamiento médico, la obstrucción recurrente, la perforación, los abscesos y las fístulas, la hemorragia incontrolable y la displasia o el cáncer colorrectal.

En los últimos años, hemos asistido a un notable incremento de nuestros conocimientos con respecto a la etiopatogenia de la enfermedad y conseguido un mejor uso de los fármacos habituales y el desarrollo de nuevas moléculas que han revolucionado el manejo de la EII. Todo ello ha permitido controlar a pacientes considerados previamente refractarios al tratamiento médico, reducir la dosis acumulada de corticoides y disminuir las indicaciones de cirugía y los ingresos hospitalarios, con un incremento de la calidad de vida.

En los siguientes apartados se revisarán los aspectos que han implicado un cambio en el manejo médico-quirúrgico de los pacientes con EII. Se analizarán los datos novedosos en cuanto a los fármacos "clásicos", así como los nuevos biológicos, el manejo de la EC posquirúrgica y de la EC perianal y, por último, los nuevos conocimientos en cuanto al control de la displasia y el cáncer colorrectal en la EII.

Tratamiento biológico en la enfermedad de Crohn

El mejor conocimiento de los mecanismos de la inflamación y de las moléculas implicadas en ella ha permitido desarrollar un nuevo grupo de fármacos conocido como agentes biológicos. Se trata de anticuerpos monoclonales que bloquean selectivamente las moléculas implicadas en el proceso inflamatorio. Su aparición podría significar un punto de inflexión en el tratamiento de la EC. Su uso se ha generalizado durante los últimos años y ha ofrecido una solución clínica a un importante volumen de pacientes antes considerados como intratables. Se cree que estos fármacos podrían conseguir modificar la historia natural de la enfermedad. A pesar de que actualmente existen varias moléculas en diferentes fases de investigación, infliximab es el único agente biológico aprobado en nuestro país. Se trata de un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), de manera que impide la unión con su receptor. La fracción constante de este anticuerpo es de tipo inmunoglobulina (Ig) G1 humana y la fracción variable es de origen murino. Varios ensayos clínicos han demostrado su eficacia en la EC con actividad moderada o grave³, y en la enfermedad fistulizante⁴ de pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento convencional. La dosis de infliximab aprobada es

de 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa a las 0, 2 y 6 semanas. Las ventajas de este fármaco incluyen su rápido inicio de acción y la posibilidad de conseguir la normalización endoscópica e histológica de la mucosa⁵. Los ensayos ACCENT I y ACCENT II han demostrado que los pacientes que responden a infliximab pueden recibir tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas⁶⁻⁸. El tratamiento de mantenimiento permite una respuesta y una remisión clínica más prolongadas en el tiempo, en comparación con el placebo. Asimismo, ha demostrado una reducción en el número de hospitalizaciones y tratamientos quirúrgicos, y podría condicionar una mejora en la calidad de vida del paciente⁹⁻¹¹. El tratamiento con infliximab ha demostrado, además, su eficacia en la espondilitis anquilopoyética y en el *pyoderma gangrenosum*¹². Uno de los problemas más importantes de infliximab es la aparición de reacciones a la infusión y la pérdida de respuesta, relacionadas con el desarrollo de anticuerpos antiinfluximab (ATI). El título de ATI parece ser predictivo de una menor respuesta al tratamiento, así como un aumento de las reacciones a la infusión¹³. Las estrategias que podrían reducir el desarrollo de ATI incluyen la administración de infliximab en pautas de mantenimiento (infusión cada 8 semanas)¹⁴, el uso concomitante de inmunomoduladores, como la azatioprina o el metotrexato¹³, y la premedicación con glucocorticoides antes de la infusión¹⁵.

Recientemente, se han desarrollado nuevas moléculas con la finalidad de mejorar la afinidad y especificidad por el TNF α , así como para disminuir la inmunogenicidad. Adalimumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG1 dirigido contra el TNF α totalmente humano, cuyo uso ya fue aprobado por la Food and Drug Administration para la artritis reumatoide en 2002. Los resultados en la EC en ensayos clínicos en fase III mostraron un beneficio significativo en la inducción a la remisión¹⁶, así como en su mantenimiento en el subgrupo de pacientes respondedores¹⁷. CDP-870 (certolizumab) es otro anticuerpo monoclonal anti-TNF α pegilado completamente humanizado que ha demostrado su eficacia en la EC con proteína C reactiva elevada¹⁸. Los ensayos clínicos en fase III, Precise I y II, todavía no publicados, han demostrado el beneficio del CDP-870, administrado por vía subcutánea cada 4 semanas, tanto en la inducción de la remisión como en el mantenimiento, cuando se comparaba con placebo.

