

## Colitis ulcerosa grave

### Acute severe ulcerative colitis

Recibido: 30 de mayo de 2017 / Aceptado: 5 de junio de 2017

Sr. Editor:

La incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha ido en aumento, especialmente en regiones donde tradicionalmente era baja, como Asia, Sudamérica y el sur y este de Europa<sup>1</sup>. Aunque en Chile no existen datos sobre la prevalencia e incidencia de la EII, una publicación de Simian y cols., estableció que en los últimos años ha habido un aumento en el número de casos de colitis ulcerosa (CU) y Enfermedad de Crohn<sup>2</sup>. En pacientes con CU, 25% desarrollará (ya sea al debut o durante su evolución) una colitis ulcerosa grave (CUG), la cual requerirá de hospitalización<sup>3</sup>. De éstas, hasta 40% no responderá al uso de esteroides intravenosos requiriendo una terapia de rescate de segunda línea ya sea farmacológica: infliximab (IFX) o ciclosporina (CsA) o quirúrgica: colectomía<sup>4</sup>. Es en este contexto que hemos leído con gran interés el artículo publicado por Hernández-Rocha y cols., sobre el diagnóstico y manejo de la CUG<sup>5</sup>. Los conceptos señalados en esta revisión sin duda permitirán un mejor manejo de este grupo de pacientes, dado que una experiencia recientemente publicada objetivó la falta de estandarización en el tratamiento de pacientes con CUG<sup>6</sup>.

Es por esto que, a pesar de la calidad de esta revisión<sup>5</sup>, creemos que existen algunos conceptos sobre CUG que pueden agregarse:

#### 1. Mortalidad

La mortalidad en pacientes con CUG es aproximadamente 1%. Sin embargo, existen diferencias entre los pacientes que responden a corticoides y aquellos que son cortico-refractarios, siendo mayor en este último escenario. Lynch y cols. señalan que la mortalidad en pacientes con CUG cortico-refractarios fluctúa entre 1,8% a 2,9% vs 0% a 0,19% en aquellos que responden a la terapia esteroideal<sup>4</sup>. Por otra parte, la mortalidad en el grupo que recibe una segunda terapia de rescate es similar a la de aquellos en que se realiza colectomía sin una segunda terapia farmacológica de rescate (2,7% vs 2,8%)<sup>4</sup>, por lo que someter a pacientes con CUG a una segunda línea farmacológica no implicaría un mayor riesgo.

#### 2. Patogenia

Estudios han demostrado que factores genéticos y de la microbiota tendrían un rol en el desarrollo de una CUG. Con respecto a la genética, se han identificado 46 polimorfismos de nucleótidos relacionados con este perfil de riesgo, destacando el HLA en el cromosoma 6p (presentación de antígeno), TL1A

asociado a activación de linfocitos T *helper* y el gen MDR1 relacionado con la codificación de glicoproteína p1 que contribuye a la función de barrera intestinal<sup>7</sup>. Por otro lado, una disminución de la diversidad de la microbiota intestinal ha sido asociada con un mayor riesgo de cortico-refractoriedad y enfermedad recurrente en población pediátrica y adulta<sup>8</sup>. Como lo muestran claramente Hernández y cols.<sup>5</sup>, en su revisión de CUG, una sobreinfección por enteropatógenos, *Clostridium difficile* o citomegalovirus pueden ser el desencadenante de una crisis grave lo que obliga a descartarlos en este grupo de pacientes.

#### 3. Factores pronósticos

a) Los índices o criterios de Travis (Oxford)<sup>9</sup> y Ho<sup>10</sup> han sido desarrollados para identificar pacientes que al tercer día de tratamiento esteroideal intravenoso presentan un mayor riesgo de fracasar, necesitando una terapia de segunda línea o una colectomía. Dos artículos recientemente publicados proponen que el uso de ambos criterios debe formar parte del manejo de la CUG al permitir identificar qué pacientes podrían presentar una evolución más desfavorable (Tablas 1 y 2)<sup>11,12</sup>. Lynch y cols., han sugerido incluso que un índice de Travis de alto riesgo, estaría asociado a una mayor probabilidad de fracaso a terapia de rescate de segunda línea<sup>12</sup>. Sin embargo, es importante considerar que estos criterios deben ser utilizados como guía y no de manera absoluta, siendo necesaria una evaluación de otras variables o factores pronósticos.

