

# Triple terapia inmunosupresora en el tratamiento de la colitis ulcerosa grave

B. Castro, J. Crespo, C. García-Suárez, E. Fábrega, F. Casafont y F. Pons-Romero

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Los brotes graves de colitis ulcerosa (CU) refractarios a tratamiento esteroideo han sido considerados una indicación quirúrgica hasta la introducción de nuevos agentes inmunosupresores como la ciclosporina (CYA).

**OBJETIVOS:** 1) Confirmar la eficacia de la CYA intravenosa en la inducción de la remisión en los brotes graves de CU corticorrefractarios. 2) Analizar la eficacia de una triple terapia inmunosupresora con CYA, azatioprina y prednisona en el mantenimiento de los pacientes que alcanzaron la remisión con CYA intravenosa.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Catorce pacientes diagnosticados de brote grave de CU corticorrefractario fueron tratados con CYA intravenosa a dosis de 4 mg/kg/día. En todos ellos, tras conseguir la inducción de respuesta, se pasó a la administración de CYA vía oral asociando en este momento azatioprina a dosis de 2-2,5 mg/kg/d y corticoides en pauta descendente. La CYA neoral se redujo progresivamente hasta su retirada en el plazo de 3 meses, coincidiendo con la disminución simultánea de los esteroides orales.

**RESULTADOS:** Todos los pacientes respondieron a la administración de CYA intravenosa, con reducción significativa del índice de Truelove calculado antes y después del tratamiento. Tras conseguir la remisión del brote, todos los pacientes siguieron la triple terapia inmunosupresora durante 3 meses. En el seguimiento medio de 24 meses (rango 14-34) sólo 2 pacientes han precisado ingreso por un nuevo brote de su enfermedad y sólo en uno de ellos se indicó finalmente la realización de una colectomía. En ninguno de los 14 pacientes tratados con CYA se ha observado efectos secundarios graves atribuibles a su administración.

**CONCLUSIONES:** La CYA administrada por vía intravenosa es una alternativa eficaz y segura en el tratamiento de los brotes graves de CU corticorrefractarios. El inicio precoz de su administración vía oral, asociada a azatioprina, es útil en

el mantenimiento de la respuesta, disminuyendo las recaídas posteriores y la necesidad de colectomía en el seguimiento de estos pacientes.

## TRIPLE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE ULCERATIVE COLITIS

**INTRODUCTION:** Severe episodes of steroid-refractory ulcerative colitis (UC) were considered an indication for surgery until the introduction of new immunosuppressive agents such as cyclosporine.

**OBJECTIVES:** 1) To confirm the efficacy of intravenous cyclosporine in inducing remission in severe episodes of steroid-refractory UC; 2) To analyze the efficacy of triple immunosuppressive therapy with cyclosporine, azathioprine and prednisone in the maintenance of remission induced by intravenous cyclosporine.

**PATIENTS AND METHOD:** Fourteen patients diagnosed with a severe episode of steroid-refractory UC were treated with intravenous cyclosporine at a dose of 4 mg/kg/day. In all patients, after response was induced, this regimen was substituted by oral cyclosporine plus azathioprine at a dose of 2-2.5 mg/kg/day and decreasing doses of corticoids. Neoral cyclosporine was progressively reduced until discontinuation within 3 months, coinciding with a simultaneous decrease of oral steroids.

**RESULTS:** All patients showed response to intravenous cyclosporine with a significant reduction in the Truelove index calculated before and after treatment. After remission was induced, all patients followed triple immunosuppressive therapy for 3 months. In the follow-up for a mean of 24 months (range: 14-34) only two patients required admission for a new episode of UC and colectomy was finally indicated in only one. None of the 14 patients treated with cyclosporine showed severe adverse effects attributable to the drug.

**CONCLUSIONS:** Intravenous cyclosporine is a safe and effective alternative in the treatment of severe episodes of steroid-refractory UC. Early initiation of oral administration associated with azathioprine is useful in maintaining response, reducing subsequent relapses and the need for colectomy during the follow-up of these patients.

Correspondencia: Dra. B. Castro Senosiain.  
Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.  
Av. Valdecilla, s/n. 39008 Santander. Cantabria. España.

Recibido el 18-6-2003; aceptado para su publicación el 9-10-2003.

## INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad crónica que evoluciona por brotes, y la tasa de recidiva a los 10 años ronda el 90%. Alrededor de un 15% de los pacientes presentarán, en algún momento de su enfermedad, un brote grave que requerirá la hospitalización y el uso de corticoides por vía intravenosa a dosis elevadas<sup>1</sup>. Sin embargo, la tasa de fracasos del tratamiento corticoideo en los brotes graves asciende hasta el 40% de los casos en algunas series. Este fracaso terapéutico se sigue de la colectomía urgente durante el primer brote grave en un tercio de los casos, a los que se debe añadir un 30% adicional de pacientes que serán sometidos a colectomía durante su primer año de seguimiento<sup>2</sup>.

La introducción de nuevos agentes inmunosupresores como la ciclosporina (CYA) para el tratamiento de los brotes graves de CU ha disminuido la necesidad de colectomía urgente. La CYA es un agente inmunomodulador derivado del hongo *Tolypocladium inflatum gams*. Una vez que la CYA entra en el citoplasma celular, forma un complejo estable con una inmunofilina específica, la ciclofilina; este complejo se une de forma irreversible a la calcineurina e inhibe la desfosforilación del factor nuclear citoplásmico activador de los linfocitos T. De esta forma impide la transcripción y liberación por los linfocitos T de la interleucina-2 y en menor medida de otras citocinas, como las interleucinas 3, 4 y 5 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa)<sup>3</sup>.

Desde que en la década de 1980 se inició la utilización de la CYA por vía intravenosa en el tratamiento de los brotes graves de CU, se observó que su administración por vía intravenosa consigue la remisión del brote y evita la colectomía de urgencia en el 60-80% de los casos<sup>4</sup>. Sin embargo, una vez conseguida la respuesta clínica inicial, su eficacia en el mantenimiento de la respuesta es baja. De hecho, cerca de un 50% de los pacientes recidivan tras la suspensión del fármaco, y un 40% presentan nuevos brotes a pesar del tratamiento de mantenimiento con CYA oral. Asimismo, entre un 30-50% de los pacientes que responden inicialmente a la administración de CYA intravenosa precisarán la realización de una colectomía durante el primer año de seguimiento. La pauta de tratamiento en estos pacientes, con la finalidad de evitar posteriores recidivas de la enfermedad y reducir la necesidad de cirugía a medio y largo plazo, no está aún bien establecida.

Con estos antecedentes, los objetivos de nuestro trabajo han sido:

1. Confirmar la eficacia de la CYA intravenosa en la inducción de la respuesta en brotes graves de CU refractarios al tratamiento con esteroides.
2. Analizar la eficacia de una triple terapia inmunosupresora con CYA, azatioprina y prednisona en el tratamiento de mantenimiento de los pacientes en los que se consiguió respuesta tras el uso de CYA.

## PACIENTES Y MÉTODO

### Pacientes

Desde enero de 1999 hasta finales del 2002, 14 pacientes diagnosticados de brote grave de CU refractario al tratamiento con corticoides han sido

tratados con CYA en nuestro centro. Se trata de un estudio abierto, no aleatorizado, en el que se analizan los resultados obtenidos en estos pacientes con un período de seguimiento medio de 2 años. En todos los pacientes, el diagnóstico de CU está basado en criterios clínicos, endoscópicos e histológicos. La edad media de los pacientes fue de 37,7 años (rango 27-56), y la distribución por sexos fue de 6 varones y 8 mujeres. La indicación del uso de CYA intravenosa fue en todos ellos el diagnóstico de un brote de CU grave corticorrefractario. En 6 de estos pacientes la administración de CYA se inició tras observar una dilatación radiológica del colon, sin datos de toxicidad sistémica, en el contexto de un brote grave de su enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con CYA se descartó sobreinfección bacteriana en todos ellos mediante coprocultivos (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* y *Campylobacter*) y determinación de toxina de *Clostridium difficile* en heces. Igualmente se descartó infección activa por citomegalovirus (CMV) mediante estudio serológico e histología negativa.

### Definiciones empleadas

**Brote grave de CU.** La gravedad del brote se valoró sobre la base del cálculo del índice de actividad de Truelove modificado, considerando que un paciente presentaba un brote grave si la puntuación era superior a 22<sup>5</sup>.