Tratamiento biológico en la colitis ulcerosa

En la CU el desarrollo de nuevos tratamientos ha sido menos importante que en la EC, probablemente por el hecho de que el tratamiento quirúrgico (la proctocolectomía total) ha sido un tratamiento aceptable en los pacientes con resistencia a los corticoides.

Durante las últimas 2 décadas, la ciclosporina por vía intravenosa había sido la única alternativa a la cirugía en la CU grave corticorrefractaria. Se ha demostrado que la ciclosporina a dosis de 4 mg/kg puede disminuir la necesidad de cirugía urgente en un elevado número de casos (alrededor de un 80%)^{19,20}, aunque su administración se asocia a una elevada toxicidad. Recientemente, también se ha comprobado que la dosis de 2 mg/kg es igual de eficaz y presenta menos efectos adversos²¹. No obstante,

a pesar de que la ciclosporina parece ser muy eficaz en evitar la cirugía de forma inmediata, la tasa de colectomía en estos pacientes es del 20-35% al cabo de un año^{20,22,23}, y podría alcanzar el 40% a los 4 años de seguimiento²³.

Desde hace poco tiempo disponemos, además, de los fármacos biológicos en el tratamiento de la CU. Los resultados de los estudios ACT 1 y ACT 2 han demostrado la eficacia de infliximab en los brotes de CU moderada o grave refractaria a tratamiento corticoideo. Infliximab a dosis de 5 mg/kg obtenía una respuesta clínica en el 60-70% de los pacientes²⁴, con una reducción significativa de la necesidad de cirugía^{25,26}. El estudio ACT 1 evaluó la eficacia y la seguridad de infliximab administrado de forma crónica cada 8 semanas, hasta la semana 46, y demostró una remisión clínica en la semana 56 del 34,6% en el grupo infliximab y del 16,5% en el grupo placebo.

Visilizumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD3 humanizado. Ensayos clínicos en fases II y III han evaluado su eficacia en pacientes con CU corticorrefractaria con resultados prometedores^{27,28}.

Prevención de la recurrencia posquirúrgica en la enfermedad de Crohn

El diagnóstico de la recurrencia posquirúrgica de la EC puede basarse en datos clínicos o hallazgos endoscópicos. La mayoría de los pacientes con EC presentará una recurrencia endoscópica a los 3 años de la cirugía, si bien la recurrencia clínica al año de la intervención es de un 20-30%. Ante la aparición de sintomatología deberá descartarse otros problemas, tales como estenosis, sobrecrecimiento bacteriano, trastornos funcionales, malabsorción de sales biliares, etc. La exploración más sensible para detectar la recidiva es la colonoscopia con ileoscopia²⁹. La recidiva endoscópica precede a la clínica y una afectación endoscópica grave es predictiva de un peor pronóstico.

Dado que no hay fármacos especialmente eficaces para prevenir la recidiva postoperatoria, debemos seleccionar a los pacientes con un alto riesgo. Varios metaanálisis han demostrado como factores de riesgo independientes para la recidiva la localización colónica, la extensión de la enfermedad mayor de 100 cm antes de la cirugía, el mantenimiento del hábito tabáquico y, posiblemente, el patrón fistulizante^{30,31}. Por ello, debemos animar al paciente a abandonar el hábito tabáquico, ya que es la única variable que podemos modificar.

En cuanto a la quimioprofilaxis, los estudios controlados con aminosalicilatos han resultado controvertidos. No obstante, en un metaanálisis publicado por Cammà et al³⁰ se ha demostrado que los aminosalicilatos eran superiores al placebo en la prevención de la recurrencia posquirúrgica. En otro reciente metaanálisis que incluye a 1.141 pacientes, se mostró que los aminosalicilatos podían reducir la recurrencia endoscópica en un 18% con un NNT de 5,5 y la recurrencia clínica en un 15%, con un NNT de 6,6³². Los antibióticos como el metronidazol y el ornidazol sí parecen resultar eficaces y reducir la probabilidad de recurrencia³³, aunque su toxicidad a largo plazo ha limitado su uso.