**Tabla 1. Índice de Travis (Oxford) para estimar el riesgo de córtico-refractoriedad y la necesidad de colectomía<sup>9</sup>**

| Evaluación día 3-5                                       | Riesgo  |
|--|---|
| > 8 deposiciones en 24 h                                 | Valor predictivo positivo de necesidad de colectomía: 85% |
| 3-8 deposiciones en 24 h + proteína C reactiva > 45 mg/L |   |

**Tabla 2. Índice de Ho para predecir el riesgo de cortico-refractoriedad<sup>10</sup>**

| Evaluación día 3-5            | Puntaje |
|-------------------------------|---------|
| n de deposiciones en 24 h     |         |
| < 4                           | 0       |
| 4 - 6                         | 1       |
| 7 - 9                         | 2       |
| > 9                           | 4       |
| Dilatación de colon: Presente | 4       |
| Hipoalbuminemia < 3,0 g/dL    | 1       |

Puntaje total 0-1: riesgo bajo de córtico-refractoriedad (11%); Puntaje total 2-3: riesgo intermedio de córtico-refractoriedad (45%). Puntaje total ≥ 4 (máximo 9): riesgo elevado de córtico-refractoriedad (85%).

## Cartas al Editor

b) *Variables clínicas*: Es importante considerar la edad del paciente y el uso de tiopurínicos previo a la CUG. El estudio CYSIF que comparó la efectividad de ciclosporina (CsA) vs Infliximab (IFX), sugiere que la edad > 40 años sería un factor independiente de fracaso a terapia de rescate<sup>13</sup>. Por otra parte, el antecedente de inmuno-refractoriedad (al menos 6 meses y con dosis óptima) a tiopurínicos sería predictor de necesidad de colectomía<sup>14</sup>.

c) *Exámenes de laboratorio*: Niveles de proteína C reactiva (PCR) al ingreso y al momento de iniciar la terapia de rescate de segunda línea han demostrado tener un rol en predecir la efectividad de estas estrategias<sup>11</sup>. El valor de albúmina previo al inicio de IFX también ha sido considerado como un factor predictor de respuesta a esta terapia y riesgo de colectomía. Gibson y cols., muestran que una albúmina sérica > 2,2 mg/dL, previo al inicio de IFX, estaría asociada a un menor riesgo de colectomía<sup>15</sup>. Tanto la PCR como la albúmina son variables que modifican la farmacocinética de IFX<sup>16</sup>.

Calprotectina fecal es un biomarcador de inflamación intestinal que se correlaciona con el grado de actividad inflamatoria a nivel endoscópico e histológico<sup>17</sup>. Estudios han demostrado su utilidad en el seguimiento de pacientes con EII como método no invasivo<sup>18</sup>. En relación a CUG se ha establecido que niveles  $\geq 1.922$  ug/g serían un factor pronóstico de cortico-refractoriedad y falla de tratamiento a IFX. Es planteable con estos resultados que la medición de este biomarcador sea solicitada al ingreso en este grupo de pacientes<sup>19</sup>. Sin embargo, la alta variabilidad de los niveles de calprotectina fecal en pacientes con CU activa debe ser considerada al momento de evaluar este factor<sup>20</sup>.

d) Distintos índices endoscópicos han sido sugeridos para evaluar el grado de actividad endoscópica en pacientes con CU,

destacando el Índice de Mayo y el *Ulcerative Colitis Endoscopic Severity Index* (UCEIS)<sup>21</sup>. Este último índice que evalúa el patrón vascular, presencia de sangrado y presencia de erosiones y úlceras, es el primero validado en pacientes con CU (Tabla 3). Se ha demostrado su rol como factor predictor en pacientes con CUG. En el estudio de Corte y cols., se estableció que en pacientes con UCEIS > 5 la necesidad de terapia de rescate y colectomía es significativamente mayor que en el grupo con UCEIS  $\leq 5$  (50% vs 27% y 33% vs 9%, respectivamente)<sup>22</sup>. Por otra parte, Fernandes y cols., demostraron que el uso del índice UCEIS modificado (que incluye la evaluación del recto y sigmoides por separado), sería superior que el índice endoscópico de Mayo en predecir la necesidad de colectomía<sup>23</sup>. Estos resultados plantean la necesidad de considerar la evaluación endoscópica precoz en todo paciente con CUG, no sólo para descartar una sobreinfección por citomegalovirus, sino también como un predictor de respuesta a la terapia de rescate. En ese sentido parece adecuado considerar el UCEIS como el índice endoscópico preferente en este escenario.

