



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Enfermedad inflamatoria intestinal

Colitis ulcerativa crónica inespecífica: últimas noticias

Francisco Javier Bosques Padilla

Profesor Asociado, Facultad de Medicina, UANL. Monterrey, NL.

■ Introducción

Los avances en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) suscitaron un gran interés en la Semana de Enfermedades Digestivas celebrada en Nueva Orleans este año. Los tratamientos biológicos y no biológicos se revisaron en presentaciones orales y carteles sobre colitis ulcerativa (CU) con un total de 130 trabajos. Este informe se concentra en los avances en fisiopatología y terapéutica, sea con agentes no biológicos o biológicos, para el tratamiento de la CU, así como en los efectos de la enfermedad y el tratamiento en las mujeres jóvenes que se embarazan. Para esta revisión se eligió 12 estudios basados en el probable efecto que esta información puede tener en la práctica cotidiana.

Los trabajos valorados se dividieron en las siguientes secciones:

- Fisiopatología
- Nuevos tratamientos (herbolaria, adalimumab, simbióticos, aféresis de leucocitos)
- Optimización de los tratamientos habituales (influximab)
- Enemas
- Métodos de imagen novedosos
- Embarazo y EII

En el segmento de fisiopatología se presentó una cantidad sustancial de protocolos, pero se eligió el material que presentó el grupo de Yamamoto acerca de la función de la interleucina 1 beta (IL-1 β) y el antagonista del receptor de la propia interleucina (IL-1ra) en pacientes mexicanos,¹ a partir de la presencia de su polimorfismo genético y su relación con las características clínicas. Estos

especialistas analizaron cinco de estas variaciones en una muestra de 200 pacientes mexicanos con CU y 248 controles sanos genéticamente semejantes (mestizos). Se identificó un aumento de la frecuencia de los alelos de dos genes (IL-1RN6/1 y RN6/2 CC) y una disminución de la frecuencia de un gen (IL-1B-511 TC) en relación con la población sana. Sin embargo, un hallazgo al parecer más relevante es la observación de un par de mutaciones (RN6/2 GG y IL-1B-511 CC) vinculadas con una CU dependiente de esteroides (OR = 15.6 y 4.09, respectivamente). Los autores concluyeron que las mutaciones descritas se relacionan con el riesgo de desarrollar CU o una enfermedad dependiente de esteroides.

En la sección sobre aspectos terapéuticos se revisó un total de seis trabajos. Uno muy interesante, el de Sanborn y colaboradores,² exploró la función de un producto herbal (*Andrographis paniculata*) usado en países asiáticos, donde su extracto (denominado HMPL-004) ha mostrado en modelos *in vitro* inhibición de la inducción de citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-1 β RNA, e IL-6, así como la activación del NF- κ B. Este grupo valoró la eficacia del producto HMPL-004 en la inducción de remisión en CU leve a moderada en un estudio controlado y doble ciego; éste es el primer producto botánico evaluado bajo las regulaciones de la *Food and Drug Administration*. Se incluyó en dicho estudio multicéntrico a 223 pacientes de Estados Unidos y Europa distribuidos en los grupos de placebo ($n = 75$), HMPL-004 a 1200 mg/día ($n = 74$) o HMPL-004 a 1800 mg/día ($n = 74$) por ocho semanas. Se permitió la administración concomitante de

mesalazina. La respuesta clínica a la octava semana en los grupos HMPL-004 a 1800 mg/día y 1200 mg/día y placebo fueron 68% ($p = 0.001$), 50% ($p = 0.29$) y 41%, respectivamente. La proporción de remisión a la octava semana de los grupos HMPL-004 a 1800 mg/día, 1200 mg/día y placebo fue de 42% ($p = 0.05$), 35% ($p = 0.26$) y 27%, respectivamente. Los autores concluyeron que el extracto de *Andrographis paniculata* administrado con o sin mesalazina es seguro y efectivo para inducir la respuesta clínica, remisión y cicatrización de la mucosa en este grupo de pacientes.

