



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

DEPARTAMENT DE MEDICINA

**“MANEIG I PRONÒSTIC ACTUAL DELS BROTS DE COLITIS ULCEROSA MODERATS-
GREUS TRACTATS AMB CORTICOIDES ENDOVENOSOS: IMPLICACIONS DEL FRACÀS DE
CORTICOIDES ORALS I DE LA UTILITZACIÓ PRECOÇ DE PREDICTORS DE RESPOSTA I
TRACTAMENTS DE RESCAT”**

TESI DE GRAU DE DOCTOR DE JORDINA LLAÓ GUÀRDIA

PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA

DIRECTORS DE LA TESI:

Dr. Eugeni Domènech i Morral

Dr. Eduard Cabré i Gelada

TUTOR DE LA TESI:

Dr. Carlos Guarnier Aguilar

ÍNDEX

AGRAÏMENTS	3
PRESENTACIÓ	5
INTRODUCCIÓ	7
Concepte de colitis ulcerosa i història natural de la malaltia	8
Tractament dels brots d'activitat de colitis ulcerosa	12
Eficàcia dels corticoides administrats via oral i endovenosa en el tractament de la colitis ulcerosa	14
Factors predictors de resposta a corticoides en la colitis ulcerosa	19
Alternatives terapèutiques establertes en colitis ulcerosa corticorefractària: colectomia, ciclosporina, infliximab	21
Utilització actual i riscos associats dels corticoides en la colitis ulcerosa	25
JUSTIFICACIÓ, HIPÒTESI I OBJECTIUS	27
ARTICLES ORIGINALS	31
DISCUSSIÓ DELS RESULTATS	50
CONCLUSIONS	63
BIBLIOGRAFIA	66

AGRAÏMENTS

Infinítament agraïda als meus directors de tesi: Eduard i Eugeni. Molt especialment a tu, Eugeni, que realment ets una “mica geni”, com els dels contes que ens explicaven de petits, aquells éssers màgics que tot ho sabien, tot ho feien possible...sí...una ment i visió privilegiada. Tu has fet possible aquest treball. Gràcies per les hores invertides, per ensenyar-me el treball rigorós, a buscar sempre l'excel·lència....exigeixes, sí, molt, també....però dónes moltíssim més. Disculpa que no sempre hagi estat a l'altura. I gràcies també al meu tutor, Carlos Guarner.

Mil gràcies també a tots els col·laboradors del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Hospital Universitari de Bellvitge i Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, sense els quals tampoc hagués estat possible aquesta tesi. Gràcies sobretot al Juan, company de fatigues en aquest camí.

I per suposat a tu, Esther, no només la meva mentora sinó també una gran amiga. Gràcies per deixar-me aprendre al teu costat, per fer-me una apassionada de la inflammatòria, però gràcies sobretot pels moments compartits, per totes les xerrades, rialles, les bromes...m'encantes.

Com no, també gràcies als meus companys de feina de Manresa (Àlvaro, Pau, Porta, Puig i “jefe”...i també les noves incorporacions: Jenny, Sònia i Anna)...sou grans professionals i millors persones. Gràcies perquè a vegades no és fàcil treballar amb tanta pressió, però fer-ho amb vosaltres és un honor.

I per acabar, gràcies a tots els meus... Andrei i Sébastien, vosaltres sí que sou el més important, els que em feu la persona més feliç....gràcies Sébastien per fer-me la vida millor, més fàcil, per ensenyar-me a valorar i gaudir de tots i cada un dels moments... a aplicar el “carpe diem”... gràcies per ser el meu contrapès... gràcies per aguantar-me quan ni jo mateixa m'aguanto... gràcies per ser com ets i compartir-ho amb mi... us estimo amb bogeria! I gràcies a tota la meva família; i sobretot a tu, mama, lluitadora fins la mèdula...ets sempre el meu millor exemple i ets el meu far. I a tu, Eugenio, el seny fet persona... t'estimo! I gràcies als meus amics, el meu gran tresor!

PRESENTACIÓ

L'elaboració d'aquesta tesi doctoral es va iniciar l'any 2011 a l'Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau, on vaig dur a terme la meva formació en patologia digestiva durant els anys 2007-2011. A partir del 2011 vaig continuar la meva formació en aquest mateix centre dins la unitat de malaltia inflamatòria intestinal; aprofundint, per una banda, els coneixements sobre la malaltia inflamatòria, i per l'altre, iniciant-me en l'activitat investigadora. Al mateix temps, també vaig començar la meva professió, ja com a adjunta de digestiu, a l'hospital Sant Joan de Déu (ALTHAIA, Manresa).

En el transcurs d'aquests anys i amb col·laboració de dos centres hospitalaris de tercer nivell i referents en el tractament de la malaltia inflamatòria intestinal de la província de Barcelona (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona i Hospital Universitari de Bellvitge de l'Hospitalet del Llobregat) s'han realitzat i publicat tres estudis que avaluen el pronòstic actual dels brots moderats o greus de colitis ulcerosa que requereixen tractament amb corticoides endovenosos.

INTRODUCCIÓ

CONCEPTE DE COLITIS ULCEROSA I HISTÒRIA NATURAL DE LA MALALTIA

La malaltia inflamatòria intestinal (MII) engloba un grup de malalties cròniques inflamatòries de l'intestí que es caracteritzen per alternar períodes d'activitat de la malaltia amb períodes de remissió. La colitis ulcerosa (CU) i la malaltia de Crohn (MC) són les principals formes de MII i, tot i que presenten algunes característiques comunes, tenen diferents factors de risc, predisposició genètica, així com diferents manifestacions clíniques, endoscòpiques i histològiques.

La CU és una malaltia inflamatòria crònica del còlon que típicament afecta la mucosa de forma contínua des del recte i s'estén en sentit proximal i en un grau variable, fins a poder afectar tot el còlon. La seva incidència oscil·la entre 9-20 casos per 100.000 habitants-any, xifres que han experimentat un augment en els darrers anys, sobretot en els països industrialitzats^{1,2}. Clàssicament, presenta una distribució bimodal, amb un pic d'incidència entre la segona i la tercera dècades de la vida, seguit d'un altre pic menor a les últimes dècades de la vida. El diagnòstic de la malaltia es basa en criteris clínics, radiològics, endoscòpics i histològics^{3,4}, un cop s'han exclòs d'altres causes, com les infeccions o la isquèmia. En cas de dubte sobre el diagnòstic, és necessària la confirmació endoscòpica i histològica després d'un interval de temps⁴. Tradicionalment, La CU s'ha agrupat segons l'extensió de còlon afectat. Actualment s'utilitza la classificació de Montreal per a definir fenotípicament la CU, de forma que agrupa les diferents formes en proctitis (E1: afectació limitada al recte), colitis esquerra (E2: afectació distal a l'angle esplènic) o colitis extensa (E3: afectació més enllà d'angle esplènic)⁴. En el moment del diagnòstic, la forma de presentació més freqüent és la proctitis (30-60%), seguit de la colitis esquerra (30-60%) i la colitis extensa (10-35%)⁵. La progressió proximal de la malaltia és possible, amb un risc estimat del 10-20 % als 5 anys i del 30% als 10 anys del diagnòstic⁶.

L'etiologia precisa de la MII no està del tot aclarida, tot i que s'ha suggerit que es desenvolupa en individus genèticament predisposats degut a una resposta immunològica inapropiada, com a resultat de múltiples i complexes interaccions entre factors ambientals, de la microbiota intestinal i del sistema immunològic intestinal. Per tant, en la patogènia de la CU s'han implicat múltiples factors:

Factors ambientals

Entre els factors ambientals implicats s'inclouen el tabac, la dieta o l'estrès⁷. Un dels més estudiats, el tabac, ha demostrat ser un factor protector del desenvolupament de CU⁸ i en els pacients fumadors inclús s'ha observat un curs menys agressiu de la malaltia⁹. Pel que fa a la dieta, estudis epidemiològics han demostrat que la dieta occidental, rica en greixos, carn vermella i carbohidrats, i baixa en fibra, augmenta el risc de MII⁹. No existeixen dades concloents que recolzin que l'estrès psicològic augmenti el risc de CU¹⁰. Un altre factor protector de desenvolupar CU és l'apendicectomia, sobretot quan s'ha realitzat per apendicitis aguda i en menors de 20 anys^{11,12}. Els episodis d'infeccions gastrointestinals prèvies augmenten el risc de CU, el que suggereix que aquest fet podria ocasionar canvis en la flora intestinal i desencadenar una inflamació crònica en individus genèticament predisposats¹³.

Factors genètics

Un dels principals factors de risc de CU és tenir antecedents familiars de MII, així que entre un 5-15% dels pacients tindrà un familiar de primer grau afecte¹⁴. També s'ha comprovat una concordança diagnòstica entre bessons univitel·lins del 15-20%¹⁵ i un augment del risc en determinats grups ètnics, com per exemple els jueus asquenazites, que presenten un increment del risc entre 3 i 5 vegades¹⁶. D'altra banda, s'han identificat múltiples gens de susceptibilitat de MII. Fins ara, els estudis genètics en MII, els anomenats GWAS per les seves sigles en anglès (genome-wide association studies) han identificat fins a 133 polimorfismes de susceptibilitat de CU, 110 dels quals compartits amb la MC¹⁷. La majoria d'aquests polimorfismes intervenen en diferents vies relacionades amb la patogènia de la malaltia, com són la formació de la barrera mucinosa epitelial, les unions intercel·lulars, l'autofàgia i la resposta immunològica innata i adaptativa. En el cas de la CU, alguns d'aquests factors genètics han assolit certa rellevància pronòstica, com és l'haplotip HLA-DRB*0103 que s'ha associat a major susceptibilitat de CU, major risc de formes extenses i major risc de colectomia¹⁸.

Barrera intestinal i resposta immunològica

Probablement en relació amb algunes de les alteracions genètiques anteriorment descrites, en la CU també s'ha observat una alteració de la barrera mucinosa epitelial i una alteració de les

unions intercel·lulars, el que ocasiona un augment de la permeabilitat de l'epiteli intestinal i, per tant, un augment de l'exposició del sistema immunològic intestinal als antígens luminals. En condicions normals, el sistema immunològic intestinal manté un equilibri entre la tolerància a la flora comensal i als antígens de la dieta i una adequada resposta a patògens entèrics. No obstant, en la CU es produeix una alteració en aquest equilibri donant lloc a una resposta aberrant del sistema immune contra la flora comensal. Aquests antígens de la flora comensal estimularien l'activació del sistema immunològic innat (macròfags i cèl·lules dendrítiques) que presenten els antígens a les cèl·lules T CD4, les quals es diferencien en cèl·lules efectores Th2, fet que desencadena l'activació de la cascada inflamatòria, estimulant la producció de citocines pro-inflamatòries i el segrest de leucòcits circulants al intestí, perpetuant el cercle de la inflamació¹⁹.

Microbiota intestinal

La microbiota intestinal és el conjunt de microorganismes vius presents al tracte gastrointestinal. Aproximadament el 90% dels bacteris que conformen la microbiota intestinal són dels fílums *Bacteroidetes* o *Firmicutes*, amb una diversitat que s'estima entre 1000-5000 espècies. La microbiota intestinal té diferents funcions, entre les quals hi ha una funció metabòlica (doncs metabolitza diferents substrats no absorbibles, produeix àcids grassos de cadena curta, vitamina K i sintetitza diferents aminoàcids), una funció de protecció (doncs els bacteris comensals ocupen un espai que impedeix la implantació de bacteris patògens) i una funció de modulació del sistema immunològic. Així, diferents components bacterians, com els lipopolisacàrids, els peptidoglicans o la flagel·lina s'uneixen a receptors de cèl·lules del sistema immunològic innat, anomenats TLRs (de les sigles en anglès de *toll-like-receptors*), a cèl·lules epitelials intestinals i cèl·lules mesenquimals donant lloc a l'activació de cèl·lules *Natural Killer* (NK) i macròfags, el que produeix l'estimulació i producció de diferents citocines pro-inflamatòries (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IL-23, TNF- α) i òxid nítric. Diferents estudis han demostrat una marcada disminució de la biodiversitat de la microbiota del còlon en els pacients amb MII i, concretament, una disminució dels bacteris productors de butirat. Aquesta alteració tant en la composició com en les funcions de la microbiota intestinal és el que s'anomena "disbiosi" intestinal. La disbiosi intestinal en la MII sembla ser el resultat de complexes interaccions entre diferents factors ambientals i alteracions genètiques associades a susceptibilitat de MII que inclouen sobretot gens implicats en les vies del reconeixement de

la microbiota (com el gen CARD15 i TLR4), l'eliminació de microbis (gens relacionats amb l'autofàgia), la resposta immunològica i les funcions de la barrera intestinal^{20,21}.

Pel que fa al curs de la malaltia, la CU es caracteritza per períodes d'activitat inflamatòria i períodes de remissió. En el moment del diagnòstic, la majoria dels pacients presenten activitat lleu o moderada i només al voltant del 10% tenen activitat greu²². Per altra banda, sabem que la majoria de pacients presentaran un "curs moderat", definit com 2 o més brots d'activitat en els 5 anys posteriors al diagnòstic, però amb menys d'un brot a l'any²³. Segons un estudi poblacional noruec²⁴, el 55% dels pacients es mantenen en remissió o activitat lleu durant els 10 anys posteriors al diagnòstic, mentre que fins un 37% seguiran un curs crònic intermitent i un 6% amb activitat crònica continuada. Respecte a la gravetat dels brots d'activitat, fins un 20% dels pacients presentaran en algun moment de la seva evolució algun brot greu d'activitat²⁵.

La necessitat de tractament mèdic o quirúrgic és també una forma indirecta d'avaluar la gravetat de la malaltia i el seu impacte en la qualitat de vida dels pacients. En diferents estudis poblacionals s'ha demostrat que els requeriments de corticoides (fàrmac d'elecció en el maneig dels brots moderats o greus) no han variat en les darreres cinc dècades i s'estima que al voltant del 50% dels pacients amb CU necessitarà en algun moment un curs de corticoides orals o endovenosos²³. Per altra banda, la necessitat de corticoides no depèn del temps d'evolució de la malaltia i, de fet, la proporció de pacients que requereix corticoides en algun moment es manté estable en el temps²⁶. Aproximadament un 10-15% dels pacients requerirà tractament amb tiopurines (els immunosupressors d'elecció en cas de resposta inadequada als corticoides), la majoria d'ells en els primers 5 anys des del diagnòstic^{26,27}. Pel que fa a la necessitat de colectomia (darrera opció terapèutica i pràcticament sinònim de fracàs del tractament mèdic), estudis recents mostren un descens important en la necessitat de colectomia^{28,29}. Diferents estudis poblacionals mostren taxes de colectomia als 10 anys del diagnòstic a l'entorn del 10%^{24,30-32}. La majoria d'estudis poblacionals coincideixen en que més del 90% de les colectomies es produeixen en pacients amb colitis extensa, més de dos terços tenen lloc en els primers 2 anys des del diagnòstic i més del 90% són degudes a refractarietat (aguda o crònica) al tractament³³. Finalment, pel que fa a la mortalitat en els pacients amb CU, aquesta no difereix de la de la població general^{29,34}.

TRACTAMENT DELS BROTS D'ACTIVITAT DE COLITIS ULCEROSA

El tractament dels brots d'activitat de la CU es basa principalment en l'ús d'aminosalicilats (5-ASA), corticoides, immunosupressors i agents biològics (anticossos contra el factor de necrosi tumoral α [anti-TNF α] i contra la integrina $\alpha 4\beta 7$). L'elecció d'un o altre fàrmac dependrà fonamentalment de la gravetat del brot i, excepte en el cas de la proctitis en que el tractament tòpic sol ser suficient, es recomana el tractament combinat oral i tòpic (via rectal). Per tal d'optimitzar el tractament en els brots de CU, cal avaluar la resposta als diferents tractaments dins uns períodes de temps preestablerts³⁵.