### 4. Tratamiento

#### a) *Inhibidores calcineurínicos*

Tal como mencionan Hernández-Rocha y cols.<sup>5</sup>, CsA es una buena opción como terapia de rescate de segunda línea en pacientes con CUG que no hayan recibido tratamiento previo con tiopurínicos (azatioprina o 6-mercaptopurina). Sin embargo, otros dos escenarios son planteables para su indicación, como el caso de pacientes que hayan sido insuficientemente tratados (dosis subóptimas de tiopurínicos o que presenten niveles subterapéuticos del metabolito 6-tioguanina) y, por otra parte, como puente en pacientes candidatos a terapia con vedolizumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti-

**Tabla 3. Índice endoscópico de gravedad de colitis ulcerosa (*Ulcerative Colitis Endoscopic Severity Index: UCEIS*)<sup>21</sup>**

| Hallazgo            | Puntaje                  | Definición   |
|---------------------|--------------------------|--|
| Patrón vascular     | Normal                   | (0) Patrón vascular normal con arborización de los capilares claramente definidos o con visión borrosa o pérdida en parche de los márgenes capilares |
|                     | Pérdida focal            | (1) Patrón vascular parchado   |
|                     | Ausencia completa        | (2) Ausencia de patrón vascular  |
| Hemorragia          | No                       | (0) Sin sangre visible   |
|                     | Mucosa                   | (1) Puntos o hilos de sangre coagulada superficial de lavado fácil   |
|                     | Luminal leve             | (2) Alguna sangre líquida en el lumen  |
|                     | Luminal moderada a grave | (3) Hemorragia franca o presencia de sangre después de lavar la mucosa   |
| Erosiones o úlceras | No                       | (0) Sin erosiones o úlceras profundas  |
|                     | Erosiones                | (1) Defectos en la mucosa de < 5 mm blancos o amarillos, planos  |
|                     | Úlceras superficiales    | (2) Úlceras mucosas > 5 mm con fibrinas, superficiales   |
|                     | Úlceras profundas        | (3) Úlceras profundas con bordes solevantados  |

integrina  $\alpha_4\beta_7$ )<sup>24</sup>. Además, se debe considerar la presencia de factores que podrían influir en el desarrollo de eventos adversos a la CsA como son la hipocolesterolemia, hipomagnesemia (ambos asociados a convulsiones), daño renal y presencia de infección<sup>11</sup>.

La duración de la dosis de mantención de CsA no ha sido definida. En los estudios CYSIF y CONSTRUCT la duración del tratamiento con CsA oral fue de 3 meses<sup>13,25</sup>. Sin embargo, otros han planteado que una mayor duración del tratamiento de mantención podría aumentar la duración de la remisión disminuyendo de esta manera la necesidad de colectomía<sup>6</sup>. En nuestra opinión, el período ideal de tratamiento oral es de tres meses sobre todo si consideramos que azatioprina requiere 8 a 12 semanas para alcanzar su efecto.

Tacrolimus, otro inhibidor calcineurínico, también ha sido sugerido como estrategia en pacientes con CU refractaria a esteroides, siendo un puente en aquellos pacientes que no han utilizado previamente tiopurínicos o exista la posibilidad de usar vedolizumab<sup>27</sup>. Al igual que la CsA requiere la medición de niveles plasmáticos para titular la dosis. Por otra parte, en una publicación de este año, se demostró que tacrolimus en supositorio puede ser también una opción en pacientes con proctitis refractaria<sup>28</sup>.