**Corticorrefractariedad.** Se define como la falta de respuesta (no mejoría de los índices de actividad) tras 7-10 días (o el empeoramiento clínico a pesar del tratamiento en un plazo más corto de tiempo) de tratamiento intravenoso con dosis plenas (1mg/kg/día) de corticosteroides<sup>6</sup>.

**Megacolon.** Dilatación del colon transversal hasta un diámetro superior a 6 cm en una radiografía de abdomen en decúbito supino.

**Megacolon tóxico.** Cuando además de esta dilatación radiológica del colon existen signos de toxicidad sistémica según los criterios establecidos por Jalan et al<sup>7</sup>.

**Remisión del brote.** Disminución (remisión parcial) o desaparición (remisión completa) de los síntomas y signos de la enfermedad con mejoría de los parámetros clínicos y analíticos (índice de actividad de Truelove 11-22).

### Esquema de tratamiento

En todos los pacientes se inició el tratamiento con metilprednisolona intravenosa a dosis de 1 mg/kg/día, 5-aminosalicilato a dosis de 4 g/día y nutrición parenteral precoz. Los pacientes fueron valorados diariamente de forma conjunta por los Servicios de Digestivo y Cirugía General de nuestro centro. En los 14 pacientes que presentaron corticorresistencia incluidos en este estudio, se les administró CYA intravenosa a dosis de 4 mg/kg/d. Se determinaron valores periódicos de CYA en sangre, situándose el margen terapéutico deseado entre 250 y 350 ng/ml.

Inmediatamente después de conseguir la inducción de la respuesta, se procedió al paso de CYA intravenosa a CYA neoral, una vez reiniciada la tolerancia oral. En este momento, se procedió a introducir azatioprina a dosis de 2-2,5 mg/kg/día. De esta forma, en el momento del alta hospitalaria los pacientes seguían una triple terapia inmunosupresora con CYA neoral, azatioprina y corticoides en pauta descendente. Posteriormente, y de forma ambulatoria, se redujo progresivamente la dosis de CYA neoral hasta su retirada en el plazo aproximado de 2-3 meses, coincidiendo con la disminución simultánea de la dosis de esteroides orales (fig. 1).

## RESULTADOS

El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 53,7 meses (rango 0-132); en 3 pacientes, el brote que motivó el uso de la CYA constituyó el inicio de la enfermedad.

En todos los pacientes se consiguió inducir la respuesta del brote con la administración de CYA intravenosa. Se observó una reducción significativa en el índice de actividad de Truelove calculado antes y después del tratamiento intravenoso (23 frente a 11,8;  $p < 0,01$ ). La duración media de la administración de CYA intravenosa fue de

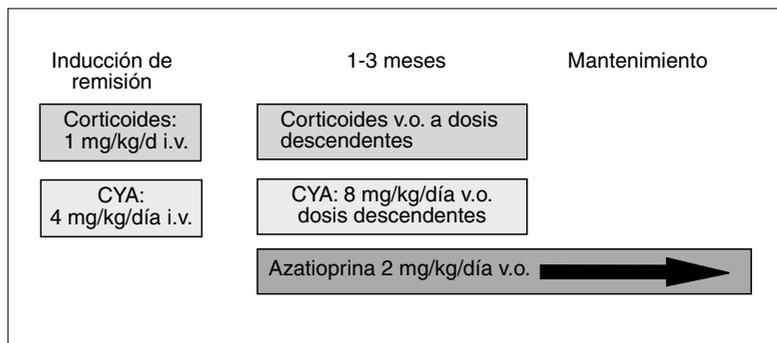


Fig. 1. Esquema de tratamiento.

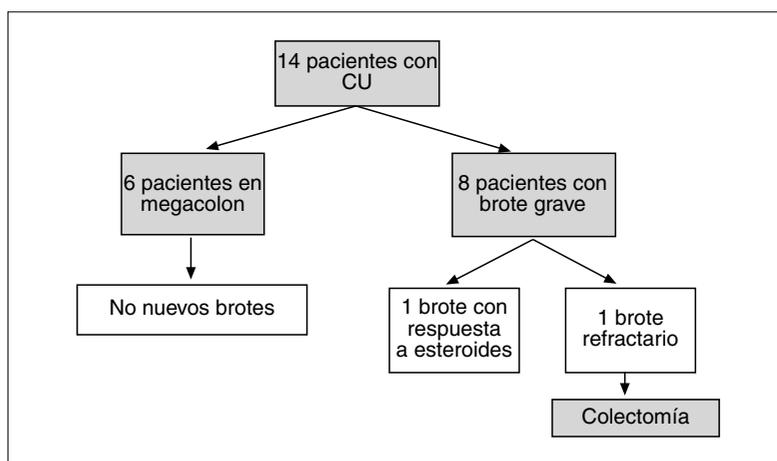


Fig. 2. Seguimiento de los pacientes.