En els brots lleus de la malaltia, el tractament d'elecció és la combinació de 5-ASA oral i tòpic³⁶. Existeixen múltiples estudis a la literatura i dues metaanàlisis que evidencien un clar benefici del 5-ASA oral en front a placebo^{37,38}. La dosi mínima recomanada de 5-ASA oral és de 2 g/dia³⁹; ara bé, s'ha observat una tendència cap a un increment en l'eficàcia amb dosis més elevades sobretot en aquells pacients amb activitat moderada, pel que la dosi recomanada en aquest subgrup de pacients seria la de 4 g/dia⁴⁰. No s'han observat diferències en l'eficàcia entre l'administració única diària i l'administració fraccionada però s'assumeix que el compliment terapèutic és millor quan l'administració és única. Tampoc s'han observat diferències entre les diferents formulacions de 5-ASA^{40,41}. La dosi de 5-ASA tòpic recomanada és d'1 g/dia, utilitzant la forma galènica més adequada (supositori, escuma o ènema) en funció de l'extensió de la malaltia i de la tolerància del pacient⁴². Es recomana avaluar la resposta al tractament entre les 4 i 8 setmanes per modificar el tractament en cas de no resposta⁴³. Una metaanàlisi que inclou 4 estudis controlats va mostrar que el tractament combinat amb 5-ASA oral i rectal és superior al tractament amb 5-ASA oral sol⁴⁴.

En els brots moderats, el maneig no està tan clarament definit, doncs en la majoria d'estudis els brots moderats se solen agrupar bé amb brots lleus, bé amb brots greus. El tractament de primera elecció continuen essent els 5-ASA orals⁴⁵; en cas de manca de resposta a 5ASA o en aquells pacients que ja seguien tractament de manteniment amb dosis elevades de aquest fàrmac, el tractament recomanat és amb corticoides orals (Cvo)³⁹. Tenint en compte que una gran proporció de pacients ja es troba en tractament de manteniment amb dosis òptimes de 5-ASA i que l'increment de dosi és una estratègia escassament avaluada⁴⁶, a la pràctica clínica habitual hi ha una gran proporció de pacients amb brots moderats que es tracten directament

amb Cvo. La dosi inicial, la pauta de descens més adient i el moment oportú per a valorar la resposta als Cvo no estan ben establerts. Pel que fa a la dosi òptima de Cvo, clàssicament s'ha interpretat que no existien diferències en l'eficàcia entre dosis de prednisona de 40 mg/dia i 60 mg/dia però sí una major taxa d'efectes adversos amb la dosi de 60 mg/dia⁴⁷, motiu pel que la *European Crohns and Colitis Organisation* (ECCO) recomana utilitzar la dosi de 40 mg/dia de prednisona o equivalent. No obstant, també és cert que en l'únic estudi que ho va avaluar (Baron BMJ 1962), els pacients tractats amb 60 mg/dia assolien la remissió clínica de forma més ràpida i presentaven en una menor proporció manca de resposta al tractament quan es comparaven amb els tractats amb 40 mg/dia. Amb aquests arguments, i també per l'àmplia evidència provinent tant d'estudis prospectius com retrospectius amb corticoides endovenosos (Cev) en els brots moderats-greus, el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) recomana utilitzar una dosi inicial de prednisona de 1 mg/Kg/dia³⁶. Tot i que no es disposa d'estudis comparatius entre diferents pautes de descens de corticoides, existeix consens en que la pauta de descens utilitzada ha de resultar en un curs total de cortisona no superior a 3 mesos. No està justificat, habitualment, el tractament superior a 3 mesos sense haver iniciat un tractament alternatiu³⁶. A la pràctica clínica no és infreqüent la utilització directe dels corticoides per via endovenosa en els brots moderats si el pacient es troba hospitalitzat, encara que no disposem d'estudis comparatius entre les dues vies d'administració. La manca de resposta a Cvo ha estat escassament avaluada, però de l'extrapolació del tractament dels brots greus de CU es recomana l'ingrés hospitalari del pacient per a tractament amb Cev o bé iniciar directament tractaments de rescat (infliximab o ciclosporina), tot i que no es disposa d'evidència al respecte³⁹.

En els brots greus està clarament indicat l'ingrés hospitalari i el tractament intensiu amb Cev a dosi equivalent de 1 mg/Kg/dia de prednisona, que es pot administrar en forma de bolus, fraccionada o en infusió contínua⁴⁸. Durant l'ingrés es recomana també la correcció dels trastorns hidro-electrolítics, la profilaxi del tromboembolisme amb heparina de baix pes molecular, suport nutricional (en cas de ser necessari es recomana nutrició enteral abans que parenteral)⁴⁹, antibioteràpia només en cas de sospitar-se infecció i evitar fàrmacs antiinflamatoris no esteroïdals, opiacis o anticolinèrgics.

EFICÀCIA DELS CORTICOIDES ADMINISTRATS VIA ORAL I ENDOVENOSA EN EL TRACTAMENT DE LA COLITIS ULCEROSA

Els corticoides són potents inhibidors de l'activació de les cèl·lules T i de la secreció de citocines, pel que tenen un important efecte antiinflamatori. Actuen a través d'un receptor específic de glucocorticoides (RG) que es codifica en el cromosoma 5 i que té tres formes diferents: RG- α (la forma més freqüent i fisiològicament activa), RG- β i RG- γ . El glucocorticoide s'uneix amb el RG i el complex s'uneix al àcid desoxiribonucleic (ADN), als anomenats elements de resposta a corticoides, i actua sobre l'expressió de diferents gens, per exemple, inhibint l'expressió del factor nuclear Kappa B (FN-KB) i la proteïna activadora 1 (PA-1) que actuen com a factors de transcripció per a múltiples citocines pro-inflamatòries.

L'any 1955 el professor Sidney Truelove va publicar el primer i únic estudi controlat amb placebo sobre l'eficàcia de la hidrocortisona en la CU, demostrant una reducció de la mortalitat del 20% a menys del 2%⁵⁰. Des d'aleshores, gràcies a la seva elevada eficàcia i baix cost, els corticoides s'han utilitzat àmpliament en el maneig dels brots de CU. De fet, un recent estudi poblacional europeu mostrava una probabilitat acumulada de requerir corticoides durant el primer any del diagnòstic del 38-49% segons el país⁵¹ i una revisió de diferents estudis poblacionals mostrava una probabilitat de rebre corticoides del 24-40% al primer any i fins el 56% als 10 anys del diagnòstic⁵².

Tot i això, sabem que una proporció no menyspreable de pacients no respondrà de forma adequada als corticoides, presentant el que s'anomena *corticorefractarietat*, o bé desenvolupant *corticodpendència*. Aproximadament un 30-40% dels pacients que inicien un curs de corticoides per activitat de la CU presentarà corticorefractarietat⁵³, que es defineix com la persistència d'activitat clínica malgrat tractament durant 4 setmanes a dosi de 1 mg/Kg/dia de prednisona, o equivalent⁴. Els mecanismes pels quals es produeix la resistència als corticoides no es coneixen en detall. Excepcionalment, podem trobar mutacions dels gens que codifiquen el RG, donant lloc a una elevació del cortisol plasmàtic sense desenvolupar cap efecte, ni terapèutic ni advers, secundari dels corticoides⁵⁴. Ara bé, en la majoria d'ocasions la manca de resposta als corticoides s'acompanya de l'aparició d'efectes secundaris a aquests. Alguns dels possibles mecanismes implicats en la resistència als corticoides són l'alteració en la proporció de les isoformes del RG (la única activa és la RG- α), l'alteració de la afinitat del RG

per unir-se a l'ADN i l'alteració de les vies reguladores dels glucocorticoides (per exemple, s'ha demostrat que la IL-2 i IL-4 disminueixen l'efecte dels corticoides)^{54,55}. Més recentment, estudis *in vitro* han demostrat també la implicació de l'epiteli intestinal i la presència de IL-28 en la resposta als corticoides en la CU⁵⁶. També hi ha una evidència incipient que suggereix que la refractarietat a corticoides podria ser deguda a mecanismes epigenètics a nivell post-transcripcional; així els microRNA (petits fragments de RNA no codificants que modulen el RNA missatger) podrien tenir un paper important en la resposta als corticoides⁵⁷.

D'altra banda, aproximadament un 20% dels pacients desenvoluparà corticodependència després de millorar clínicament amb l'administració de corticoides⁵⁸⁻⁶⁰. La corticodependència es defineix com la impossibilitat de disminuir la dosi de corticoides per sota de 10 mg/d de prednisona després de 3 mesos de tractament o bé la recaiguda clínica dins dels 3 mesos següents a la seva suspensió⁴.

Una resposta adequada a corticoides té implicacions importants, doncs tant la corticorefractarietat com la corticodependència, acostumen a requerir la introducció de fàrmacs immunosupressors, amb el risc que aquests impliquen de desenvolupar infeccions greus o oportunistes i alguns tumors⁶¹⁻⁶⁴. Per altra banda, la manca de resposta o de tolerància als immunosupressors no és infreqüent i acostuma a ser sinònim de proctocolectomia, amb el conseqüent impacte en la qualitat de vida del pacient^{65,66}.

Des de la seva introducció als anys '50, s'han dut a terme diferents estudis controlats i aleatoris, així com estudis observacionals, que mostren l'eficàcia dels corticoides en la CU. De forma global, l'eficàcia dels corticoides per a induir la remissió clínica es troba a l'entorn del 70%⁵³, encara que cal tenir en compte dues consideracions importants. La primera és que a l'hora d'avaluar l'eficàcia dels corticoides s'hauria de tenir present tant la gravetat del brot com la forma d'administració dels corticoides (oral o endovenosa). La segona, és que no està establert com i quan s'ha d'avaluar la resposta al tractament amb corticoides i, per tant, els diferents estudis avaluen la resposta amb diferents criteris i en diferents moments⁶⁷.

TAULA 1. Característiques del estudis prospectius i controlats que han avaluat l'eficàcia dels corticoides orals en el tractament de brots moderats de colitis ulcerosa.

Referència	N (activitat)	Índex activitat	Tractament corticoide utilitzat	Valoració resposta	Remissió
Truelove <i>Br Med J 1955</i> ⁵⁰	97 (moderats) 43 placebo 54 cortisona	Truelove-Witts	Cortisona 100mg/dia durant 6 setmanes	Remissió setmana 6: <2 deposicions sense productes patològics ni símptomes sistèmics.	31% grup cortisona vs. 18% placebo
Lennard-Jones <i>Gut 1960</i> ⁶⁸	37(lleu/moderat) 19- PDN oral 18- lactat càlcic 20- PDN oral 20- SZP	Truelove-Witts	PND 40 o 60mg/dia 1 setmana seguit de pauta descendent	Remissió setmana 3	Remissió del 68% i 55% grups PDN vs. 16% lactat càlcic vs. 40% amb SZP.
Baron <i>Br Med J 1962</i> ⁴⁷	60 (lleu/moderat) 20: PDN 60 20: PDN 40 20: PDN 20	Truelove-Witts	PDN 20, 40 y 60 mg/dia durant 3 i 5 setmanes	Remissió setmana 3 i 5	Remissió del 65% amb PDN 40 i 60 vs. 30% amb PDN 20.
Angus <i>Gut 1992</i> ⁶⁹	59(lleu/moderat) 29-Placebo 30-Fluticasona	PGA + Endoscopia (Baron)	Fluticasona 20mg/dia vs. PDN 40mg/dia durant 4 setmanes	Remissió setmana 4	Remissió 47% amb fluticasona vs. 45% amb placebo.
Hawthorne <i>Gut 1993</i> ⁷⁰	146 (moderat) 70 Fluticasona 76 PDN 40mg	Valoració investigador + Endoscopia (Baron)	Fluticasona 20mg/dia vs. PDN 40mg/dia durant 4 setmanes	Remissió clínica semana 2 i 4 + Sigmoidoscòpia	Remissió 17% amb PDN vs. 9% amb fluticasona a setmana 2. Remissió 29% amb PDN vs. 26% fluticasona a semana 4
Faubion <i>Gastroenterology 2001</i> ⁵⁸	63 (lleu/moderat)	Montreal	PDN 40 o 60mg/dia majoria oral entre 3 i 6 mesos.	Evolució 30 dies i 1 any	Remissió del 54% als 30 dies.
Sood <i>Ind J Gastroenterol 2002</i> ⁷¹	40 (moderat/greu) 21 mPDN 19 PDN	Activity index	mPDN im (80mg setmanal durant 6 setmanes vs. PDN 40mg/d	Remissió clínica (AI<150) setmanes 1,2,3→16.	Remissió 63% PDN oral vs. 23% mPDN im a setmana 1.
Ho <i>Aliment Pharmacol Ther 2006</i> ⁵⁹	86 (majoria moderats) 64: PDN vo 22: m-PDN iv	Montreal	PDN 40 mPDN 60	Evolució 30d i 1 any	Remissió 51% 30 dies en global
Rhodes <i>Aliment Pharmacol Ther 2008</i> ⁷²	181 (moderats) 59 Predocol 40 61 Predocol 60 61 PDN 40mg	Powell-Tuck + Endoscopia (Baron)	Predocol 40mg/dia 6 mesos Predocol 60mg/dia 6mesos PDN 40mg/dia 8 setmanes	Remissió clínica (Powell-Tuck ≤2) als 2 mesos + Endoscòpia (Baron)	Remissió 41% amb PDN a 2 mesos vs. 46% amb predocol 40 i 28% amb predocol 60.

Prednisona (PDN), Salazopirina (SZP), Physician's global assessments (PGA), Activity index (AI), Metilprednisolona (m-PDN)

Els estudis controlats que han valorat la resposta als Cvo en la CU d'activitat moderada es mostren a la *Taula 1*. En aquests estudis, l'eficàcia dels Cvo per a induir la remissió en els brots moderats oscil·la entre el 30-60%. La dosi habitualment utilitzada és la de prednisona 40 o 60mg/dia, avaluant-se la resposta entre les 2 i les 8 setmanes. En la majoria d'estudis l'eficàcia es valora únicament mitjançant un índex clínic. Dels pocs estudis en què disposem dades endoscòpiques, la proporció de pacients que presenten una sigmoidoscòpia normal o gairebé normal (la majoria defineixen la remissió endoscòpica per un índex de Baron de 0 o 1)⁷³ oscil·la entre el 30 i 60% avaluat a les 2 o 4 setmanes^{50,69,70}, arribant fins al 85% a les 8 setmanes⁷².

TAULA 2. Característiques dels estudis utilitzant els corticoides per via endovenosa en brots moderats de colitis ulcerosa.

Referència	Tipus estudi	N (activitat)	Índex activitat	Tractament	Valoració resposta	Remissió
Meyers <i>Gastroenterology</i> 1983 ⁷⁴	Prospectiu	66 (moderat/greu) (35 corticoides orals previ -grup A-, 31 no corticoides orals previs -grup B-)	Truelove-Witts	ACTH 40U/dia Hidrocortisona 100mg/dia	Remissió dia 10.	Remissió 53% i del 27% amb hidrocortisona en el grup A i B, respectivament
Jarnerot <i>Gastroenterology</i> 1985 ⁷⁵	Prospectiu	79 greus 61 moderats (38 no corticoides orals previs, 23 corticoides orals previs) 49 lleus	Truelove-Witts	Betametasona 6mg/dia 5 dies	Remissió clínica + sigmoidoscòpia sense cap signe d'activitat.	En moderats, remissió del 86.9% (92.1% si tractats directament amb corticoides endovenosos vs. 78.3% si tractats prèviament amb corticoides orals)
Carbonnel <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2000 ⁷⁶	Retrospectiu	85 moderat/greu (26 no corticoides orals previs, 59 corticoides orals previs)	Truelove-Witts	mPDN 1mg/kg/dia 7-10 dies.	No resposta al tractament (mort, colectomia o necessitat de cilcosporina A) en <30 dies. Remissió completa (< 6 deposicions sense sang)	Resposta del 48% als 30 dies (58% en el grup amb corticoides orals previs i 50% en el grup sense corticoides orals previs)

Hormona adrenocorticotròpica (ACTH), Metilprednisolona (m-PDN)

Existeixen dades farmacocinètiques que recolzen la utilització dels Cev en la CU d'activitat moderada. Estudis realitzats als anys '80 van observar que la concentració plasmàtica de prednisolona després d'una administració oral única és superior en individus sans que en pacients amb CU d'activitat greu, demostrant que la biodisponibilitat dels Cvo en aquests pacients estava disminuïda⁷⁷. A més, en brots greus d'activitat, els nivells plasmàtics de prednisolona eren superiors quan s'administraven 20mg de prednisolona endovenosa que quan es donaven 40mg de prednisolona oral⁷⁸. Tot i que no disposem d'estudis similars en brots moderats de CU, l'eficàcia observada quan els corticoides s'administren per via endovenosa en pràctica clínica en brots moderats de CU oscil·la entre el 60 i 80%. La *Taula 2* mostra els principals estudis publicats utilitzant Cev pel tractament de brots moderats.

