Tratamiento de la enfermedad de Crohn corticodependiente y corticorrefractaria

M. Domínguez-Antonaya
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General de Móstoles. Madrid. España.

Puntos clave

- Se considera que un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal es corticodependiente cuando presenta 2 o más brotes en un período de 6 meses; 3 o más a lo largo de 1 año, o no es posible retirar el tratamiento con corticoides en 2 intentos consecutivos.
- Si un paciente es corticodependiente o corticorrefractario debe instaurarse tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina.
- La azatioprina y la 6-mercaptopurina no tienen un efecto inmediato, como los corticoides, sino que alcanzan su eficacia terapéutica al cabo de 3-6 meses.
- La dosis óptima de la azatioprina es de 2,5 mg/kg/día, y la de la 6-mercaptopurina, de 1,5 mg/kg.
- Los pacientes en tratamiento con azatioprina/6-mercaptopurina deben seguir estrictos controles clínicos y analíticos, fundamentalmente para detectar la probable aparición de mielo o hepatotoxicidad.
- El infliximab es un anticuerpo anti-TNF que está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn inflamatoria grave corticorrefractaria y de la enfermedad de Crohn fistulizante.
- La administración de infliximab es por vía intravenosa y debe realizarse una infusión lenta del fármaco, a lo largo de 2-3 h, para disminuir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad.
- Antes de iniciar tratamiento con infliximab, el facultativo debe solicitar radiografía de tórax, test de Mantoux, ANA, anti-ADN, y serología para VIH, VHB y VHC.
- Si un paciente presenta lesiones radiológicas compatibles con tuberculosis o una prueba de Mantoux positiva debe recibir tratamiento tuberculostático antes de comenzar el tratamiento con infliximab.
- En pacientes que no responden a azatioprina/6-mercaptopurina está indicado el tratamiento con metotrexato por vía intramuscular, a dosis de 25 mg/semana para inducir la remisión y de 15 mg/semana como tratamiento de mantenimiento.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn • Azatioprina • Infliximab • Anti-TNF • Corticodependencia • Corticorrefractariedad.

La mayoría de los pacientes con un brote de enfermedad de Crohn (EC) responde al tratamiento con aminosalicilatos y/o esteroides. Estos fármacos son pautados con frecuencia por el facultativo, por lo que, generalmente, son utilizados por éste con mayor seguridad que otros productos. Sin embargo, aproximadamente el 20-30% de los pacientes no experimenta mejoría clínica tras la administración de esteroides (corticorrefractariedad) o bien no es posible su retirada, porque al intentar suspenderlos se produce una recaída. Se considera que un sujeto es corticodependiente cuando presenta 2 o más brotes en 6 meses, o 3 o más en 1 año, que requieren la administración de esteroides, o se producen 2 intentos consecutivos fallidos de disminuir gradualmente la dosis sin conseguir retirarlos. En estos casos se han desarrollado, y se siguen investigando, distintas posibilidades terapéuticas, de las que se intentarán resumir, en este artículo, los aspectos más relevantes, especialmente de aquellas de las que existe una mayor experiencia y de las que pueden tener más interés por su reciente difusión.

Azatioprina (Imurel®) y 6-mercaptopurina

La azatioprina (AZA) es un profármaco que es convertido, por acción no enzimática, por el glutatión de los hematíes y de otros tejidos, en 6-mercaptopurina (6MP) que, posteriormente, es metabolizada en el hígado o el intestino (fig. 1).

Tanto la AZA como la 6MP interfieren con la síntesis de ADN y ARN e inhiben la proliferación de los linfocitos T y B.

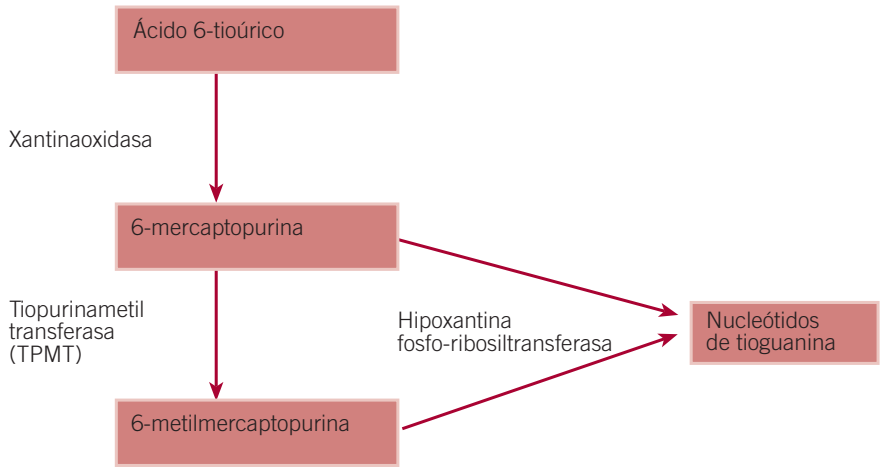

Figura 1. Metabolismo de azatioprina/6-mercaptopurina.

Eficacia de AZA/6MP en la enfermedad de Crohn

La AZA y la 6MP se han utilizado con éxito en estos pacientes durante más de 30 años para inducir la remisión en casos de corticorrefractariedad, intentar disminuir o suspender los esteroides, si existe corticodependencia, mantener la remisión y para el tratamiento de la enfermedad fistulizante[1-4].

En 2 metaanálisis de los distintos estudios controlados con placebo con respecto a la inducción de la remisión, se ha observado que los 2 fármacos consiguen el cierre de las fístulas en un 55% de los casos y permiten la reducción de la dosis de esteroides en el 65% de los pacientes[5,6].

Son, asimismo, más eficaces en el mantenimiento de la remisión, y ésta se relaciona con la dosis utilizada[7].

En pacientes en los que se ha realizado previamente una resección intestinal, la 6MP y la AZA fueron más efectivas que el placebo en la prevención de la recurrencia, aunque tan sólo un 10% más efectivas que la mesalazina[8]. Aunque se requieren más estudios, probablemente estos fármacos deberían considerarse en pacientes que presenten un elevado riesgo de recurrencia, como los sometidos a 2 o más intervenciones quirúrgicas previamente.

