

# TEMA 13. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LAS FORMAS GRAVES DE COLITIS ULCEROSA

M<sup>a</sup> Valle García Sánchez, Luis Casais Juanena

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

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica que cursa habitualmente con brotes de actividad. Al menos un 15% de los pacientes presentará un brote grave y, de estos, hasta un 30% requerirán una colectomía<sup>1</sup>. Hasta hace unos 50 años, el pronóstico de los pacientes con CU grave era a menudo infausto, con elevadas tasas de mortalidad. El tratamiento con corticoides mejoró claramente el pronóstico<sup>2</sup>, aunque estos fármacos no siempre eran eficaces y la tasa de colectomía continuaba siendo elevada. La introducción de la ciclosporina, y más recientemente infliximab, han representado una mejora indudable en el manejo de esta patología, evitando un porcentaje significativo de cirugías. Sin embargo, aún quedan cuestiones por resolver. Durante esta revisión pretendemos aportar una guía para el manejo del paciente con CU grave, desde una perspectiva basada en la evidencia, pero adaptándola a la realidad de la práctica asistencial. Planteamos los siguientes objetivos:

## 1. ¿Cómo identificar precozmente a un paciente con un brote grave de CU?

El primer intento para identificar a estos pacientes fue realizado por Truelove y Witts en 1952, quienes definieron la CU grave como la presencia de al menos 6 deposiciones con sangre al día, temperatura  $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ , frecuencia cardiaca  $\geq 90$  latidos por minuto, hemoglobina  $\leq 10.5\text{g}/100\text{ml}$  y VSG  $\geq 30\text{mm}$  por hora. Estos criterios continúan utilizándose en la práctica clínica debido a su objetividad, simplicidad y fácil aplicación<sup>3</sup>. Existen otros parámetros clínico-analíticos, radiológicos y endoscópicos, útiles también para predecir el pronóstico de estos pacientes (Tabla 1). Con todo esto, se han confeccionado múltiples índices de actividad, de los cuales referiremos los más utilizados.

Tabla 1. Factores pronósticos de los pacientes con CU grave

Factor	Referencia
<b>Características clínicas y de laboratorio</b>	
Frecuencia cardiaca > 120 latidos por minuto	Lennard-Jones 1975 <sup>4</sup>
Temperatura > 38°C	Lennard-Jones 1975 <sup>4</sup>
Movimientos intestinales > 5 por minuto	Lennard-Jones 1975 <sup>4</sup>
Albumina sérica < 3g/100ml	Lennard-Jones 1975 <sup>4</sup>
Alcalosis metabólica (PH > 7.5; HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> > 32mmol/l)	Caprilli 1975-1980 <sup>5</sup>
Balance electrolítico (Ca <sup>2+</sup> < 2mmol/l; Cl <sup>-</sup> < 95 mmol/l; K <sup>+</sup> < 2.5mol/l)	Caprilli 1975-1980 <sup>5</sup>
PCR > 45 mg/l	Travis 1996 <sup>8</sup>
<b>Características radiológicas</b>	
Islotes mucosos	Lennard-Jones 1975 <sup>4</sup>
Dilatación del colon	Lennard-Jones 1975 <sup>4</sup>
Úlceras colónicas profundas	Lennard-Jones 1975 <sup>4</sup>
Distensión de intestino delgado ("megacolon inminente")	Caprilli 1976 <sup>7</sup> ; Chew 1991 <sup>11</sup>
<b>Características endoscópicas</b>	
Úlceras colónicas profundas	Buckell 1980 <sup>18</sup> , Carbonnel 2000 <sup>17</sup>

