

# Tratamiento Médico de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

*Dr. Richard G. Farmer de Medicina, M.A.C.P.*

*Profesor Clínico de Medicina  
División de Gastroenterología  
Departamento de Medicina, Universidad de Georgetown, USA.*

## Antecedentes

La enfermedad inflamatoria intestinal, (EII), incluye tanto la colitis ulcerativa como la enfermedad de Crohn y conjuntamente estas dos enfermedades se han convertido en las enfermedades crónicas más importantes que afectan el sistema digestivo. Estas enfermedades se caracterizan por remisión y exacerbaciones, con frecuencia, al igual que la valoración de la terapia médica. Un porcentaje de pacientes con EII requiere cirugía en algún momento de la enfermedad, y debido a los cambios en técnicas quirúrgicas, mejoras en terapia y cuidado de apoyo, el seguimiento a lo largo ha sido difícil. En estudios previos en la Clínica Cleveland, dimos seguimiento a un grupo de 615 pacientes nuevos diagnosticados consecutivamente, examinados entre los años 1966 y 1969. Entonces determinamos que la ubicación anatómica de la enfermedad jugaba un papel importante en el curso clínico (patrón clínico) de la enfermedad y también fue en factor determinante en la necesidad de la cirugía, respuesta a terapia, y pronóstico a largo plazo (2). Un estudio similar fue realizado en pacientes con colitis ulcerativa, con un grupo de más de 1100 pacientes con un seguimiento mínimo de 15 años (3) y así mismo fue determinado que la ubicación anatómica de la enfermedad se correlacionaba directamente con la severidad, la necesidad de cirugía, y el pronóstico. Ya que estos fueron estudios cohortes, diferentes formas de terapia fueron utilizadas durante el largo tiempo que se le dio seguimiento a estos pacientes, y fueron difíciles de obtener observaciones específicas sobre ciertas formas de terapia, aparte de un pronóstico general.

---

Correspondencia y Separatas  
Dr. Richard G. Farmer de Medicina, M.A.C.P.  
Profesor Clínico de Medicina  
División de Gastroenterología  
Departamento de Medicina  
Centro Médico de la Universidad de Georgetown  
Washington, DC

© Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

## Sulfasalazina y Medicamentos de 4 Amino Acidos Salicílico

A pesar del uso de la sulfasalazina, particularmente en colitis ulcerativa, por muchos años el mecanismo exacto de acción ha permanecido incierto. El concepto inicial fue que el componente sulfa trataría una infección mientras que un componente salicílico proveería un efecto anti-inflamatorio, pero posteriormente se demostró que la conexión azo fue dividida por bacterias y que la mitad activa era 5 amino ácido salicílico (5-AAS). Aunque el mecanismo exacto no ha sido identificado pero ha sido referido como una "acción multiplicadora", la sulfasalazina ha demostrado efectividad terapéutica. El factor limitante para pacientes que toman sulfasalazina ha sido los efectos secundarios que pueden ser idiosincrásicos o relacionados con la dosis ingerida y puede ocurrir en el 30% de los pacientes. Como resultado de estas observaciones, mas el reconocimiento de la efectividad terapéutica, los intentos por dividir la mitad del 5-AAS empezaron hace casi 20 años, y han resultado algunas modificaciones terapéuticas de sulfasalazina las cuales han abierto un potencial enorme de estudios clínicos. Al momento, en los Estados Unidos, hay tres agentes disponibles, con beneficios terapéuticos obvios en común rasgos distintivos que han sido incorporados en pruebas clínicas. El primero de estos fue la asociación de dos componentes 5-AAS conocidos como olsalazina o Dipentum. Siguiendo esto hubo dos versiones de liberación lenta de mesalamine, en Eudragit S Resina, Asacol, y la otra en eticelulosa, Pentasa. En una revisión de los efectos de estos agentes comparados con sulfasalazina en 1993, Sutherland et al concluyeron que "Aunque las nuevas preparaciones de 5-AAS en una dosis de por lo menos dos gramos por día son más efectivas que una de placebo en el tratamiento de colitis ulcerosa. Existen evidencias que sugieren que son superiores a la sulfasalazina". Sí reconocieron que los pacientes que eran sensibles a la sulfasalazina se beneficiaban del uso de los agentes 5-AAS. En otro artículo de revisión de Shanahan, se observó que el 5-AAS era liberado en diferentes partes del tracto gastrointestinal por cada de estas tres preparaciones: Dipentum fue liberada principalmente en el colon y parecía tener su efecto máximo en el colon distal. Asacol era liberada a través todo el intestino grueso; Pentasa era liberada en fleon



distal y colon proximal.