8,6 días (rango 7-12 días). En los 6 pacientes con megacolon, la CYA intravenosa consiguió la remisión clínica y la normalización radiológica del calibre del colon tras una media de 3,2 días de tratamiento (rango 2-5) (tabla I). En todos los pacientes se mantuvo posteriormente el tratamiento con CYA neoral durante una media de 3,2 meses, asociándose con la toma de azatioprina y con reducción progresiva de la dosis de esteroides. El período de seguimiento medio en los pacientes fue de 24 meses (rango 15-34). En uno de estos pacientes no se realizó seguimiento completo debido a un cambio de residencia. En este período sólo dos pacientes (14%) precisaron ingreso

por nuevos brotes de su enfermedad. Uno de ellos respondió tras la administración de un nuevo ciclo de corticoides intravenosos, mientras que el otro paciente precisó la realización de una colectomía de forma electiva 6 meses después del brote que motivó el uso de CYA intravenosa (fig. 2).

Respecto a los efectos secundarios, sólo un paciente presentó cifras elevadas de presión arterial. Dicha elevación fue transitoria y coincidió con valores plasmáticos elevados de CYA, normalizándose tras la reducción de la dosis. No hemos observado ningún efecto secundario grave atribuible al uso de CYA.

TABLA I. Características de los pacientes y respuesta al tratamiento con CYA intravenosa

	Sexo	Edad	Tiempo de evolución	Extensión	Megacolon	Días de tratamiento con CYA i.v.-remisión	Truelove pre/post CYA i.v.
1	V	41	Inicio	CI + CT	Sí	8 días	23/14
2	V	32	18 meses	Pancolitis	Sí	7 días	22/12
3	M	32	Inicio	Pancolitis	Sí	9 días	24/10
4	M	27	68 meses	CI + CT	Sí	5 días	22/12
5	V	56	96 meses	CI	Sí	7 días	24/15
6	V	42	48 meses	RS	No	6 días	25/12
7	M	32	72 meses	Pancolitis	No	8 días	22/13
8	V	48	132 meses	CI	No	7 días	24/12
9	M	36	85 meses	Pancolitis	No	5 días	22/12
10	V	42	99 meses	RS	No	5 días	25/10
11	V	34	24 meses	CI + CT	No	8 días	22/12
12	M	40	69 meses	Pancolitis	No	5 días	23/10
13	V	28	Inicio	CI	No	8 días	25/11
14	M	37	42 meses	Pancolitis	No	7 días	22/10

CI: colon izquierdo; CT: colon transversos; RS: rectosigmo; i.v.: intravenosa.

## DISCUSIÓN

El pronóstico de la CU está determinado, en gran medida, por la gravedad de los brotes. De esta forma, si el brote es leve, se consigue la respuesta clínica en el 90% de los pacientes. Asimismo, un tratamiento adecuado es capaz de inducir la respuesta en cerca del 80% de los pacientes con un brote moderado. Sin embargo, en los brotes graves, el fracaso del tratamiento se observa hasta en el 40% de los casos, asociándose a una notable morbimortalidad. Truelove y Witts demostraron, en la década de 1950, la eficacia de los corticoides por vía intravenosa en el tratamiento de los brotes graves de CU. Desde entonces, los corticoides constituyen la terapia de primera elección en el manejo de los brotes graves de CU, mientras que la refractariedad a este tratamiento es una indicación de colectomía urgente en estos pacientes<sup>8</sup>. La progresiva introducción de fármacos inmunomoduladores, fundamentalmente la CYA, ha cambiado este axioma en los últimos años.

