

Terapia combinada en enfermedad inflamatoria intestinal: ¿Una asociación necesaria?

Paulina Núñez F.¹, Carolina Figueroa C.^{2,3}, Lilian Flores P.^{2,3,a}, Patricio Ibáñez L.^{2,3}, Jaime Lubascher C.^{2,3}, Daniela Simian M.^{2,4,a} y Rodrigo Quera P.^{2,3}

Combination therapy in inflammatory bowel disease: A necessary association?

The management of inflammatory bowel disease (IBD) is constantly changing due to the arrival of new therapeutic agents. Combined therapy (biological associated with immunosuppressive therapy) has proven to be effective, reducing immunogenicity (antibody formation), optimizing the pharmacokinetics of biological therapy with anti-TNF. This therapeutic strategy has associated risks (neoplasia and intercurrent infections) that are not only explained by the use of drugs but also by the increase of cases in older ages. It is essential for the medical team to be familiar with the optimization and personalization of the therapy to achieve clear therapeutic objectives with the lowest possible risks.

Key words: Inflammatory bowel disease, combination therapy; biological therapy; immunosuppressive treatment; adverse events.

Resumen

El manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está en constante cambio, debido a la llegada de nuevos agentes terapéuticos. La terapia combinada (terapia biológica asociada a inmunosupresores) ha demostrado ser efectiva al disminuir la inmunogenicidad (formación de anticuerpos) permitiendo la optimización farmacocinética. Esta estrategia terapéutica tiene riesgos asociados (neoplasias e infecciones intercurrentes) que no sólo se explican por el uso de fármacos sino también por el aumento de casos en edades más avanzadas. Es fundamental que el equipo tratante este familiarizado con la optimización y personalización de la terapia para así lograr objetivos terapéuticos claros con los menores riesgos posibles. **Palabras clave:** Enfermedad inflamatoria intestinal; terapia combinada; biológicos; inmunosupresores; reacciones adversas.

¹Residente Gastroenterología. Hospital San Juan de Dios, Facultad Medicina Occidente Universidad de Chile, Santiago, Chile.
²Programa de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
³Servicio de Gastroenterología.
⁴Subdirección Académica. Clínica Las Condes, Santiago, Chile.
^aEnfermera.

Recibido: 15 de noviembre de 2017
Aceptado: 12 de abril de 2018

Correspondencia a:
Dra. Paulina Núñez F.
Huérfanos 3255,
Santiago.
Tel.: [+56 2] 2574 2321
paulinanunez@gmail.com

Introducción

El manejo médico representa la principal estrategia terapéutica en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En un alto porcentaje de los pacientes no solo proporcionará alivio sintomático, sino que permitirá la remisión de la enfermedad y la prevención de complicaciones logrando mejorar de esta manera la calidad de vida de estos pacientes¹.

Históricamente, el tratamiento de la EII se ha basado en el uso de derivados de 5-ASA, esteroides y medicamentos inmunomoduladores (IMM) como los tiopurínicos [azatioprina (AZT) y 6-mercaptopurina (6-MP)]² e inhibidores directos de la síntesis de ADN como el metotrexato (MTX). Sin duda, la llegada de agentes biológicos (anti-TNF), infliximab (IFX) y adalimumab (ADA), ha cambiado significativamente

los esquemas de tratamiento en pacientes con actividad inflamatoria moderada a severa y enfermedad perianal. Otros anti TNF se han sumado como el certolizumab para enfermedad de Crohn (EC)³ y golimumab para colitis ulcerosa (CU)⁴, además de nuevas familias como las anti-integrinas^{5,6} (natalizumab y vedolizumab) y bloqueadores directos de IL12/23 (ustekinumab)⁷ aprobado el 2016, ampliando aún más las alternativas terapéuticas.

La terapia combinada (TC), es decir aquella terapia que incluye el uso de IMM asociados a terapia biológica, se ha desarrollado a raíz de la búsqueda de alternativas para evitar la pérdida de efectividad de esta última.