#### b) Terapia biológica

Aunque IFX, adalimumab, golimumab y vedolizumab han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA)<sup>29</sup>, sólo IFX ha sido sugerido en pacientes con CUG. Por lo mismo, es importante considerar la presencia de factores que pueden modificar la farmacocinética de IFX y con ello los niveles plasmáticos y tisulares del fármaco<sup>16,30,31</sup>. Niveles elevados de factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) a nivel plasmático y tisular, PCR elevada, hipoalbuminemia y un índice de masa corporal elevado pueden aumentar el *clearance* de IFX, afectando de esta manera su efectividad. Por otra parte, la pérdida de este fármaco en las deposiciones ha sido asociada a una menor respuesta primaria en pacientes con CUG<sup>32</sup>. Considerando lo anterior es que tres estudios observacionales han evaluado el rol de una estrategia de optimización de la terapia biológica a través de un esquema de inducción acelerada en la necesidad de colectomía precoz<sup>16,33,34</sup>. En el único estudio publicado de manera extensa que incluyó 50 pacientes con CUG, un esquema acelerado de tres dosis de IFX entre las 3 y 4 semanas, mostró una disminución significativa de la necesidad de colectomía (7% vs 37% con inducción estándar semana 0, 2 y 6. p: 0,039)<sup>15</sup>. Sin embargo, otros no han podido confirmar estos resultados<sup>33,34</sup>. A pesar de que en las guías de manejo de CU no está establecido el uso de un esquema de inducción acelerada en tratamiento de la CUG, una encuesta demostró que sólo 24% de los encuestados (128 integrantes de la Fundación Americana de Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn) utilizaba un esquema de inducción estándar en pacientes hospitalizados por CUG<sup>35</sup>. Actualmente el estudio PREDICT-UC, está comparando el esquema de inducción estándar (5 mg/kg semanas 0, 2 y 6) con esquema de inducción acelerada (5 mg/kg semana 0, 1 y 3) y esquema de

inducción acelerada/dosis optimizada (10 mg/kg semana 0 y 1)<sup>36</sup>. Sin duda, los resultados de este estudio prospectivo permitirán definir con mayor claridad si un esquema de inducción acelerada puede ser una terapia costo/efectiva en pacientes con CUG y cuál sería el mejor esquema a utilizar. Dado que recientemente se ha reportado un evento adverso fatal post esquema de inducción acelerada con IFX<sup>37</sup>, es que creemos fundamental utilizar todos los criterios de gravedad antes de decidir el uso de esta estrategia, la cual debe estar bajo un esquema protocolizado.

Un punto importante en la terapia biológica es el costo de estos fármacos. Los biosimilares han demostrado ser una opción efectiva en pacientes con EII permitiendo disminuir el costo económico. Harkin y cols., demostraron la efectividad del biosimilar Inflectra® en el manejo de 13 pacientes con CUG<sup>38</sup>. Sólo uno de ellos requirió colectomía durante el período de seguimiento de 2 años.

#### c) Ciclosporina versus infliximab

Como bien mencionan Hernández-Rocha y cols., en su revisión<sup>5</sup>, las opciones farmacológicas en pacientes hospitalizados con CUG son CsA o IFX y la elección entre ambas debe estar determinada por la experiencia y recursos del centro, así como las comorbilidades y preferencias del paciente, ya que la efectividad de ambas terapias es similar<sup>13,25</sup>. Sin embargo, es importante considerar que sólo se ha comparado la CsA con el esquema de inducción estándar de IFX y sin la posibilidad de optimizar la dosis de IFX según niveles a diferencia de CsA. Un estudio reciente demostró que los niveles de IFX al día 14 eran menores en pacientes con CUG comparado con el grupo con CU moderada a grave<sup>39</sup>. Sin embargo, no se apreciaron diferencias significativas en los niveles de IFX entre el grupo que responde o no a esta terapia, por lo que otras variables como los niveles de IFX/TNF tisular o la pérdida de este fármaco en las deposiciones serían importantes en la efectividad de esta terapia.

#### d. Terapia secuencial

La terapia secuencial ha demostrado ser efectiva en pacientes que fracasan a una terapia de rescate de segunda línea. Sin embargo, esta efectividad se contrapone con un mayor riesgo de eventos adversos graves<sup>40</sup>. Tal como comentan Hernández-Rocha y cols.<sup>5</sup>, esta estrategia debe ser realizada en centros de alta experiencia en el manejo de pacientes con CUG. La posibilidad de medir niveles de IFX y anticuerpos contra este fármaco de manera oportuna y rápida permitiría utilizar con mayor seguridad CsA como terapia de tercera línea<sup>41</sup>.