En el cas dels brots greus tractats amb Cev, la metaanàlisi de Turner *et al.* va mostrar una eficàcia a l'entorn del 70%⁵³. Els principals estudis prospectius que han valorat la resposta als Cev en la CU d'activitat greu es mostren a la *Taula 3*. Aquesta resposta inicial no ha variat en les darreres dècades tal i com mostren diferents estudis observacionals realitzats posteriorment⁷⁹⁻⁸¹.

Finalment, en els darrers anys ha anat adquirint importància el concepte de "curació mucosa" com a objectiu del tractament de la CU, doncs s'ha associat a una millor evolució a llarg termini en termes de recidives clíniques, necessitat d'ingrés hospitalari, necessitat de tractament immunosupressor o colectomia⁸²⁻⁸⁴. Tot i no tenir una definició validada, s'accepta que la curació mucosa consisteix en l'absència de lesions endoscòpiques. La curació mucosa amb el tractament amb corticoides ha estat escassament avaluada. No obstant, l'estudi de Truelove *et al.* ja va descriure una taxa de remissió endoscòpica en el grup de tractament amb cortisona del 30% per tan sols un 10% del grup control a les 6 setmanes⁵⁰. Més recentment, Ardizzone *et al.*, van mostrar que la remissió clínica i endoscòpica en una cohort incident de pacients amb CU amb activitat moderada-greu tractada amb corticoides era del 38% i que els pacients que aconseguien tant la remissió clínica com la remissió endoscòpica presentaven una millor evolució a llarg termini, amb menys necessitat d'ingressos, tractament immunosupressor i colectomia⁸⁵.

TAULA 3. Característiques del estudis prospectius que han avaluat l'eficàcia dels corticoides endovenosos en el tractament de brots greus de colitis ulcerosa.

Referència	Tipus estudi	n	Índex activitat	Tractament	Valoració resposta	Remissió
Truelove <i>Lancet</i> 1974 ⁸⁶	Prospectiu	49	Truelove-Witts	mPND 60mg/dia	Remissió clínica dia 60	Remissió del 73.4%
Jarnerot <i>Gastroenterology</i> 1985 ⁷⁶	Prospectiu	79	Truelove-Witts	mPND 60mg/dia	Remissió clínica (no símptomes) + sigmoidoscòpia normal dia 5	Remissió del 55.7%
Mantzaris <i>Am J Gastroenterol</i> 1994 ⁸⁷	Prospectiu	39	Truelove-Witts	Hidrocortisona 400mg/dia +/- placebo vs. antibiòtics	Remissió clínica dia 10	Remissió del 64%
Panés <i>Gastroenterology</i> 2000 ⁸⁸	Prospectiu	25	Índex de Seo	mPND 0.75-1mg/Kg/dia (13) vs. Heparina (12)	Milloria o remissió dia 10	Remissió del 69%
Mantzaris <i>Scan J Gastroenterology</i> 2001 ⁸⁹	Prospectiu	55	Truelove-Witts	Hidrocortisona 400mg/dia +/- ciprofloxacino	Remissió clínica dia 10	Remissió del 78%
D'Haens <i>Gastroenterology</i> 2001 ⁹⁰	Prospectiu	30	Truelove-Witts	Ciclosporina A 4mg/kg/dia (14) vs. mPND 40mg/dia (15)	Resposta dia 8	Resposta 53% amb mPND vs. 64% amb ciclosporina A,
Benazzato <i>Dig Liver Dis</i> 2004 ⁹¹	Prospectiu	60	Clinical activity index	mPND 60mg/dia	Colectomia dia 30	No colectomia en el 50%
Bossa <i>Am J gastroenterology</i> 2007 ⁹²	Prospectiu	66	Truelove-Witts	mPND 1mg/kg/dia (bolus vs. Infusió contínua)	Resposta completa (< 3 deposicions sense sang) dia 7	Resposta completa del 50%

Metilprednisolona (m-PDN)

FACTORS PREDICTORS DE RESPOSTA A CORTICOIDES EN LA COLITIS ULCEROSA

Donat que al voltant d'un 30-40% dels pacients no respondrà al tractament amb corticoides, una de les principals prioritats ha estat la recerca de factors predictors de resposta, amb un doble objectiu. En primer lloc, evitar el deteriorament clínic del pacient i també els efectes adversos associats a l'ús prolongat de corticoides. En segon lloc, poder instaurar de forma precoç el tractament de rescat, fet que podria millorar la seva eficàcia i, per tant, el pronòstic del pacient. Per altra banda, és important obtenir la resposta de forma ràpida. Així Bojic *et al.*

van demostrar que, entre els pacients que eviten la colectomia de forma immediata, aquells que presenten una resposta inicial incompleta (parcial) als corticoides tenen un risc de colectomia a llarg termini tres vegades superior que els que presenten una resposta inicial completa⁷⁹.

Tal com s'ha comentat prèviament, la *corticorefractarietat* es defineix com la presència d'activitat clínica malgrat tractament durant 4 setmanes a dosis plenes amb 1mg/Kg/dia de prednisona, o equivalent⁴. Ara bé, donada l'evidència disponible de que la falta de resposta a corticoides es pot avaluar de forma molt més precoç i la disponibilitat d'alternatives terapèutiques a la colectomia, la majoria d'autors accepten definir la corticorefractarietat en els brots greus com la falta de resposta clínica després de l'administració de Cev a dosi adequada durant 7 dies. Existeix inclús una tendència creixent d'avaluar la resposta de forma encara més precoç, als 3-5 dies d'iniciat el tractament^{35,93}. De fet, disposem de diferents estudis que mostren que mitjançant paràmetres clínics, biològics i/o radiològics senzills es pot predir la necessitat de colectomia^{76,91,94-96} o de tractaments de rescat⁸¹ per falta de resposta a corticoides tan sols 3 dies després d'haver-se iniciat el tractament. A l'estudi prospectiu de Travis⁹⁴, els pacients que als 3-5 dies de tractament presentaven més de 8 deposicions/dia o entre 3 i 8 deposicions/dia juntament a nivells de proteïna C reactiva (PCR) superiors a 45 mg/l, tenien un risc de colectomia del 85 %. De forma similar, Ho *et al*, en un estudi retrospectiu, estratificava el risc de colectomia en baix, mig o elevat tenint en compte la freqüència de deposicions, hipoalbuminèmia i dilatació del còlon avaluades als 3-5 dies de tractament⁹⁶.

Recentment, un estudi anglès ha comparat aquests dos índex en una sèrie àmplia de pacients amb CU greu, demostrant que els pacients identificats com d'alt risc per ambdós índex tenien més probabilitat de no respondre als Cev. En aquesta cohort, el grup de risc mig d'Ho no va aportar cap valor pronòstic addicional, pel què els autors suggereixen que, donada la simplicitat de l'índex de Travis, aquest pot ser més útil en la pràctica clínica. A més, aquest estudi també mostra que els pacients identificats d'alt risc en l'índex de Travis, tenen una major probabilitat de no respondre al tractament de rescat (44% en els de risc elevat en front del 20% en els de risc baix), sense poder discriminar però els pacients amb més probabilitat de no resposta i que serien candidats a colectomia directe sense intentar un tractament de rescat⁹⁷.

A més de variables clíniques i biològiques, la presència de dilatació còlica o la visualització de tres o més nanses pneumatitzades de budell prim a la radiografia d'abdomen en decúbit, així

com la presència d'úlceres profundes a l'endoscòpia^{76,91} també s'han associat a una menor probabilitat de resposta a Cev en brots greus.

Un altre estudi més recent, prospectiu i realitzat en el nostre medi, va mostrar que mitjançant 4 paràmetres (nombre de deposicions, sagnat rectal, recompte de plaquetes i valor de proteïna C reactiva) es podia predir la necessitat de tractament de rescat als 3 dies de tractament en pacients amb CU en brot moderat o greu, tractats amb Cvo o Cev⁸¹. Per tant, tot i que l'evidència disponible és limitada, en el cas dels brots moderats tractats amb Cvo, la resposta sembla que es pot avaluar de forma igualment precoç i amb els mateixos paràmetres que en els brots greus tractats amb Cev⁸¹.

ALTERNATIVES TERAPÈUTIQUES ESTABLERTES EN COLITIS ULCEROSA CORTICOREFRACTÀRIA: COLECTOMIA, CICLOSPORINA, INFLIXIMAB

Històricament, la única opció terapèutica en cas de manca de resposta als Cev en els brots moderats-greus de CU era la colectomia. A mitjan de la dècada dels '90, la ciclosporina A (CsA) va demostrar la seva eficàcia en aquest escenari clínic, esdevenint la primera alternativa terapèutica a la colectomia. Estudis controlats amb CsA han demostrat que la seva administració evita la colectomia en el 65-85% als 7-14 dies⁹⁸⁻¹⁰⁰. La dosi recomanada és de 2 mg/Kg/dia per via intravenosa, que s'ha mostrat igual d'eficaç i amb menys efectes adversos que la dosi inicialment utilitzada de 4 mg/Kg/dia¹⁰⁰, tot i que posteriorment s'ha d'ajustar per tal d'obtenir uns nivells plasmàtics entre 200-400 ng/ml¹⁰¹. Ara bé, la CsA no s'ha mostrat eficaç en mantenir la remissió, observant-se taxes de recaiguda de fins el 60% i taxes de colectomia a llarg termini de fins el 78%¹⁰²⁻¹⁰⁵. A més, durant la seva administració es poden produir fins a un 17% d'efectes adversos greus, sent els més freqüents la nefrotoxicitat, la neurotoxicitat i les infeccions. Cal destacar un efecte idiosincràtic poc freqüent però molt greu que dóna lloc a una insuficiència renal irreversible¹⁰⁶. Per aquest motiu es considera que en pacients amb CU, el tractament amb CsA no s'ha de mantenir més enllà de 6 mesos. Tot i que no es disposa de cap estudi controlat al respecte, l'experiència suggereix que en els pacients que responen a CsA haurien de seguir tractament de manteniment amb tiopurines per tal de reduir el risc de colectomia en el seguiment^{107,108}.

Infliximab (IFX), un anticòs IgG1 monoclonal quimèric dirigit contra TNF α , també ha demostrat la seva eficàcia en termes d'evitar la colectomia a curt termini en pacients amb CU

corticorefractària. En el primer estudi controlat al respecte, publicat quasi una dècada després de l'estudi de Lichtiger on es demostrava l'eficàcia de la CsA, Järnerot *et al.* van demostrar una menor taxa de colectomia en els pacients tractats amb una dosi única de 5mg/Kg d'IFX en comparació amb aquells que rebien placebo (29% contra 67%, respectivament)¹⁰⁹. Les dades del seguiment a 3 anys d'aquest estudi confirmaren el benefici d'IFX, amb una taxa de colectomia del 50% en el grup IFX per un 76% en el grup placebo¹¹⁰. Múltiples estudis retrospectius avalen la utilitat d'IFX, amb una resposta inicial i a curt termini (3 mesos) a l'entorn del 50-80% per a evitar la colectomia¹¹¹⁻¹¹⁴. No obstant, les dades sobre l'eficàcia d'IFX a llarg termini són escasses. Diferents estudis mostren taxes de colectomia del 25-50% als 1-5 anys de seguiment^{111,114-117}. Tot i que el règim òptim d'inducció de la remissió amb IFX així com el millor tractament de manteniment després de la inducció amb IFX no està del tot ben establert, dues cohorts independents van mostrar que l'administració de 2 o més infusions d'IFX era superior que l'administració d'una infusió única en termes d'evitar la colectomia^{111,114}.

Donada la disponibilitat d'ambdós tractaments mèdics de rescat pels brots moderats-greus de CU sense resposta a Cev, s'han realitzat dos estudis controlats i a curt termini per tal d'avaluar quina és la millor opció terapèutica. L'estudi CYSIF és un estudi multicèntric europeu, controlat, aleatori i a doble cec, que compara l'administració endovenosa de CsA 2mg/Kg/dia durant una setmana seguit de CsA oral fins el dia 98 i 3 infusions d'IFX 5mg/kg/dia administrades a les setmanes 0, 2 i 6. En els dos grups s'iniciava azatioprina al setè dia de tractament en els pacients que presentaven resposta clínica. L'objectiu principal d'aquest estudi era avaluar l'eficàcia d'ambdós tractaments, definint el fracàs de tractament en qualsevol moment durant les 14 setmanes de durada de l'estudi, si es presentava algun dels següents criteris: manca de resposta clínica al setè dia de tractament, recaiguda clínica entre els dies 7 i 98, la impossibilitat d'assolir la remissió clínica i endoscòpica lliure d'esteroides al dia 98, l'aparició d'efectes adversos que obliguessin a la interrupció del tractament, la colectomia o la mort. Aquest estudi no va mostrar diferències a curt termini entre CsA i IFX, amb una proporció de pacients que presentaven èxit del tractament del 54% amb IFX i del 60% amb CsA i amb una taxa de colectomia del 21% amb IFX i del 17% amb CsA a les 14 setmanes¹¹⁶. Les dades de l'evolució a llarg termini (amb una mediana de seguiment de 5 anys) en aquests pacients tampoc varen mostrar diferències en la taxa de colectomia entre els dos grups de tractament inicial, si bé el tractament de manteniment seguit no estava protocolitzat¹¹⁸. L'estudi CONSTRUCT, també prospectiu però obert i realitzat al Regne Unit,

avaluà l'eficàcia i cost-efectivitat de CsA i IFX, utilitzant la pauta habitual de IFX 5mg/Kg a les setmanes 0, 2 i 6 o bé CsA endovenosa 2mg/Kg/dia durant 7 dies, seguida de CsA oral. A partir de la setmana 4 s'introduïa azatioprina o mercaptopurina i, a partir de la setmana 12, el tractament seguia segons el criteri del metge responsable. Tot i que l'objectiu principal era la *Quality Adjusted Survival* (QAS) a la setmana 12, tampoc es van trobar diferències en la taxa de colectomia entre els dos tractaments (41% en el grup IFX vs. 48% en el grup CsA al cap de 1 i 3 anys de seguiment)¹¹⁹.