El objetivo de esta revisión es exponer la evidencia disponible de la efectividad de la TC, evaluando sus riesgos y beneficios en pacientes con EII.

Artículo de Revisión

Historia de la terapia biológica y la terapia combinada

1) Enfermedad de Crohn

El año 1997 se presentó por primera vez la terapia biológica como una alternativa en la EC moderada-severa según índice de actividad CDAI⁸. Se utilizó un anticuerpo monoclonal cA2 anti-TNF α , que posteriormente se conocería como infliximab. Se siguieron 108 pacientes a los cuales se administró una única dosis de inducción con anti-TNF en dosis de 5,10 y 20 mg/kg comparándolos con placebo. Analizando la población estudiada, 44 de los 108 pacientes (40,7%) utilizaba en forma concomitante AZA o 6-MP. No fue un objetivo primario estudiar esta asociación sin embargo en estudios similares, tales como ACCENT 1 y 2 en EC⁹, el 50% de los pacientes se encontraba en tratamiento con IMM. Estos primeros estudios observaron que habría una tendencia a desarrollar menos anticuerpos anti-IFX en los grupos que mantenían el IMM. En el estudio de Baert y cols¹⁰, ya utilizando el esquema de inducción a las 0, 2 y 6 semanas en pacientes con EC ya sean inmunorrefractarios o con enfermedad fistulizante se midieron los niveles de anticuerpos cada cuatro semanas a partir de la primera infusión. Se evidenció que 61% de los pacientes presentó anticuerpos contra IFX. Títulos de anticuerpos $> 8 \mu\text{g/ml}$ en cualquier medición, sería predictor de una menor duración de la respuesta (35 vs 71 días; $p < 0,001$). Esta tasa de anticuerpos fue mayor en aquellos pacientes que no se encontraban con IMM asociado. Por otra parte, se observó que el grupo que era tratado sólo con IFX, presentó mayores reacciones adversas a la administración del biológico (RR 2,4; IC 95%: $p < 0,001$).

El año 2000, se realizó el estudio SONIC¹¹, que fue el primer estudio que evaluó la eficacia de la TC (IFX + AZT) comparada con IFX y AZT monoterapia. Los objetivos de este estudio fueron la remisión libre de corticoides y la curación mucosa a las 26 semanas. Los resultados fueron: remisión clínica en TC 57%, IFX 44% y AZT 30% (TC versus IFX $p = 0,02$ y TC versus AZT $p < 0,001$). Curación mucosa: TC 44%, IFX 30% y AZT 16,5% (TC versus IFX $p = 0,06$ y TC versus AZT $p < 0,001$). Las tasas de infecciones graves fueron menores en TC 3,9%, versus 4,9% solo IFX y 5,6% AZT.

Estudios posteriores con datos proveniente del estudio SONIC¹², indican que la TC fue superior en lograr remisión clínica, endoscópica y de biomarcadores (proteína C reactiva) especialmente en pacientes con EC *naïve* a la terapia inmunomoduladora.

2) Colitis ulcerosa

Los estudios ACT 1 y 2¹³, fueron los primeros estudios que mostraron la efectividad de IFX en

pacientes con CU. En estos estudios se observó que 33% de los pacientes se encontraba en TC. El estudio SUCCESS¹⁴, publicado en 2014 fue un estudio aleatorizado doble ciego que incluyó 239 pacientes con CU moderada-grave. El 39,7% (31/78) de los pacientes que recibieron AZT 2,5 mg/kg + IFX 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 logró a las 16 semanas remisión clínica libre de corticoides comparado con 22,1% (17/77) de los pacientes que recibieron IFX ($p = 0,017$) y 23,7% (18/76) del grupo que solo recibió AZT ($p = 0,032$). La tasa de curación de la mucosa también fue mayor en pacientes tratados con TC en comparación con monoterapia con AZT, aunque sin diferencia significativa.