Este año se presentaron los resultados del esperado trabajo de Reinisch y colaboradores acerca del uso del adalimumab (ADA) en la inducción de remisión en CU;³ estos investigadores, en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, valoró la eficacia y seguridad del ADA para generar remisión clínica en pacientes vírgenes al anti-TNF con CU activa moderada a grave. Se incluyó a 390 pacientes adultos con CU activa a pesar del uso de corticoesteroides e inmunosupresores que se aleatorizaron en una relación 1:1:1 a tratamiento con ADA 160/80 (160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana dos y 40 mg en las semanas cuatro y seis) o ADA 80/40 en comparación con placebo. En sus resultados a la octava semana, 19.2% de los pacientes del grupo ADA 160/80 ($p = 0.021$ vs. placebo) y 10.0% en el grupo ADA 80/40 ($p = 0.833$ vs. placebo) mostraban remisión, en comparación con 9.2% en el grupo placebo. La **Cuadro 1** recoge los resultados de eficacia secundaria globales. Si bien la ganancia terapéutica no fue tan notoria, se concluyó que el ADA 160 mg/80 mg fue efectivo para inducir remisión clínica en los sujetos con CU con actividad moderada a intensa a pesar de la administración de esteroides o inmunosupresores.

En esta misma dirección, pero con el uso de una metodología menos rigurosa, se presentaron dos trabajos españoles de investigadores en estudios de cohorte. El primero de ellos, que presentaron García-Bosch y colaboradores,⁴ utilizó la base de datos ENEIDA para valorar la eficacia clínica del ADA en personas que perdieron la respuesta al infliximab (IFX) y trató de reconocer además factores predictivos de eficacia. La respuesta se cuantificó a las semanas 12, 28 y 54 mediante la calificación de la Clínica Mayo y la necesidad de una operación. Se incluyó a 48 pacientes, 81% de los cuales había recibido con anterioridad IFX,

■ **Cuadro 1** . Eficacia global secundaria del adalimumab en la colitis ulcerativa

| Puntos de eficacia | Placebo | ADA 80/40 | ADA 160/80 |
|--|---------|-----------|------------|
| Respuesta clínica | 44.6% | 51.5% | 54.6% |
| Curación de mucosa | 41.5% | 37.7% | 46.9% |
| Mejoría en el sangrado rectal | 66.9% | 70% | 77.7%* |
| Mejoría de la evaluación global médica | 46.9% | 53.8% | 60%** |
| Mejoría en la frecuencia de evacuación | 37.7% | 36.2% | 49.2%*** |

* $p = 0.052$, ** $p = 0.035$, *** $p = 0.061$ vs. placebo.

con una respuesta a las semanas 12, 28 y 54 de 75.6% (31/41), 47.1% (16/34) y 37.5% (12/32), respectivamente. El único factor predictivo de respuesta a la semana 12 fue una respuesta previa al IFX ($p = 0.037$). Analizados de esta manera, los pacientes que lograron una remisión previa, con o sin respuesta primaria, tuvieron una respuesta al ADA de 89.5%, 53.8% y 50%, respectivamente. El tiempo promedio para la necesidad de colectomía fue de 29.4 semanas después de iniciar el ADA y se realizó al final en el 16.7% de los enfermos; los autores concluyeron que el ADA es efectivo en el tratamiento de CU, en particular si hay una respuesta previa al IFX.

De manera semejante, en otro estudio de una cohorte pequeña, Taxonera y colaboradores⁵ incluyeron a 30 pacientes con CU con evolución de 6.7 años, a los que se administró ADA como un tratamiento de resignación. La razón para suspender el IFX fue la pérdida de la respuesta en 16 casos (53.3%), falta de respuesta primaria en dos (6.7%) y efectos adversos en 12 casos (40%). Hubo 29 individuos (96.7%) que recibieron ADA en una dosis de inducción de 160/80 mg y uno recibió una dosis de 80/40 mg. Las dosis subsecuentes fueron de 40 mg cada dos semanas. La respuesta clínica alcanzada a las semanas cuatro y 12 se observó en 16 (53.3%) y 17 (56.7%) pacientes. Después de un seguimiento de 41 semanas, 15 sujetos (50%) continuaban con ADA y en el otro 50% se retiró el fármaco (en cuatro pacientes por falta de respuesta, en otros nueve por pérdida de respuesta y en dos por efectos adversos). El uso concomitante de inmunomoduladores fue el único factor predictivo de respuesta inicial ($p = 0.04$).