## 1.1. Características clínicas y analíticas

Lennard-Jones<sup>4</sup> identificó una serie de factores que implicaban un peor pronóstico a los pacientes con CU: la taquicardia, la fiebre alta, una reducción en el número de ruidos intestinales y la hipoalbuminemia. La alcalosis metabólica es una de las alteraciones frecuentes en pacientes con CU muy grave<sup>5-7</sup>. Una PCR >45mg/dl al tercer día de un tratamiento médico intensivo en pacientes que continúan con diarrea (más de 3 deposiciones al día) también se ha asociado con un 85% de riesgo de colectomía<sup>8</sup>. En la práctica clínica, sería aconsejable evaluar todos estos parámetros al ingreso del paciente y con una periodicidad de 24-48 horas. Es posible que en el futuro dispongamos de herramientas más sofisticadas y precisas para identificar pacientes con una colitis más grave y en particular, a aquellos que necesitarán una colectomía por fracaso al tratamiento médico. Entre ellos, mencionar los factores genéticos tales como el HLA-DRB1\*0103 y el gen de resistencia a múltiples fármacos (ABCB1)<sup>3,9,10</sup>.

## 1.2. Características radiológicas

Una radiografía simple de abdomen puede darnos mucha información acerca de la gravedad del paciente. La presencia de mayor cantidad de aire en el intestino delgado y, ocasionalmente, la distensión del estómago, son hallazgos frecuentes en la radiología de los pacientes con megacolon tóxico, y suele estar presente hasta en el 50% de las colitis graves<sup>11</sup>. La distensión de asas de delgado caracteriza a un subgrupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar un megacolon tóxico y este signo define una condición conocida como "megacolon inminente"<sup>11,12</sup>. La detección precoz este hallazgo es de suma importancia en la práctica clínica. En un estudio prospectivo de pacientes con CU grave, la mortalidad secundaria a megacolon tóxico fue nula cuando éste iba precedido de distensión de intestino delgado, debido a que se aplicó precozmente una terapia más intensa<sup>11</sup>. La patogénesis de esta distensión en pacientes con CU grave (segmentos no afectados de inflamación) no se conoce con exactitud pudiendo ser el resultado de un íleo paralítico secundario a la activación de reflejos inhibitorios intestinales extrínsecos<sup>13</sup>.

## 1.3. Características endoscópicas

La CU grave se caracteriza, endoscópicamente, por la aparición de úlceras y sangrado espontáneo en la mucosa del colon<sup>14</sup>. La profundidad de las úlceras se ha correlacionado bien con los hallazgos de las piezas de resección quirúrgica, y constituyen una característica predictora de complicaciones y mayor grado de colectomía<sup>4,15-17</sup>. La sigmoidoscopia sin preparación y con mínima insuflación de aire es una técnica segura que permite valorar la gravedad de la colitis, confirmar su diagnóstico histológico y excluir colitis por CMV, logrando visualizar más del 90% de las lesiones graves<sup>15</sup>.

## 1.4. Índices de actividad

Estos índices son utilizados fundamentalmente en estudios clínicos. Disponemos de dos tipos: índices invasivos, que incorporan la endoscopia dentro de las variables a valorar y, los no invasivos, que no requieren endoscopia (Tabla 2). Ninguno de ellos ha sido validado y, además, la puntuación endoscópica no añade ninguna información adi-

cional por lo que en la práctica clínica habitual, dirigir el tratamiento médico en función de los síntomas del paciente, se considera una actitud adecuada<sup>18</sup>.

## 2. ¿Cuál debe ser la pauta de actuación inicial?

Debemos ingresar a los pacientes con CU grave en el hospital y evaluar su situación de forma inmediata, incluyendo:

- Historia clínica: duración previa de la enfermedad, respuesta a tratamientos anteriores, endoscopias realizadas...
- Exploración física.
- Cultivos de heces, investigación de parásitos y determinación de la toxina de *Clostridium difficile*.
- Analíticas de sangre que incluya serologías para virus hepatotropos, VIH, y posiblemente CMV y VVZ.
- Realización de intradermoreacción de Mantoux.
- Radiografía de tórax y simple de abdomen (opcionalmente gammagrafía con leucocitos marcados).
- Rectoscopia con toma de biopsias para descartar infección por CMV.

