

TEMA 6. OPTIMIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO CON INMUNOSUPRESORES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

*Federico Gómez Camacho, **Laura Castillo Molina

*Unidad de EII. Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

**Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

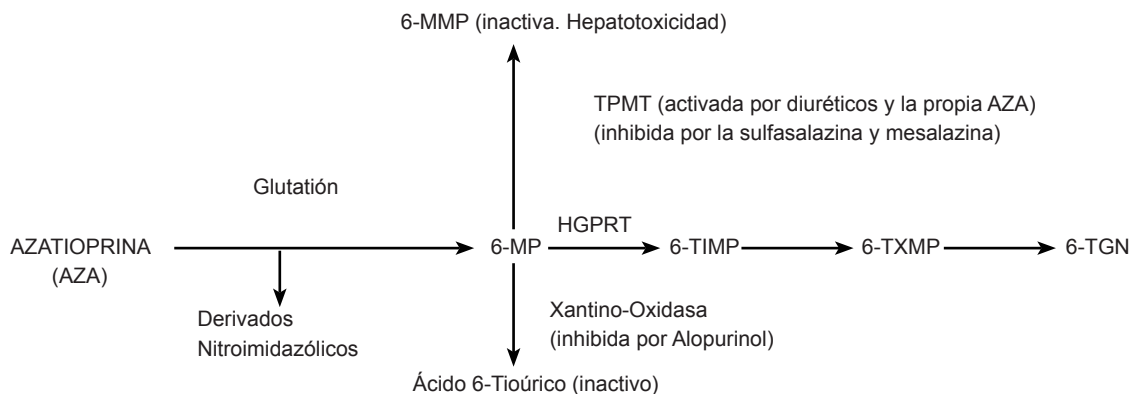
Introducción

Si bien es cierto que se desconoce la etiología de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) existen claras evidencias de que, en la etiopatogenia de la colitis ulcerosa (CU) y de la enfermedad de Crohn (EC) subyace una respuesta inmune anormal, exagerada y prolongada en el tiempo que, en personas genéticamente predispuestas, conduce a la inflamación intestinal al exponerse a determinados antígenos aún desconocidos. De ahí la importancia cada vez mayor que poseen fármacos como los inmunosupresores y los inmunomoduladores, debiéndose conocer cuál es la indicación de cada uno de ellos y qué lugar ocupan en las estrategias terapéuticas de la EII, procurando acelerar e incrementar su eficacia, así como mejorar su tolerancia y seguridad.

Inmunosupresores tiopurínicos: Los aminosalicilatos y los corticoides son cada vez más frecuente y precozmente sustituidos por fármacos que modulan la respuesta inmune, que anteriormente se ha mencionado alterada; los más empleados son los derivados tiopurínicos: azatioprina (AZA) y 6-mercaptopurina (6-MP) con actividad terapéutica similar, y la 6-tioguanina (6-TG) que provoca hepatotoxicidad y leucopenia.

Una vez ingerida, la AZA es rápidamente transformada, merced al Glutatión, en 6-MP y derivados nitroimidazólicos con algunas propiedades inmunomoduladoras (Figura 1). La 6-MP es metabolizada por tres vías enzimáticas.

Figura 1. Metabolismo de los derivados tioguanínicos



6-MP: 6 Mercaptopurina

6-MMP: 6-Metilmercaptopurina

TPMT: Tio-purina-metil-transferasa

HGPRT: Hipoxantina-guanina-fosfo-ribosil-transferasa

6-TIMP: 6-tiosinosina-monofosfato

6-TXMP: 6-tioxantosina-monofosfato

6-TGN: Nucleótidos mono, di y trifosfato de la 6-Tioguanina

cas distintas: a través de la xantino-oxidasa (vía inhibida por el Alopurinol) se transforma en ácido 6-tioúrico, presuntamente inactivo; a través de la tio-purina-metil-transferasa (TPMT), enzima activada por los diuréticos y la propia AZA e inhibida por los aminosalicilatos, se produce 6-metil-mercaptopurina, también inactiva, aunque responsable de algunos efectos secundarios (hepatotoxicidad); finalmente, a través de la hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasa (HGPRT) se obtiene 6-TIMP, 6-TXMP y, finalmente, los nucleótidos de la tioguanina (6-TGN), que constituyen los metabolitos mayoritariamente activos, merced a su incorporación al DNA celular, induciendo la apoptosis celular^{1,2}. El metabolismo a través de la TPMT depende de su polimorfismo genético, existiendo un 0.3% de la población general con nula o baja actividad TPMT (homocigotos TPMTL) que pueden desarrollar mielotoxicidad al recibir AZA o 6-MP, un 11% con actividad intermedia (heterocigotos TPMTM/TPMTL) que toleran dosis medias de derivados tiopurínicos y un 89% con niveles de actividad normales o altos (homocigotos TPMTM) que pueden recibir dosis óptimas de estos inmunosupresores³.