Disposem d'altres estudis observacionals, la majoria retrospectius, amb resultats controvertits. La majoria dels estudis utilitzen més d'una infusió de IFX, a excepció de dos que utilitzen una única infusió^{117,120} i una pauta de CsA d'entre 2-4 mg/kg dia (utilitzant uns nivells òptims variables i en alguna ocasió sense aportar dades de nivells). Així, Croft *et al.* van avaluar prospectivament l'eficàcia de CsA (dosi de 2-4mg/Kg dia durant 7 dies) i IFX (infusió única de 5mg/kg) en 85 pacients, observant una major taxa de colectomia tant en el moment de l'alta com als 3 i 12 mesos en els pacients tractats amb IFX respecte d'aquells tractats amb CsA¹¹⁷. Contràriament, Mocciaro *et al.* van comparar l'eficàcia de CsA 2mg/kg dia durant 14 dies amb IFX (pauta d'inducció convencional amb tres infusions) i van trobar una menor taxa de colectomia als 1, 2 i 3 anys de seguiment amb IFX respecte a CsA¹¹⁵. Recentment, un altre estudi retrospectiu holandès no va mostrar diferències ni en la taxa de colectomia ni en la taxa de fracàs del tractament (definit com necessitat d'un segon tractament de rescat o colectomia) entre CsA 2mg/kg dia i IFX 5mg/kg (pauta convencional amb tres infusions) als 3 i 12 mesos¹²¹. Els resultats d'una recent metaanàlisi mostren que, tot i que en els estudis controlats no s'observen diferències entre IFX i CsA, quan s'avaluen només els estudis no controlats, sí que s'observa una major taxa de resposta clínica i menor taxa de colectomia als 3 i 12 mesos en els pacients tractats amb IFX front a CsA¹²². Finalment, una altra revisió recent de la literatura mostra novament una menor taxa de colectomia amb IFX que amb CsA als 36 mesos de seguiment¹²³.

Donat que tant amb CsA com amb IFX fins un 40% dels pacients no assoleixen la remissió clínica, s'ha proposat la utilització del que s'ha anomenat "tractament seqüencial", és a dir, la utilització d'un segon tractament de rescat en cas de manca de resposta al primer. Aquesta estratègia sembla evitar la colectomia fins al 50% dels pacients. Una metaanàlisi recent va mostrar una taxa remissió del 41% amb IFX en pacients sense resposta a CsA i una taxa de remissió del 19% amb CsA després de fracàs amb IFX¹²⁴. No obstant, aquesta estratègia és

controvertida pel risc potencial d'infeccions greus. En la metaanàlisi de Narula *et al.* es va observar una taxa d'efectes adversos del 23%, amb un 6,7% d'infeccions greus i una mortalitat de l'1%, pel que quedaria reservada en casos seleccionats i en centres amb experiència¹²⁴.

La colectomia es considera un tractament curatiu en el cas de la CU, si bé associat a una elevada morbi-mortalitat i a una reducció de la qualitat de vida quan es compara a pacients que han pogut conservar el còlon després d'un brot greu de CU^{125,126}. La tècnica utilitzada habitualment és la proctocolectomia, amb confecció d'un reservori ileo-anal en "J" en un segon temps. Tot i que la mortalitat associada als brots greus de CU ha disminuït espectacularment del 20% a l'1% des de la introducció dels corticoides, la demora en la indicació de la cirurgia pot augmentar tant el risc de complicacions com de mort¹²⁷. La colectomia urgent s'associa a una taxa de mortalitat entorn el 5-8% i a una taxa de complicacions agudes de fins el 50%¹²⁸. Entre les complicacions més freqüents trobem les infeccions, abscessos abdominals, hemorràgia o complicacions trombòtiques¹²⁸. A més, la colectomia també pot donar lloc a complicacions a llarg termini, com són la disfunció sexual, infertilitat, incontinença i, en cas de reservori ileo-anal, reservoritis i *cuffitis*¹²⁹. És per això que, excepte en situacions especials com el megacòlon tòxic, la perforació intestinal o l'hemorràgia greu en que la colectomia "urgent" segueix sent el tractament d'elecció, en l'actualitat la colectomia acostuma a quedar reservada a casos de manca de resposta al tractament de rescat. Es recomana dur a terme la colectomia de forma "semi-electiva", als 7 dies d'haver iniciat el tractament de rescat¹²⁸. El tractament previ a la cirurgia amb corticoides és un factor de risc de complicacions post-quirúrgiques, a diferència del tractament immunosupressor amb tiopurines o ciclosporina^{130,131}. L'impacte de la utilització prequirúrgica d'IFX en les complicacions post-quirúrgiques és controvertit¹³²⁻¹³⁴. Una metaanàlisi recent va mostrar un augment no significatiu de les infeccions amb IFX, si bé en cas de confecció de reservori ileo-anal en un sol temps, sí que es va observar un augment significatiu de complicacions, fet que recolza la pràctica de fer-ho en un segon temps¹³⁵.

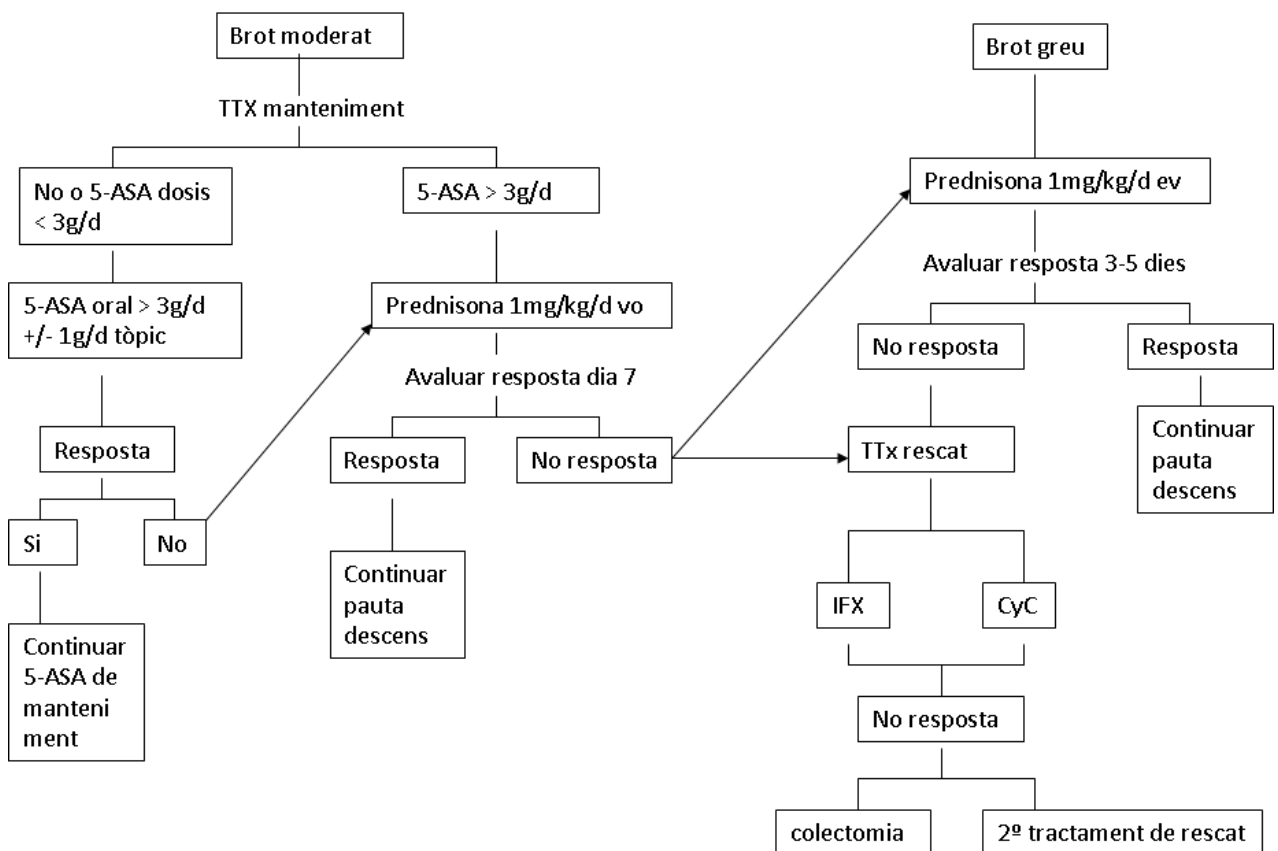
Tot i que en el cas dels brots greus de CU, la taxa de colectomia a curt termini (<3 mesos) s'havia mantingut estable durant dècades a l'entorn del 27%⁵³ i fins un terç dels pacients que evitaven la colectomia precoç requerien colectomia en el seguiment¹³⁶, estudis més recents mostren una disminució de la colectomia en els darrers anys^{137,138}. Així, una cohort canadenca va demostrar una disminució de la colectomia del 16% anual entre el període 2005-2011

(coincidint amb l'aprovació d'ús d'IFX en la CU), resultant amb una taxa de colectomia del 0,9% al 2011¹³⁹. De forma similar, un estudi italià que avaluava la taxa de colectomia precoç en 4 cohorts en diferents períodes de temps (compresos entre 1976 i 2010) va mostrar una dràstica disminució de la colectomia, del 64% en la primera cohort al 9% en la quarta¹⁴⁰. S'ha suggerit que aquest descens en la colectomia podria ser degut a diferents factors més enllà de la disponibilitat d'IFX, com són el coneixement de factors predictors de resposta precoç a corticoides i la utilització cada vegada major i més precoç dels tractaments de rescat.

UTILITZACIÓ ACTUAL I RISCOS ASSOCIATS DELS CORTICOIDES EN LA COLITIS ULCEROSA

Tal com s'ha comentat prèviament, els corticoides continuen essent fonamentals pel tractament de la colitis ulcerosa. La Figura 1, mostra una aproximació del maneig dels brots moderats-greus en la pràctica clínica en el nostre medi.

Figura 1. Algoritme de tractament pels brots moderats i greus de CU



Malgrat la seva eficàcia i el seu reduït cost econòmic, els corticoides tenen algunes limitacions importants. La utilització dels corticoides no està exempta de riscos i s'han descrit múltiples efectes adversos. Entre els que poden aparèixer de forma aguda hi trobem la hipertensió arterial, hipercolesterolèmia, hirsutisme, retenció hídrica, hiperglucèmia, insomni, labilitat emocional, psicosi o acné. Aquests poden aparèixer fins en el 50% dels pacients¹⁴¹. La seva utilització en períodes prolongats pot donar lloc a altres efectes secundaris com són la miopatia proximal, neuropatia, cataractes, glaucoma, necrosi avascular del cap del fèmur, atròfia suprarenal, retard del creixement o osteoporosi.

Pel que fa al risc d'infeccions en pacients amb MII tractada amb corticoides, disposem de sòlida evidència que el tractament amb corticoides augmenta el risc d'infeccions. Toruner *et al.*, van demostrar que el tractament amb corticoides augmentava entre 2 i 3 vegades el risc d'infeccions oportunistes i fins a 15 vegades quan s'associava a tractament amb tiopurines¹⁴². Resultats similars es van obtenir del registre TREAT, que va seguir prospectivament més 6000 pacients amb MC durant 5 anys, mostrant que la utilització de corticoides augmenta 2 vegades el risc d'infeccions greus i de mortalitat¹⁴³. En aquest sentit, cal destacar que entre les complicacions post-quirúrgiques més freqüents en la CU i que a més s'associen a un increment de la mortalitat, s'hi troben les complicacions infeccioses¹⁴⁴. La colectomia electiva s'associa a una taxa de morbiditat de fins un 27% i a una mortalitat entorn el 1%¹⁴⁵. Diferents estudis mostren que els corticoides augmenten el risc de complicacions infeccioses post-quirúrgiques¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. Altres factors de risc que augmenten les complicacions post-quirúrgiques són la desnutrició, l'edat avançada, la presència de comorbiditats i un temps prolongat de tractament i hospitalització^{149,150}. Aquest últim fet també és de gran importància. Disposem d'evidència que demostra que un temps prolongat d'ingrés abans de la cirurgia s'associa a un pitjor pronòstic post-quirúrgic^{127,150}. Tenint en compte aquestes consideracions juntament a la disponibilitat de factors predictors de resposta precoç als corticoides així com tractaments de rescat, es recomana avaluar la resposta al tractament amb Cev de forma precoç (entre el tercer i el cinquè dia) en pacients amb brots moderats-greus de CU, per tal de no allargar un tractament que sabem que amb una elevada probabilitat no serà eficaç i que a més augmenta el risc de complicacions i mortalitat¹⁵¹.

JUSTIFICACIÓ, HIPÒTESI I OBJECTIUS

Els corticoides sistèmics són un dels pilars del tractament dels brots moderats-greus de CU. Tot i que la introducció dels corticoides pel tractament de la CU es remunta als anys '50 i malgrat la seva àmplia utilització encara avui existeixen múltiples interrogants sobre el seu ús. Entre aquests, quina és la dosi apropiada, la via d'administració (oral o endovenosa) en brots moderats, o la forma i el moment òptim per avaluar-ne la resposta.

L'escenari clínic on trobem més interrogants és en els brots moderats d'activitat, sovint inclosos en els assajos clínics com a brots lleus-moderats o moderats-greus. En els brots moderats d'activitat, la European Crohns and Colitis Organization⁴ recomana com a tractament de primera línia els 5ASA i, en cas de resposta inadequada a aquests (valorada entre 4 i 8 setmanes de tractament) es recomana iniciar Cvo^{36,39,43}. Els estudis controlats que valoren l'eficàcia dels Cvo en els brots moderats mostren taxes de remissió del 30-60% a les 4 setmanes^{47,50,58,59,68-72}. Per tant, gairebé més d'un terç dels pacients no respondrà al tractament; en aquest cas, existeixen diferents opcions terapèutiques com l'ingrés hospitalari per a tractament amb Cev, iniciar tractament amb un agent anti-TNF o anticalcineurínics³⁹, sense que existeixi massa evidència al respecte. Disposem de molt poques dades en la literatura sobre la utilització dels Cev en els brots moderats, la majoria provinents d'estudis realitzats abans de disposar de tractaments de rescat o de la implementació de factors predictors de resposta a corticoides. Aquests estudis suggereixen una eficàcia dels Cev superior que quan s'administren via oral, amb taxes de remissió que oscil·len entre el 60 i 80%⁷⁴⁻⁷⁶. Per altra banda, dades farmacocinètiques, com les aportades per l'estudi de Berghose *et al.* en pacients en brot greu de CU demostren una major biodisponibilitat dels Cev respecte als Cvo⁷⁸. Per últim, l'evidència disponible sobre la utilitat dels Cev quan fracassen els Cvo és també molt limitada. Així, Jarneröt *et al.*, van obtenir una eficàcia global del 85% sense diferències entre el grup tractat prèviament amb Cvo i el grup tractat directament amb Cev (78% vs. 92%, respectivament)⁷⁵ i Carbonnel *et al.* va observar una eficàcia del 58% en el grup de fracàs de Cvo vs. 50% en el grup tractat directament amb Cev⁷⁶. De forma similar, Meyer *et al.*, van mostrar una remissió del 53% amb hidrocortisona en el grup de pacients tractats prèviament amb Cvo front al 27% en el grup tractat directament amb Cev⁷⁴.

D'aquesta manera, la hipòtesi del primer article que conforma aquesta tesi doctoral fou que els Cev són eficaços en el tractament dels brots moderats de CU sense resposta a Cvo i, per tant, constitueixen una alternativa per a induir la remissió clínica en aquest escenari.

L'objectiu principal d'aquest primer estudi fou comparar l'eficàcia a curt termini dels Cev en pacients amb brots moderats de CU sense resposta a Cvo i en pacients tractats directament amb Cev per un brot moderat. Els objectius secundaris foren avaluar si existien diferències en l'evolució a llarg termini entre els dos grups de tractament i identificar factors predictors de resposta als Cev.

Els Cev continuen sent el tractament d'elecció dels brots greus de CU. No obstant, sabem que fins a un 30% dels pacients no respondrà al tractament. Això no ha canviat en les darreres dècades⁵³, doncs a dia d'avui no podem predir la manca de resposta abans d'iniciar els corticoides. Per contra, el que sí ha canviat progressivament en els darrers vint anys ha estat el maneig dels pacients amb brots greus i les alternatives terapèutiques disponibles en cas de corticorefractarietat. Diferents estudis han demostrat que mitjançant paràmetres clínics i biològics senzills es pot predir la falta de resposta als Cev^{81,94,95} de forma precoç entre el tercer i cinquè dia d'iniciat el tractament amb corticoides. La possibilitat d'identificar la corticorefractarietat de forma precoç, juntament amb la disponibilitat de dos tractaments mèdics com a alternativa a la colectomia haurien d'haver motivat un canvi radical en l'ús de corticoides en els brots greus i haurien d'haver millorat el pronòstic dels brots greus de CU. Tanmateix, les dades actuals sobre el pronòstic dels brots greus de CU en la era dels tractament biològics són escasses.