El tratamiento de elección inicial siguen siendo los corticoides intravenosos (1mg/kg/día de prednisona)<sup>2,8</sup>. No obstante, el 10-40% de los pacientes no responden, siendo necesaria otra alternativa médica o bien la colectomía.

En cuanto a la administración de antibióticos sistémicos, no hay evidencias de su eficacia en el brote grave, sin embargo, se recomienda su uso de forma empírica asociados a los corticoides, en pacientes con fiebre, leucocitosis y/o signos de peritonismo. En general, se ha utilizado el metronidazol aislado o asociado a ciprofloxacino o tobramicina<sup>21,22</sup>.

Otras medidas adicionales de interés son el uso de heparina subcutánea de bajo peso molecular y el tratamiento tópico con salicilatos o esteroides si hay clínica rectal. Otro punto importante consiste en contactar con el cirujano implicado en la enfermedad inflamatoria intestinal, ya que un tercio de estos pacientes requieren finalmente una intervención quirúrgica.

## 3. ¿Cómo y cuándo considerar a un paciente refractario a esteroides?

El buen uso de los esteroides no se limita a administrarlos cuando es necesario sino también en saber dónde está el límite de su eficacia. Se considera que se produce corticorrefractoriedad cuando existe actividad inflamatoria persistente, que no responde al tratamiento con esteroides pero, ¿cuál es el tiempo máximo aceptable para considerar al paciente refractario?

Se sabe que la drástica reducción de la morbi-mortalidad relacionada con los brotes graves de CU se debe a una indicación precoz del tratamiento médico o quirúrgico, alternativo a los esteroides<sup>23,24</sup>. Por este motivo, en los últimos años se han intentado identificar factores predictivos de fracaso al tratamiento corticoideo. Un número importante de deposiciones en el momento de la primera evaluación del paciente y su persistencia en los primeros días de tratamiento<sup>20,24-27</sup>, la elevación de reactantes de fase aguda como la PCR (≥45 mg/dl al tercer día) o VSG, fiebre, dilatación del colon o hipoalbuminemia son algunos de ellos. En la actualidad, si tras 3-5 días de tratamiento esteroideo no obtenemos una respuesta

**Tabla II. Principales estudios que evalúan factores clínicos predictivos de fracaso al tratamiento con corticoides en la CU grave**

	Travis 1996 <sup>8</sup>	Lindgren 1998 <sup>27</sup>	Ho 2004 <sup>28</sup>	Bernal 2006 <sup>19</sup>
<b>Pacientes/ Estudio</b>	51 Prospectivo	97 Retrospectivo	167 Prospectivo	39 Retrospectivo
<b>Factores predictivos de mala respuesta</b>	> 8 dep/día PCR > 45 mg/l	Número dep PCR (nº de dep + 0,14 x PCR > 8)	> 8 dep/día Megacolon Albumina < 30 g/l	> 6 dep/día Sangre en heces Colitis extensa Malnutrición

clínica evidente, debemos decidirnos entre ciclosporina, infliximab o cirugía.

#### 4. ¿Cuál es la mejor alternativa terapéutica cuando fracasan los corticoides?

Esencialmente va a depender de diversos factores, unos dependientes de las características del paciente y de su enfermedad y otros, de la experiencia en el uso de las diferentes opciones de tratamiento en cada centro. Pacientes con colitis extensas y una larga evolución de su enfermedad, con displasia, con una enfermedad crónica continua y sin respuesta a tratamientos inmunomoduladores previos como la azatioprina/6-mercaptopurina pueden ser subsidiarios a cirugía. Sin embargo, en pacientes con colitis distales y un primer brote de la enfermedad, el tratamiento médico debería considerarse como primera opción terapéutica. La presencia de patologías asociadas como hipertensión arterial, insuficiencia renal, epilepsia, tuberculosis, patología neoplásica previa,... también tendría valor para la toma de decisiones. Será el médico responsable del paciente junto con el cirujano y la opinión del propio paciente, quienes decidan el tratamiento más adecuado a seguir.