El tratamiento con CYA intravenosa ha constituido en los últimos años el avance más importante en el manejo del brote grave de CU refractario a esteroides. Varios ensayos han demostrado la eficacia de este fármaco en pacientes sin respuesta al tratamiento con prednisona, evitando la colectomía durante el brote grave en más del 50% de los casos<sup>9</sup>. El único estudio controlado con placebo demostró que la administración de CYA intravenosa a dosis de 4 mg/kg/día era capaz de inducir la remisión en el 82% de los casos, frente a ninguno en el grupo placebo<sup>10</sup>. En nuestro estudio se evitó la colectomía urgente en el 100% de los pacientes tratados con CYA, y la actividad de la enfermedad disminuyó en todos los casos. Asimismo se consiguió de forma rápida la resolución del megacolon en los 6 pacientes en los que se administró por esta indicación. El tiempo medio de respuesta al tratamiento en nuestra serie fue similar al de otros estudios, alrededor de 7 días. El notable éxito para inducir la respuesta en estos pacientes probablemente esté asociado a varios factores, entre los que destacan:

1. La amplia experiencia de nuestro grupo en el manejo de la CYA, lo que nos ha permitido situarnos, en todos los casos, en los límites superiores del margen terapéutico sin efectos secundarios destacables.

2. La utilización de CYA neoral (microemulsión). En la mayoría de los estudios publicados con anterioridad, se utilizó CYA en forma de solución o gelatina cuya biodisponibilidad es baja y con grandes variaciones interpersonales.

Todos estos factores dificultan la obtención de valores terapéuticos adecuados a pesar de una excelente docilidad terapéutica. En nuestros pacientes se utilizó CYA neoral, entre cuyas ventajas destacan la mayor biodisponibilidad, la mejor absorción intestinal y la menor dependencia del concurso de la bilis para su absorción.

Uno de los objetivos clave en el tratamiento de la CU, una vez inducida la remisión del brote, es el mantenimiento de la respuesta. En este sentido, los resultados pu-

blicados han demostrado que la CYA no mantiene la remisión, y durante el primer año de seguimiento, hasta el 60% de los pacientes que inicialmente respondieron a su administración precisaron colectomía<sup>11</sup>. Por este motivo se han ensayado diferentes tratamientos para mantener la respuesta inducida con la CYA. Ésta es una de las indicaciones aceptadas de administración de azatioprina en estos pacientes. El principal punto de controversia actual reside en si su administración debe ser en monoterapia o bien asociada temporalmente (3-6 meses) con CYA por vía oral.

Dada la lentitud de acción de la azatioprina, parece recomendable mantener, al menos temporalmente, el tratamiento con CYA oral y prednisona. En este sentido, Sandbord recomienda, una vez conseguida la remisión del brote agudo, la siguiente pauta de tratamiento: pasar de la forma intravenosa a la oral de CYA y asociar en este momento otro fármaco inmunosupresor como la azatioprina, coincidiendo con el descenso progresivo de la dosis de esteroides<sup>12</sup>. La pauta seguida por nuestro grupo emplea esta triple terapia inmunosupresora y destaca por la precocidad del paso a la vía oral en la toma de CYA. Una vez inducida la respuesta con CYA intravenosa, y coincidiendo con el inicio de la tolerancia oral, en todos los pacientes se procedió a la utilización precoz de la CYA neoral, asociando en ese momento azatioprina a dosis de 2-2,5 mg/kg/día. De esta forma, se puede proceder al alta de forma más rápida, siguiendo el paciente en su domicilio una triple terapia inmunosupresora con CYA neoral, azatioprina y prednisona. Con la utilización de esta pauta, sólo 2 pacientes (ninguno de los que desarrollaron megacolon) presentaron un nuevo brote de su enfermedad tras la suspensión de la CYA, resultados claramente superiores a los publicados hasta la actualidad. Respecto a la eficacia de la CYA en evitar la colectomía a largo plazo, según algunas series esto sólo se consigue en un tercio de los pacientes tratados. En nuestro centro sólo un paciente precisó colectomía, y ésta fue programada, con el menor riesgo que eso conlleva y tras mejorar el estado nutricional de la paciente previo a la cirugía.

El desarrollo de infecciones oportunistas es un efecto secundario bien conocido de los fármacos inmunosupresores. De hecho, en pacientes con una terapia inmunosupresora similar a la que nosotros hemos utilizado, se ha descrito un riesgo elevado de neumonía por *Pneumocystis carinii*<sup>13</sup>, lo que ha motivado que algunos autores aconsejen la quimioprofilaxis primaria con trimetoprim-sulfametoxazol. Sin embargo, los casos publicados son excepcionales y, además, el trimetoprim-sulfametoxazol puede agravar la mielotoxicidad inducida por la azatioprina. Por lo tanto, en nuestra opinión, los datos actuales no justifican suficientemente esta política preventiva. En nuestros pacientes no administramos quimioprofilaxis frente a *P. carinii*, sin que observáramos ninguna complicación infecciosa. Por último, y a pesar de que teóricamente el número de efectos secundarios no infecciosos de estos fármacos es muy elevado, su manejo adecuado disminuye de forma muy notable su incidencia<sup>14</sup>. En nuestra serie,

sólo un episodio de hipertensión arterial transitoria fue achacable al tratamiento con CYA.