Amb aquests arguments, la hipòtesis del segon article de la present tesi doctoral fou que l'evolució a curt i a llarg termini dels pacients amb brots greus de CU ha millorat en termes de taxa de colectomia.

Els objectius principals del segon article foren descriure l'eficàcia actual dels Cev en els brots greus, la necessitat d'iniciar tractaments de rescat i determinar la taxa de colectomia a curt termini. Els objectius secundaris foren identificar factors predictors de necessitat de tractament de rescat i de colectomia.

Avui en dia, en cas de no resposta als Cev disposem de tres alternatives terapèutiques: IFX, CsA o proctocolectomia. Donada la disponibilitat d'ambdós tractaments mèdics, s'han dut a terme alguns estudis per tal de dilucidar quina és la millor opció terapèutica en aquest context clínic,

sovint amb resultats controvertits^{115-117,119,120}. Tots aquests estudis s'han dissenyat per a demostrar diferències a curt termini, però no a llarg termini. Ara bé, en l'elecció d'un o altre tractament s'haurien de tenir en compte consideracions més properes a la pràctica clínica. Més enllà de l'eficàcia inicial, un aspecte important per les implicacions que tenen en el tractament de manteniment posterior són el tractament de manteniment previ al brot o la intolerància prèvia a tiopurines. En cas d'induir la remissió amb CsA es recomana iniciar tractament de manteniment amb tiopurines, doncs la proporció de pacients que presenten recaiguda o colectomia a llarg termini amb CsA és de fins el 85%. En cas d'induir la remissió amb IFX, el tractament de manteniment poden ser tiopurines en monoteràpia (en cas de pacients *naïve* a tiopurines), tiopurines en combinació amb IFX o IFX en monoteràpia (opció només aconsellable en cas d'intolerància a tiopurines). A més, en el maneig dels brots corticorefractaris és cada vegada més freqüent en la pràctica clínica la utilització del tractament seqüencial, és a dir, la utilització d'un segon tractament de rescat quan fracassa el primer. En una recent metaanàlisi, el tractament seqüencial ha demostrat evitar la colectomia en un 50% dels pacients¹²⁴. Existeixen poques dades sobre la millor estratègia de tractament a llarg termini en pràctica clínica.

Per això, la hipòtesi del tercer article que conforma aquesta tesi doctoral fou que el pronòstic a llarg termini dels brots corticorefractaris pot ser diferent segons l'estratègia inicial de tractament de rescat utilitzada.

L'objectiu principal del tercer article fou comparar l'evolució a llarg termini dels pacients amb brot corticorefractari en funció de dues estratègies de tractament, segons el primer tractament de rescat utilitzat. Els objectius secundaris foren identificar factors predictors de resposta als tractaments de rescat i de colectomia.

ARTICLES

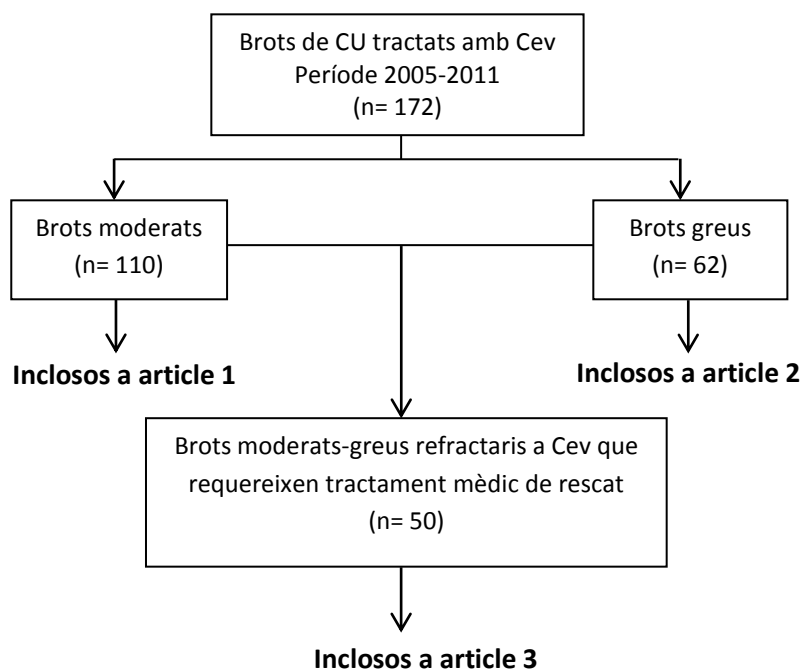
1. Intravenous corticosteroids in moderately active ulcerative colitis refractory to oral corticosteroids. Llaó J, Naves JE, Ruiz-Cerulla A, Marín L, Mañosa M, Rodríguez-Alonso L, Cabré E, Garcia-Planella E, Guardiola J, Domènech E. *J Crohns Colitis*. 2014 Nov;8(11):1523-8. doi: 10.1016/j.crohns.2014.06.010.
2. Long-term comparative efficacy of cyclosporine- or infliximab-based strategies for the management of steroid-refractory ulcerative colitis attacks. Naves JE, Llaó J, Ruiz-Cerulla A, Romero C, Mañosa M, Lobatón T, Cabré E, Garcia-Planella E, Guardiola J, Domènech E. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Aug;20(8):1375-81. doi: 10.1097/MIB.000000000000101.
3. Improved outcome of acute severe ulcerative colitis while using early predictors of corticosteroid failure and rescue therapies. Llaó J, Naves JE, Ruiz-Cerulla A, Gordillo J, Mañosa M, Maisterra S, Cabré E, Garcia-Planella E, Guardiola J, Domènech E. *Dig Liver Dis*. 2016 Jun;48(6):608-12. doi: 10.1016/j.dld.2016.02.024.

DISCUSSIÓ DELS RESULTATS

Aquesta tesi doctoral es centra en el maneig i el pronòstic dels brots moderats-greus de CU que requereixen tractament amb corticoides mitjançant tres estudis retrospectius i multicèntrics. Per això, es van identificar a partir dels registres d'alta hospitalària tots els pacients amb CU que havien ingressat en un període de 7 anys (de gener 2005 a desembre de 2011), en tres dels hospitals de referència per a l'atenció de pacients amb malaltia inflamatòria intestinal de la província de Barcelona (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona, Hospital Universitari de Bellvitge de l'Hospitalet del Llobregat i Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona). D'aquests, només s'incloueren aquells pacients que van rebre Cev per activitat de la CU durant l'ingrés hospitalari. El període temporal que es va escollir per a aquests estudis no és casual. El 1996 Travis et al. publicaven els resultats de l'estudi que demostrava, per primer cop, que paràmetres tan senzills com el número de deposicions, la persistència de rectorràgia i els nivells de PCR determinats, només 3 dies després d'iniciar els Cev, podien predir la necessitat de colectomia a curt termini⁹⁴. La disponibilitat d'aquests predictors, però, no va ser útil fins que es va implementar la utilització de la primera teràpia mèdica de rescat en la corticorefractarietat com a alternativa a la colectomia: la CsA. Tot i això, per a la utilització de CsA es requereix de la possibilitat de monitoritzar els nivells plasmàtics del fàrmac cada 48-72h. Això, juntament a que la possibilitat de colectomia urgent seguia sent elevada malgrat el tractament amb CsA, justificava que la majoria dels pacients amb CU corticorefractària es derivessin a centres de tercer nivell, sovint massa tard (més enllà dels "3 dies" preceptius segons l'estudi de Travis). L'aprovació de la indicació d'IFX pel tractament de la CU a Europa l'any 2006 gràcies a la publicació dels estudis ACT-I i ACT-II¹⁵², així com la publicació el mateix 2005 de l'estudi de Jarneröt *et al.* que demostrava per primera vegada l'eficàcia d'IFX com a tractament de rescat en brots moderats-greus de CU sense resposta a Cev¹⁰⁹, va permetre el maneig dels brots greus i corticorefractaris en la majoria de centres. A més, la disponibilitat de dues alternatives mèdiques a la colectomia en aquesta situació de corticorefractarietat també va permetre que s'acabés d'implementar l'anomenada "regla dels 3 dies", és a dir, l'avaluació de la resposta precoç al tercer dia de tractament dels Cev. Per tant, el període temporal escollit pels estudis que componen la present tesi doctoral constitueix una època en la que ja es disposava d'experiència tant en l'ús de CsA com d'IFX en la CU i en la que l'avaluació precoç de la resposta als Cev ja estava clarament implementada en la majoria de centres del nostre medi. Per altra banda, és important destacar també l'homogeneïtat en la pràctica clínica dels tres centres participants, essent tots ells de referència pel tractament de la MII i amb disponibilitat d'ambdós tractaments de rescat, disponibilitat de determinar nivells de CsA i disponibilitat de cirurgia.

Els tres estudis que conformen la tesi doctoral parteixen de la mateixa base de dades. És a dir, la recollida de dades es va realitzar en un sol temps i de la mateixa forma per a tots els pacients inclosos. La *figura 2* mostra la distribució dels pacients inclosos entre els tres estudis.

Figura 2. Pacients inclosos en els estudis.



El primer estudi té com a objectiu principal avaluar l'eficàcia dels Cev en els brots moderats de CU sense resposta als Cvo. Sabem que fins a un terç dels pacients amb brot moderat de CU no respondrà al tractament amb Cvo^{47,50,58,59,68-72}. No existeix consens ni en quan s'ha d'avaluar la resposta als Cvo ni en quin és el tractament de primera elecció en cas de manca de resposta. En aquest sentit, la *European Crohns and Colitis Organisation* recomana tres opcions diferents, que són: l'ingrés hospitalari del pacient per a tractament amb Cev, o bé iniciar directament tractaments de rescat (ja sigui IFX o calcineurínics), tot i que no es disposa d'evidència ferma al respecte³⁹. Diferents assajos clínics controlats mostren que l'eficàcia dels Cvo en els brots moderats oscil·la entre el 30 i 60%. Per altra banda, en els pocs estudis (sempre oberts o retrospectius) que ha avaluat l'eficàcia dels Cev en els brots moderats aquesta ha estat considerablement superior a la descrita amb els Cvo, amb una taxa de remissió entorn del 60-80%⁷⁴⁻⁷⁶. A més, la utilització dels Cev en els brots moderats sembla millorar l'evolució de la CU a llarg termini. De fet, un estudi del nostre grup sobre l'evolució a llarg termini dels brots de

CU (majoritàriament d'activitat moderada) que havien respost adequadament a un curs de corticoides va mostrar que la proporció de pacients que presentaven una recaiguda era significativament superior en aquells que havien rebut els Cvo en comparació amb els que l'havien rebut Cev (80% vs. 61%, $p= 0,0027$)²⁷. Tenint en compte aquestes dades i que existeixen també dades farmacocinètiques que mostren una baixa biodisponibilitat de la prednisolona quan s'administra via oral en brots greus de CU⁷⁸, sembla raonable intentar l'administració endovenosa en cas de manca de resposta a la via oral abans d'iniciar algun tractament de rescat. No obstant, no disposem de cap estudi comparatiu en brots moderats comparant les dues vies d'administració i l'evidència disponible sobre l'eficàcia dels Cev en els brots moderats i l'impacte del fracàs previ dels Cvo és molt escassa.

Per això, en aquest primer estudi es varen incloure tots aquells pacients que havien ingressat per un brot moderat de CU i s'havien tractat amb Cev. Es van incloure un total de 110 brots moderats, dels quals un 45% havia rebut prèviament Cvo pel mateix brot (brot índex) mentre que un 55% va rebre directament Cev. Tot i que en els brots moderats es recomana la utilització dels corticoides via oral³⁹, en la pràctica clínica els brots moderats sovint es tracten directament amb Cev (ja sigui perquè es tracta de brots moderats tirant a greus o bé pacients que acudeixen a urgències i per comorbiditats es decideix ingrés per a tractament endovenós). Així, de forma semblant a la nostra sèrie, el 29% dels pacients d'una sèrie històrica noruega tractada amb Cev ho era per un brot moderat d'activitat i d'aquests, el 62% rebien directament els Cev com a tractament de primera línia⁷⁴. Per tant, la utilització directe dels Cev ha estat una pràctica comuna. A més, la utilització de Cev en brots moderats s'ha mantingut en els darrers anys tal com mostra una cohort francesa més recent en la qual, del total de pacients que ingressaven per a tractament amb Cev, el 41% tenien una activitat endoscòpica moderada, i del total de la sèrie, un 57% es tractava directament amb Cev⁷⁶.

En el nostre estudi, l'eficàcia inicial dels Cev a tota la sèrie (definida com a malaltia en remissió o activitat lleu segons la classificació de Montreal, sense necessitat de tractament de rescat als 7 dies de tractament) va ser del 76%, sense observar diferències entre els dos grups d'estudi (78% en el grup amb fracàs previ de Cvo vs. 75% en el grup directament tractat amb Cev). Resultats similars van obtenir Järnerot *et al.*, amb una eficàcia global del 85% sense diferències entre el grup tractat prèviament amb Cvo i el grup tractat directament amb Cev (78% vs. 92% respectivament)⁷⁵ i Carbonnel *et al.*, amb una eficàcia global del 62% (50% en el grup de fracàs previ de Cvo vs. 43% en el grup tractat directament amb Cev)⁷⁶. Per tant, aquests resultats recolzarien la utilització dels Cev en cas de brots moderats sense resposta a Cvo en lloc d'iniciar directament fàrmacs anticalcineurínics o anti-TNF. No només això, sinó que novament

l'eficàcia global dels Cev en brots moderats (tant si hi havia fracàs previ de Cvo com si no era així) sembla molt superior a la demostrada pels Cvo en assajos clínics. La manca de dades controlades o que comparin prospectivament Cvo i Cev en brots moderats no permeten ser concloents en aquest sentit, però sembla necessari avaluar-ho per determinar si aquests pacients es podrien beneficiar d'administrar Cev en règim ambulatori. Per contra, en la nostra cohort vàrem constatar que la proporció de pacients que va desenvolupar criteris de corticodependència en el seguiment fou significativament superior en aquells que havien presentat fracàs als Cvo quan es comparaven amb els que s'havien tractat directament amb Cev (51% vs. 17% respectivament, $p = 0,001$), després d'una mediana de seguiment de 12 mesos. Aquest fet podria ser d'una gran importància en la pràctica clínica. En general, després d'un brot d'activitat controlat amb corticoides sistèmics es recomana seguir tractament de manteniment amb 5-ASA i només utilitzar les tiopurines en cas de brots moderats-greus amb difícil control o bé que presenten corticodependència³⁶. El motiu pel qual els pacients que responen a Cev després de fracàs amb Cvo presenten una major taxa de corticodependència no es pot conèixer amb les dades del nostre estudi, però podria ser degut a una menor taxa de remissió endoscòpica en aquests pacients. De fet, assolir la curació mucosa a més de la remissió clínica en pacients amb CU moderada o greu que responen a Cev s'ha associat a millor pronòstic a llarg termini, amb una menor necessitat d'hospitalitzacions, tractament immunosupressor i colectomia⁸⁵. Per tant, sembla raonable que si s'utilitzen els Cev com a rescat en pacients amb brot moderat sense resposta a Cvo, es faci un seguiment més intensiu ja sigui mitjançant determinacions seriades de calprotectina fecal o bé realitzant una colonoscòpia després de la retirada del corticoides. En aquells pacients amb persistència d'activitat endoscòpica estaria, aleshores, indicat el tractament amb tiopurines.