El empleo de **Ciclosporina** (CyA) se extendió tras la publicación de un ensayo clínico controlado publicado en 1994<sup>33</sup> en el que se demostraba la eficacia de 4mg/Kg intravenosos en pacientes que no respondieron a corticoides. Otros estudios observacionales y ensayos controlados, han confirmado su eficacia, con una media de respuesta del 60-70%<sup>30</sup>. Sin embargo, la CyA puede comportar efectos secundarios como infecciones oportunistas, nefrotoxicidad, neurotoxicidad y convulsiones. Probablemente el empleo de dosis más bajas (2mg/Kg/día) permita minimizar estos riesgos sin perder su eficacia<sup>34</sup>. Por otro lado, la tasa de colectomía en estos pacientes sigue siendo elevada tras un seguimiento prolongado<sup>35</sup>, por lo que se aconseja continuar con CyA oral durante unos 3 meses e introducir azatioprina a la vez que se descenden las dosis de esteroides<sup>36</sup>. El riesgo de esta estrategia de triple inmunosupresión es la aparición de infecciones. Una alternativa válida consiste en suspender la CyA, una vez que se ha logrado la remisión, y dejar al paciente en tratamiento con esteroides y azatioprina sólo<sup>37</sup>.

**Infliximab** (IFX) es un fármaco que también se emplea en pacientes con CU grave. Tres ensayos controlados merecen un análisis más detallado. El primero de ellos evalúa su utilidad en los brotes moderados o graves de CU

refractarios a esteroides<sup>38</sup>. Los pacientes fueron randomizados a recibir una única dosis de IFX (5mg/Kg) o a placebo. La tasa de colectomía fue inferior en el grupo tratado con IFX (29 versus 67%, p=0,017) sin aparentes diferencias en toxicidad y con una mortalidad nula en ambos grupos. Pero, si analizamos los pacientes que cumplían criterios estrictos de colitis grave, la colectomía fue necesaria en el 47% de los tratados con IFX, no encontrando en este caso diferencias significativas con respecto al grupo placebo. Además, el estudio refiere tan solo un seguimiento de los pacientes de 3 meses, desconociendo su pronóstico a más largo plazo. Los otros dos grandes ensayos controlados (ACT1 y ACT2)<sup>39</sup> incluyen 728 pacientes que fueron tratados con tres dosis de inducción (semanas 0, 2 y 6) y, posteriormente, dosis de mantenimiento cada 8 semanas. Fueron aleatorizados en 3 grupos: placebo, IFX-5 mg/Kg e IFX-10 mg/kg. Más del 65% de los pacientes presentaron respuesta clínica a las 8 semanas de tratamiento, un porcentaje similar consiguió la cicatrización endoscópica, aproximadamente un 35% alcanzaron la remisión completa e incluso en algunos con retirada completa de corticoides. Globalmente, la dosis de 5 y 10 mg/Kg, mostraron una eficacia similar; sin embargo, en este trabajo tampoco queda claro cual fue la proporción de pacientes incluidos con criterios estrictos de CU grave. Por otro lado, también IFX es un fármaco con potenciales efectos adversos, fundamentalmente derivados de su inmunogenicidad e inmunosupresión: reacciones alérgicas, reactivación tuberculosa y otras infecciones.

Datos procedentes del registro TREAT han mostrado que las tasas de mortalidad e infecciones graves observadas son similares a las achacadas a otras terapias e incluso más bajas que las producidas por corticoides. Tampoco se ha demostrado un aumento del desarrollo de enfermedades neoplásicas que sí se han atribuido a otras terapias<sup>40</sup>. Con estos datos, se puede resumir que IFX puede ser eficaz en la inducción y mantenimiento de la remisión, al menos a medio plazo en pacientes CU grave. Sin embargo, todavía precisamos de nuevos datos controlados y la experiencia de estudios abiertos para posicionar a este fármaco dentro del algoritmo de tratamiento en esta patología.