Algunos grupos se han cuestionado desde el principio la necesidad de mantener la CYA oral asociada a la azatioprina una vez obtenida la remisión del brote con CYA intravenosa. Fernández-Bañares et al sugerían, en un estudio piloto publicado en 1996, que el tratamiento con azatioprina en monoterapia era eficaz en el mantenimiento de la respuesta inducida por la CYA<sup>15</sup>. Recientemente, este mismo grupo español ha publicado una ampliación de su serie que incluye a 27 pacientes con CU grave tratados con azatioprina sin CYA oral en el mantenimiento de la remisión inducida con CYA intravenosa. Durante el seguimiento, la probabilidad de recaídas es de un 80% a los 4 años, y ya que muchos de estos brotes se controlan médicamente, la tasa de colectomía no llegó al 50% a los 4 años<sup>16</sup>. La tasa de recidiva observada por nuestro grupo (14%) es menor, y sólo un paciente precisó colectomía. Sin duda estos resultados han de confirmarse con un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado. En esta situación es obvia la necesidad de datos controlados que permitan resolver la discusión entre ambas opciones (triple terapia inmunosupresora o retirar la CYA), por lo que es necesario un ensayo clínico comparativo para responder a esta pregunta de gran relevancia terapéutica.

Hasta el momento que podamos disponer de este estudio, los resultados obtenidos en la presente serie sugieren que la CYA es una alternativa eficaz y segura en el tratamiento de pacientes con CU grave refractarios al tratamiento esteroideo. Su uso consigue una rápida mejoría clínica y reduce claramente la necesidad de colectomía urgente en estos pacientes, por lo que creemos que ha de considerarse siempre su utilización antes de indicar la cirugía de urgencia. Por otro lado, el inicio precoz de la administración de CYA neoral asociada a azatioprina disminuye las recaídas posteriores en estos pacientes y la necesidad de colectomía en la historia natural de esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Katz J. The course of inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1994;78:1275-80.
2. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population based study. *Gastroenterol* 2001;121:255-60.
3. Brynskov J. Cyclosporine for IBD: mechanism and possible actions. *Scan J Gastroenterol* 1993;28:849-57.
4. Lichtiger S, Present DH. Preliminary report cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis. *Lancet* 1990;336:16-9.
5. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-8.
6. Travis SPL, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905-10.
7. Jalan KN, Sircus W, Card WJ, Falconer CW, Bruce CB, Crean GP, et al. An experience with ulcerative colitis: toxic dilatation in 55 cases. *Gastroenterology* 1969;57:68-82.
8. Sandborn WJ. Severe ulcerative colitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 1999;2:113-8.
9. Sandborn WJ. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease* 1995;3:48-63.
10. Lichtiger S, Present DH, Korkbluth A, Gelernt I, Baver J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-5.
11. Stack WA, Long RG, Hawkey CJ. Short and long-term outcome of patients treated with cyclosporine for severe acute ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:973-8.
12. Sandborn J, Tremaine WJ. Cyclosporine treatment of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1992;67:981-90.
13. Kornbluth A, Present DH, Lichtiger S, Hanauer S. Cyclosporine for severe ulcerative colitis: a user's guide. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1424-8.
14. Palestine AG, Nussenblatt RB, Chan CC. Side effects of systemic cyclosporine in patients not undergoing transplantation. *Am J Med* 1984;77:652-6.
15. Fernández-Bañares F, Bertrán X, Esteve-Comas M, Cabré E, Menacho M, Humbert P, et al. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2498-9.
16. Domenech E, García-Panella E, Bernal I, Rosinach M, Cabré E, Fluvíá J, 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;16:2061-5.
17. Loftus CG, Loftus EV, Sandborn WJ. Cyclosporin for refractory ulcerative colitis (Therapy update). *Gut* 2003;52:172-3.