Efectividad entre los distintos inmunosupresores

Una de las primeras comparaciones entre los IMM, fue realizada por Vermeire y cols¹⁵ que evaluó la tasa de formación de ATI en 3 grupos de pacientes con EC. Se incluyeron 174 pacientes, de los cuales 59 solo usaron IFX, 50 (IFX+ MTX) y 65 (IFX+ AZT). Previa a cada administración del biológico, los promedios de ATI fueron 73, 44 y 48% respectivamente, estos dos últimos sin diferencias significativas. Si juntamos los dos grupos que utilizaron IMM, la diferencia se hace más evidente. Es así como las reacciones post infusión se presentaron en el 40% de los pacientes con monoterapia con IFX vs 16% con IMM. Niveles de ATI $> 8 \mu\text{g/ml}$ se correlacionaron con menores niveles de IFX a las 4 semanas.

En 2014, Feagan y cols¹⁶ compararon la terapia combinada con MTX vs placebo en pacientes con EC *naïve*. Se siguieron 126 pacientes con EC sin exclusión por nivel de gravedad, en ellos no hubo diferencia a las 14 semanas en cuanto a remisión clínica. Sin embargo, se demostró que MTX mantiene la capacidad de disminuir la producción de ATI, mejorando la respuesta inmune comparado con placebo, 4 vs 20% ($p = 0,01$) y una tendencia a mayores niveles plasmáticos de IFX 6,35 vs 3,75 $\mu\text{g/ml}$ ($p = 0,63$). Han surgido críticas posteriores a este estudio no solo por los criterios de inclusión de los pacientes, sino porque se utilizó corticoides en dosis altas (pensado en evitar reacciones por infusión) lo que tendría un rol en el control de la enfermedad.

Efectividad de la TC con otros biológicos

Posteriormente se evaluó la TC con el uso de adalimumab, anticuerpo humanizado contra TNF que potencialmente tendría una menor formación de anticuerpos^{17,18}. Estudios iniciales demostraron una

correlación inversa entre niveles de ADA y anticuerpos anti-ADA. Sin embargo, no hubo diferencia con el uso de IMM.

En 2016 Cosnes y cols¹⁹ realizaron una comparación retrospectiva de la efectividad entre dos anti-TNF (ADA *versus* IFX) en 906 pacientes con EC sin uso de terapia biológica previa. La remisión clínica a los 6 meses y 2 años fue de 64 y 44% con ADA en monoterapia, 86 y 70% con ADA combinado, 72 y 45% con IFX monoterapia y 84 y 68% con IFX combinado, respectivamente. Las diferencias entre ADA e IFX no fueron significativas, mientras que la TC *vs* monoterapia logró mejor respuesta clínica en forma significativa con ambos biológicos ($p < 0,001$). A su vez, los niveles de ADA o IFX fueron mayores en TC *versus* monoterapia (OR 2,17; IC 1,72-2,70). En la fase de mantención, la TC con IFX fue superior que las otras combinaciones en lograr tasas de respuestas clínica, niveles plasmáticos más estables del fármaco, menor número de hospitalizaciones y de cirugías.

No hay datos para establecer el beneficio de la TC con otros anti-TNF (golimumab, certolizumab), anti-integrinas (vedolizumab) ni de IL12/23 (ustekinumab)¹⁶.

Complicaciones asociadas a la terapia combinada

Existen dudas y preocupaciones sobre los riesgos que puede presentar el paciente con el uso de TC. Por lo tanto, analizaremos los riesgos que hay en cada terapia por separado y en conjunto.