Aunque la utilización en fases iniciales de la enfermedad en pacientes en edad pediátrica ha demostrado ser eficaz, de momento son necesarios más estudios que avalen su utilización sistemática en ese supuesto[9].

Una vez conseguido el efecto terapéutico, probablemente deba mantenerse la medicación de forma indefinida para mantener la remisión, puesto que pueden producirse recaídas al suspenderlo tras muchos años de haber estado en tratamiento. En un estudio se recomienda mantener la medicación 3 o 4 años, puesto que se ha observado que la probabilidad de recaída en pacientes que continúan el tratamiento es menor que en aquellos que lo suspenden en los primeros 5 años (el 11-15% frente al 32-67%), pero pasado ese tiempo el riesgo es similar[10].

Posología

Ambos fármacos poseen la ventaja de que se administran fácilmente por vía oral. Por el contrario, presentan el inconveniente de que su efecto terapéutico no comienza a observarse hasta 3-6 meses después de haberlos introducido, por lo que no están indicados en monoterapia en el tratamiento del brote agudo, en cuyo caso los esteroides siguen siendo el tratamiento de elección.

Aunque existen estudios de su administración por vía intravenosa, con el fin de disminuir el tiempo que tarda en comenzar a observarse su efecto, no se han observado beneficios con dicha vía[11].

Puesto que, potencialmente, pueden producir graves efectos adversos, existen 2 posibilidades de iniciar el tratamiento. Una de ellas es introducirlos a dosis bajas de 0,5-1,5 mg/kg de AZA o 0,25-0,5 mg/kg de 6MP al día e ir aumentándola progresivamente, en 1-3 meses, hasta 2,5 mg/kg de AZA o 1,5 mg/kg de 6MP. La otra consiste en determinar, antes de comenzar con el tratamiento, los valores de la enzima tiopurinametiltransferasa (TPMT), que participa en el metabolismo de AZA/6MP[12]. El 11% de la población presenta déficit de esta enzima, lo que origina la producción preferente de nucleótidos de 6-tioguanina (6TG), causantes de la toxicidad de estos medicamentos. Por ello, se ha sugerido que la detección de dicha deficiencia puede ser útil para no administrarlos en estos pacientes y para ajustar la dosis en función de los valores plasmáticos de ésta en el resto, aunque supone un mayor coste, y algunos efectos secundarios, como la pancreatitis, no se correlacionan con sus valores. Puesto que pacientes con valores adecuados de la enzima en sangre pueden presentar efectos secundarios, su determinación no excluye que deban realizarse los mismos controles analíticos.

Si el sujeto se encuentra en tratamiento con alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa responsable del metabolismo de AZA-6MP, debe iniciarse a dosis inferiores a las mencionadas.

Efectos adversos (tabla 1)

Aproximadamente el 10-15% de los pacientes en tratamiento con AZA/6MP presentan efectos secundarios, aunque sólo en el 10% será necesario interrumpir el tratamiento. Este porcentaje es probablemente inferior al sospechado por buena parte de los facultativos.

TABLA 1. Efectos adversos de AZA/6MP
Náuseas y vómitos
Mielotoxicidad
Hepatotoxicidad
Pancreatitis

Los más frecuentes son la aparición de náuseas y vómitos, que pueden minimizarse si se toman con las comidas.

Los efectos relacionados con la dosis son la depresión de la médula ósea, que puede presentarse en un 2% de los casos, y la hepatotoxicidad, que aparece en el 0,3% de los pacientes tratados[13]. Otros efectos adversos idiosincrásicos son la pancreatitis[14] y las reacciones alérgicas[15,16].

Aunque se ha descrito un mayor riesgo de infecciones y neoplasias, éste no parece ser significativamente superior al de los pacientes no tratados[17].

Control del tratamiento

Es necesario realizar un control analítico semanalmente el primer mes y, posteriormente, cada 2-3 meses, mientras se mantenga el tratamiento, puesto que la toxicidad medular y hepática puede aparecer incluso meses después del inicio de éste. En caso de que la cifra de leucocitos sea inferior a 4.000/dl o la de plaquetas menor de 120.000/dl, debe reducirse la dosis. Si las cifras se sitúan por debajo de 3.000 u 80.000/dl, respectivamente, o se produce una elevación de transaminasas más de 5 veces por encima de su valor normal, el tratamiento debe interrumpirse. Una vez se hayan normalizado estos parámetros, pueden reintroducirse a dosis menores, salvo si se produce un cuadro de colestasis (fig. 2).

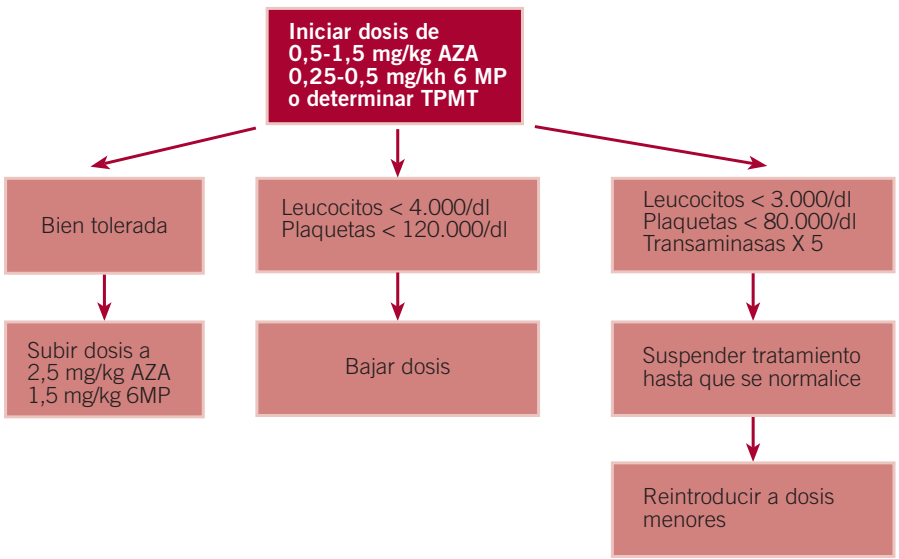

Figura 2. Tratamiento con azatioprina/6-mercaptopurina. AZA: azatioprína; GMP: G-mercaptopurina.