¿Cuándo debemos utilizar los inmunosupresores tiopurínicos? Estos inmunosupresores, al conducir a una marcada y prolongada curación de las lesiones mucosas⁴, pueden cambiar notablemente la historia natural de la EI, por lo que, tal vez, deberían emplearse de forma más temprana. Un ensayo controlado, utilizando precozmente prednisona más 6-MP frente a placebo en niños con EC de reciente comienzo, demostró que los tratados con 6-MP presentaban un 9% de recaídas frente a un 47% en los que recibieron placebo; la remisión a los 18 meses fue del 89% en el grupo de 6-MP versus 39% con placebo y, finalmente, el 50% del grupo placebo desarrolló corticodependencia, frente a ninguno de los tratados con 6-MP⁵. En adultos se deben seleccionar los pacientes de riesgo que se pueden beneficiar de estas terapias empleadas precozmente, evitando su empleo en los que no las precisan.

En la CU corticodependiente o corticorresistente, un ensayo controlado frente a 5-ASA demostró una tasa de remisiones del 53% en el grupo tratado con AZA frente al 19% en el grupo 5-ASA, con notable remisión endoscópica y retirada de los esteroides en todos los pacientes que respondieron al inmunosupresor⁶. Un meta-análisis realizado por la Cochrane concluyó que la AZA es eficaz en el tratamiento de mantenimiento en los pacientes con CU que no han tolerado o han presentado efectos secundarios a los aminosalicilatos y en los que requieren ciclos repetidos de esteroides (tasa de remisiones 67% con AZA frente a 52% con placebo), siendo el efecto dosis dependiente⁷; el número necesario a tratar (NNT) para evitar una recaída fue de 7 pacientes. Además, el 87% de los tratados con AZA redujeron el consumo de esteroides, frente a un 53% en el grupo placebo. En las CU graves corticorrefractarias que han respondido a la Ciclosporina intravenosa, la AZA/6-MP constituyen una alternativa en el tratamiento de mantenimiento.

En la EC, una revisión sistemática de la Cochrane Library demuestra que la AZA y la 6-MP son superiores a placebo en lograr la remisión de la enfermedad (54% frente a 33%) con un NNT de 5 pacientes y un efecto ahorrador de esteroides del 65%⁸. Además, la AZA consigue mantener la remisión en el 71% de los casos, frente al 51% con placebo, y logra retirar o reducir los esteroides a dosis de menos de 10 mg/día en el 83% de los pacientes⁹. En la EC fistulizante, cuatro ensayos controlados revisados por la Cochrane Libra-

ry demuestran una tasa de respuestas (cierre completo de las fistulas o descenso de al menos el 50% del drenaje) en el 55% de los tratados, frente a un 29% en el grupo placebo⁹. En cuanto a la prevención de la recurrencia postquirúrgica de la EC, los trabajos existentes no resultan definitivos y utilizan dosis bajas de AZA/6-MP, aunque sí parecen decantarse por una mayor eficacia de estos inmunosupresores sobre la mesalazina y placebo en los pacientes intervenidos por EC fistulizante y en los que han sufrido resecciones previas.

¿Qué vía de administración resulta más eficaz? Un amplio estudio americano demostró que la AZA por vía intravenosa no es más eficaz que dosis óptimas por vía oral. Además, la eficacia de AZA o 6-MP orales se logra más precozmente si se administran a dosis plenas desde el inicio.