A inicios de 1992, empezaron a aparecer estudios que usaban el mesalamine u olsalamine (olsalazina) como tratamiento monoterápico para colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn, ya sea a corto plazo o, mas frecuentemente, a largo plazo o para mantenimiento. En general, el establecer criterios para inclusión en estudios y la cooperación entre varios centros de estudios e investigación ha sido excelente, pero los resultados no han sido totalmente convincentes hasta ahora. Sin embargo, hay muchas tendencias alentadoras, particularmente debido a la seguridad de las drogas 5-AAS, que parecen demostrar un beneficio para pacientes con EII leve a moderada. El grupo de estudio Pentasa liberado por Hanauer (9) calculó el valor de mesalamine (Pentasa) en 374 pacientes con colitis ulcerativa activa leve o moderada. Los pacientes fueron divididos en tres de acuerdo a la ubicación anatómica de la enfermedad y un estudio de 8 semanas indicó que se podía lograr remisión en alrededor de la mitad de los pacientes estudiados. Este trabajo ha continuado y un estudio reciente por el grupo de estudio mesalamine, otra vez liderado por Hanauer, (10) también documentó el valor de mantenimiento en remisión durante por lo menos un período de seis meses. En resumen, para pacientes con colitis ulcerativa, tanto preparaciones de mesalamine como de olsalamine han demostrado ser beneficiosas tanto en la terapia de la enfermedad leve como en la moderada así como en las remisiones por 6-12 meses. La dosis media de estos tres agentes por el momento parece ser aproximadamente 2 gramos diarios de olsalazina, 1.6 gramos diarios de mesalamine (Asacol) y hasta 4 gramos de Pentasa por día.

Un estudio multicéntrico hecho por Singleton y el grupo estudio de Pentasa en la enfermedad de Crohn (11) demostraba que la liberación lenta de la preparación mesalamine era "segura y efectiva" con 4 gramos diarios durante un período de 16 semanas como agente único en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de íleon y colon. Esta fue una prueba controlada, a doble ciego, multicéntrico usando placebo y 4 gramos al día de mesalamine (Pentasa) entre 310 pacientes. La remisión ocurrió en el 43% del grupo que utilizó la dosis de 4 gramos.

McLeod y sus colegas (12) realizaron una prueba controlada al azar para determinar si mesalamine era efectiva para reducir el aumento del riesgo de la enfermedad de Crohn luego de la resección quirúrgica. Ellos estudiaron a 163 pacientes quienes se habían sometido a resección quirúrgica y no tenían evidencias de vestigios de la enfermedad luego de la operación. Esto fue comparado con un grupo de placebo; el grupo de tratamiento activo recibió 3 gramos de mesalamine diariamente. La proporción

de recurrencia sintomática, que incluía confirmación endoscópica y/o radiológica de la enfermedad en el grupo de tratamiento fue del 31% con un seguimiento máximo de 72 meses; el grupo que utilizó placebo tuvo una tasa ó recaída del 41%. Ellos concluyeron que 3 gramos al día de mesalamine era efectiva para reducir el riesgo de reaparición de la enfermedad de Crohn después de la intervención quirúrgica.

En resumen, los tres agentes 5-AAS han demostrado ser beneficiosos en la terapia activa de los pacientes con colitis ulcerativa y en el mantenimiento de las remisiones, por lo menos aproximadamente un año. El mayor interés, sin embargo, está relacionado con el mantenimiento de la terapia en la enfermedad de Crohn, después de la remisión inducida por la medicina, o después de una resección, y hay evidencia a la fecha que la mesalamina (Pentasa o Asacol) puede ser beneficiosa al alcanzar a menester una remisión durante un período de 1 - 5 años. La complejidad de estos estudios es subestimada por la dificultad en la valoración de la actividad clínica de enfermedad, así como la valoración de recaídas endoscópicas y recaídas clínicas. No obstante, los 5 agentes AAS parecen importantes en la terapia de mantenimiento en la enfermedad de Crohn así como en terapia a corto plazo para una EII activa de "leve a moderada".