Embarazo

La AZA se ha utilizado durante el embarazo sin riesgo para la madre y el feto18. Por el contrario, la interrupción del tratamiento, si conlleva la reagudización de la enfermedad, sí se asocia a un mayor índice de abortos, partos prematuros y recién nacidos de bajo peso.

Aunque en modelos animales se ha descrito teratogenicidad de la 6MP[19], probablemente por diferencias en el metabolismo placentario con respecto a la AZA, existen estudios retrospectivos en humanos en los que no se han encontrado diferencias con los controles[20]. Sin embargo, puesto que existe menos experiencia con el uso de 6MP, probablemente sea más prudente utilizar AZA en lugar de 6MP en mujeres en edad fértil.

Con respecto a los varones que se encuentren en tratamiento con estos fármacos, en un estudio se recomienda su retirada 3 meses antes de la concepción para evitar el riesgo de abortos y anomalías congénitas[21], aunque este punto no ha sido avalado en otros trabajos[20].

Infliximab (Remicade®)

El infliximab (IFX) es un anticuerpo monoclonal tipo IgG1, un 75% humano y un 25% murino, que inhibe la unión a sus receptores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), implicado en la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. Asimismo, desencadena la destrucción de las células efectoras activadas por apoptosis (muerte celular programada) o por mecanismos mediados por el complemento.

El tratamiento con IFX está indicado en pacientes con EC activa grave o EC fistulizante que no responde al tratamiento convencional con metronidazol, 10-20 mg/kg/día y/o ciprofloxacino, 750 mg/kg/día durante 2-3 meses, ni al tratamiento con AZA/6MP.

Eficacia en la enfermedad de Crohn

Enfermedad de Crohn activa

Inducción de la remisión

Con la administración de una única dosis intravenosa de 5 mg/kg, a las 2 semanas se observa respuesta clínica en el 81% de los pacientes tratados y remisión en el 33%, efectos que persisten a las 12 semanas de seguimiento. La utilización de dosis de 10 o 20 mg/kg no ha demostrado ser significativamente superior en eficacia[22].

Mantenimiento de la remisión

La infusión intravenosa cada 2 meses de IFX, una vez obtenida la respuesta

inicial, se asocia con una mayor probabilidad de mantener la remisión, una mejora la calidad de vida, y una disminución de los requerimientos de esteroides y el número de hospitalizaciones, así como la probabilidad de desarrollar anticuerpos anti-IFX, causantes de que sea más probable la aparición de reacciones de hipersensibilidad frente al fármaco y de una menor respuesta de éste[23-27].

El estudio más importante en este sentido es el ACCENT I[23], en el que se compara la administración cada 8 semanas de placebo o IFX a dosis de 5 o 10 mg/kg, una vez obtenida la respuesta inicial con una dosis de IFX de 5 mg/kg. A las 10 semanas la respuesta fue superior en los pacientes que recibieron dosis de IFX de mantenimiento (el 65% respondió y en el 40% se observó remisión clínica, frente a un porcentaje de remisión del 28% en los que únicamente recibieron una dosis inicial). Tras 1 año de seguimiento, la duración de la repuesta fue de 19 semanas para los que habían recibido una dosis, 38 semanas para los que habían recibido dosis de mantenimiento de 5 mg/kg y 54 semanas para los que habían recibido 10 mg/kg.

Aunque las reacciones a la infusión fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron dosis cada 2 meses, en general, la toxicidad fue similar. Se produjeron infecciones severas en el 3-4% de todos los grupos y neoplasias en el 1%.

En cuanto a los factores predictivos de una mejor respuesta al IFX, los pacientes con EC inflamatoria, los no fumadores y los que se encuentran en tratamiento con AZA/6MP tienen una mayor probabilidad de respuesta y una mayor duración de ésta[28].

Enfermedad de Crohn fistulizante

Inducción de la remisión

El tratamiento con 3 dosis de 5 mg/kg, a las 0, 2 y 6 semanas, en pacientes con EC fistulizante, que no han respondido a otros tratamientos, se asocia a una reducción significativa en el número de fístulas (el 68 frente al 26% con placebo) y al cierre de todas ellas en el 55%. El tiempo medio en obtener la respuesta es de 2 semanas y la duración media, de 12 semanas[29].

Mantenimiento de la remisión

En cuanto al tratamiento de mantenimiento en estos pacientes, el estudio más importante ha sido el ACCENT II[30], en el que se administraron 3 dosis de IFX de 5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas, y a las 14 semanas fueron aleatorizados a recibir placebo o 5 mg/kg cada 8 semanas hasta la semana 54. A los pacientes del grupo placebo que no respondieron se les admimistraron 5 mg/kg, y los tratados con 5 mg/kg que perdieron la respuesta recibieron 10 mg/kg cada 8 semanas. Se observó que los pacientes tratados mantuvieron la respuesta durante más tiempo (más de 40 frente a 14 semanas), y presentaron cierre completo de las fístulas en un mayor porcentaje (el 36 frente al 19%). En los pacientes tratados con placebo que no respondieron y que se les trasladó al grupo de tratamiento se obtuvo respuesta en el 61%. El 57% de los pacientes que no habían respondido a la dosis de 5 mg/kg respondieron a la de 10 mg/kg. Si se considera el cierre de las fístulas rectovaginales por separado, de 27 fístulas cerró el 45% a las 14 semanas y la duración del cierre fue mayor en aquellas que recibieron tratamiento de mantenimiento[31].

Posteriormente, se han obtenido resultados similares en diferentes trabajos en los que se ha plasmado la experiencia con IFX en pacientes con EC[32,33].