Los inmunomoduladores han demostrado su eficacia en la prevención de la recurrencia de la EC. Un ensayo clínico con 6-mercaptopurina demostró ser superior a 5-ASA y al placebo en la prevención de la recurrencia clínica³⁴. En este estudio, la recurrencia endoscópica a los 2 años fue del 64% en el grupo placebo, del 63% en el grupo 5-ASA y del 43% en el grupo 6-mercaptopurina. Como problemas de este ensayo se ha apuntado el hecho de que en el grupo placebo la recurrencia clínica era superior a la endoscópica y que de los 131 pacientes que empezaron el estudio sólo 57, repartidos en los 3 grupos, lo finalizaron. En un segundo estudio, con 142 pacientes aleatorizados para recibir azatioprina 2 mg/kg/día o 5-ASA 3 g/día durante 24 meses, se demostró un efecto beneficioso de la azatioprina (*odds ratio* [OR] = 4,83; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,47 a 15,8)³⁵.

En conclusión, y en espera de información más consistente, los pacientes con un alto riesgo de recurrencia deberían recibir tratamiento con inmunomoduladores del tipo azatioprina o 6 mercaptopurina y, sólo en los casos de menor riesgo, plantear otras alternativas, como 5-ASA a dosis elevadas.

Tratamiento de las fístulas perianales

Los pacientes con EC tienen una incidencia de fístulas perianales del 14 al 38%³⁶. Para un adecuado abordaje de la enfermedad perianal de la EC debemos realizar una exploración del periné y de la región anal y perianal para demostrar la presencia de abscesos y orificios fistulosos, así como una rectoscopia para conocer la presencia de proctitis activa. El examen con anestesia por un cirujano experto puede considerarse como el patrón de referencia³⁶. Además, durante la exploración puede realizarse un tratamiento quirúrgico. No obstante, la primera exploración a efectuar debería ser la resonancia magnética pélvica, ya que es una prueba no invasiva y que puede aportar información adicional y, según algunos autores, podría ser superior al examen con anestesia³⁷. La ecografía anorrectal puede resultar útil si la realizan especialistas experimentados, con una sensibilidad y especificidad similares a la resonancia pero con limitaciones técnicas (no se podrá realizar si hay estenosis o abscesos). Schwartz et al³⁸ compararon el rendimiento de estas 3 exploraciones: obtuvieron una fiabilidad similar (en torno al 85%) y demostraron que, al utilizar dos de ellas, se alcanzaba un diagnóstico correcto en el 100% de los pacientes. Dado que el tratamiento será diferente si la fístula se produce sobre una mucosa inflamada, una correcta evaluación de las fístulas perianales implicará siempre la práctica de una rectosigmoidoscopia.

Tratamiento de las fístulas perianales simples

Si la fístula es asintomática no debe aconsejarse ningún tratamiento. En caso contrario, debería valorarse un tratamiento médico y quirúrgico combinado.

El tratamiento quirúrgico, en ausencia de proctitis, puede ser una fistulectomía, mientras que si hay proctitis activa se prefiere la colocación de un seton. En cuanto al

tratamiento médico, se acepta como primera opción el uso de antibióticos, muy utilizados en la práctica clínica, si bien el grado de evidencia científica que respalda su uso es bajo³⁹⁻⁴¹. Los más utilizados son metronidazol a dosis de 15-20 mg/kg/día y ciprofloxacino a dosis de 15 mg/kg/día, entre 3 y 12 meses, con una eficacia en torno al 50% y con una rápida respuesta clínica, pero con un elevado índice de recurrencias. La asociación de ambos antibióticos ha demostrado una eficacia inicial de hasta el 65% de los casos⁴¹. Como segunda línea de tratamiento debemos considerar el tratamiento inmunosupresor con azatioprina o 6-mercaptopurina⁴². El tratamiento con infliximab puede reservarse como tercera línea.

Tratamiento de las fístulas perianales complejas

Los tratamientos utilizados son los mismos, pero el tratamiento siempre implicará la cirugía, incluidos el drenaje de abscesos, las fistulotomías y la colocación de setones. En pacientes con síntomas muy graves, pueden mejorar rápidamente con una colostomía de descarga si bien rara vez podrá restaurarse el tránsito. En casos muy graves, puede ser precisa una proctectomía. Como tratamiento médico de primera línea se aconseja la asociación de antibióticos con inmunosupresores⁴². Un metaanálisis sobre 5 ensayos clínicos controlados con placebo evalúa la eficacia de la azatioprina y 6-mercaptopurina. El estudio demuestra que el tratamiento inmunosupresor consigue el cierre de las fístulas en el 50% de los pacientes con respecto a un 20% en el grupo placebo (OR = 4,44; IC del 95%, 1,50-13,2)⁴³. El efecto parece ser dependiente de la dosis; son mejores los resultados con azatioprina a dosis de 2-3 mg/kg/día y con 6-mercaptopurina a dosis de 1,5 mg/kg/día. La edad > 40 años y una enfermedad perianal de corta evolución se han relacionado como factores predictivos de buena respuesta⁴⁴.