## Corticosteroides

En los años 50, la colitis cuando ulcerativa frecuentemente era una enfermedad fatal, los informes realizados por Krister y Palmer usando ACTH y Truelove usando hidrocortisona intravenosa causaron un impacto importante en la actividad de los médicos sobre la eficacia de corticosteroides. En un documento de 1974 escrito por Truelove y Jewell, "un régimen intravenoso intensivo para colitis ulcerativa fue descrito: nada por vía oral, líquidos intravenosos, electrolitos y nutrición, Prednisolona 60mg diarios intravenosa, Tetraciclina 250mg 4 veces al día intravenosa, e hidrocortisona 100mg dos veces al día por el recto. Mientras los beneficios de corto plazo eran conocidos y frecuentemente dramáticos, la posibilidad de mantener pacientes con corticosteroides no fue satisfactoria debido a efectos secundarios importantes.

Budesonida es un esteroide, relacionado y similar a la Prednisona, pero debido a su metabolismo, es rápidamente absorbido y eliminado, por lo tanto tiene muchos efectos secundarios que la Prednisona. La terapia objetiva ha sido referida como tópica con una alta potencia y una penetración excelente a través del tejido" pero también con "metabolismo mejorado", por ende bajará la concentración de disponibilidad de la droga que causa efectos sistemicos se ha reportado teniendo una potencia anti-inflamatoria de



aproximadamente 5 veces a la de la Prednisona, pero es 90% inactivado en el hígado. Informes de Canadá y Europa, demostraron que la proporción de la respuesta terapéutica a Budesonida oral era similar a aquella de la Prednisona, pero con hasta el 90% de sus efectos secundarios eliminados. En un estudio posterior realizado por el grupo de estudio de Canadá presentado en 1996, 105 pacientes con enfermedad de Crohn ileo-cólica demostraron una prolongación en la recaída con un tiempo medio de 178 días versus 39 días para el grupo placebo. El primer informe del beneficio de la Budesonida oral en colitis ulcerativa es de Lofberg, et al de Suecia en el cual una prueba clínica de nueve semanas, de doble ciego, fue realizada con 34 pacientes que recibieron Prednisolona. Los niveles de cortisol en plasma estaban normales en el grupo de los que tomaban Budesonida y deprimidos en el grupo de los que tomaban Prednisolona, pero los resultados de la terapia fueron similares.

### Antibióticos

Según reportaron Ursing y colegas del grupo de estudio de la enfermedad de Crohn, en Suecia en 1982, el metronidazol ha sido usado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, y particularmente en la fístula asociada a la enfermedad. Otro estudio conjunto en 1991 también demostró favorables. La dosis en el rango de 1 gramo y el tratamiento duró aproximadamente 12 semanas, pero el metronidazol frecuentemente fue usado como complemento generalmente junto con esteroides. Mientras los trabajos anteriores con metronidazol se han enfocado en el tratamiento de fístulas, ha habido recientemente interés por intentar prevenir recaídas después de la cirugía para la enfermedad de Crohn. Como Rutgeerts demostró en 1984, las úlceras aftosas ocurren próximas a las anastomosis luego de una resección por la enfermedad de Crohn en unas pocas semanas, en hasta el 70% de los casos. Mientras estas lesiones pueden o no ser asociadas con recaídas clínica, ella obviamente indican una respuesta continua y sistemática a la enfermedad de Crohn y si justifican o no un tratamiento ha sido un tema de controversia desde su reconocimiento desde hace más de 10 años. En un estudio recientemente reportado por Rutgeerts y colegas, un estudio de 60 pacientes que habían sido intervenidos debido a la enfermedad de Crohn, empezaron con metronidazol o placebo dentro de una semana después de la cirugía. Se continuó con la terapia durante tres meses y la valoración demostró que el 75% del grupo de placebo tenía lesiones recurrentes en el ileon neoterminal, comparado con el 52% en el grupo de metronidazol. También parece haber un retraso en la recurrencia sintomática después de la cirugía. La razón fundamental para la terapia con metronidazol es debido a sus efectos contra organismos anaeróbicos y su actividad inmunodepresiva; los efectos secundarios.