A diferencia de la EC inflamatoria, en las formas fistulizantes el índice de respuesta entre pacientes fumadores y no fumadores es similar; sin embargo, el mantenimiento de aquélla sí es superior en los no fumadores. Por otro lado, el tratamiento concomitante con inmunosupresores no influye en estos pacientes en el porcentaje ni en la duración de la respuesta[28].

Dosis

En resumen, la dosis recomendada en pacientes con EC moderada-grave activa es una única infusión intravenosa de 5 mg/kg[22] y 3 infusiones con esta misma dosis a las 0, 2 y 6 semanas en pacientes con enfermedad fistulizante[29]. No está claro si esta segunda pauta podría ser también adecuada para los pacientes con formas inflamatorias y tampoco si dosis de 10 mg/kg son superiores a 5 mg/kg en el tratamiento de mantenimiento. Si los síntomas recurren tras la respuesta inicial, la dosis de mantenimiento puede ser de 5 o de 10 mg/kg cada 4-8 semanas[23].

Consideraciones en la utilización del infliximab en la enfermedad de Crohn con estenosis intestinales

En los pacientes con EC que han desarrollado estenosis intestinales no sólo existe una menor probabilidad de respuesta al tratamiento con IFX[34], sino también mayor riesgo de aparición de obstrucción intestinal aguda[35]. La infusión de este fármaco en pacientes con EC con estenosis fibrosas no las modifica e incluso puede favorecer su aparición por promover el depósito de colágeno. Por tanto, los pacientes con estenosis graves deben ser valorados por un cirujano y ser informados de la posibilidad de que presenten una obstrucción intestinal con la administración de IFX.

Efectos adversos (tabla 2)

En un estudio que reunía a más de 900 pacientes tratados con IFX diagnosticados de EC, artritis reumatoide u otros procesos, se tuvo que suspender el tratamiento por la aparición de efectos secundarios en el 1,9% de ellos[36].

Ljung et al[37] han comunicado la aparición, en 217 pacientes, de 3 linfomas, 2 infecciones oportunistas y 2 sepsis.

TABLA 2. Efectos secundarios del infliximab
Reacciones agudas a la infusión
Cefalea
Náuseas
Disnea
Hipotensión
Urticaria
Fiebre y escalofríos
Desarrollo de ANA y anticuerpos anti-ADN
Síndrome lupus-*like*
Mielotoxicidad
Hepatotoxicidad
Neurotoxicidad
Infecciones
Neoplasias
ANA: anticuerpos antinucleares.

En un estudio de 500 pacientes, el 3,8% de los pacientes desarrolló reacciones agudas de hipersensibilidad y se describieron 3 casos de lupus-*like*, un trastorno desmielinizante, 41 infecciones (2 fallecieron por sepsis), 3 neoplasias y 5 fallecimientos (un 1% del total)[38].

Reacciones agudas

El efecto secundario más frecuente es la aparición de reacciones agudas a la infusión, descrito en hasta en el 4,8% de los casos, caracterizadas por la aparición de cefalea, náuseas, disnea, hipotensión, urticaria, fiebre y escalofríos[36].

Generalmente, se trata de reacciones leves que únicamente suelen requerir la disminución en el ritmo de infusión, que debe ser de 2-3 h, y la administración de antihistamínicos. Si un paciente presenta una reacción anafiláctica no debe volver a recibir el fármaco[39].

También se han descrito reacciones tardías de hipersensibilidad, entre 3 y 12 días después de la infusión de IFX, sobre todo si intervalo entre dosis ha sido largo.

El riesgo de presentar reacciones agudas a la infusión parece ser mayor en los pacientes que desarrollan anticuerpos antiquiméricos humanos (HACA) frente al IFX, hecho que se produce en el 13% de los pacientes tratados[40]. Existe una menor probabilidad de aparición de HACA en los pacientes que reciben tratamiento periódico de mantenimiento, en los que se encuentran con terapia inmunosupresora[40,41], así como en los pacientes a los que se les han administrado previamente 200 mg de hidrocortisona[42].

Desarrollo de autoanticuerpos

En algunos pacientes se ha descrito la aparición de anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-ADN. Este hecho es menos frecuente en los pacientes que se encuentran en tratamiento inmunosupresor con corticoides, AZA o 6MP. A pesar del desarrollo de autoanticuerpos, la aparición de un cuadro clínico similar al lupus es infrecuente[36,43].

Infecciones

Si el paciente presenta una infección activa está absolutamente contraindicada la administración de IFX. Si un paciente tiene un absceso debe drenarse antes del tratamiento, y si desarrolla una infección importante, como sepsis, tuberculosis diseminada, neumonía, celulitis o infección del tracto urinario, debe interrumpirse el tratamiento[36].

En el estudio ACCENT I se comunicaron infecciones graves en el 3,8% de los pacientes.

A todos los pacientes que vayan a ser tratados con IFX se les debe realizar una prueba de Mantoux y una radiografía de tórax para descartar una tuberculosis latente. Si estas pruebas son positivas debe iniciarse tratamiento tuberculostático antes del inicio de las infusiones con IFX. Otras infecciones que se han comunicado en pacientes que reciben terapia con IFX son la listeriosis, la neumonía por *Prneumocystis carinii*, la histoplasmosis, la aspergillosis y la candidiasis[44,45].

Neoplasias

Los pacientes tratados con IFX presentan un riesgo 6 veces superior al de la población general de padecer linfoma. Otras neoplasias descritas en pacientes tratados con este anticuerpo anti-TNF han sido cáncer de mama, de colon o melanoma, aunque la relación con el tratamiento no está clara[46,47].

Enfermedades hematológicas

Se ha comunicado la aparición de leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia. El tratamiento debe administrarse con precaución en pacientes con historia de enfermedades hematológicas y debe suspenderse si se desarrollan alteraciones hematológicas graves[48,49].

Hepatotoxicidad

Se ha descrito la aparición de toxicidad hepática hasta un año después de la administración de IFX. Si un paciente presenta ictericia o elevación de las transaminasas 5 veces por encima de su valor normal el tratamiento debe ser interrumpido[48,49].