Otras terapias biológicas (**Adalimumab**, **Visiluzimab**) están en fase de investigación y su relevancia clínica real, se definirán en los próximos años. El **Tacrolimus**, es un inhibidor calcineurítico de acción y eficacia similar a la CyA. En cuanto a la Leucocitoaféresis, hasta la fecha, no existen estudios clínicos con una metodología exhaustiva, definicio-

nes claras de la gravedad de la colitis y un buen cegamiento y randomización, por lo que el papel de este procedimiento en pacientes con CU grave refractarios a esteroides forma parte de estudios clínicos.

En la **figura 1** resumimos de forma muy esquemática una propuesta para el manejo terapéutico de los pacientes con CU grave.

**5. ¿Se podría rescatar a algún paciente de la cirugía ante el fracaso de un fármaco inmunomodulador (CyA o IFX)?**

Probablemente, al igual que ocurre con los esteroides, puede resultar difícil determinar el período a partir del cual se define la refractariedad al tratamiento con CyA o IFX en pacientes con CU grave, siendo éste un punto crucial, ya que medida que pasa el tiempo, la probabilidad de que aparezcan complicaciones graves que empeoren el pronóstico del paciente, es mayor. La CyA puede alcanzar su pico máximo de acción en 72-96 horas, por lo que si el paciente alcanza niveles séricos adecuados del fármaco pero persiste un número importante de deposiciones, presencia de sangre en heces, PCR elevada, una hipoalbuminemia y/o la presencia de gas en intestino delgado o dilatación del colon<sup>43-46</sup>, deberíamos pensar en retirar el fármaco. Prolongar el tratamiento en estos casos puede aumentar el riesgo de toxicidad y retrasar una cirugía curativa. En caso de respuesta, se puede mantener el tratamiento durante un período máximo de 14 días.

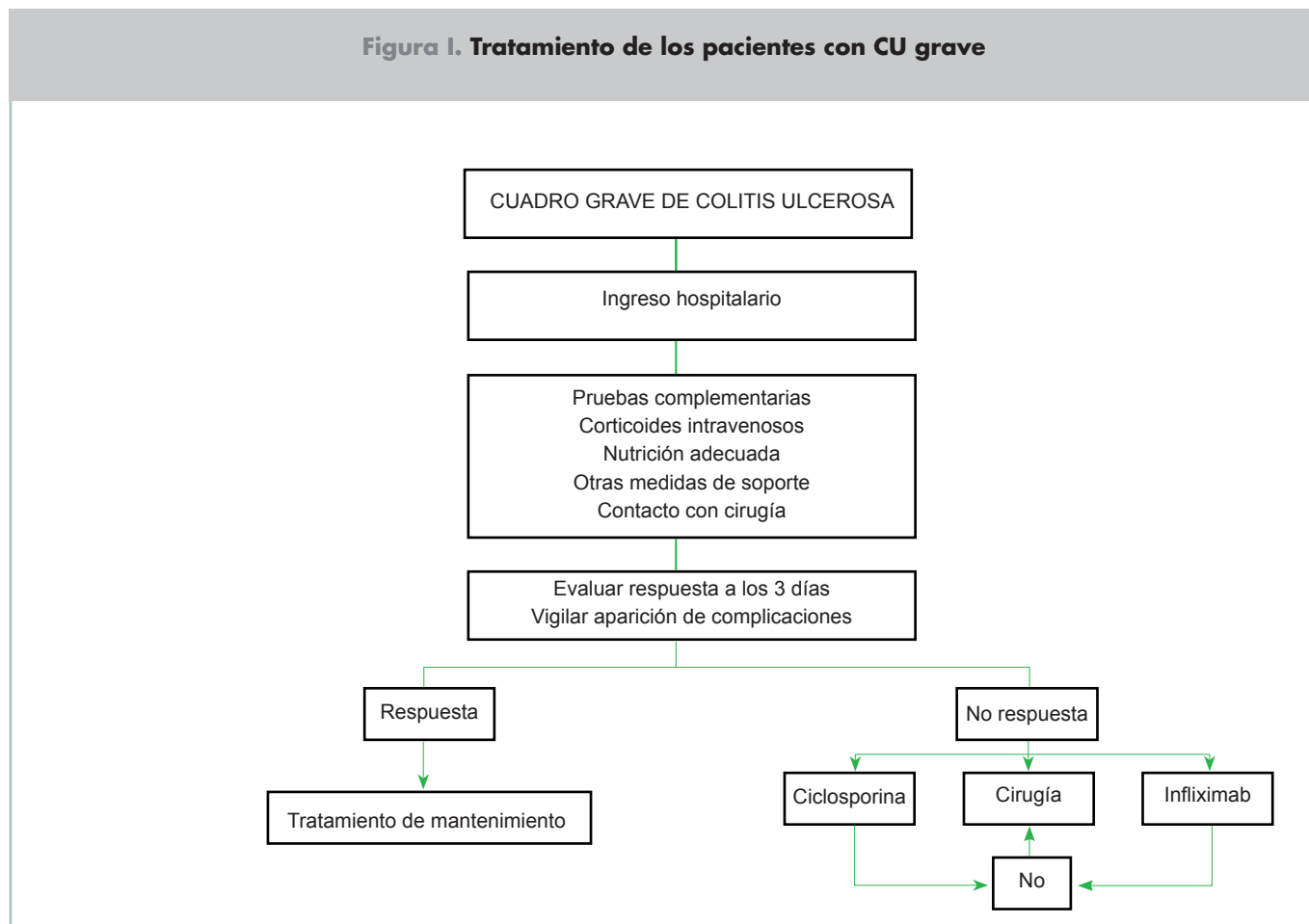
En determinados casos muy seleccionados se podría valorar la administración de una dosis de IFX ante el fracaso de CyA pero, siempre, bajo un estricto control médico-quirúrgico.