Un reciente reporte desde Italia utilizó 250mg qid de metronidazol por 12 semanas, así como ciprofloxacina 500mg bid para pacientes con la enfermedad de Crohn y la enfermedad ileo-cólica. La combinación de los dos antibióticos fue comparada con Prednisolona y ocurrió una remisión en alrededor del 50% menos que aquellos con el esteroide pero sin efectos secundarios del esteroide.

*En resumen*, los agentes antibióticos, ya sea se usen por sus efectos sobre bacterias anaerobias o por sus cualidades anti-inflamatorias e inmunodepresoras, pueden ser agregados al tratamiento de los pacientes con EII. Si es así, se necesitaría casi siempre usar en conjunto con otros agentes lo cual dificultaría la valoración de su efectividad.

### Inmunosupresores

Durante los últimos 25 años, los agentes inmunosupresores han sido usados en el tratamiento de la EII, particularmente en la enfermedad de Crohn, y las dos drogas con mas frecuencia han sido azatioprina y 6-mercaptopurina. Estudios Británicos iniciales demostraron que la azatioprina era útil en la enfermedad de Crohn, en la cual había una respuesta adecuada a esteroides, o subóptima y para quienes una intervención quirúrgica no era factible o deseada. Present y Korelitz han defendido el uso de 6-mercaptopurina, con la teoría de que la azatioprina era convertida a 6-mercaptopurina como su agente efectivo. Sin embargo, a diferencia de la historia de 5-AAS, difícil asegurar las diferencias de las respuestas clínicas entre las dos drogas, y cada una de ellas continua en uso, y tiene sus defensores. Las indicaciones primarias para la terapia inmunosupresora han sido enfermedades crónicas, respuesta pobre a esteroides, efectos secundarios a esteroides, y la inhabilidad de determinar una solución quirúrgica específica al problema clínico. Adicionalmente, la habilidad de retirar esteroides – el llamado “efecto de liberación del esteroide” así como el tratamiento de fístulas han sido beneficiosos adicionales.

Metotrexate ha gozado de interés considerable en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn en los últimos años. Mientras el tratamiento típico ha sido por la vía intramuscular, un informe de 1993 usó metotrexate oral en “enfermedades inflamatorias intestinal refractaria”, definiendo “refractaria” como la finalidad en el retiro de esteroides. En un estudio de 10 pacientes, se creyó que el metotrexate facilitaba la baja de esteroides de manera efectiva.

Un estudio Canadiense multicéntrico reportó Feagan y colegas en 1995 utilizó semanalmente inyecciones de



25mg de metotrexate por un período de 16 semanas adicionalmente a prednisona oral y comparado con placebo. El principal resultado fue remisión clínica al finalizar la prueba de 16 semanas y una disminución en el índice de actividad de la enfermedad de Crohn. Hubo 141 pacientes en el estudio y 16 semanas después, de 39.4% estaban en remisión clínica en el grupo de metotrexate comparado con el 19.1% en el grupo del placebo. Sin embargo, 17% de los pacientes con metotrexate se retiraron debido a eventos adversos, particularmente la elevación de enzimas hepáticas. No obstante, esto fue visto como una respuesta alentadora.

Mucho más controvertido ha sido el uso de la terapia con ciclosporina para la EII. Los estudios han incluido tanto la dosis baja de ciclosporina (una dosis oral de menos de 5mg por kg por día y la dosis alta de ciclosporina con una dosis de mas de 5mg por día, o una dosis intravenosa de 4mg por kg por día). Los estudio de dosis baja de ciclosporina en la enfermedad de Crohn no han demostrado beneficios comparados con otros medicamentos o con placebo. Según lo observado por Sanborn, tomando juntos los resultados negativos de estos tres estudios involucrando 633 pacientes dan una respuesta definitiva de que una dosis baja de ciclosporina, no es eficaz para la enfermedad de Crohn crónicamente activa o para la remisión.