En los portadores de hepatitis B puede producirse reactivación de la infección, por lo que debe realizarse una estrecha monitorización.

Neurotoxicidad

Se han comunicado casos de esclerosis múltiple, neuritis óptica, mielitis o vasculitis sistémica. Si un paciente ya presenta, antes del tratamiento con IFX, alguno de estos trastornos debe administrarse con precaución, y suspenderlo si la afección es grave[48,49].

Metotrexato

El metotrexato (MTX) es un análogo del ácido fólico que inhibe la unión del ácido dihidrofólico a la dihidrofólico reductasa. Sin embargo, el mecanismo por el que ejerce un efecto beneficioso en la EC es desconocido. Una posibilidad es que aumenten las concentraciones de adenosina, que posee actividad antiinflamatoria, o que inhiba reacciones de metilación, implicadas en la replicación y en la apoptosis de los linfocitos T[50-53].

Eficacia en la enfermedad de Crohn

El MTX ha demostrado ser efectivo en pacientes con EC refractarios a otros tratamientos[54-56].

La administración en estos pacientes de 25 mg MTX por vía intramuscular durante 16 semanas demostró ser superior a placebo en la inducción de la remisión. Se obtuvo remisión clínica en el 40% de los pacientes tratados frente al 19% en el grupo placebo[57].

Por vía oral, no parece ser efectiva ni en la inducción de la remisión ni en su mantenimento. Sin embargo, la dosis administrada, de 12,5-15 mg por semana, fue inferior a la utilizada en los estudios en los que se administraba por vía intramuscular[58,59].

La administración intramuscular de 15 mg por semana parece ser útil en el mantenimiento de la remisión y en la disminución de los requerimientos de esteroides[60].

Efectos secundarios

La vía de administración, junto con los efectos adversos que pueden aparecer con el tratamiento con MTX, hacen que generalmente sólo se utilice cuando no se ha obtenido respuesta con otros tratamientos, más aun desde la introducción del IFX en el arsenal terapéutico.

Algunos de ellos son la aparición de náuseas, infecciones oportunistas, depresión de la médula ósea o neumonitis intersticial[61]. Sin embargo, el más destacado de sus efectos secundarios es el desarrollo de fibrosis hepática, que parece estar en relación con la dosis y el tiempo de tratamiento. El riesgo de aparición de ésta está incrementado en pacientes obesos, diabéticos o que consumen alcohol. Aunque algunos autores han propuesto la realización de biopsias hepáticas periódicas para evaluar el grado de fibrosis hepática, el riesgo de fibrosis hepática probablemente es demasiado bajo como para que este abordaje sea necesario[62].

Todos los pacientes tratados con MTX deben recibir tratamiento con 1 mg/día de ácido fólico para reducir la aparición de efectos secundarios.

Ciclosporina

Eficacia en la enfermedad de Crohn

La ciclosporina (CYA) oral, probablemente debido a su escasa absorción, es ineficaz tanto en la inducción de la remisión como en su mantenimiento en pacientes con EC[63-66].

Administrada por vía intravenosa sí parece ser útil en la EC fistulizante. En un estudio de 16 pacientes, respondió el 88% y se consiguió el cierre completo de las fístulas en el 44% de los casos[67-69].

Efectos secundarios

Los principales efectos secundarios observados tras la administración de CYA son la aparición de infecciones oportunistas, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hipertensión y reacciones anafilácticas[69,70].

La aparición de efectos adversos, junto con la necesidad de monitorizar los valores plasmáticos del fármaco, han derivado en la utilización en estos casos de IFX en lugar de CYA.

Tacrolimus (FK-506)

El tacrolimus es un inmunomodulador con un mecanismo de acción similar al de la CYA, pero con mayor potencia, y que presenta una mejor absorción oral. Aunque se ha observado mejoría con su administración oral en pacientes con EC grave corticorrefractaria, son necesarios más estudios antes de recomendar su utilización[71,72].

Mofetilmicofenolato

El ácido micofenólico, metabolito activo del mofetilmicofenolato, reduce la síntesis de nucleótidos de guanosina, necesarios para la proliferación de los linfocitos T y B, e inhibe el crecimiento del músculo liso y la síntesis de fibronectina, por lo que puede ser útil para disminuir la hiperplasia muscular y las estenosis fibrosas en pacientes con EC.

En algunos estudios se han demostrado porcentajes de remisión similares a los obtenidos con la AZA, mientras que en otros ha resultado ineficaz[73-76]. Por el momento, sólo se recomienda su utilización en el contexto de ensayos clínicos.

Adalimumab (Humira®)

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal anti-TNF de tipo IgG1 que, a diferencia del IFX, es un 100% humano y se admistra por vía subcutánea.

En pacientes con EC que previamente no han recibido tratamiento con anticuerpos anti-TNF y en aquellos que han dejado de responder, o presentan intolerancia tras la administración de IFX, se consigue la remisión con adalimumab en aproximadamente el 30% de los casos[77,78].

En pacientes con EC con respuesta previa parcial al IFX, con la administración de adalimumab se obtiene respuesta en el 54% de los pacientes y se consigue interrumpir el tratamiento esteroideo o disminuir significativamente su dosis[79].

TABLA 3. Tratamiento biológico de la enfermedad de Crohn
Anticuerpos anti-TNF
Infliximab
Adalimumab
CDP 571
CDP 870
Receptores del TNF
Etanercept
Onercept
Anticuerpos antiinterleucinas
Anti-IL-6
Anti-IL-12
Anti-IL-18
Interleucinas
IL-10
IL-11
Anticuerpos antiinterferón gamma
Fontolizumab
Anticuerpos antiintegrina alfa-4
Natalizumab
Oligonucleótidos antisentido
Moléculas de adhesión ICAM-1

TNF: factor de necrosis tumoral; IL: interleucina.

Otros tratamientos (tabla 3)

Otras terapias que han sido y están siendo investigadas en estos pacientes son:

– CDP571 o CDP870 (anticuerpos anti-TNF)[80-82].