A diferència d'estudis previs⁹⁴⁻⁹⁶, en el nostre estudi no es van identificar factors associats a l'eficàcia inicial als Cev, en el moment d'iniciar el tractament i només una menor activitat inflammatòria segons la classificació de Montreal al tercer dia de tractament es va associar a una major probabilitat d'eficàcia inicial.

Per tant, en aquest primer estudi les dades obtingudes suggereixen que l'administració endovenosa dels corticoides en els brots moderats podrien tenir una eficàcia superior en induir la remissió que quan s'administren via oral, el que s'hauria de demostrar en estudis prospectius i controlats. Per altra banda, en el cas dels brots moderats sense resposta a Cvo, l'administració endovenosa de corticoides pot ser una alternativa als tractaments de rescat (més cars i amb necessitat d'immunosupressió de manteniment) doncs en més del 70% dels pacients s'assoleix la remissió clínica inicial. Cal tenir en compte però, que la incidència de

corticodependència en aquestes circumstàncies fou del 50%, pel que sembla necessària una monitorització i avaluació de l'activitat de la malaltia més agressiva que l'habitual.

El segon estudi té com a objectiu principal descriure la necessitat, forma d'utilització i eficàcia dels tractaments de rescat així com la taxa de colectomia en brots greus des de que es disposa de tractament anti-TNF i s'han implementat els paràmetres de predicció de manca de resposta a Cev als tres dies de tractament. Amb aquestes premisses, en aquest segon estudi vàrem incloure tots aquells pacients que van ingressar per un brot greu de CU tractat amb Cev. D'un total de 62 brots, un 23% havien rebut prèviament Cvo pel brot índex (inicialment d'activitat moderat) però van necessitar ingrés per a tractament amb Cev al presentar empitjorament clínic (brot greu). Els resultats de l'estudi mostren una eficàcia inicial del 50%. Aquesta és comparable a la descrita en sèries anteriors de pràctica clínica, que mostren una eficàcia inicial del 40-57%^{76,91,94,153}. Tot i això, és important remarcar algunes diferències del present estudi amb els previs. En primer lloc, en les sèries existents la valoració de la resposta als Cev es va fer en termes d'evitar la colectomia, mentre que en el present estudi vàrem definir l'eficàcia inicial dels Cev de forma molt estricta com remissió clínica o activitat lleu segons la classificació de Montreal sense necessitat de tractament de rescat als 7 dies d'iniciar el tractament. Per altra banda, des del nostre punt de vista, amb la disponibilitat de factors predictors de resposta precoç l'eficàcia dels Cev s'ha d'avaluar no més tard del setè dia. Per altra banda, donada la disponibilitat de tractaments de rescat com a alternativa a la colectomia, l'eficàcia s'ha de definir per la necessitat de qualsevol tractament de rescat (incloent tant fàrmacs com colectomia). Així, en el nostre estudi, els tractaments de rescat van ser necessaris en un 43% dels brots i la taxa de colectomia precoç (durant l'ingrés hospitalari) fou del 1,6% i del 8% a mig termini (amb una mediana de seguiment de 18 mesos). Aquesta taxa de colectomia tant a curt com a mig termini és considerablement inferior a la descrita prèviament. Les mateixes sèries en les que l'eficàcia dels Cev eren similars a la nostra, havien descrit taxes de colectomia precoç d'entre el 14% i el 36%^{76,91,94,153}, i fins al 64% a llarg termini¹¹⁰. Aquesta baixa taxa de colectomia podria ser deguda a diferents motius. En primer lloc, estudis recents mostren que l'eficàcia inicial dels tractaments de rescat per evitar la colectomia es situa entorn del 85%^{114,116,117}, el que sens dubte afecta a la taxa de colectomia precoç del nostre estudi. Altres autors relacionen la millora del pronòstic dels brots greus a un canvi en l'estratègia de tractament basat en avaluar la resposta als tractament dins uns temps concrets³⁵. De fet, des de la publicació dels estudis de Lingren *et al.* i Travis *et al.* en què es demostrava que el risc de colectomia es podia predir mitjançant diferents paràmetres clínics i biològics^{94,95}, s'ha

recomanat fortament avaluar la resposta als Cev entre el tercer i cinquè dia de tractament. D'aquesta manera s'evita allargar innecessàriament un tractament que augmenta el risc de complicacions (tant del tractament corticoide com de la pròpia malaltia) i la taxa de mortalitat. Així, Ventham *et al.* van atribuir el descens en la mortalitat després de l'hospitalització per un brot de CU a la implementació dels factors predictors de resposta precoç a corticoides, donada l'escassa utilització de tractaments de rescat en la seva cohort¹⁵⁴. A més, tot i que no s'ha avaluat específicament, s'ha suggerit que la implementació de la valoració precoç de la resposta als Cev ha permès la introducció precoç dels tractaments de rescat i que aquest fet podria augmentar l'eficàcia dels tractaments de rescat i, per tant, millorar el pronòstic^{53,81}. En aquest sentit, el present estudi ha estat el primer en pràctica clínica en el que s'avalua de forma sistemàtica la resposta als Cev al tercer dia de tractament, amb una mediana de temps de 7 dies entre l'inici dels Cev i el tractament de rescat i amb un 25% dels casos amb el tractament de rescat iniciat als 4 dies. Finalment, altres autors ho relacionen a l'augment de la utilització dels tractaments de rescat. De fet, a la nostra sèrie, un 43% dels pacients va requerir tractament de rescat. Aquestes dades són semblants a les aportades per Gran Bretanya entre 2008 i 2010, amb una utilització de tractaments de rescat del 47% i 56%, respectivament¹⁵⁵. Resultats similars als nostres es van obtenir d'una cohort canadenca que, cobrint el mateix període de temps que el nostre (2005-2011), van constatar una disminució de la colectomia del 16% anual resultant amb una taxa de colectomia del 0,9% al 2011¹⁵⁶. Els autors d'aquest estudi ho atribuïren a l'augment de la utilització d'IFX. No obstant, en el nostre estudi CsA i IFX van ser utilitzats en una proporció comparable de pacients, el que suggereix que no només és degut a l'augment de l'ús d'IFX i que probablement intervenen altres factors, com pot ser la utilització del tractament seqüencial. Més recentment, un altre estudi poblacional italià, que avaluava la taxa de colectomia precoç en 4 cohorts en diferents segments temporals (compresos entre 1976 i 2010) també va mostrar una dràstica disminució de la colectomia precoç (definida per les colectomies realitzades en menys de 2 mesos després de l'ingrés hospitalari), del 64% en la primera cohort al 9% en la quarta¹⁵⁷.

Finalment, en aquest estudi vam avaluar els factors predictors de resposta a Cev, necessitat de tractament de rescat i colectomia. Pel que fa als factors predictors de resposta als Cev, els resultats del nostre estudi mostren que ser ex-fumador s'associa a una major eficàcia inicial dels Cev. El paper del tabac ha estat àmpliament estudiat en quant a la susceptibilitat per patir la malaltia i sabem que l'abandonament del tabaquisme s'associa a un augment del risc de desenvolupar CU i a un pitjor pronòstic^{8,9}. Dissortadament, la relació del tabaquisme amb la resposta als tractaments ha estat escassament avaluada en la CU. Un estudi del nostre grup no

va mostrar cap relació de l'hàbit tabàquic i la resposta a tiopurines en la CU corticodepenent¹⁵⁸, però no disposem de dades similars amb corticoides, CsA o IFX. Pel que fa als factors predictors de necessitat de tractament de rescat i colectomia, de totes les variables analitzades només la manca de resposta a Cvo pel brot índex va resultar factor predictor independent tant de necessitat de tractament de rescat com de colectomia. Aquesta dada és interessant doncs existeixen pocs estudis on s'avalua el paper de la manca de resposta als Cvo en l'eficàcia dels Cev. Aquests resultats suggereixen que en els pacients amb brot moderat que empitjoren clínicament durant el tractament amb Cvo s'hauria d'iniciar directament tractament de rescat en lloc d'intentar corticoteràpia per via endovenosa. Contràriament al que han publicat d'altres autors²⁵, en la nostra sèrie un major número de criteris de gravetat de Truelove no es va associar a un pitjor pronòstic. De fet, en el nostre estudi l'absència de manifestacions sistèmiques ($T^9 > 37,5$ o $FC > 90$) i la presència de menys de 2 criteris de gravetat (hemoglobina $< 10,5$ g/L, proteïna C reactiva > 35 mg/L, símptomes sistèmics) es van associar en l'anàlisi univariada a un pitjor pronòstic. Tot i que no disposem d'una explicació plausible al respecte, Jess *et al.* ja van descriure que la presència de símptomes sistèmics (febre i pèrdua de pes) al diagnòstic s'associava a una major probabilitat de remissió prolongada en el seguiment²³. Respecte a la discordància amb els resultats de Dinesen *et al.*, cal remarcar que aquell estudi va estudiar una cohort que anava del 1950 al 2007, és a dir, un període temporal durant el qual han canviat molts aspectes del tractament dels brots greus²⁵, la qual cosa fa que aquesta cohort resulti excessivament heterogènia.

Per tant, podem resumir que les dades del segon estudi demostren que tot i que l'eficàcia dels Cev en els brots greus de CU no ha variat des de la seva introducció als anys 50, el pronòstic dels pacients amb brot greu d'activitat ha millorat dràsticament degut a una disminució de la taxa de colectomia tant a curt com a llarg termini.

El tercer estudi té com a objectiu principal comparar l'evolució a llarg termini de dues estratègies de tractament en els brots de CU corticorefractària, segons el primer tractament de rescat utilitzat: CsA o IFX. Un recent estudi controlat i aleatoritzat que comparava els dos tractaments no va objectivar diferències en l'eficàcia inicial entre CsA i IFX (definint el fracàs de tractament com la manca de resposta clínica al setè dia de tractament, recaiguda clínica durant el període d'estudi, impossibilitat d'assolir la remissió clínico-endoscòpica lliure d'esteroides, presència d'un efecte advers que obliga la interrupció del tractament, la colectomia o la mort)¹¹⁶. No obstant, diferents estudis observacionals mostren resultats

controvertits^{115,117,120} i una metaanàlisi recent conclou que quan s'avaluen només els estudis no controlats, s'observa una major taxa de resposta clínica i menor taxa de colectomia als 3 i 12 mesos en els pacients tractats amb IFX en front a CsA¹²². A més, les dades sobre l'evolució a llarg termini d'ambdós fàrmacs són escasses. Per últim, en la pràctica clínica la utilització d'un primer tractament de rescat no exclou la possibilitat d'introduir-ne un segon. Aquesta estratègia es pot aplicar en un mateix brot (el que s'ha anomenat tractament seqüencial) o mesos més tard (en pacients amb resposta parcial o recaiguda després d'un primer tractament de rescat). El tractament seqüencial ha mostrat que pot evitar la colectomia fins a un 50% dels pacients¹²⁴. És per això que, a diferència dels estudis previs, en aquest tercer estudi vàrem avaluar l'eficàcia inicial no només en termes de remissió clínica o evitar la colectomia sinó també de necessitar un segon tractament de rescat. Amb aquesta finalitat vàrem definir arbitràriament l'eficàcia inicial com l'obtenció de la remissió clínica lliure d'esteroides (és a dir, malaltia en remissió o activitat lleu segons la classificació de Montreal sense necessitat d'un segon tractament de rescat o colectomia precoç durant l'ingrés hospitalari o durant la pauta de descens de corticoides) i colectomia tardana com aquella que tenia lloc durant el seguiment després d'assolir la remissió clínica lliure d'esteroides. En aquest tercer estudi es varen incloure, doncs, tots aquells pacients que van ingressar per un brot d'activitat moderat o greu de CU corticorefractària que van requerir algun tractament de rescat. Els pacients es va agrupar segons si havien rebut CsA o IFX com a primera línia de tractament de rescat.

Els resultats mostren una eficàcia similar d'IFX i CsA per a obtenir la remissió clínica lliure d'esteroides sense necessitat de segon tractament de rescat o colectomia precoç en pacients amb CU corticorefractària, tot i una tendència estadísticament no significativa en favor d'IFX. L'eficàcia inicial global va ser del 78% (87% en el grup IFX vs. 65% en el grup CsA, $p = 0,07$). Aquests resultats concorden amb l'evidència més sòlida aportada per l'estudi multicèntric europeu CYSIF que comparava ambdós fàrmacs¹¹⁶. En aquest estudi no es van obtenir diferències ni en l'eficàcia inicial (84% amb IFX vs. 86% amb CsA) ni en la taxa de colectomia durant el període d'estudi entre els dos fàrmacs (21% amb IFX vs. 17% amb CsA). Múltiples estudis retrospectius han obtingut resultats controvertits. Així, Sjöberg *et al.* van obtenir una taxa de colectomia als 3 i 12 mesos superior amb IFX mentre que Croft *et al.* comunicaven resultats oposats, amb una menor taxa de colectomia en el grup IFX tant a curt com a llarg termini^{120,117}. Mocchiari *et al.* no van trobar diferències en la taxa de colectomia entre IFX i CsA als 3 mesos, tot i que llarg termini, la taxa de colectomia era superior en els pacients tractats amb CsA¹¹⁵. Probablement, una de les raons més importants per explicar resultats tan discordants sigui la marcada variabilitat tant en la pauta d'IFX utilitzada per induir la remissió

(1 o 3 infusions) com en el tractament de manteniment utilitzat. La pauta convencional per induir la remissió amb IFX (i aprovada en la indicació pel tractament de la CU a partir dels estudis ACT) inclou 3 infusions d'IFX administrades les setmanes 0, 2 i 6; de fet, aquesta pauta ha demostrat ser més eficaç en evitar la colectomia que una única infusió^{111,114}. Per altra banda, el tractament de manteniment utilitzat després d'induir la remissió amb CsA hauria d'incloure les tiopurines i, en el cas de IFX, les tiopurines, seguir IFX en monoteràpia o en combinació amb IFX. En el cas de CsA disposem d'evidència sobre l'elevat risc de recaiguda i colectomia a llarg termini si no se segueix de tractament immunosupressor a llarg plaç¹⁰²⁻¹⁰⁵, pel que l'experiència clínica suggereix que els pacients que responen a CsA haurien de seguir tractament de manteniment amb tiopurines^{107,108}. En el cas d'IFX, tot i no disposar de guies al respecte, el més raonable sembla seguir tractament amb IFX combinat amb tiopurines (en pacients prèviament tractats amb tiopurines) o bé seguir tractament amb tiopurines en monoteràpia (opció vàlida només en cas de pacients naïve a tiopurines). Així, a l'estudi de Sjöberg *et al.* els pacients del grup IFX rebien només una infusió i a l'estudi de Mocciaro *et al.* gairebé la meitat dels pacients tractats amb CsA no van rebre tiopurines com a tractament de manteniment, el que molt probablement influeix en els resultats obtinguts^{115,120}. El tercer estudi d'aquesta tesi i l'estudi CYSIF són els únics publicats fins ara en què s'ha utilitzat una pauta convencional d'inducció amb IFX i en que posteriorment s'ha introduït azatioprina (suspensent-se només en cas d'efectes adversos).