Present y Lichtiger han definido dosis alta de ciclosporina para la colitis ulcerativa aguda y para el tratamiento de las fístulas en la enfermedad de Crohn. Las dosis altas de ciclosporina han sido asociadas con nefropatía oportunista. Sin embargo, según lo anotado por Sanborn, "parece que la única indicación potencial para esta droga en la EII, es una dosis alta de ciclosporina usada como una terapia de rescate de acción rápida que puede servir como un puente para otros agentes más seguros de acción lenta que puede ser usados para la remisión". Un seguimiento interesante en el uso de la ciclosporina como una terapia de rescate, fue un reporte por la Sociedad de Gastroenterología de Northwest que demostraba que la colectomía era requerida en el 73% de los pacientes que recibieron una dosis alta de ciclosporina dentro de los seis meses del episodio inicial. Por lo tanto, esta terapia debe ser considerada como salvavidas únicamente.

Quizás es en una categoría diferente a los agentes terapéuticos mencionados anteriormente, está el anticuerpo monoclonal quimérico del factor de necrosis antitumoral (cA2). Un informe de 1995 desde Amsterdam generó un alto interés en este tipo de terapia para pacientes con la enfermedad de Crohn. Un factor de necrosis tumoral (TNF) que es una potente citokina pro inflamatorio, ha medado de Crohn activa. La neutralización de FNT ha

demostrado mejorar o disminuir la inflamación en animales de laboratorio. Por lo tanto, a diez pacientes con la enfermedad de Crohn que no respondían a la terapia se les administró una sola infusión de anti FNT, anticuerpo monoclonal quimérico (cA2), mientras otra terapia para la enfermedad de Crohn continuaba. Ocho de diez pacientes demostraron normalización de la CDAI y curación de la ulceración en una colonoscopia cuatro semanas después del tratamiento. Ninguna experiencia adversa a cA2 se observó. Como seguimiento a esto, Targan reportó en 1996 en la reunión de la Semana de las Enfermedades Digestivas acerca del uso de cA2 en pacientes con dosis desde 5 a 20mg por kg como una sola infusión intravenosa y obtuvo una respuesta clínica en el 65% de los pacientes dentro de cuatro semanas, con un descenso de CDAI de 70 puntos y un tercio de los pacientes estaban en remisión con un CDAI de menos de 150. Como observación, unos pacientes respondieron dramáticamente, otros no respondieron para nada, y la respuesta continuó observándose durante 12 semanas obteniendo un 60% de respuesta por parte de los pacientes. La respuesta es observada entre dos y cuatro semanas. Aunque obviamente está confinada a un estrecho grupo de pacientes con la enfermedad de Crohn, el cA2 puede representar un concepto diferente de terapia para la EII y más estudios deben ser necesarios.

## Bibliografía

1. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease: A statistical analysis of 615 patients. *Gastroenterology* 68:627-635, 1975.
2. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology* 88:1818-1825, 1985.
3. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history and progression of ulcerative colitis: A long-term follow-up of 1,116 patients. *Dig Dis Sci* 38:1137-1146, 1993.
4. Bargen JA. Treatment of ulcerative colitis with salicylazosulfapyridine (salazopyrin). *Med Clin North Am* 33:935-942, 1949.
5. Misiewicz JJ, Lennard-Jones JE, Connell AM, et al. Controlled trial of sulfasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. *Lancet* 1:186-188, 1965.
6. Gaginella TS, Walsh RE. Sulfasalazine.