Otra modalidad de tratamiento evaluada fue la conocida como granulocitoaféresis, un procedimiento terapéutico que consiste en realizar un proceso de filtrado de la sangre a través de una columna llamada *Adacolumn*. Esta columna lleva a cabo lo que se conoce como adsorción selectiva de los granulocitos y monocitos/macrófagos. Con este método, el grupo de Cabriada y colaboradores⁶ probó los beneficios de realizar la aféresis para retirar leucocitos de manera selectiva en pacientes con CU refractaria a los esteroides. Se utilizó el registro SiMAC con énfasis en el índice de actividad de la Clínica Mayo basal, a los meses uno, seis y 12, y se definió la remisión con un índice menor de 2, además de la suspensión completa de esteroides y respuesta si este índice era mayor de 3 respecto del valor basal. Se incluyó a un total de 47 pacientes con un tiempo de evolución de 24.3 meses y 70% tenía una enfermedad extensa; además, 42% había fallado a la inducción de remisión con ciclosporina y 17% falló o mostró intolerancia al infliximab. La respuesta al mes de finalizar la aféresis fue de 64% y 32% logró la remisión completa. Divididos de acuerdo con la gravedad de la enfermedad en el estado basal, se mostró que éste influyó en la respuesta: 16% en los casos graves y 43% en las formas leves a moderadas ($p = 0.151$). Las variables que modificaron la tasa de repuesta fueron la remisión con el uso del IFX y la disminución de la sedimentación globular y la proteína C reactiva en las tres semanas posteriores al tratamiento. En los sujetos que mostraron una respuesta inicial, la tasa de éxito a seis y 12 meses fue de 77% y 53%, respectivamente, y la tasa de colectomía fue de 22% a los 12 meses. Se concluyó que la aféresis es eficiente para inducir la remisión en personas con CU refractarias a esteroides; sin embargo, en los casos graves se propuso explorar algoritmos de control junto con tratamientos con IFX y ciclosporina.

Una idea interesante acerca de los nuevos tratamientos en la EEI fue el trabajo de Morse y colaboradores,⁷ quienes desarrollan su idea a partir del concepto de que el microambiente del intestino tiene una función importante en la etiología de la EEI. Las biopsias de la mucosa del intestino de estos pacientes muestran una disminución relativa de la cantidad de microorganismos protectores. Los prebióticos son carbohidratos no digeribles que promueven el crecimiento de la microbiota protectora específica. Trabajos previos han mostrado que una mezcla de inulina derivada de la chicoria y

oligofruktuosa (1:1) reduce la colitis en modelos de ratas transgénicas HLAB27.⁸

En el presente estudio se usaron los mismos prebióticos para evaluar su capacidad de reducir la inflamación en sujetos con CU leve a moderada y explorar los cambios concomitantes en la microbiota. Se incluyó a pacientes con una enfermedad estable en tratamiento concurrente con 5-ASA oral o azatioprina. La asignación fue aleatoria a una dosis de 7.5 o 15 g diarios de inulina y oligofruktuosa (1:1) por nueve semanas; la actividad clínica de la CU se registró con la escala de UCDAI y los cambios en la microflora con un método de PCR (DGGE). La PCR cuantitativa (qPCR) se realizó para *Enterobacteriaceae spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus/Pediococcus spp.*, *C. cluster XI*, *C. coccoides cluster*, *C. leptum cluster*, *Bacteroides/Prevotella/ Porphyromonas spp.* y *C. perfringens cluster* con cebadores específicos de grupo. De forma adicional, se determinó la presencia de los genes de la toxina de *C. difficile* por una qPCR. En sus resultados se incluyó a 24 individuos con seis pérdidas y se identificó respuesta en 44% de los pacientes que terminaron el estudio (7/18 en remisión). En los sujetos con la dosis de 15 g disminuyó el UCDAI 2.9 puntos y en el grupo de 7.5 g la disminución fue de 0.75 puntos ($p = 0.100$). El análisis microbiológico mostró un aumento significativo de *Bifidobacterium spp.* y una tendencia a un aumento de *C. coccoides* y *C. leptum cluster*, en el cual se encuentran la mayor cantidad de bacterias productoras de butirato. Estos especialistas señalaron que la mezcla empleada mostró una tendencia dependiente de la dosis de reducir la actividad de la CU como una forma de tratamiento adyuvante de los fármacos ya conocidos.