– Etanercept (Enbrel®) y onercept: proteínas recombinantes del receptor del TNF, que lo inactivan[83-85].

– Anticuerpos antiinterleucina-6, 12 y 18 o antiinterferón gamma (fontolizumab)[86,87].

– Interleucina-10 y 11: poseen propiedades antiinflamatorias[88-91].

– Oligonucleótidos antisentido: secuencias de ácidos nucleicos que se unen al ADN o ARN y bloquean la expresión de una proteína específica[92].

– Moléculas de adhesión ICAM-1, glucoproteínas transmembrana implicadas en la propagación del proceso inflamatorio[93,94].

– Anticuerpos antiintegrina alfa-4: implicada en la migración del leucocito en el endotelio, como el natalizumab[95,96].

– Hormona del crecimiento[97].

– Factor estimulador de granulocitos y de granulocitos y macrófagos[98,99].

– Antituberculostáticos, basándose en que histológicamente la EC es similar a la enfermedad de Johne's de los rumiantes, producida por *M. paratuberculosis*, y a que se ha encontrado ADN de esta micobacteria en los tejidos, se ha cultivado en la sangre y se han detectado anticuerpos en el suero de pacientes con EC[100-105].

– Huevos de *Trichuris suis*: su ingesta mejoró los síntomas de pacientes con EC, probablemente porque disminuyen la respuesta inmunológica[106].

Bibliografía

1. Klein M, Binder HJ, Mitchell M, Aaronson R, Spiro H. Treatment of Crohn's disease with azathioprine: a controlled evaluation. Gastroenterology. 1974;66:916-22.
2. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Lass JL, Sachar DB, Pastermack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine: a long-term, randomized, double-blind study. N Engl J Med. 1980;302:981-7.
3. Rhodes J, Bainton D, Beck P, Campbell H. Controlled trial of azatioprine in Crohn's disease. Lancet. 1971;2:1273-6.
4. Willoughby JM, Beckett J, Kumar PJ, Dawson AM. Controlled trial of azathioprine in Crohn´s disease. Lancet. 1971;2:944-7.
5. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azatioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2000:CD000545.
6. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease: a meta-analysis. Ann Intern Med. 1995;123:132-42.
7. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn´s disease. Cochrane Database Syst Rev. 2000:CD000067.
8. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative therapy for Crohn's disease. Gastroenterology. 2004;127:730-40.
9. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. Gastroenterology. 2000;119:895-902.
10. Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, et al. Long-term follow up of patients with Crohn's disease treated with azatioprine or 6 mercaptopurine. Lancet. 1996;347:215-9.
11. Sandborn WJ, Tremaine WG, Wolf DC, Targan SR, Sninsky CA, Sutherland LR, et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. Gastroenterology. 1999;117:527-35.
12. Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Utilisation of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimise azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. Gut. 2001;48:642-6.
13. Shorey J, Schenker S, Suki WN, Combes B. Hepatotoxicity of mercaptopurine. Arch Intern Med. 1968;122:54-8.
14. Weersma RK, Peters FT, Oostenbrug LE, Van den Berg AP, Van Haastert M, Ploeg R, et al. Increased incidence of azathioprine induced pancreatitis in Crohn's disease compared wih other diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20:843-50.
15. Cuffari C, Theoret Y, Latour S, Seidman G. 6-Mercaptopurine metabolism in Crohn's disease: correlation with efficacy and toxicity. Gut. 1996;39:401-6.
16. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnett D, Theoret Y, et al. Pharmacogenetics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2000;118:705-13.
17. 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.
18. Muirhead N, Sabharwal AR, Rieder MJ, Lazarovits AI, Hollomby DJI. The outcome of pregnancy following renal transplantation.The experience of a single center. Transplantation. 1992;54:429-32.
19. Burdett DN, Waterfield JD, Shah RM. Vertical development of the secondary palate in hamster embryos following exposure to 6-mercaptopurine. Teratology. 1988;37:591-7.
20. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for chidbearing patientswith inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. Gastroenterology. 2003;124:9-17.

21. Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, Baiocco PJ, Gleim GW. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2000;95:684-8.
22. 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. N Engl J Med. 1997;337:1029-35.
23. Hanauer SB, Feagan BG, Lichstenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet. 2002;359:1541-9.
24. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. Gastroenterology. 1999;117:761-9.
25. 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.
26. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichstenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. Gastroenterology. 2004;126:402-13.
27. Lichstenstein GR, Yan S, Bala M, Hanauer S. Remission in patines with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and dicrease in hospitalizations and surgeries. Am J Gastroenterol. 2004;99:91-6.
28. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Kattz J. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn´s disease. Gastroenterology. 2002;123:707-13.
29. 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.
30. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WI, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med. 2004;350:876-85.
31. Sands BE, Blank MA, Patel K, Van Deventer SJ. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn´s disease: response to infliximab in the ACCENT II study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2:912-20.
32. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn´s disease: first anniversary clinical experience. Am J Gastroenterol. 2000;95:3469-77.
33. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, Alsahli M, Falchuk KM, Michetti P, et al. Clinical experience with infliximab therapyin 100 patients with Crohn´s disease. Am J gastroenterol. 2000;95:3490-7.
34. Lichstenstein GR, Stein R, Lewis JD, Deren J. The presence of intestinal strictures is associated with poorer responses for active or fistulizing Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 1999;94:2676.
35. Toy LS, Abittan C, Kornbluth A. Complete bowel obstruction following initial response to infliximab therapy for Crohn´s disease: a series of a newly described complication. Gastroenterology. 2000;118:A569.
36. Hanauer S, Schaible T, DeWoody K. Long term follow up of patients treated with infliximab (anti-TNFalfa antibody) in clinical trials [abstract]. Gastroenterology. 2000;18:A566.
37. Ljung T, Karlen P, Schmidt D, Hellstrom PM, Lapidus A, Janczewska I, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockolm County. Gut. 2004;53:849-53.
38. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn´s disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. Gastroenterology. 2004;126:19-31.
39. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. Am J Gastroenterol. 2003;98:1315-24.
40. Baert F, Noman M, Vermiere S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of inmunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn´s disease. N Engl J Med. 2003;348:601-8.
41. Hanauer SB, Wagner CL, Nala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, 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.
42. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercom MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomised controlles trial. Gastroenterology. 2003;124:917-24.
43. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F. Autoinmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. Gastroenteroloy. 2003;125:32-9.
44. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001;345:1098-104.
45. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. Listeria monocytogenes infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. Arthritis Rheum. 2003;48:319-24.
46. Bucher C, Degen L, Dirnhofer S, Pless M, Herrmann R, Schraml P, et al. Biologics in inflammatory disease: infliximab associated risk of lymphoma development. Gut. 2005;54:732-3.
47. Aithal GP, Mansfield JC. Review article: the risk of lymphoma associated with inflammatory bowel disease and immunosuppressive treatment. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:1101-8.
48. Hanauer SB. Review article: safety of infliximab in clinical trials. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13 Supl 4:16.
49. Keystone EC. Safety of biologic therapies—an update. J Rheumatol Supl. 2005;74:8-12.
50. Morabito L, Montesinos MC, Schriebman DM, Balter L, Thompson LF, Resta R, et al. Methotrexate and sulfasalazine promote adenosine release by a mechanism that requires ecto-5'-nucleotidase-mediated conversion of adenine nucleotides. J Clin Invest. 1998;101:295-300.
51. Cronstein BN. Molecular therapeutics: methotrexate and its mechanism of actino. Arthritis Rheum. 1996;39:1951-60.
52. Nesher G, Moore TL. The in vitro effects of methotrexate on peripheral blood mononuclear cells: modulation by methyl donors and spermidae. Arthritis Rheum. 1990;33:954-8.
53. Genestier L, Paillot R, Fournel S, Ferraro C, Miossec P, Revillard JP. Immunosuppresive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. J Clin Invest. 1998;102:322-8.
54. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR, et al. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. Ann Intern Med. 1989;110:353-6.
55. Lemann M, Chamiot-Prieur C, Mesnard B, Halphen M, Messing B, Rambaud JC, et al. Methotrexate for the treatment of refractory Crohn´s disease. Aliment Pharmacol Ther. 1996;10:309-14.
56. Chong RY, Hanauer SB, Cohen RD. Efficacy of parenteral methotrexate in refractory Crohn´s disease. Alimnt Pharmacol Ther. 2001;15:35-44.
57. Feagan BG, Rochon J, Fedorak R, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn´s disease. N Engl J Med. 1995;332:292-7.
58. Baron TH, Truss CD, Elson CO. Low-dose oral methotrexate in refractory bowel disease. Dig Dis Sci. 1993;38:1851-6.
59. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active Crohn´s disease: a double-blind, randomised Israeli multicenter trial. Am J Gastroenterol. 1997; 92:2203-9.
60. Feagan BG, Fedorak, RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn´s disease. North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med. 2000;342:1627-32.
61. Lemann M, Zenjari T, Bouhnik Y, Cosnes J, Mesnard B, Rambaud JC, et al. Methotrexate in Crohn´s disease: long-term efficacy and toxicity. Am J Gastroenterol. 2000;95:1730-4.
62. Te HS, Schiano TD, Kuan SF. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2000;95:3150-6.
63. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, Lauritsen K, De Muckadell OS, Williams N, et al. A placebo-controlled, doble-blind, randomised trialk of cyclosporine therapy in active chronic Crohn´s disease. N Engl J Med. 1989;321:845-50.
64. Stange EF, Modigliani R, Pena AS, Wood AJ, Feutren G, Smith PR. European trial of cyclosporine in chronic active Crohn´s disease. A 12-month study. Gastroenteroloy. 1995;109:774-82.
65. Jewell D, Lennard-Jones J. Cyclosporine Study Group of Great Britain and Ireland. Oral cyclosporine for chronic active Crohn´s disease: a multicentre controlles trial. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1994;6:499.

66. Feagan BG, McDonald JW, Rochon J, Laupacis A, Fedorak RN, Kinnear D, et al. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn´s disease. The Canadian Crohn´s relapse prevention trial investigators. N Engl J Med. 1994;330:1846-51.

67. 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.

68. Hanauer SB, Smith MB. Rapid closure of Crohn´s disease fistulas with continuous intravenous cyclosporine A. Am J Gastroenterol. 1993;88:646-9.

69. Banks PA, Present DH. Is ther any value in using cyclosporine in the treatment of Crohn´s disease-to use or not to use? Inflamm Bowel Dis. 1995;1:340.

70. Sandborn WJ. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 1995;1:48.

71. Sandborn WJ. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 1997;92:876-9.

72. Fellermann K, Ludwig D, Stahl M, David-Walek T. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: inmunomodulation by tacrolimus (FK-506). Am J Gastroenterol. 1998;93:1860-6.

73. Lowry PW, Sandborn WJ, Lipsky JJ. Mycophenolate mofetil for Crohn´s disease? Lancet. 1999;354:3-4.

74. Fickert P, Hinterletner TA, Wenzl HH, Aichbichler BW, Petritsch W. Mycophenolate mofetil in patients with Crohn´s disease. Am J Gastroenterol. 1998;93:2529-32.

75. Neurath MF, Wanitschke R, Peters M, Krummenauer F, Meyerzum Buschenfelde KH, Schlaak JF. Randomised trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for treatment of chronic active Crohn's disease. Gut. 1999;44:625-8.

76. 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.

77. Hanauer S, Lukas M, Macintosh D. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the human anti TNF alpha monoclonal antibody adalimumab for the induction of remission in patients with moderate to severely active Crohn's disease [abstract]. Gastroenterology. 2004;127:332.

78. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Kane S, Cohen R, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerances to infliximab for Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2004;99:1984-9.