Como segunda línea de tratamiento, debemos considerar el uso de tratamientos biológicos. Present et al⁴ demostraron su eficacia en un ensayo clínico controlado. Se aconseja su uso en las dosis habituales de 5 mg/kg/día y la mayor eficacia se obtiene con 3 infusiones de inducción (0, 2 y 6 semanas), con una respuesta completa del 55% y una mejoría clínica superior al 60%. El tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas (tras la inducción) ha demostrado ser superior al tratamiento episódico⁷. La combinación de cirugía (seton) e infliximab se ha relacionado con una mayor duración de la respuesta^{45,46}.

Displasia y cáncer colorrectal en la enfermedad inflamatoria intestinal

La CU y la EC con afectación de colon tienen un mayor riesgo de desarrollar un cáncer colorrectal (CCR). Según los resultados de un metaanálisis que incluye 116 estudios de CU con CCR, la prevalencia de CCR en los pacientes con CU es del 3,7%⁴⁷. Este mismo estudio demostró una probabilidad acumulada para CCR del 2% a los 10 años, el 8% a los 20 años y el 18% a los 30 años⁴⁷. Los factores de riesgo que se han relacionado

con un incremento del riesgo son el tiempo de evolución de la CU, la extensión de la enfermedad, la edad, ser portador de una colangitis esclerosante⁴⁸ y la historia familiar de CCR⁴⁹. La EC con afectación de colon de larga evolución podría tener un riesgo de CCR similar a la CU.

La asociación entre EII y CCR sugiere que la vigilancia endoscópica podría ser eficaz para reducir la mortalidad relacionada con esta neoplasia. Sin embargo, no existen estudios que proporcionen una evidencia clínica suficiente. Disponemos de 2 estudios de casos y controles^{50,51} y 1 de seguimiento⁵² que sugieren que la vigilancia endoscópica podría ser beneficiosa. A pesar de la poca evidencia disponible se recomienda iniciar la vigilancia endoscópica a los 8-10 años de evolución de la enfermedad en los individuos con una colitis extensa y a los 15 años en la CU distal. Durante la exploración endoscópica debe realizarse un examen minucioso de la mucosa y obtener muestras de forma sistemática (3-4 biopsias cada 10 cm, así como biopsias de todas las lesiones macroscópicas detectadas). La sensibilidad para detectar displasia depende del número de muestras obtenidas. La aparición de la cromoendoscopia y la endoscopia de magnificación han permitido mejorar el rendimiento de las biopsias⁵³⁻⁵⁵.

En el caso de encontrar displasia en un pólipo, sin que exista displasia alrededor de la lesión, éste podrá researse endoscópicamente y el paciente deberá continuar en el programa de vigilancia. Por el contrario, si no existe pólipo y se aprecia displasia de alto grado, múltiples focos de displasia de bajo grado o aparece displasia asociada a una lesión o masa, debe considerarse la colectomía. En el supuesto de que se observe sólo un foco de displasia de bajo grado, se puede realizar una nueva colonoscopia a los 6 meses (si vuelve a aparecer displasia se realizará una colectomía). Por último, el descubrimiento de un CCR implicará también la práctica de una colectomía total⁵⁶.

Quimioprevención

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que el tratamiento de mantenimiento con aminosalicilatos podría reducir el riesgo de CCR. Un reciente metaanálisis⁵⁷ evaluó la incidencia de CCR en pacientes con CU en tratamiento con diferentes aminosalicilatos y se objetivó un efecto protector de éstos (OR = 0,5). El estudio no detectó diferencias en relación con el período de tratamiento ni con la dosis. Estos resultados fueron confirmados en un gran estudio realizado en pacientes con CU en tratamiento con mesalazina (OR = 0,3)⁵⁸. En cambio, este efecto protector no se ha demostrado en los pacientes con EC. Estos estudios permiten concluir que la administración regular de al menos 1,2 g/día de mesalazina puede reducir en 2 o 3 veces el riesgo de CCR en pacientes con CU. El uso de ácido ursodesoxicólico en pacientes con CU y colangitis esclerosante primaria ha demostrado reducir el riesgo de displasia de colon (OR = 1,8). En cambio, ni la 6-mercaptopurina ni los suplementos de ácido fólico han demostrado ejercer un efecto beneficioso^{59,60} en la prevención del CCR.