Las tiopurinas se asocian a un mayor riesgo de neoplasias, este riesgo parece ser más significativo para linfoma llegando a ser de 4-5 veces mayor en el grupo tratado con estos fármacos. La incidencia de esta neoplasia se incrementa con los años de tratamiento siendo de 0,9 en el primer año, 1,6 al segundo y tercer año, 5 al cuarto año y 8,9 por 1.000 personas/año en aquellos que llevan más de cuatro años de terapia. En otras palabras, se necesita tratar a 17.344 pacientes en el primer año para que se reporte 1 caso de linfoma en cambio 1 de cada 122 pacientes en tratamiento con tiopurínicos por más de 4 años puede desarrollar esta neoplasia. Es importante mencionar que al suspender los tiopurínicos, la incidencia de linfoma disminuye, siendo 0 por 1.000 personas/año en aquellos que suspendieron terapia con menos de 1 año de uso *versus* 0,46 por 1.000 personas/año en aquellos con más de cuatro años de terapia, siendo similar al grupo no expuesto a estos fármacos (0,62 con rango de 0,35 a 0,87 por 1.000 personas/año)²⁰. Es importante considerar, que estos resultados se obtuvieron con una mediana de seguimiento de 3,5 años. Datos publicados recientemente, en una cohorte de 189.289 pacientes

expuestos, 336 pacientes desarrollaron linfoma. Mediante modelo multivariable de Cox, se determinó que el riesgo de linfoma fue mayor entre los expuestos a la monoterapia con tiopurina ([HR], 2,60; IC del 95%: $p < 0,001$), anti-TNF monoterapia (HR, 2,41; IC del 95%, $p < 0,001$) o terapia de combinación (HR, 6,11; IC del 95%, $p < 0,001$)²¹.

Las células B infectadas con Virus Epstein Barr (VEB) contribuirían al desarrollo de linfoma²² y el uso de tiopurinas se ha asociado al desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL) asociado a VEB, un linfoma infrecuente pero con una elevada mortalidad que afecta principalmente a hombres jóvenes²³.

En relación al cáncer de piel, Long y cols.²⁴, establecieron un riesgo mayor en pacientes con EII comparado con la población general en cuanto a nuevos casos de cáncer de piel de tipo melanoma (OR 1,29) y no melanoma (OR 1,46), ambos con significancia. El uso prolongado de tiopurínicos, está asociado a un aumento de cáncer de piel no melanoma²⁵ por lo que se recomienda control dermatológico anual. Por su parte, se ha sugerido que la terapia biológica podría estar relacionada con un mayor riesgo de cáncer de piel de tipo melanoma, sin embargo, un reciente metaanálisis²⁶ no encontró esta asociación. Esta baja incidencia se demostró sólo hasta el año de tratamiento. Sin embargo, dado que faltan estudios que evalúen el riesgo del uso de TC a largo plazo (mayor a 1 año) es necesario mantener un control anual por dermatólogo.

Como último punto, las tiopurinas también se asociarían a un mayor riesgo de cáncer de vía urinaria, principalmente de riñón y vejiga²⁷.

En cuanto a las infecciones, hay un mayor riesgo de infecciones oportunistas, ya sea en terapia biológica como con IMM²⁸ que se incrementa exponencialmente si el paciente utiliza TC asociado a corticoides. Existe una mayor probabilidad de infecciones herpéticas tanto para terapia anti-TNF (OR 1,86) como con AZT (OR 1,83), ambos estadísticamente significativos, siendo la combinación de ambas terapias de mayor riesgo (OR 3,29). Esto es más evidente en pacientes con CU (OR 4,79) *versus* EC (OR 3,13). Existen datos contradictorios sobre si los anti-TNF y la TC en particular aumenten este riesgo. Sin embargo, la evidencia apunta a un posible efecto sinérgico cuando se combinan tiopurínicos con anti-TNFs²⁹.

La preocupación sobre los riesgos relacionados con la edad y los distintos esquemas previamente señalados han impactado notablemente en la disposición a usar estas terapias en pacientes de menor edad o mayores. Es por eso que es necesario conocer los riesgos y saber interpretarlos. Se han realizado modelos matemáticos³⁰, que demostraron que la TC tiene su máximo beneficio clínico en pacientes entre 35 a 65 años por un período menor o igual a 1 año.