En conclusión, concordamos con Hernández-Rocha y cols.<sup>5</sup>, que la CUG requiere de un manejo multidisciplinario que defina el tratamiento de manera oportuna y agresiva. Esta estrategia permitirá seleccionar mejor a aquellos pacientes que no van a responder a la terapia de primera línea evitando efectos adversos innecesarios por esteroides, disminuyendo el desarrollo de complicaciones y la necesidad de colectomía. Una vez descartada una sobreinfección por citomegalovirus, *Clostridium*

## Cartas al Editor

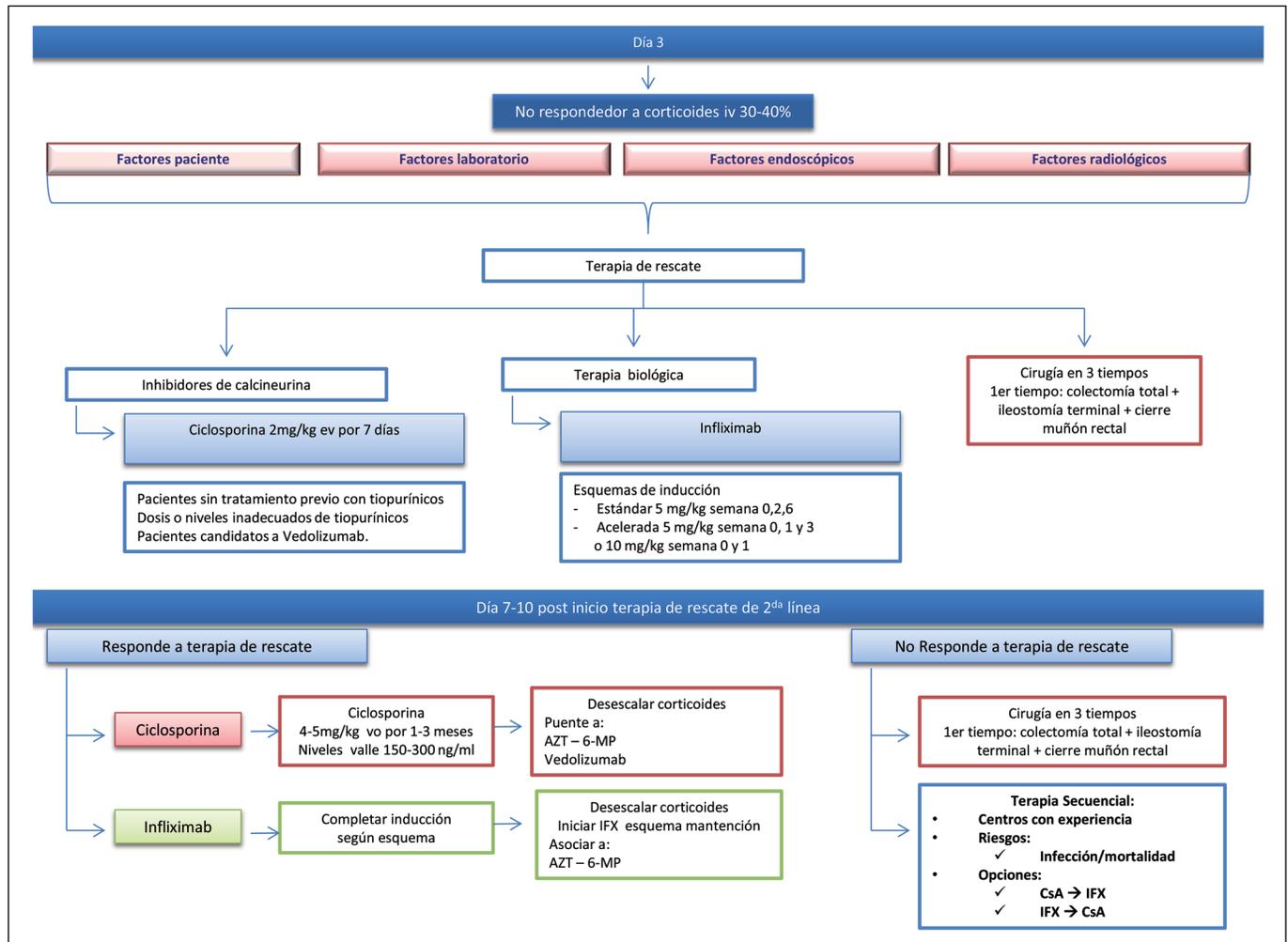


Figura 1. Esquema de tratamiento colitis ulcerosa grave refractaria a tratamiento esteroideal intravenoso.