79. Papadakis KA, Shaye OA, Vasiliauskas EA, Ippoliti A, Dubinsky MC, Birt J, et al. Safety and efficacy of adalimumab (D2E7) in Crohn´s disease patients with an attenuated response to infliximab. Am J Gastroenterol. 2005;100:75-9.

80. Sandborn WJ, Feagan BG, Radford-Smith G, Kovacs A, Enns R, Innes A, et al. CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha for moderate to severe Crohn´s disease: a randomized, double blind, placebo controlled trial. Gut. 2004;53:1485-93.

81. Feagan BG, Sandborn WJ, Baker JP, Cominnelli F, Sutherland LR, Elson CO, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:373-84.

82. Winter TA, Wright J, Ghosh S, Jahnsen J, Innes A, Round P. Intravenous CDP870, a PEGylated Fab'fragment of a humanized antitumour necrosis factor antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn´s disease: a exploratory study. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20:1337-46.

83. D'Haens G, Swijsen C, Noman M, Lemmens L, Ceuppens J, Agbahiwe H, et al. Etanercept in the treatment of active refractory Crohn´s disease: a single-center pilot trial. Am J Gastroenterol. 2001;96:2564-8.

84. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn´s disease: a randomised, double-blin, placebo-controlled trial. Gastroenterology. 2001;121:1088-94.

85. Rutgeerts P, Lemmens L, Van Assche G, Noman M, Borghini-Fuhrer I, Goedkoop R. Treatment of active Crohn's disease with onercept (recombinant human soluble p55 tumour necrosis factor receptor): results of a randomised, open-label, pilot study. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:185-92.

86. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, Elson CO, Sandborn WJ, Present D, et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn´s disease. N Engl J Med. 2004;351:2069-79.

87. Hommes D, Mikhajlova T, Stoinov Sl. Fontilizumab (Huzaf), a humanized anti-IFN-gamma antibody, has clinical activity and excellent tolerability in moderate to severe Crohn´s disease [abstract]. Gastroenterology. 2004;127:332.

88. Van Deventer SJ, Elson CO, Fedorak RN. Multiple doses of intravenous interleuki 10 in steroid-refractory Crohn´s disease. Crohn's disease study group. Gastroenterology. 1997;113:383-9.

89. Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH, Wild G, Williams CN, Nikolaus S, et al. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn´s disease. Crohn´s disease IL-10 Cooperative Group. Gastroenterology. 2000;199:1461-72.

90. Fedorak RN, Gangl A, Elson CO, Rutgeerts P, Schreiber S, Wild G, et al. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn´s disease. The interleukin 10 inflammatory bowel disease cooperative study group. Gastroenterology. 2000;119:1473-82.

91. Sands BE, Bank S, Sninsky CA, Robinson M, Katz S, Singleton JW, et al. Preliminary evaluation of safety and activity of recombinant human interleukin 11 in patients with active Crohn´s disease. Gastroenterology. 1999;117:58-64.

92. Askari FK, McDonnell WM. Antisense-oligonucleotide therapy. N Engl J Med. 1996;334:316-8.

93. Schreiber S, Nikolaus S, Malchow H, Kruis W, Lochs H, Raedler A, et al. Absence of efficacy of subcutaneous antisense ICAM-1 treatment of chronic active Crohn´s disease. Gastroenterology. 2001:120:1339-46.

94. Yacyshyn BR, Chey WY, Goff J, Salzberg B, Baerg R, Buchman AL, et al. Double-blind, placebo controlled trial of the remission inducing and steroid sparing properties of an ICAM-1 antisense oligodeoxynucleotide, alicaforsen (ISIS 2302), in active steroid dependent Crohn´s disease. Gut. 2002;51:30-6.

95. Gordon FH, Lai CW, Hamilton MI, Allison MC, Srivastava ED, Fouweather MG, et al. A randomized Placebo-Controlled Trial of a Humanized Monoclonal Antibody to alpha4integrin in Active Crohn´s Disease. Gastroenterology. 2001;121:268-74.

96. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, Malchow HA, Rask-Madsen J, Rutgeerts P, et al. Natalizumab for active Crohn´s disease. N Engl J Med. 2003;348:24-32.

97. Slonim AE, Bulone L, Damore MB, Goldberg T, Wingertzahn MA, McKinley MJ. A preliminary study of growth hormone therapy for Crohn´s disease. N Engl J Med. 2000;342:1633-7.

98. Dieckgraefe BK, Korzenik JR. Treatment of active Crohn's disease with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Lancet. 2002;360:1478-80.

99. Korzenik J, Pittler A, Diekgraefe BK. An Open-labelled study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of active Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:391-400.

100. Hulten K, El-Zimaity HM, Karttunen TJ, Almashhrawi A, Schwartz MR, Graham DI, et al. Detection of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in Crohn´s disease tissues by in situ hybridisation. Am J Gastroenterol. 2001;96:1529-35.

101. Suenaga K, Yokoyama Y, Nishimori I, Sano S, Morita M, Okazaki K, et al. Serum antibodies to Mycobacterium paratuberculosis in patients with Crohn´s disease. Dig Dis Sci. 1999;44:1202-7.

102. Naser SA, Ghobrial G, Romero C, Valentine JF. Culture of mycobacterium subspecies paratuberculosis from the blood of patients with Crohn´s disease. Lancet. 2004;364:1039-44.

103. Borgaonkar MR, Macintosh DG, Fardy JM. A meta-analysis of antimycobacterial therapy for Crohn´s disease. Am J gastroenterol. 2000;95:725-9.

104. Afdhal NH, Long A, Lennon J, Crowe J, O'Donogue DP. Controlled trial of antimycobacterial therapy in Crohn´s disease. Clofazimine versus placebo. Dig Dis Sci. 1991;36:449-53.

105. Prantera C, Kohn A, Mangiarotti R, Andreoli A, Luzi C. Antimycobacterial therapy in Crohn´s disease: results of a controlled, double-blind trial with a multiple antibiotic regimen. Am J Gastroenterol. 1994;89:513-8.

106. Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV. Trichuris suis therapy in Crohn's disease. Gut. 2005;54:87-90.