Cap dels estudis mencionats (prospectius o retrospectius) contempla la possibilitat d'iniciar un segon tractament de rescat quan fracassa el primer, el que constitueix el segon punt fort del tercer estudi d'aquesta tesi. El tractament seqüencial és una estratègia cada vegada més utilitzada en la pràctica clínica i ha demostrat que pot evitar la colectomia en el 50% dels pacients tant a curt com a llarg termini¹²⁴. No obstant, cal tenir en compte que la majoria de pacients inclosos en aquests estudis reben IFX després de constatar-se manca resposta a CsA, probablement per la hipotètica major immunosupressió per raons farmacocinètiques en cas d'utilitzar-se primer IFX. De fet, la semivida mediana observada amb IFX oscil·la entre 8 i 9,5 dies, podent-se detectar IFX en les 8 setmanes posteriors a la infusió en la majoria de pacients¹⁵⁹. Més enllà de l'eficàcia inicial i de la possibilitat de tractament seqüencial en pacients sense resposta primària una primera línia de rescat, els pacients que eviten la colectomia en un episodi de CU corticorefractària tenen una probabilitat de colectomia del 25% en el següent ingrés hospitalari i del 40% a l'any¹⁶⁰. Per tant, queda clar que existeix un risc considerable de colectomia ja sigui per resposta parcial a un primer tractament de rescat o per recaiguda després d'aconseguir la remissió inicial. En la pràctica clínica, però, tenim la

possibilitat d'intentar un segon tractament de rescat en aquestes circumstàncies, aspecte que s'ha tingut en compte per primera vegada en el tercer estudi d'aquesta tesi. En aquest estudi i en concordança amb les altres sèries existents¹⁶¹⁻¹⁶³, el 50% dels pacients que reberen un segon tractament de rescat evitaren la colectomia precoç. És important remarcar que una major proporció de pacients en el grup inicialment tractat amb CsA va requerir iniciar un segon tractament de rescat en comparació amb els pacients tractats amb IFX de primera línia (30% vs. 7%, $p = 0,03$) durant el seguiment. Després d'una mediana de seguiment de 44 mesos en el grup CsA i de 36 mesos en el grup IFX, la majoria de pacients (42%) que van requerir un segon tractament de rescat ho féren dins els primers 12 mesos des del brot índex. Pel que fa a la probabilitat acumulada de colectomia va resultar del 14%, 16% i 21% als 12, 24 i 36 mesos respectivament, sense diferències entre el grup inicialment tractat amb CsA i el grup IFX. Una dada interessant és l'absència de mortalitat durant el període d'estudi i només un pacient que va requerir segon tractament de rescat amb IFX després de fracàs de CsA va presentar una infecció greu (bacterièmia per *Listeria Monocytogenes*). Aquestes dades, tot i que no permeten aconsellar el tractament seqüencial o l'ús de successius tractaments de rescat de forma rutinària, suggereixen que aquesta pràctica no és tan perillosa com es temia. Tot i això, caldria disposar de més dades i sèries amb un major nombre de pacients per confirmar aquest extrem.

Per tant, i tenint en compte que l'evidència disponible mostra una eficàcia a curt i llarg termini semblant entre els dos fàrmacs, les dades obtingudes indiquen que l'elecció de CsA o IFX pel tractament de CU corticorefractària depèn de factors com les intoleràncies o les contraindicacions a qualsevol dels dos fàrmacs, la disponibilitat per a determinar nivells plasmàtics de CsA o la disponibilitat de l'avaluació prèvia al tractament biològic (serologies víriques, cribratge de tuberculosi latent) en el moment de requerir el tractament de rescat, entre d'altres. Per aquest motiu, en aquest estudi vam voler també identificar predictors de resposta als tractaments de rescat i de colectomia. Els resultats obtinguts suggereixen que els pacients amb activitat més greu a l'inici del tractament de rescat tenen un pitjor pronòstic tant a curt com a llarg termini. De fet, a l'anàlisi multivariada, només el presentar concentracions de proteïna C reactiva més baixes al tercer dia d'iniciat el tractament amb Cev va resultar factor predictor independent d'eficàcia inicial. De forma semblant, la presència d'activitat greu en el moment d'iniciar el tractament de rescat es va associar a colectomia (tot i que a l'anàlisi multivariada no va aconseguir significació estadística). En aquest sentit és important mencionar que en l'estudi no existiren diferències en les característiques basals entre els dos grups, a excepció d'una major proporció de pacients amb activitat greu en el moment d'iniciar

el tractament de rescat en el grup de CsA en comparació al grup IFX. Aquest fet probablement explicaria la tendència no significativa cap a una major eficàcia inicial d'IFX. Finalment, també vam trobar que l'exposició prèvia a tiopurines s'associava de forma significativa a colectomia. Els nostres resultats concorden amb els publicats prèviament. Mocchiari *et al* van identificar com a factors associats a colectomia en els pacients tractats tant amb CsA com IFX, valors elevats de PCR i una afectació extensa de la CU¹¹⁵. La gravetat del brot (mesurada indirectament mitjançant diferents paràmetres com la temperatura, freqüència cardíaca, valors de PCR o albúmina) també s'ha associat a colectomia en diferents estudis amb CsA^{164,165} i amb IFX^{109,111,114,166,167}, i el tractament previ amb tiopurines s'ha associat a colectomia¹²⁰ i a falta de resposta a CsA^{107,117}.

Tenint en compte aquests resultats, sembla raonable recomanar tractament de rescat de primera línia amb IFX en cas d'exposició prèvia a tiopurines, mentre que la CsA sembla la millor opció pels pacients no exposats prèviament a tiopurines amb un brot corticorefractari sense activitat greu. En cas de pacients no exposats a tiopurines i amb activitat greu, caldria considerar les característiques particulars de cada pacient, sobretot en quant als riscos de poder seguir tractament seqüencial. En aquest sentit, aquells que presenten un major risc d'infeccions (p.e. edat avançada, malnutrició greu, comorbiditats com insuficiència renal crònica, cirrosi o broncopaties cròniques) s'hauria de plantejar una estratègia amb un sol rescat i passar a colectomia. En la resta, podria iniciar-se el rescat amb CsA per la possibilitat d'un segon rescat amb IFX.

Els estudis que conformen aquesta tesi doctoral tenen algunes limitacions a destacar. En primer lloc, el seu caràcter retrospectiu redueix la disponibilitat d'algunes de les variables recollides en tots els pacients. A més, no es va poder disposar de dades endoscòpiques de molts dels pacients, el moment de l'endoscòpia era molt variable respecte a l'inici del tractament amb corticoides i la descripció de les lesions no era homogènia. Les dades endoscòpiques poden tenir rellevància pronòstica tant a curt com a llarg termini. Així, tant l'estudi de Carbonel *et al.* com el de Benazzato *et al.* van descriure que la presència d'úlceres profundes a l'endoscòpia s'associaven a un pitjor pronòstic en els brots greus de CU^{76,91}. Ardizzone *et al.* també van demostrar en un elegant estudi que els pacients amb CU tractats amb corticoides que assoleixen la curació mucosa tenen un millor pronòstic a llarg termini, amb una menor necessitat d'ingressos hospitalaris, tractament immunosupressor i colectomia⁸⁵. Tampoc es va disposar d'un dels marcadors biològics més rellevant en l'actualitat com la calprotectina fecal (no disponible en els centres participants durant el període de

realització dels estudis) que hagués resultat de gran utilitat en el monitoratge dels pacients, sobretot aquells amb elevat risc de recidiva clínica (responedors a Cev que havien fracassat a Cvo) per tal d'optimitzar el tractament de forma precoç. Per últim, tampoc disposarem de la determinació de nivells vall d'IFX que també s'han correlacionat amb la seva eficàcia a curt termini en la CU coticorefractària. Existeixen diferents estudis que han mostrat l'associació entre els nivells de IFX i la resposta a aquest. Així, Seow *et al.* van mostrar que nivells detectables de IFX s'associaven a remissió clínica mentre que nivells indetectables s'associaven a colectomia¹⁶⁸. Estudis *post-hoc* del ACT 1 i ACT 2, els estudis principals de IFX en CU activa, també van obtenir uns resultats semblants¹⁶⁹. A més, existeixen dades farmacocinètiques que mostren un augment de l'aclariment dels anticossos anti-TNF en els pacients amb brots greus de CU¹⁷⁰. Més recentment, s'ha demostrat que la pèrdua fecal d'IFX durant els primers dies de tractament, una càrrega inflamatòria més elevada i la hipoalbuminèmia, incrementen significativament l'aclariment plasmàtic d'IFX i la seva immunogenicitat, de forma que es redueix l'eficàcia en termes de curació mucosa^{171,172}. En aquesta línia, recentment, s'han publicat els resultats d'un estudi que mostra que l'administració d'un règim accelerat de IFX (3 dosis en 4 setmanes) disminueix la taxa de colectomia precoç (7% en el grup accelerat front al 37% en el règim estàndard de 0.2.6 infusions), i un altre estudi (encara que amb un nombre molt limitat de pacients) també ha demostrat que els nivells de IFX en els brots greus són inferiors que els brots moderats¹⁷³. Aquestes dades valorades en conjunt recolzarien la utilització de dosis superiors de IFX o un règim d'inducció accelerat en el cas dels brots greus de CU corticorefractària, encara que són necessaris més estudis al respecte.

CONCLUSIONS

D'aquesta manera, podem concloure que:

1. En els brots moderats de colitis ulcerosa, l'eficàcia per a induir la remissió clínica sense necessitat de tractament de rescat als 7 dies de tractament dels corticoides endovenosos és elevada i probablement superior als corticoides per via oral.
2. En els brots moderats de colitis ulcerosa que responen a corticoides endovenosos, la proporció de pacients que desenvolupen corticodependència en el seguiment és significativament superior si prèviament havien fracassat als corticoides per via oral. Per tant, en els brots moderats sense resposta a corticoides per via oral, l'administració de corticoides via endovenosa pot ser una alternativa abans d'iniciar tractaments de rescat.
3. El pronòstic dels brots greus de colitis ulcerosa ha millorat en les darreres dècades, amb una disminució de la colectomia tant a curt com a llarg termini.
4. En els brots greus de colitis ulcerosa, la falta de resposta als corticoides per via oral pel brot índex és un factor predictor de necessitat de tractament de rescat i colectomia, pel que en aquells pacients que empitjoren clínicament durant el tractament amb corticoides per via oral per un brot moderat estaria indicat iniciar un tractament de rescat directament en lloc d'intentar l'administració endovenosa de corticoides.
5. En els brots de colitis ulcerosa corticorefractària, no existeixen diferències en l'eficàcia inicial i la taxa de colectomia precoç i a llarg termini segons l'estratègia de tractament utilitzada, en funció del primer tractament de rescat (ciclosporina o infliximab). No obstant, amb ciclosporina una major proporció de pacients requereix un segon tractament de rescat en el seguiment.
6. En els brots de colitis ulcerosa corticorefractària, el tractament seqüencial pot evitar la colectomia fins a un 50% dels casos, pel que pot ser una estratègia en casos seleccionats.
7. En els brots de colitis ulcerosa corticorefractària, sembla raonable recomanar tractament de rescat de primera línia amb IFX en cas de pacients amb exposició prèvia a tiopurines, mentre que ciclosporina sembla la millor opció pels pacients no exposats prèviament a tiopurines amb un brot corticorefractari sense activitat greu. En cas de pacients no exposats a tiopurines i amb activitat greu, s'hauria individualitzar les decisions, i en aquells pacients que presenten un major risc d'infeccions s'hauria de plantejar una estratègia amb un sol rescat i passar a colectomia si fracassa mentre que

en la resta podria iniciar-se el rescat amb ciclosporina per la possibilitat d'un segon rescat amb infliximab.

BIBLIOGRAFIA

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46-54.
2. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014; 63:588-97.
3. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1989;170:2-6.
4. Dignass A, Eliakim R, Magro F et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6: 965-990.
5. Jess T, Riis L, Vind I et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:481-9.
6. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI et al. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:573-83.
7. Ananthakrishnan AN. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: a review. *Dig Dis Sci*. 2015;60(2):290-8.
8. Mahid S, Minor KS, Soto RE et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1462-71.
9. Cosnes J. Smoking and Diet: Impact on Disease Course? *Dig Dis*. 2016;34(1-2):72-7.
10. Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW et al. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(3):e18-24.
11. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2001;344(11):808-14.
12. Sahami S, Kooij IA, Meijer SL et al. The Link between the Appendix and Ulcerative Colitis: Clinical Relevance and Potential Immunological Mechanisms. *Am J Gastroenterol*. 2016 Feb;111(2):163-9.

13. Porter C, Tribble DR, Aliaga PA et al. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135:781-6.
14. Farmer RG, Michener WM, Mortimer EA. Studies of family history among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol*. 1980 May;9(2):271-7.
15. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U et al. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006 Jun 21;12(23):3668-72.
16. Birkenfeld S, Zvidi I, Hazazi R et al. The prevalence of ulcerative colitis in Israel: a twenty-year survey. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Sep;43(8):743-6.
17. McGovern DP, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(5):1163-1176.
18. Bouma G, Crusius JB, García-González MA et al. Genetic markers in clinically well defined patients with ulcerative colitis (UC). *Clin Exp Immunol*. 1999 Feb;115(2):294-300.
19. Ordás I, Eckmann L, Talamini M et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380:1606-19.
20. Vindigni SM, Zisman TL, Suskind DL et al. The intestinal microbiome, barrier function, and immune system in inflammatory bowel disease: a tripartite pathophysiological circuit with implications for new therapeutic directions. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016 Jul;9(4):606-25.
21. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1489-99.
22. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol*. 1991;26:1247-56.
23. Jess T, Riis L, Vind I et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Apr;13(4):481-9.
24. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:431-40.
25. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis*. 2010 Oct;4(4):431-7.

26. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:371-83.
27. Garcia-Planella E, Mañosa M, Van Domselaar M, et al. Long-term outcome of ulcerative colitis in patients who achieve clinical remission with a first course of corticosteroids. *Dig Liver Dis*. 2012;44:206-10.
28. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2013 Nov;145(5):996-1006.
29. Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL et al. A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2001-10.
30. Hoie O, Wolters FL, Riis L et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology*. 2007;132:507-15.
31. Targownik LE¹, Singh H, Nugent Z et al. The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1228-35.
32. Vester-Andersen M, Prosberg M, Jess T et al. Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: a population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:705-14.
33. Domènech E, Mañosa M, Cabré E. An overview of the natural history of inflammatory bowel diseases. *Dig Dis*. 2014;32:320-7.
34. Jess T, Frisch M, Simonsen J. Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan;11(1):43-8. doi: 10.1016/j.cgh.2012.09.026. Epub 2012 Sep 27.
35. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ et al. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:674-88.
36. Gomollón F, García-López S, Sicilia B et al. Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;36(2):104-14.

37. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):601-16.
38. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD000543.
39. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6:991-1030.
40. Wang Y, Parker CE, Feagan BG et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 9;(5):CD000544
41. Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2031-40.
42. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010.
43. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*. 2015 May;148(5):1035-1058.
44. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP et al. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Feb;107(2):167-76.
45. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X et al. French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. 2016 Jul;48(7):726-33.
46. Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800-mg tablet) is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2009 Dec;137(6):1934-43.e1-3.
47. Baron JH, Conell AM, Kanaghinis TG et al. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J*. 1962 Aug 18;2(5302):441-3.

48. Bossa F, Fiorella S, Caruso N et al. Continuous infusion versus bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol*. 2007 Mar;102(3):601-8.
49. González-Huix F, Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1993 Feb;88(2):227-32.
50. Truelove SC, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041-8.
51. Burisch J1, Pedersen N, Cukovic-Cavka S et al. Initial disease course and treatment in an inflammatory bowel disease inception cohort in Europe: the ECCO-EpiCom cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:36-46.
52. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI et al. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Mar;18(3):573-83.
53. 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 Jan;5(1):103-10.
54. Creed TJ1, Probert CS. Review article: steroid resistance in inflammatory bowel disease - mechanisms and therapeutic strategies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jan 15;25(2):111-22.
55. Farrell RJ1, Kelleher D. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *J Endocrinol*. 2003 Sep;178(3):339-46.
56. Lorén V, Cabré E, Ojanguren I et al. Interleukin-10 Enhances the Intestinal Epithelial Barrier in the Presence of Corticosteroids through p38 MAPK Activity in Caco-2 Monolayers: A Possible Mechanism for Steroid Responsiveness in Ulcerative Colitis. *PLoS One*. 2015;10.
57. P042 Response to corticosteroids in Ulcerative Colitis may be related to modulation of mTOR signaling pathway genes by microRNAs. ECCO Abstract 2015.