En cuanto al tratamiento con IFX, es un fármaco rápido en su mecanismo de acción y, si tras 5-7 días de su administración no conseguimos una respuesta favorable, no debemos retrasar la colectomía. Un trabajo recientemente publicado concluye que la presencia del serotipo pANCA+/ASCA- empeora el porcentaje de respuesta a este fármaco (55% versus 76%, p=0,049) y que los pacientes que tuvieron una respuesta clínica precoz eran más jóvenes<sup>47</sup>. La edad al diagnóstico, la duración de la enfermedad antes de la infusión así como el uso de tratamiento inmunosupresor concomitante y la administración de las tres primeras dosis de inducción no se asociaron con una mejor respuesta clínica.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2004;53(Suppl V):V1–V16
2. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. Br Med J 1995;2:1041–1048
3. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease. Can J Gastroenterol 2005;19 (Suppl A):5–36

**Figura 1. Tratamiento de los pacientes con CU grave**





4. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W et al. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut* 1975;16:579–584
5. Caprilli R, Vernia P, Colaneri O et al. Blood pH: a test for assessment of severity on proctocolitis. *Gut* 1976;17:763–769
6. Caprilli R, Sopranzi N, Colaneri O et al. Salt loosing diarrhoea in idiopathic proctocolitis. *Scand J Gastroenterol* 1978;13: 331–335
7. Caprilli R, Latella G, Vernia P et al. Multiple organ dysfunction in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1258–1262
8. Travis SPL, Farrant JM, Ricketts C et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905–910
9. Ahmad T, Armuzzi A, Neville M et al. Genetics of inflammatory bowel disease: the role of HLA complex. *World J Gastroenterol* 2006;12:3628–3635
10. Ho GT, Soranzo N, Nimmo ER et al. ABCB1/MDR1 gene determines susceptibility and phenotype in ulcerative colitis: discrimination of critical variants using a gene-wide haplotype tagging approach. *Hum Mol Genet* 2006;15:797–805
11. Caprilli R, Vernia P, Latella G et al. Early recognition of toxic megacolon. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:160–164
12. Chew CN, Nolan DJ, Jewell DP. Small bowel gas in severe ulcerative colitis. *Gut* 1991;32:1535–1537
13. Caprilli R, Onori L. Pathogenesis of gastrointestinal distension in severe ulcerative colitis: a hypothesis. *Gastroenterol Int* 1992;5:268–272
14. Carbonnel F, Lavergne A, Lémann M et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994;39:1550–1557
15. Carbonnel F, Lavergne A, Lémann M et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994 ;39:1550–1557
16. Carbonnel F, Gargouri D, Lémann M et al. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:273–279
17. Buckell NA, Williams GT, Bartram CI et al. Depth of ulceration in acute colitis. Correlation with outcome and clinical and radiological features. *Gastroenterology* 1980;79:19–25
18. Higgins PDR, Schwartz M, Mapili J et al. Is endoscopy necessary for the measurement of disease activity in ulcerative colitis?. *Am J Gastroenterol* 2005;100:355–361
19. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE et al. Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. *Lancet* 1962;1:1094–1096
20. Bernal I, Mañosa M, Domènech E et al. Predictors of clinical response to systemic steroids in active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:1434–1438
21. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut* 1986;27:1210–1212
22. Mantzaris GJ, Pettraki K, Archavlis E et al. A prospective randomised controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to intravenous corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:971–974