*difficile* o un enteropatógeno, los desafíos son la elección de la terapia de rescate, definiendo la dosis, tiempo y evaluación de la respuesta a esta estrategia (Figura 1). Sin duda, un tratamiento personalizado para cada paciente es esencial para maximizar las opciones de éxito.

**Camila Estay H.<sup>1</sup>, Carolina Figueroa C.<sup>2</sup>,  
Patricio Ibáñez L.<sup>2</sup>, Jaime Lubascher C.<sup>2</sup>,  
Udo Kronberg<sup>3</sup>, Daniela Simian M.<sup>4,a</sup>,  
Lilian Flores P.<sup>2,b</sup> y Rodrigo Quera P.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Becada de Medicina Interna Universidad de Los Andes.

<sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología.

<sup>3</sup>Unidad de Coloproctología, Departamento de Cirugía.

<sup>4</sup>Subdirección de Investigación, Dirección Académica.

<sup>a</sup>Enfermera de Investigación.

<sup>b</sup>Enfermera de Enlace. Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Clínica Las Condes.

## Referencias

- 1.- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785-94.
- 2.- Simian D, Fluxá D, Flores L, Lubascher J, Ibáñez P, Figueroa C, et al. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5267-75.
- 3.- Molnar T, Farkas F, Nyari T, Szepes Z, Nagy F, Wittmann T. Response to first intravenous steroid therapy determines the subsequent risk of colectomy in ulcerative colitis patients. *J Gastrointestin Liver Dis* 2011; 20: 359-63.
- 4.- Lynch RW, Lowe D, Protheroe A, Driscoll R, Rhodes JM, Arnott IDR. Outcome of rescue in acute severe ulcerative colitis: Data from the United Kingdom Inflammatory Bowel Disease audit. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 935-45.

- 5.- Hernández-Rocha C, Ibáñez P, Molina ME, Klassen J, Valenzuela A, Candía R, et al. Diagnóstico y manejo de colitis ulcerosa grave. Una mirada actualizada. *Rev Med Chile* 2017; 145: 96-105.
- 6.- Pizarro G, Castro L, Hernández E, Pérez T, Quera R. Manejo de la colitis ulcerosa grave: experiencia a partir de un hospital ministerial. *Gastroenterol latinoam* 2014; 25: 71-8.
- 7.- Ho GT, Soranzo N, Nimmo ER, Tenesa A, Goldstein DB, Satsangi J. ABCB1/MDR1 gene determines susceptibility and phenotype in ulcerative colitis discrimination of critical variants using a gene-wide haplotype tagging approach. *Hum Moll Genet* 2006; 15: 797-805.
- 8.- Michail S, Durbin M, Turner D, Griffiths AM, Mack DR, Hyams J, et al. Alterations in the gut microbiomes of children with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1799-808.
- 9.- Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905-10.
- 10.- Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, 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; 19: 1079-87.
- 11.- Seah D, De Cruz P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 482-513.
- 12.- Lynch RW, Churchhouse AM, Protheroe A, Arnott DR. Predicting outcome in acute severe ulcerative colitis: comparison of the Travis and Ho scores using IBD audit data. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1132-41.
- 13.- Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Cyclosporin *versus* infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1909-15.
- 14.- Walch A, Meshkat M, Vogelsang H, Novacek G, Dejaco C, Angelberger S, 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; 4: 398-404.
- 15.- Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, Nanda KS, Keegan D, Byrne K, et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 330-5.
- 16.- Ordas I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-base dosing paradigms. *Clinical Pharmacol Ther* 2012; 91: 635-46.
- 17.- Theede K, Holck S, Ibsen P, Ladelund S, Nordgaard-Lassen I, Nielsen A. Level of fecal calprotectin correlates with endoscopic and histologic inflammation and identifies patients with mucosal healing in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1929-36.
- 18.- Sipponen T, Kolho KL. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 74-80.
- 19.- Ho GT, Lee HM, Brydon G, Ting T, Hare N, Drummond H, et al. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 673-8.
- 20.- Calafat M, Cabré E, Mañosa M, Lobatón T, Marín L, Domènech E. High within-day variability of fecal calprotectin levels in patients with active Ulcerative Colitis: What is the best timing for stool sampling? *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1072-6.
- 21.- Vuitton L, Peyrin-Biroulet L, Colombel JL, Pariente B, Pineton de Chambrun G, Walsh AJ, et al. Defining endoscopic response and remission in ulcerative colitis clinical trials: an international consensus. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 801-13.
- 22.- Corte C, Fernandopulle N, Catuneanu AM, Burger D, Cesarini M, White L, et al. Association between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 376-81.
- 23.- Fernandes SR, Santos PM, Moura CM, Marques da Costa P, Carvalho JR, Valente AI, et al. The use of a segmental endoscopic score may improve the prediction of clinical outcomes in acute severe ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2016; 108: 697-702.
- 24.- Wichmann A, Kinnucan J, Rubin DT. Novel use of cyclosporine inclusion therapy as a bridge to vedolizumab in severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20 (Suppl 1): S22.
- 25.- Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, Arnott I, Clement C, Cohen D, et al. Infliximab versus cyclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomized trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 15-24.
- 26.- Molnár T, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szücs M, Nyári T, et al. Long-term outcome of cyclosporin rescue therapy in acute, steroid refractory severe ulcerative colitis. *United Eur Gastroenterol J* 2014; 2: 108-12.
- 27.- Schmidt KJ, Müller N, Dignass A, Baumgart DC, Lehnert H, Stange EF, et al. Long-term in steroid refractory ulcerative colitis treated with tacrolimus alone or in combination with purine analogues. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 31-7.
- 28.- Lawrance IC, Baird A, Lightower D, Radford-Smith G, Andrews JM, Connor S. Efficacy of rectal tacrolimus for induction therapy in patients with resistant ulcerative proctitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 Mar 7.
- 29.- Macaluso FS, Renna S, Orlando A, Cottone M. The biologics of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 17: 175-84.
- 30.- Rosen MJ, Minar P, Vinks AA. Review article: applying pharmacokinetics to optimize dosing of anti-TNF biologics in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1094-103.
- 31.- Yarur AJ, Jain A, Sussman DA, Barkin JS, Quintero MA, Princen F, et al. The association of tissue anti-TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: The ATLAS study. *Gut* 2016; 65: 249-55.
- 32.- Brandse S JF, van der Brink GR, Wildenberg ME, van der Kleij D, Rispens T, Jansen JM, et al. Loss of infliximab into feces is associated with lack of response to therapy in patients with severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 350-5.