Un escenario preocupante, observado en al menos 20% de los casos de CU, es el brote grave en el cual el esquema de atención convencional consiste en dieta absoluta, uso de esteroides intravenosos, nutrición parenteral y antibioticoterapia. La ausencia de mejoría, tras un tiempo razonable de al menos 72 horas, o bien el agravamiento justifican la institución de tratamiento con ciclosporina; en la actualidad se propone administrar IFX o bien practicar una colectomía.⁹⁻¹³ El IFX está aprobado para el tratamiento de la colitis ulcerosa y se recomienda en casos graves, sin mejoría con esteroides; es por tanto una alternativa para el tratamiento con ciclosporina intravenosa.¹⁴ Por estas razones, es conveniente analizar un par de trabajos.

El primero de ellos es el estudio multicéntrico de Chaparro y colaboradores¹⁵ que evaluó la eficacia y seguridad del IFX en pacientes con CU resistente a esteroides y falla a la ciclosporina. En una revisión retrospectiva de 51 individuos considerados graves de acuerdo con el índice de Lichtiger, que es una escala clínica de 21 puntos, se determinaron la respuesta y la probabilidad acumulada de colectomía, así como el perfil de seguridad del IFX. El 70% tenía pancolitis y 31% consumía azatioprina. El valor basal del índice de Lichtiger fue de 13 y habían recibido ciclosporina intravenosa 78% y el 22% restante la forma oral. El tiempo promedio de la última infusión de ciclosporina al inicio del IFX fue de 12 días. La respuesta se observó en 88% de los sujetos (remisión en 11% y respuesta parcial en 77%) y en el grupo de 39 pacientes que lograron recibir la tercera infusión la respuesta global fue de 91% (remisión en 60% y respuesta parcial en 31%). La tasa de colectomía fue de 29% y ésta se realizó en un promedio de cinco semanas. Los episodios adversos ocurrieron en 25% de los casos (seis infecciones, tres reacciones de infusión, una leucopenia, una perforación intestinal, un caso de fiebre y una neuropatía periférica). Sobrevino una muerte en un paciente después de la primera infusión que obligó a practicar una operación con desarrollo de neumonía. La conclusión del trabajo es que el IFX evitó la intervención quirúrgica en dos terceras partes de los enfermos con CU; no obstante, la tasa de sucesos adversos y la muerte de un paciente hacen que la decisión de administrar en forma secuencial ciclosporina e IFX deba individualizarse.

Otra opción a considerar en los pacientes con CU grave consiste en emplear el IFX como tratamiento de rescate en personas hospitalizadas que no responden a dos a tres días de esteroides intravenosos (uso temprano). Para ello, Venu y colaboradores¹⁶ mostraron los resultados de una cohorte retrospectiva en un centro de referencia observada en un lapso de dos años. Se determinaron la PCR basal y el estado de tuberculosis (TB) y se descartó infección por *Clostridium difficile*. Se incluyó a 20 individuos en quienes se inició la infusión de IFX en los primeros dos a tres días de su hospitalización. La edad promedio fue de 30 años, con una enfermedad de tres años de evolución en promedio y con seis pacientes con CU del lado izquierdo y 14 con pancolitis. El valor promedio de la PCR fue de 5.3 mg/dl. La colectomía se evitó en 13/18 (72%)

de los pacientes y las cinco colectomías se efectuaron en el primer año. A los dos años de seguimiento, el 50% (6/12) requirió dosis mayores, el 41.6% (5/12) se hospitalizó por agudización de la CU y el 25% (3/12) requirió un agente inmunomodulador adicional para el tratamiento de mantenimiento. En conclusión, casi tres cuartas partes de los sujetos hospitalizados con un brote agudo de CU grave pudieron evitar la colectomía en un seguimiento a dos años, razón por la cual debe considerarse el uso del IFX de manera temprana en pacientes con estas características.

La terapéutica tópica se considera la modalidad de elección de la CU leve a moderada de localización izquierda y distal y para ello están disponibles la mesalazina o los corticoesteroides como la budesonida.¹⁷ Sin embargo, no hay estudios de gran escala que comparen ambos fármacos. El objetivo del estudio que presentaron Stein y colaboradores¹⁸ fue comparar la eficacia y seguridad de los enemas de budesonida (2 mg/100 mL) y los de mesalazina (4 g/60 mL) durante un periodo de ocho semanas para tratar la CU izquierda. Con un diseño de estudio abierto multicéntrico comparativo y aleatorizado se consideró a 237 pacientes con CU leve a moderada. La eficacia se determinó con el índice de valoración clínica (índice de Rachmilewitz)¹⁹ en el estado basal y a las cuatro y ocho semanas. Asimismo, se consideró la endoscopia, histopatología y calidad de vida como variables de eficacia secundaria. La remisión clínica a la cuarta semana en el análisis de intención de tratar fue de 63.5% (66/104) para la budesonida y de 77.2% (78/101) para los enemas de mesalazina ($p < 0.05$). En el análisis por protocolo correcto, los valores fueron de 59.9% (44/76) para el grupo de budesonida y 77.5% (55/71) para el grupo de mesalazina ($p < 0.02$) con la misma tendencia favorable en la octava semana. La conclusión de este trabajo señala la superioridad de la mesalazina en todos los parámetros evaluados, sin que exista una ganancia sustancial al prolongar el tratamiento por ocho semanas y sin reportarse episodios adversos graves con ambos fármacos