Artículo de Revisión

Tabla 1. Recomendaciones para prescribir terapia combinada

	Recomendación
Selección de pacientes	Clara indicación de tratamiento Cuidado con edades extremas: adultos mayores y niños Antecedentes neoplasia previa
Pre tratamiento	TPMT, serología VHA y VHB Serología VEB (en pacientes jóvenes) Vacunas Explicar riesgos, suspender tabaco, Rx tórax-quantiferon Niveles 25-OH vitamina D
Durante tratamiento	Monitorización de metabolitos de azatioprina para disminuir dosis conservando efectividad
Suspensión tratamiento	Considere suspender AZT si la TC tiene más de 12 meses Considerar tratamiento de mantención para lograr remisión endoscópica En mujeres en edad fértil: Metotrexato con medidas de anticoncepción eficaz o suspender si hay deseos de fecundidad

En edades mayores, se debe privilegiar el uso de anti TNF monoterapia, dado que riesgos asociados a TC pueden superar los beneficios, sobre todo en tratamientos prolongados²⁸.

¿Por cuánto tiempo mantendremos la TC?

Existe controversia respecto al tiempo que se debe mantener la TC. Solo debe ser considerada esta opción una vez lograda la remisión clínica, con biomarcadores como la calprotectina en rangos normales asociado a una curación mucosa e idealmente remisión histológica.

Van Assche y cols.³¹, sugirieron que la AZT puede ser suspendida después de 6 meses de remisión clínica lograda con la combinación IFX/AZT. Este estudio recibió críticas dado que los pacientes analizados, se mantenían con AZT por un tiempo prolongado (96 meses) previo a su suspensión. Recientemente, Yarur y cols.³², demostraron que lograr un nivel de 6-tioguanina (6-TGN) ≥ 125 pmol/8 $\times 10^8$ hematíes puede ser suficiente para optimizar los niveles terapéuticos de IFX, logrando reducir el desarrollo de anticuerpos y evitando los efectos adversos de esta combinación.

Recientemente, Roblin y cols.³³, han establecido un nivel de 6-TGN ≥ 105 pmol/8 $\times 10^8$ hematíes (ROC = 0,93) como el nivel necesario para establecer los mejores resultados a largo plazo y con los menores riesgos asociados. En este estudio, los pacientes se agruparon en: mantener AZT (2-2,5 mg/kg/día), disminución de dosis (1-1,25 mg/kg/día) o suspender AZA y mantenerse con monoterapia anti-TNF. No hubo diferencias significativas en remisión clínica a 1 año plazo, sin embargo, el reducir las dosis de AZT se asoció significativamente con un mejor resultado en la farmacocinética del IFX.

Discusión

La EII, ha presentado importantes avances en su terapia, que han permitido proponer objetivos de tratamiento cada vez más precisos. En la actualidad, no debemos conformarnos con el alivio sintomático (clínico) sino que debemos lograr en forma conjunta la normalización de los biomarcadores de la inflamación y la curación de la mucosa. Algunos han planteado incluso como objetivo lograr la curación histológica³⁴.

Con la evidencia disponible, la TC ha logrado mejorar el pronóstico en pacientes con EC y CU, siendo recomendable el inicio de TC en pacientes con EII moderada a severa o refractaria a IMM. El adicional tiopurinas o metotrexato a la terapia biológica ha permitido reducir la inmunogenicidad con disminución de la formación de anticuerpos contra el fármaco y además incrementar los niveles de los biológicos influyendo de esta manera en los resultados a corto y largo plazo (Tabla 1).

Monitorizar los niveles de 6-TGN y 6- MMP es fundamental para lograr el mejor beneficio de esta sinergia. Es así, como quedó demostrado que lograr valores ≥ 105 de 6-TGN es suficiente para la optimización de la TC con menores efectos adversos y de inmunogenicidad.