- Multiplicity of action. *Dig Dis Sci* 37:801-812, 1992.
7. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA, Sulfasalazine revisited: A meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Int Med* 118:540-549, 1993.
  8. Shanahan F. Clinical use of the new amino salicylates in ulcerative colitis. *Practical Gastroenterology* 16:9-13, 1992.
  9. Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis. results of clinical trial. *Am J Gastro* 88:1188-1196, 1993.
  10. The Mesalamine Study Group. A preparation of mesalamine as long-term maintenance therapy for ulcerative colitis. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 124:204-211, 1996.
  11. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's Disease: Results of a 16 week trial. *Gastroenterology* 104:1293-1301, 1993. Kirsner JB, Palmer WL. The effect of corticotrophin (ACTH) in chronic ulcerative colitis. *JAMA* 147:541-549, 1951.
  12. McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH. Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 109:404-413, 1995.
  13. Kirsner JB, Palmer WL. The effect of corticotrophin (ACTH) in chronic ulcerative colitis. *JAMA* 147:541-549, 1951.
  14. Truelove SC, Witts IJ. Cortisone in ulcerative colitis. Report on therapeutic trial. *Br Med J* 2:1041-1048, 1955.
  15. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1:1067-1070, 1974.
  16. Feagan BG. Oral budesonide therapy for ulcerative colitis: A tropical tale. *Gastroenterology* 110:2000-2002, 1996.
  17. Greenberg G, Feagan B, Martin F, et al. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. Oral budesonide for the treatment of active Crohn's disease. *NEJM* 331:836-841, 1994.
  18. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for Crohn's disease. *NEJM* 331:842-845, 1994.
  19. Canadian Study Group. Oral budesonide for Crohn's disease. *Gastroenterology* 110:45-49, 1996.
  20. Lofberg R, Danielsson A, Suhr O. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active, extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 110:1713-1718, 1996.
  21. Ursing B, Alm T, Barany F, et al. A comparative study of metranidazole for active Crohn's disease: A cooperative Crohn's disease study in Sweden. II results. *Gastroenterology* 83:550-562, 1982.
  22. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *GUT* 32:1071-1075, 1991.
  23. Rutgeerts P, Geboes K, Van Trappen G, et al. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *GUT* 25:665-672, 1984.
  24. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 108:1617-1621, 1995.
  25. Prantera F, et al. Antibiotic treatment of Crohn's disease. *Am J Gastro* 91:328-332, 1996.
  26. Willoughby JMT, Kumar PJ, Beckett J, et al. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 2:944-947, 1971.
  27. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine—a long-term randomized, double-blind study. *NEJM* 302:981-987, 1980.
  28. Baron TH, Truss CD, Elson CO. Low-dose oral methotrexate in refractory inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 38:1851-1856, 1993.
  29. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *NEJM* 332:292-297, 1995.
  30. Sanborn WJ. Cyclosporine therapy for inflammatory bowel disease: definitive answers and remaining questions. *Gastroenterology* 109:1001-1003, 1995.

- 31. Feagan BG, McDonald JWD, Rochon J, et al. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. *NEJM* 330:1846-1851, 1994.
- 32. Jewell DP, Lennard-Jones JE. Oral cyclosporine for chronic, active Crohn's disease: A multicenter controlled trial. *Eur J Gastroenterology Hepatology* 6:499-505, 1994.
- 33. Stange EF, Modigliani R, Pena AS, et al. European trial of cyclosporine in chronic, active Crohn's disease: A 12 month study. *Gastroenterology* 109:774-782, 1995.
- 34. Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: Cyclosporine in treatment of severe ulcerative colitis. *Lancet* 336:16-19, 1990.
- 35. Present DH, Lightiger S. Efficacy of cyclosporine in treatment of fistula in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 39:374-380, 1994.
- 36. Kozaret R, Bedard C, Patterson D, et al. Cyclosporine use in the pre colectomy chronic ulcerative colitis patient: A community experience and its relationship to prospective and controlled clinical trial. *Am J Gastro* 90:2093-2096, 1995.
- 37. Van Dullemen HM, Van Deventer SH, Hommas DW, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 109:129-135, 1995.
- 38. Targan S. Personal communication. *Digestive Disease Week and IOIBD Meeting* 1996.

**IV JORNADAS ONCOLOGICAS NACIONALES DE SOLCA  
FORMULARIO PARA EL ENVIO DE RESUMENES**

TITULO \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

AUTORES \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

INSTITUCION \_\_\_\_\_

DIRECCION \_\_\_\_\_

TELF. \_\_\_\_\_ FAX \_\_\_\_\_ E MAIL \_\_\_\_\_

RESUMEN \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