23. Jakobovits SL, Travis SP. Management of acute severe colitis. *Br Med Bull* 2006;17:131–144
24. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103–110
25. Kumar S, Ghoshal UC, Aggarwal R et al. Severe ulcerative colitis: prospective study of parameters determining outcome. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1247–1252
26. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF et al. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:831–835
27. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, Satsangi J. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1079–87
28. Cheung O, Regueiro MD. Inflammatory bowel disease emergencies. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:1269–1288
29. Nos P, Hinojosa J. Ciclosporina en el brote grave de colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28:629–1631
30. García-López S, Gomollón-García F, Pérez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28:607–614
31. Travis S. Review article: saving the colon in severe colitis - the case for medical therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:68–73
32. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut* 1986;27:1210–1212
33. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 330:1841–1845
34. Van Assche G, D'Haens G, Noman M et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025–1031
35. Arts J, D'Haens G, Zeegers M, Van Assche G et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:73–78
36. Kornbluth A, Present DH, Lichtiger S et al. Cyclosporin for severe ulcerative colitis: a user's guide. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1424–1428
37. Domenech E, Garcia-Planella E, Bernal I et al. Azathioprine without oral ciclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous ciclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2061–2065
38. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805–1811
39. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462–2476
40. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al. Serious

- infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621–630
41. 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;17:1273–1281
42. Hanai H, Iida T, Watanabe F et al. Intensive granulocyte and monocyte apheresis versus intravenous prednisolone in patients with severe ulcerative colitis: a multicentre randomized controlled study. *Gut* 2006;55(Suppl. II):A1
43. Heredia C, Aceituno M, Sans M et al. Predicción de la respuesta a la ciclosporina en la colitis ulcerosa grave corticorresistente. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29:153-154(Abstract)
44. Pleguezuelo M, Cerezo A, Iglesias E et al. ¿Podemos predecir la respuesta a la ciclosporina intravenosa en pacientes con brote grave de colitis ulcerosa corticorefractaria?. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29:154(Abstract)
45. García-Planella E, Doménech E, Navarro M et al. Factores predictivos de respuesta inicial y colectomía a largo plazo tras tratamiento con ciclosporina en la colitis ulcerosa resistente a esteroides. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29:154(Abstract)
46. Aceituno M, García-Planella E, Heredia C et al. Colitis ulcerosa refractaria a tratamiento esférico: Factores predictivos de respuesta a la ciclosporina y validación en una cohorte independiente. *Gastroenterol Hepatol* 2007;30:147(Abstract)
47. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos K et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;7:123-128