¿Cuál es la dosis oral más adecuada? La eficacia terapéutica de los derivados tioguanínicos depende de la dosis empleada y del tiempo de tratamiento. La 6-MP a dosis de 1 a 1.5 mg/kg/día y la AZA a dosis de 2 a 2.5 mg/kg/día logran hasta un 75 % de respuestas clínicas en los pacientes con EC tratados durante 3-4 meses pero, en los pacientes no respondedores, el incremento de la dosis de AZA a 3-3.5 mg/kg/día induce la respuesta en dos tercios de los enfermos, por lo que no habría que cambiar de tratamiento sino de dosis. La determinación de los niveles de TPMT puede ayudar a calcular la dosis más adecuada para cada enfermo, pero hay que tener presentes dos hechos: primero que sólo una minoría de los casos de mielotoxicidad se corresponden con metiladores bajos o medios de TPMT (27%) o, dicho de otra forma, el 70% de los casos de mielotoxicidad por AZA/6-MP se producen en enfermos que son metiladores altos¹⁰; y segundo, que la constatación de un genotipo de TPMT deficiente homocigoto no debe excluir del tratamiento con AZA o 6-MP, ya que estos pacientes pueden ser tratados con dosis ajustadas¹¹. La correlación de la eficacia de la AZA/6-MP y los niveles eritrocitarios de 6-TG no ha sido uniformemente probada y, además, un número significativo de enfermos responden a estos inmunosupresores sin haber alcanzado los niveles de corte necesarios de 6-TG¹².

¿Cómo actuar ante la falta de respuesta a AZA/6-MP? Lo primero será cerciorarnos de que el paciente sigue el tratamiento de forma estricta, para lo que puede ser útil la determinación de los nucleótidos de la 6-TG, no al alcance de todos en la clínica diaria; estos metabolitos podrían también ser útiles para poder incrementar la dosis de AZA/6-MP con un control más específico que el simple recuento leucocitario. Además del aumento de dosis, con el correspondiente control leucocitario y de función hepática, se sabe que la sulfasalazina y la mesalazina pueden inhibir la actividad de la TPMT, aumentando los niveles de 6-TG y, teóricamente, aumentando la eficacia de la AZA/6-MP¹³. Otra vía sería el empleo concomitante de Alopurinol que inhibe la Xantino-oxidasa, derivando el metabolismo de estos inmunosupresores hacia la formación de nucleótidos de la 6-TG (tabla 1).

¿Qué efectos secundarios y qué controles deben seguir los pacientes tratados con AZA/6-MP? Ante la posible aparición, hasta en el 25% de los pacientes, de reacciones adversas, es preciso un control semanal del recuento de leucocitos, amilasemia y de la función hepática durante el primer mes de tratamiento, y después mensualmente durante al menos 2 meses, pasando fi-

Tabla I. Relación entre los niveles de TPMT y la dosis de Azatioprina

NIVELES DE TPMT	DOSIS DE AZATIOPRINA
Menos de 5 U/ml	No administrar
5.1 a 13.7 U/ml	0.5 mg/kg/día
13.8 a 18 U/ml	1.5 mg/kg/día
18.1 a 26 U/ml	2.5 mg/kg/día
26.1 a 40 U/ml	3.0 mg/kg/día

nalmente a controles bimensuales o trimestrales. Los efectos secundarios pueden ser de tipo alérgico, que acontecen en las 3-4 primeras semanas de tratamiento y cuya aparición es independiente de la dosis (pancreatitis (3%) algunas hepatitis (0.3.3%) fiebre, rash cutáneo e intolerancia digestiva) y otros no alérgicos, de aparición tardía y dosis dependientes (depresión medular (2-5%) infecciones (2.5.-7%) neoplasias (3-5%) y algunos casos de hepatitis) ^{14, 15}. No existen datos definitivos sobre el incremento del riesgo de neoplasias en pacientes con EII tratados con AZA/6-MP, sugiriéndose una mayor frecuencia de linfomas a largo plazo ¹⁵.

¿Cómo manejar a los pacientes intolerantes a AZA/6-MP?: La intolerancia digestiva (náuseas, vómitos), artralgias, malestar general y el rash cutáneo durante el tratamiento con AZA pueden ser tratados satisfactoriamente, con un 50% de éxitos, al sustituirla por 6-MP. Otras alternativas consisten en administrar el inmunosupresor a dosis más bajas, para incrementarlas paulatinamente hasta alcanzar la dosis eficaz, repartir la dosis total en varias tomas al día e ingerir el fármaco después de las comidas. No se deben olvidar los suplementos de ácido fólico.

¿Cuándo debemos suspender el tratamiento con AZA/6MP? Además de la lógica suspensión secundaria a la aparición de pancreatitis, mielotoxicidad o ictericia colestásica, se ha especulado con la suspensión de la AZA o la 6-MP tras 4 años de tratamiento con remisión de los síntomas. En una revisión de 1176 pacientes con EII pertenecientes a 16 hospitales europeos se observó que la discontinuación de la AZA puede llevarse a efecto en los pacientes con EC tratados durante 3-4 años y que se encuentren en remisión completa y sin necesidad de corticoides, mientras que los demás casos de EC y los enfermos con CU se bene-

fician más de continuar el tratamiento ¹⁶. Los niveles elevados de PCR durante el tratamiento con AZA parecen asociarse a mayor probabilidad de recidiva al suspender este inmunosupresor.