Bibliografía

- Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994;107:3-11.
- Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology*. 1985;88:1818-25.
- Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, 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.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1398-405.
- D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology*. 1999;116:1029-34.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876-85.
- Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:402-13.
- Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;128:862-9.
- Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Hanauer S. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:91-6.
- Feagan BG, Yan S, Bala M, Bao W, Lichtenstein GR. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2232-8.
- Domenech E, Esteve M, Gomollon F, et al. Recomendaciones GE-TECCU-2005 para el uso de infliximab (Remicade®) en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:126-34.
- Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:601-8.
- Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:542-53.
- Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124:917-24.
- Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV Jr, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1984-9.
- Schreiber S, Sandborn WJ. CLASSIC-I study the efficacy of adalimumab. *Gastroenterology*. 2006;130:1929-30.
- Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;129:807-18.
- Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994;330:1841-5.
- Arts J, D'Haens G, Zeegers M, et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:73-8.
- Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125:1025-31.
- Actis GC, Bresso F, Astegiano M, et al. Safety and efficacy of azathioprine in the maintenance of cyclosporin-induced remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1307-11.
- Domenech E, Garcia-Planella E, Bernal I, et al. Azathioprine without oral ciclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous ciclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:2061-5.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76.
- Jarnerot G. Infliximab or cyclosporine for severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2006;130:286.
- Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128:1805-11.
- Plevy SB, Van Assche G, Regueiro M, et al. A humanized anti-CD3 monoclonal antibody, visilizumab, for the treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis: results of a Phase I study. *Gastroenterology*. 2004;126:A579.
- Targan SB, Mayer L, Hommes D, et al. A phase I-II: multi-dose levels of visilizumab are well tolerated and produce rapid and sustained improvement in ulcerative colitis patients refractory to treatment with iv steroid (IVSR-UC). *Gastroenterology*. 2005;128:A493.
- Olaisson G, Smedh K, Sjobahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut*. 1992;33:331-5.
- Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology*. 1997;113:1465-73.
- Caprilli R, Cottone M, Tonelli F, et al. Two mesalazine regimens in the prevention of the post-operative recurrence of Crohn's disease: a pragmatic, double-blind, randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:517-23.
- Cammà C, Viscido A, Latella G, et al. Mesalamine in the prevention of clinical and endoscopic post-operative recurrence of Crohn's diseases: a meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2002;34:A86.
- Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2005;128:856-61.
- Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology*. 2004;127:723-9.
- Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;127:730-40.
- Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;125:1508-30.
- Chapple KS, Spencer JA, Windsor AC, Wilson D, Ward J, Ambrose NS. Prognostic value of magnetic resonance imaging in the management of fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:511-6.
- Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology*. 2001;121:1064-72.
- Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001;323:334-6.
- Penate M, Cruz-Santamaria M, Mendoza JL, Pena AS, Diaz-Rubio M, Garcia-Paredes J. [Optimizing treatment of complicated forms of inflammatory bowel disease. Fistulizing Crohn's disease]. *An Med Interna*. 2003;20:37-45.
- Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Ann Intern Med*. 2001;135:906-18.
- Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Miehsler W, Vogelsang H, Reinisch W. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:1113-20.
- 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.
- Lecomte T, Contou JF, Beaugerie L, et al. Predictive factors of response of perianal Crohn's disease to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:1469-75.
- Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9:98-103.
- Mendoza JL, Garcia-Paredes J, Cruz Santamaria DM, et al. Factores predictivos de respuesta a infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante. *Rev Esp Enferm Dig*. 2002;94:269-79.

47. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48:526-35.
48. Persson PG, Bernell O, Leijonmarck CE, Farahmand BY, Hellers G, Ahlbom A. Survival and cause-specific mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 1996;110:1339-45.
49. Askling J, Dickman PW, Karlen P, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001;120:1356-62.
50. Eaden J, Abrams K, Ekobom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:145-53.
51. Karlen P, Kornfeld D, Brostrom O, Lofberg R, Persson PG, Ekobom A. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut*. 1998;42:711-4.
52. Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ Jr, Silverman ML, Haggitt RC. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1993;105:418-24.
53. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;124:880-8.
54. Matsumoto T, Nakamura S, Jo Y, Yao T, Iida M. Chromoscopy might improve diagnostic accuracy in cancer surveillance for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1827-33.
55. Sada M, Igarashi M, Yoshizawa S, et al. Dye spraying and magnifying endoscopy for dysplasia and cancer surveillance in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1816-23.
56. Castells A, Marzo M, Bellas B, et al. Guías de práctica clínica en la prevención del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:573-634.
57. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1345-53.
58. Van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut*. 2005;54:1573-8.
59. Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, Knesebeck A, Brzezinski A. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1997;112:29-32.
60. Matula S, Croog V, Itzkowitz S, et al. Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: the effect of 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:1015-21.