Algo importante en la evaluación de un paciente con CU es determinar el nivel de actividad y la extensión para guiar la decisión terapéutica. En este momento se considera la colonoscopia como el estándar de referencia. El trabajo de Ordás y colaboradores²⁰ explora la precisión de la resonancia magnética para valorar la actividad de la CU.

■ **Cuadro 2.** Rendimiento diagnóstico de la resonancia magnética nuclear en la colitis ulcerativa

| | Sensibilidad | Especificidad | Exactitud |
|-----------------------------|--------------|---------------|-----------|
| Edema | 43% | 93% | 61% |
| Superficie irregular | 16% | 99% | 47% |
| Adenomegalia | 49% | 90% | 64% |
| Pared gruesa (> 3.5 mm) | 74% | 78% | 77% |
| RCE (> 100%) | 67% | 71% | 69% |
| Pared gruesa o adenomegalia | 82% | 74% | 89% |

RCE, intensidad del contraste relativo.

Este grupo incluyó a 41 pacientes con enfermedad activa e inactiva evaluados por colonoscopia (“estándar de oro”) mediante la escala de Baron. Con base en un protocolo especial y una resonancia magnética nuclear de 3.0 T se determinó en cada segmento el espesor de la pared, la intensidad del contraste relativo (RCE), presencia de edema, superficie irregular y crecimiento ganglionar. El valor del RCE se correlacionó con la actividad en los diferentes segmentos sin lesión (82 ± 71) o lesiones leves (96 ± 52) en relación con los segmentos con lesiones graves (150 ± 60 , $p < 0.01$). El espesor de la pared fue significativamente menor en las áreas normales (3.1 ± 0.8 mm) respecto de la actividad leve (4.0 ± 1.1 mm, $p < 0.05$) o intensa (4.5 ± 0.9 mm, $p < 0.05$). El rendimiento diagnóstico se muestra en la **Cuadro 2**. Los autores concluyeron que el protocolo de resonancia magnética nuclear usado tiene valores de sensibilidad elevados y de especificidad moderados al sumar los hallazgos.

Por último, debe comentarse un aspecto que cobrará la mayor relevancia a medida que la incidencia de la EII aumente en la población latina. Tanto la CU como la enfermedad de Crohn se observan en el grupo de edad de 20 a 40 años y, por lo tanto, las mujeres en edad reproductiva constituyen una parte importante de la población en riesgo; en consecuencia, conocer la evolución en el embarazo y adecuar el tratamiento reducirán el riesgo de las complicaciones obstétricas y las reacciones adversas a los fármacos suministrados. Es por ello relevante el trabajo de Mahadevan y colaboradores,²¹ un estudio conocido con el

■ **Cuadro 3.** Grado de desarrollo óptimo alcanzado por los lactantes para cada grupo a lo largo del tiempo

| | Mes 4 | Mes 9 | Mes 12 |
|-------------|----------|----------|----------|
| No expuesto | 89 (93%) | 69 (91%) | 56 (86%) |
| Grupo A | 53 (93%) | 41 (82%) | 33 (84%) |
| Grupo B | 88 (95%) | 60 (91%) | 39 (90%) |

Grupo A, pacientes que recibieron desde la concepción hasta el término 6MP/azatioprina; grupo B, personas que recibieron IFX, ADA o certolizumab.