58. Faubion WA , Loftus EV Jr, Harmsen WS et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121:255-60.
59. Ho GT, Chiam P, Drummond H et al. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:319-30.
60. Garcia-Planella E, Mañosa M, Van Domselaar M et al. Long-term outcome of ulcerative colitis in patients who achieve clinical remission with a first course of corticosteroids. *Dig Liver Dis*. 2012;44:206-10.
61. Beaugerie L, Carrat F, Colombel JF et al. CESAME Study Group. Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. *Gut*. 2014 Sep;63(9):1416-23.
62. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):195.
63. Annese V, Beaugerie L, Egan L et al. ECCO. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis*. 2015 Nov;9(11):945-65.
64. Rahier JF, Magro F, Abreu C et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Jun;8(6):443-68.
65. Timmer A, Patton PH, Chande N et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 18;(5):CD000478.
66. Peyrin-Biroulet L, Germain A, Patel AS et al. Systematic review: outcomes and post-operative complications following colectomy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Oct;44(8):807-16.
67. Travis SP, Higgins PD, Orchard T et al. Review article: defining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jul;34(2):113-24.
68. Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC et al. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut*. 1960 Sep;1:217-22.

69. Angus P, Snook JA, Reid M et al. Oral fluticasone propionate in active distal ulcerative colitis. *Gut*. 1992 May;33(5):711-4.
70. Hawthorne AB, Record CO, Holdsworth CD et al. Double blind trial of oral fluticasone propionate v prednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *Gut*. 1993 Jan;34(1):125-8.
71. Sood A, Midha V, Sood N et al. Methylprednisolone acetate versus oral prednisolone in moderately active ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol*. 2002 Jan-Feb;21(1):11-3.
72. Rhodes JM, Robinson R, Beales I et al. Clinical trial: oral prednisolone metasulfobenzoate (Predocol) vs. oral prednisolone for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Feb 1;27(3):228-40. Epub 2007 Nov 6.
73. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in proctocolitis. *BMJ* 1964;1:89-92.
74. Meyers S, Sachar DB, Goldberg JD et al. ACTH vs. hydrocortisone in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1983 Sep;85(3):788.
75. Järnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzén H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1985 Nov;89(5):1005-13.
76. 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 Mar;14(3):273-9.
77. Elliott PR, Powell-Tuck J, Gillespie PE et al. Prednisolone absorption in acute colitis. *Gut*. 1980;21:49-51.
78. Berghouse LM, Elliott PR, Lennard-Jones JE et al. Plasma prednisolone levels during intravenous therapy in acute colitis. *Gut*. 1982;23:980-83.
79. Bojic D, Radojicic Z, Nedeljkovic-Protic M et al. Long-term outcome after admission for acute severe ulcerative colitis in Oxford: the 1992-1993 cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:823-8.
80. Molnár T, Farkas K, Nyári T et al. Response to first intravenous steroid therapy determines the subsequent risk of colectomy in ulcerative colitis patients. *J Gastrointest Liver Dis*. 2011 Dec;20(4):359-63.

81. Mañosa M, Cabré E, Garcia-Planella E et al. Decision tree for early introduction of rescue therapy in active ulcerative colitis treated with steroids. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:2497-502.
82. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA et al. IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):412-22. Epub 2007 Jun 2.
83. Reinink AR, Lee TC, Higgins PD. Endoscopic Mucosal Healing Predicts Favorable Clinical Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016
84. Shah SC, Colombel JF, Sands BE et al. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Feb;43(3):317-33.
85. Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:483-489.
86. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet*. 1974 Jun 1;1(7866):1067-70.
87. Mantzaris GJ, Hatzis A, Kontogiannis P et al. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1994 Jan;89(1):43-6.
88. Panés J, Esteve M, Cabré E et al. Comparison of heparin and steroids in the treatment of moderate and severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2000 Oct;119(4):903-8.
89. Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E et al. A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2001 Sep;36(9):971-4.
90. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001 May;120(6):1323-9.
91. Benazzato L, D'Incà R, Grigoletto F et al. Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment. *Dig Liver Dis*. 2004 Jul;36(7):461-6.

92. Bossa F, Fiorella S, Caruso N et al. Continuous infusion versus bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol*. 2007 Mar;102(3):601-8.
93. Seah D, De Cruz. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Feb;43(4):482-513.
94. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996 Jun;38(6):905-10.
95. 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 Oct;10(10):831-5.
96. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ et al. 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 May 15;19(10):1079-87.
97. Lynch R, Churchhouse A, Protheroe A et al. IBD Audit Steering Group. Predicting outcome in acute severe ulcerative colitis: comparison of the Travis and Ho scores using UK IBD audit data. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jun;43(11):1132-41.
98. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994 Jun 30;330(26):1841-5.
99. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001 May;120(6):1323.
100. 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 Oct;125(4):1025-31.
101. 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 Dec;28(10):607-14.
102. Arts J, D'Haens G, Zeegers M et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 Mar;10(2):73-8.

103. Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jan;17(1):79-84.
104. Moskovitz D, Van Assche G, Maenhout B et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jun;4(6):760-5. Epub 2006 May 22.
105. Actis GC, Fadda M, David E, Sapino A. Colectomy rate in steroid-refractory colitis initially responsive to cyclosporin: a long-term retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2007 Mar 27;7:13.
106. Durai D1, Hawthorne AB. Review article: how and when to use cyclosporin in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Nov 15;22(10):907-16.
107. Walch A, Meshkat M, Vogelsang H et al. Long-term outcome in patients with ulcerative colitis treated with intravenous cyclosporine A is determined by previous exposure to thiopurines. *J Crohns Colitis*. 2010 Oct;4(4):398-404. doi: 10.1016/j.crohns.2010.01.001. Epub 2010 Apr 18.
108. Domènech E, Garcia-Planella E, Bernal I et al. Azathioprine without oral cyclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous cyclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Dec;16(12):2061-5.
109. Järnerot 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 Jun;128(7):1805-11.
110. Gustavsson A, Järnerot G, Hertervig E et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis - 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Oct;32(8):984-9.
111. Kohn A, Daperno M, Armuzzi A et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Sep 1;26(5):747-56.
112. Lees CW, Heys D, Ho GT et al. Scottish Society of Gastroenterology Infliximab Group. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Aug 1;26(3):411-9

113. Bressler B, Law JK, Al Nahdi Sheraisher N et al. The use of infliximab for treatment of hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol*. 2008 Nov;22(11):937-40.
114. Mortensen C, Caspersen S, Christensen NL et al. Treatment of acute ulcerative colitis with infliximab, a retrospective study from three Danish hospitals. *J Crohns Colitis*. 2011 Feb;5(1):28-33.
115. Mocciaro F, Renna S, Orlando A et al. Cyclosporine or infliximab as rescue therapy in severe refractory ulcerative colitis: early and long-term data from a retrospective observational study. *J Crohns Colitis*. 2012 Jul;6(6):681-6.
116. Laharie D, Bourreille A, Branche J et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Dec 1;380(9857):1909-15
117. Croft A, Walsh A, Doecke J et al. Outcomes of salvage therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: ciclosporin vs. infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Aug;38(3):294-302.
118. OP017. D. Laharie, A. Bourreille, J. Branche et al. Long-term outcomes in a cohort of patients with acute severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids treated with cyclosporine or infliximab. Abstract ECCO 2015.
119. Seagrove AC, Alam MF, Alrubaiy L et al. Randomised controlled trial. Comparison Of iNfliximab and ciclosporin in STeroid Resistant Ulcerative Colitis: Trial design and protocol (CONSTRUCT). *BMJ Open*. 2014 Apr 29;4(4):e005091.
120. Sjöberg M, Walch A, Meshkat M et al. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Feb;18(2):212-8.
121. Duijvis N, Ten Hove A, Ponsioen C et al. Similar Short- and Long-term Colectomy Rates with Ciclosporin and Infliximab Treatment in Hospitalised Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis*. 2016 Jul;10(7):821-7. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw031. Epub 2016 Jan 27.
122. Narula N, Marshall JK, Colombel JF et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Infliximab or Cyclosporine as Rescue Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroids. *Am J Gastroenterol*. 2016 Apr;111(4):477-91.

123. Thorne K, Alrubaiy L, Akbari A et al. Colectomy rates in patients with ulcerative colitis following treatment with infliximab or ciclosporin: a systematic literature review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Apr;28(4):369-82.
124. Narula N, Fine M, Colombel JF et al. Systematic Review: Sequential Rescue Therapy in Severe Ulcerative Colitis: Do the Benefits Outweigh the Risks?. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Jul;21(7):1683-94.
125. Cohen RD, Brodsky AL, Hanauer SB. A comparison of the quality of life in patients with severe ulcerative colitis after total colectomy versus medical treatment with intravenous cyclosporin. *Inflamm Bowel Dis*. 1999 Feb;5(1):1-10.
126. Clemente V, Aratari A, Papi C et al. Short term colectomy rate and mortality for severe ulcerative colitis in the last 40 years. Has something changed?. *Dig Liver Dis*. 2016 Apr;48(4):371-5.
127. Randall J, Singh B, Warren BF et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg*. 2010 Mar;97(3):404-9.
128. Tom Øresland , Willem A. Bemelman et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015, 4–25.
129. Peyrin-Biroulet L, Germain A, Patel AS et al. Systematic review: outcomes and post-operative complications following colectomy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Oct;44(8):807-16.
130. Mahadevan U1, Loftus EV Jr, Tremaine WJ et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm Bowel Dis*. 2002 Sep;8(5):311-6.
131. Miki C1, Ohmori Y, Yoshiyama S et al. Factors predicting postoperative infectious complications and early induction of inflammatory mediators in ulcerative colitis patients. *World J Surg*. 2007 Mar;31(3):522-9; discussion 530-1.
132. Gainsbury ML, Chu DI, Howard LA et al. Preoperative infliximab is not associated with an increased risk of short-term postoperative complications after restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *J Gastrointest Surg*. 2011 Mar;15(3):397-403.

133. Ferrante M, D'Hoore A, Vermeire S et al. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jul;15(7):1062-70.
134. Yang Z, Wu Q, Wu K, Fan D. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Feb 15;31(4):486-92.
135. Selvaggi F, Pellino G, Canonico S et al. Effect of preoperative biologic drugs on complications and function after restorative proctocolectomy with primary ileal pouch formation: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Jan;21(1):79-92.
136. Gustavsson A, Halfvarson J, Magnuson A et al. Long-term colectomy rate after intensive intravenous corticosteroid therapy for ulcerative colitis prior to the immunosuppressive treatment era. *Am J Gastroenterol*. 2007 Nov;102(11):2513-9.
137. Kaplan GG, Seow CH, Ghosh S et al. Decreasing colectomy rates for ulcerative colitis: a population-based time trend study. *Am J Gastroenterol*. 2012 ;107:1879-87.
138. Moore SE, McGrail KM, Peterson S et al. Infliximab in ulcerative colitis: the impact of preoperative treatment on rates of colectomy and prescribing practices in the province of British Columbia, Canada. *Dis Colon Rectum*. 2014 Jan;57(1):83-90.
139. Reich KM, Chang HJ, Rezaie A et al. The incidence rate of colectomy for medically refractory ulcerative colitis has declined in parallel with increasing anti-TNF use: a time-trend study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Sep;40(6):629-38.
140. Clemente V, Aratari A, Papi C et al. Short term colectomy rate and mortality for severe ulcerative colitis in the last 40 years. Has something changed?. *Dig Liver Dis*. 2016 Apr;48(4):371-5.
141. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):940-87.
142. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):929-36.

143. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol*. 2012 Sep;107(9):1409-22.
144. Teeuwen PH, Stommel MW, Bremers AJ et al. Colectomy in patients with acute colitis: a systematic review. *J Gastrointest Surg*. 2009 Apr;13(4):676-86.
145. Singh S, Al-Darmaki A, Frolkis AD et al. Postoperative Mortality Among Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(4):928-37.
146. Aberra FN, Lewis JD, Hass D et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003 Aug;125(2):320-7.
147. Miki C, Ohmori Y, Yoshiyama S et al. Factors predicting postoperative infectious complications and early induction of inflammatory mediators in ulcerative colitis patients. *World J Surg*. 2007 Mar;31(3):522-9; discussion 530-1.
148. Ferrante M, D'Hoore A, Vermeire S et al. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jul;15(7):1062-70.
149. Kaplan G, McCarthy E, Ayanian J et al. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2008 Mar;134(3):680-7.
150. Coakley BA, Telem D, Nguyen S et al. Prolonged preoperative hospitalization correlates with worse outcomes after colectomy for acute fulminant ulcerative colitis. *Surgery*. 2013 Feb;153(2):242-8.
151. de Silva S, Ma C, Proulx MC et al. Postoperative complications and mortality following colectomy for ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Nov;9(11):972-80.
152. Rutgeerts P, Sandborn W, Feagan B et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2462-76.
153. Daperno M, Sostegni R, Scaglione N et al. Outcome of a conservative approach in severe ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. 2004 Jan;36(1):21-8.

154. Ventham N, Kennedy N, Duffy A et al. Comparison of mortality following hospitalisation for ulcerative colitis in Scotland between 1998-2000 and 2007-2009. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Jun;39(12):1387-97.
155. Lynch RW, Lowe D, Protheroe A et al. Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Oct;38(8):935-45.
156. Reich KM, Chang HJ, Rezaie A et al. The incidence rate of colectomy for medically refractory ulcerative colitis has declined in parallel with increasing anti-TNF use: a time-trend study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:629-38.
157. Clemente V, Aratari A, Papi C et al. Short term colectomy rate and mortality for severe ulcerative colitis in the last 40 years. Has something changed? *Dig Liver Dis.* 2016 Apr;48(4):371-5.
158. Domènech E, Carrión S, Garcia-Planella E et al. Smoking status and response to thiopurines in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Apr;17(4):971-5.
159. Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C et al. Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Ther Drug Monit.* 2008 Aug;30(4):523-9.
160. Seah d, De Cruz. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. . *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Feb;43(4):482-513.
161. Mañosa M, López San Román A, Garcia-Planella E et al. Infliximab rescue therapy after cyclosporin failure in steroid-refractory ulcerative colitis. *Digestion.* 2009;80(1):30-5.
162. Leblanc S, Allez M, Seksik P et al. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2011 Apr;106(4):771-7.
163. Chaparro M, Burgueño P, Iglesias E et al. Infliximab salvage therapy after failure of ciclosporin in corticosteroid-refractory ulcerative colitis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Jan;35(2):275-83.
164. Cacheux W, Seksik P, Lemann M et al. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2008 Mar;103(3):637-42.

165. Aceituno M, García-Planella E, Heredia C et al. Steroid-refractory ulcerative colitis: predictive factors of response to cyclosporine and validation in an independent cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Mar;14(3):347-52.
166. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;13(2):330-335.e1.
167. Monterubbianesi R, Aratari A, Armuzzi A et al. Infliximab three-dose induction regimen in severe corticosteroid-refractory ulcerative colitis: early and late outcome and predictors of colectomy. *J Crohns Colitis*. 2014 Aug;8(8):852-8.
168. Seow CH, Newman A, Irwin SP et al. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010 Jan;59(1):49-54.
169. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Dec;147(6):1296-1307.
170. Rosen MJ¹, Minar P, Vinks AA. Review article: applying pharmacokinetics to optimise dosing of anti-TNF biologics in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jun;41(11):1094-103.
171. Brandse JF, Mathôt RA, van der Kleij D et al. Pharmacokinetic Features and Presence of Antidrug Antibodies Associate With Response to Infliximab Induction Therapy in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb;14(2):251-8.
172. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME et al. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):350-5.
173. Ungar B, Mazor Y, Weissshof R et al. Induction infliximab levels among patients with acute severe ulcerative colitis compared with patients with moderately severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:1293-9.