EL MICOFENOLATO MOFETILO (MMF) es un antimetabolito que inhibe síntesis del nucleótido guanosina trifosfato (GTP) la proliferación de las células T e induce su apoptosis. También disminuye la expresión de diversas moléculas de adhesión. No existen ensayos controlados de su utilidad en la EII. Los datos relativos a su eficacia, tanto en la CU como en la EC no son concordantes, variando las dosis óptimas entre 0.5 y 3 g/día y pudiendo aparecer toxicidad medular en el 1% de los tratados ¹⁷⁻¹⁹.

EL METOTREXATO (MTX) es un inmunosupresor cuyo mecanismo de acción no es bien conocido, si bien inhibe la respuesta de las células B y T, reduciendo la producción de ciertas citoquinas (IL-1, IL-6). En la EC, un ensayo controlado frente a placebo, utilizando 25 mg/semana intramusculares, obtuvo un 39% de remisiones a las 16 semanas, frente a un 19% en el grupo placebo ²⁰. Parece resultar igual de eficaz que la AZA en inducir y mantener la remisión de la EC y, asociado a infliximab, potencia las tasas de remisión de la EC fistulizante ²¹⁻²⁴. El empleo de MTX en la CU permanece controvertido, pudiendo constituir una alternativa en los pacientes refractarios a otras terapias. Sus efectos secundarios más frecuentes son las náuseas, anorexia, diarrea, hepatotoxicidad y mielotoxicidad, mejorando la tolerancia con la adición de 5 mg/semana de ácido fólico. Debe evitarse el empleo concomitante de Cotrimoxazol.

LA CICLOSPORINA A (CyA) es un inmunosupresor que inhibe la producción de interleuquina 2 (IL-2) y menos de las IL-3 e IL-4, así como del IFN- γ , todos ellos mediadores de la inflamación en la EII. Su administración intravenosa, asociada a esteroides parenterales, logró un 80% de respuestas en la CU grave corticorrefractaria, frente a ninguna respuesta en el grupo tratado sólo con esteroides, pero el seguimiento de estos pacientes, en tratamiento exclusivo con CyA oral, demostró que, a los 6 meses, sólo el 40% había evitado la cirugía, lo que sugiere la necesidad de proseguir el tratamiento de mantenimiento con AZA o 6-MP ²⁵. Otros ensayos controlados han demostrado que la CyA intravenosa en monoterapia, para la CU grave, logra tasas de respuestas del 64 al 67%, resultando tan eficaz como los esteroides parenterales solos y que la terapia combinada de CyA (4 mg/kg/día) y prednisona intravenosas, es superior (93% de respuestas) a la monoterapia con sólo CyA (67% de respuestas) ²⁶. Finalmente, un trabajo reciente demostró que la CyA intravenosa, a dosis de 2 mg/kg/día, es tan eficaz como a dosis de 4 mg/kg/día, con lo que disminuyen notablemente sus efectos secundarios ²⁷. La buena respuesta a CyA i.v. hace innecesario prolongar su uso por vía oral durante 3 a 6 meses como puente hacia la AZA/6-MP ²⁸. Los efectos secundarios de la CyA derivan sobre todo de su nefrotoxicidad. También puede ocasionar hipertensión arterial, hirsutismo, convulsiones e hiperplasia gingival.

EL TACROLIMUS (FK506) es un macrólido con propiedades inmunosupresoras que actúa de forma similar a la CyA, pudiendo provocar también nefrotoxicidad, así como neurotoxicidad, trastornos del metabolismo de la glucosa, hipertensión arterial, hiperpotasemia y molestias gastrointestinales. No existen ensayos controlados sobre su eficacia en la EII. Dos estudios encuentran tasas de respuesta del 48

al 96% en pacientes con CU corticorrefractaria o corticodependiente, con tasas del 38 al 74% de remisiones completas, pero en un ensayo se administró el FK506 por vía oral y en otro intravenosa^{29, 30}. En la EC, aunque puede mejorar los síntomas, no logra tasas significativas de remisiones y, aunque puede mejorar la EC fistulizante, no se ha mostrado eficaz en el tratamiento de mantenimiento. También se ha aplicado tópicamente en la EC oral y en la perianal. La administración oral (0.1 – 0.2 mg/kg/día) es tan eficaz como la parenteral (0.01 – 0.02 mg/kg/día) debiéndose ajustar ambas dosis para niveles plasmáticos de 5 a 20 ng/ml.