acrónimo de registro PIANO. Estos investigadores buscan determinar el efecto de la exposición *in utero* a los fármacos, en comparación con la EII, y el desarrollo del lactante en el primer año. Se trata de un estudio de cohorte prospectivo de mujeres embarazadas con la colaboración de 30 centros de Estados Unidos en los que se evaluó el tipo de fármaco, la actividad de la EII, las complicaciones del embarazo y el parto y los parámetros de desarrollo de los niños. De acuerdo con la exposición, los pacientes se dividieron en un grupo A que recibió desde la concepción hasta el término 6MP/azatioprina y un grupo B que recibió IFX, ADA o certolizumab, y se los comparó con el grupo de mujeres que no recibieron ningún agente o bien ninguno de los fármacos de los grupos A o B. Asimismo, se registró el desarrollo de los niños con la escala de desarrollo de Denver. Se incluyó a 521 mujeres, de las cuales 353 terminaron su embarazo y 339 tuvieron productos vivos. Hubo 79 en el grupo A, 124 en el grupo B y 136 madres no expuestas. El grado de desarrollo óptimo alcanzado por los lactantes para cada grupo a lo largo del tiempo se muestra en la **Cuadro 3**. No se reconoció relación entre la exposición a los fármacos y la tasa de complicaciones gestacionales, peso bajo al nacer, cesárea o estancia en la unidad de cuidados intensivos. Tampoco hubo diferencia en la tasa de malformaciones congénitas. Los lactantes del grupo B tuvieron la más baja frecuencia de nacimientos de pretérmino respecto de los grupos A y los no expuestos. La autora concluyó que el desarrollo observado posparto fue menor en los lactantes del grupo A, no así en el grupo expuesto a los fármacos biológicos. Además, señaló que el uso de estos fármacos en mujeres con EII no se vinculó con una mayor tasa de efectos adversos en el embarazo.

Referencias

1. Yamamoto-Furusho J, Santiago-Hernandez JJ, Gilberto Vargas-Alarcon G. Interleukin 1 antagonist (IL-1ra) and interleukin beta (IL-1 β) polymorphisms are associated with steroid dependence in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-535.
2. Sandborn WJ, Targan SR, Byers VS, et al. Double blind placebo controlled phase IIB trial of HMPL-004 (*Andrographis paniculata* extract) in active mild to moderate ulcerative colitis (UC). *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-115-16.
3. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1): S-114-15.
4. García-Bosch O, Aceituno M, Gisbert JP, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-696.
5. Taxonera C, Estellés J, Blanco I, et al. Adalimumab for ulcerative colitis patients previously treated with infliximab: outcomes at short and long term and predictors of response. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-61.
6. Cabriada JL, Ibarгойen N, Arin A, et al. Leukocyte-apheresis for steroid-refractory ulcerative colitis. Results of a nationwide spanish registry. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-701.
7. Morse AL, Dlusskaya EA, Valcheva R, et al. Prebiotic mixture of inulin plus oligofructose is effective a therapy for treatment of mild to moderate ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-619.
8. Hoentjen F, Welling GW, Harmsen HJ, et al. Reduction of colitis by prebiotics in HLA-B27 transgenic rats is associated with microflora changes and immunomodulation. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:977-85.
9. Chang JC, Rusell D, Cohen RD. Medical management of severe ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Am* 2004;33:235-50.
10. Travis S. Review article: saving the colon in severe colitis-the case for medical therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(Supl 3):68-73.
11. Leiper K, London IJ, Rhodes JM. Management of the first presentation of severe acute colitis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997;11:129-51.
12. Jakobovits SL, Travis SP. Management of acute severe colitis. *Br Med Bull* 2006;75-6:131-44.
13. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-5.
14. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Sys Rev* 2005;(1):CD004277.
15. Chaparro M, Burgueno P, Iglesias E, et al. Efficacy and safety of infliximab rescue therapy after cyclosporine failure in patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a multicenter study. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-688.
16. Venu M, Naik AS, Ananthakrishnan AN, et al. Early infliximab infusion in hospitalized severe UC patients: two year outcome. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-693.
17. Ruffe W, Frühmorgen P, Huber W, Kimmig JM. Budesonide foam as a new therapeutic principle in distal ulcerative colitis in comparison with mesalazine enema. An open, controlled, randomized and prospective multicenter pilot study. *Z Gastroenterol* 2000;38:287-93.
18. Stein J, FHartmann F. Controlled, open, randomized multicenter trial comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide and mesalazine enemas in active left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-518.
19. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1851-1858.
20. Ordás I, García-Bosch O, Rodríguez S, et al. Magnetic resonance colonography (MRC) is a reliable technique for assessment of disease activity in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-360.
21. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, et al. One year newborn outcomes among offspring of women with inflammatory bowel disease: The PIANO registry. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-106.