**Cartas al Editor**

- 33.- Govani SM, Waljee AK, Stidham RW, Higgins P, Hardiman K, Accelerated dosing of infliximab prevents colectomy within day in only half of patients with severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2016; 1: S106.
- 34.- Choy MC, Seah D, Gorelik A, Macrae FA, Sparrow M, Connell W, et al. Comparison of accelerated infliximab induction vs standard induction treatment in acute severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2016; 1: S803.
- 35.- Herfarth HH, Rogler G, Higgins PD, Pushing the pedal to metal: should we accelerate infliximab therapy for patients with severe ulcerative colitis? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 336-8.
- 36.- Hindryckx P, Novak G, Vande Casteele N, Laukens D, Parker C, Shackelton LM, et al. Review article: dose optimisation of infliximab for acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 617-30.
- 37.- Rofaiel R, Kohli S, Mura M, Hosseini-Moghaddam SM. A 53-year-old man with dyspnea, respiratory failure, consistent with infliximab-induced acute interstitial pneumonitis after an accelerated induction dosing schedule. *BMJ Case Rep* 2017 May 12: 2017.
- 38.- Harkin G, Keogh Á, Slattery E. The Effect of Biosimilars (Inflectra®) in the management of acute severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2017 Apr 24.
- 39.- Ungar B, Mazor Y, Weissshof R, Yanai H, Ron Y, Goren I, 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: 1293-99.
- 40.- Leblanc S, Allez M, Sesksik P, Flourié B, Peeters H, Dupas JL, et al. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 771-7.
- 41.- Champman CG, Bochenek A, Stein AC, Rubin DT. Use of serum infliximab level prior to cyclosporine salvage therapy in severe ulcerative colitis. *ACG Case Rep J* 2014; 1: 148-50.

**Correspondencia a:**

Dr. Rodrigo Quera Pino  
 Estoril 450, Las Condes, Santiago, Chile.  
 Tel.: [+56 2] 26108048.  
 rquera@clc.cl