Resulta interesante reseñar que un meta-análisis reciente no encuentra mayor riesgo de tumores en los pacientes con EII tratados con diversos inmunosupresores, frente a los que no recibieron estos fármacos³¹.

BIBLIOGRAFÍA

- Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnet D, Theoret Y, Seidman EG: Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 118: 705-713 Q.
- Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, Vasilias EA: 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 904-915.
- Campbell S, Kingstone K, Ghosh S: Relevance of thiopurine methyltransferase activity in inflammatory bowel disease patients maintained on low-dose azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 389-398.
- D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P: Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. *Gastrointest Endoscopy* 1999; 50: 667-671.
- 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.
- Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G: Randomized controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 47-53.
- Timmer A, McDonald JWD, MacDonald JK: Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, Issue 1.
- Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C: Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease (Cochrane review). In the Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford. Update Software.
- Pearson D G, May GR, Fick G, Sutherland LR: Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. In the Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford. Update Software.
- Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B, Soule JC, Modigliani R, Touze Y, Catala P, Libersqa C, Broly F: Genotypic analysis of thiopurine s-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000; 118: 1025-1030.
- Kaskas B, Louis E, Hindorf U, Schaeffeler E, Deflandre J, Graepler F, Achmiegelow K, Gregor M, Zanger UM, Eichelbaum M, Schwab M: Safe treatment of thiopurine s-methyltransferase deficient Crohn's disease patients with azathioprine. *Gut* 2003; 52: 140-142.
- 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: 642-646.
- Hande S, Wilson-Rich N, Bousvaros A, Zholudev A, Maurer R, Banks P, Makrauer F, Reddy S, Burakoff R, Friedman S: 5-aminosalicylate therapy is associated with higher 6-thioguanine levels in adults and children with inflammatory bowel disease in remission on 6-mercaptopurine or azathioprine. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 251-257.
- Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J: Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease. A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1518-1527.
- Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD: Increased risk lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121-1125.
- Holtmann MH, Krummenauer F, Claas C, Kremeyer K, Lorenz D, Rainer O, Vogel I, Bocker U et al.: Long-term effectiveness of azathioprine in IBD beyond 4 years: an European study in 1176 patients. *Dig Dis Sci* 2006; 5: 1516-1524.
- Miehsler W, Reinisch W, Moser G et al.: Is mycophenolate mofetil an effective alternative in azathioprine-intolerant patients with chronic active Crohn's disease?. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 782-787.
- Skelly MM, Logan RF, Jenkins D et al.: Toxicity of mycophenolate Mofetil in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 93-97.
- Fellermann K, Steffen M, Stein J et al.: Mycophenolate mofetil: lack of efficacy in chronic active inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 171-176.
- Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Gillies R, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JWD for the North American Crohn's Study Group Investigators: Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *The N Engl J Med* 1995; 332: 292-297.
- Ardizzone S, Bollani S, Manzionna G, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G: Comparison between methotrexate and azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: a randomised, investigator-blind study. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 619-627.
- Maté-Jiménez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R: 6-mercaptopurine or Metotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1227-1233.
- Alfadhli AAF, McDonald JWD, Feagan BG: Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease (Translated Cochrane Review) In The Cochrane Database Syst Rev 2005 (1) CD003459.

24. Schröder O, Blumenstein I, Schulte-Bockholt A, Stein J: Combining infliximab and methotrexate in fistulizing Crohn's disease resistant or intolerant to azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 295-301.
25. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S: Cyclosporin in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-1845.
26. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, Peeters M, Vermeire S, Penninckx F, Nevens F, Hiele M, Rutgeerts P: Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1323-1329.
27. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoore A, Penninckx F, Rutgeerts P: "Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis" *Gastroenterology* 2003; 125: 1025-1031.
28. Domenech E, García-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Cabré E, Fluvia L, Boix J, Gassull MA: Azathioprine without oral cyclosporine in the long-term maintenance of remission induced by intravenous cyclosporine in steroid refractory severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2061-2065.
29. Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR et al.: Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 317-324.
30. Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AU: Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 137: 794-799.
31. Masunaga Y, Ohno K, Ogawa R, Hasiguchi M, Echizen H, Ogata H: Meta-analysis of risk malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 21-28.