La duración de la TC debería ser evaluada de manera personalizada (teniendo en consideración extensión, severidad, factores de riesgo, entre otros). Revisiones recientes³⁵ sugieren mantener la TC por al menos 1 año dada las variables previamente señaladas. En este tiempo se optimiza efectividad y se disminuyen los potenciales eventos adversos. El manejo personalizado, con objetivos definidos para cada paciente permitirá lograr mejores resultados con las menores tasas de complicación posible.

Referencias

- Campos S, Portela F, Sousa P, Sofia C. Inflammatory bowel disease: adherence to immunomodulators in a biological therapy era. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1313-9.
- Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*.2010(6):CD00054
- Shivashankar R, Pardi D. Use of Anti-Tumor Necrosis Factors and Anti-Integrins in the Treatment of Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2017;46:589-601.
- Thorlund K, Druyts E, Toor K, Mills EJ. Comparative efficacy of golimumab, infliximab, and adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: a network meta-analysis accounting for differences in trial designs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9:693-700.
- Humphries JD, Byron A, Humphries MJ. Integrin ligands at a glance. *J Cell Sci* 2006;119:3901-3.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-21.
- Deepak P, Sandborn W. Interleukin-23 Agents in Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2017;46:603-26.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. Crohn's Disease cA2 Study Group. 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.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein 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.
- Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
- Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease-a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:734-46.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
- Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392-400.
- Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1226-31.
- Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146:681-8.
- Sultan KS, Berkowitz JC, Khan S. Combination therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2017;8:103-13.
- Karmiris K, Painsaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009;137:1628-40.
- Cosnes J, Sokol H, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Wisniewski A, Landman C, et al. Adalimumab or infliximab as monotherapy, or in combination with an immunomodulator, in the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:1102-13.
- Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, Loftus EV Jr Bazzano LA. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2013;145:1007-15.
- Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnicki A, Carrat F, Zureik M, Carbonez F. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2017;318:1679-86.
- Pietersma F, Piriou E, van Baarle D. Immune surveillance of EBV infected B cells and the development of non-Hodgkin lymphomas in immunocompromised patients. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1028-41.
- Smith MA, Irving PM, Marinaki AM, Sanderson JD. Review article: malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:119-30.
- Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfath HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143:390-9.
- Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani, K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141:1621-8.
- Williams C, Peyrin-Biroulet L, Ford C. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor-a therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:447-58.
- Bourrier A, Carrat F, Colombel JF, Bouvier AM, Abitbol V, Marteau P, et al. Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:252-61.
- Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS,

Artículo de Revisión

- Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors of opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-36.
- 29- Axelrad JE, Roy A, Lawlor G, Korelitz B, Lichtiger S. Thiopurines and inflammatory bowel disease: Current evidence and a historical perspective. *World J Gastroenterol* 2016;22:10103-117.
 30. Scott FI, Vajravelu RK, Bewtra M, Mamtani R, Lee D, Goldberg DS, et al. The benefit to risk balance of combining infliximab with azathioprine varies with age: a Markov model. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:302-9.
 31. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134:1861-8.
 32. Yarur AJ, Kubiliun MJ, Czul F, Sussman DA, Quintero MA, Jain A, et al. Concentrations of 6-thioguanine nucleotide correlate with trough levels of infliximab in patients with inflammatory bowel disease on combination therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1118-24.
 33. Roblin X, Boschetti G, Williet, Nancey S, Marotte H, Berger A, et al. Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: an open-label, prospective and randomised clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:142-9.
 34. Christensen B, Hanauer SB, Erlich J, Kassim O, Gibson PR, Turner JR, et al. Histologic normalization occurs in ulcerative colitis and is associated with improved clinical outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1557-64.
 35. Chang S, Hanauer S. Optimizing pharmacologic management of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10:595-607.