

## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

# Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE



Beatriz Sicilia<sup>a,1</sup>, Santiago García-López<sup>b,1,\*</sup>, Yago González-Lama<sup>c</sup>, Yamile Zabana<sup>d</sup>, Joaquín Hinojosa<sup>e</sup>, Fernando Gomollón<sup>f</sup>, en representación del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa o Spanish Group for Working on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU)

<sup>a</sup>Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España

<sup>b</sup>Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Aragón, Zaragoza, España

<sup>c</sup>Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

<sup>d</sup>Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Aparato Digestivo Hospital Universitario Mútua Terrassa Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd)

<sup>e</sup>Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Manises, Valencia, España

<sup>f</sup>Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Aparato Digestivo, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Aragón, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Zaragoza, España

### PALABRAS CLAVE

Colitis ulcerosa;  
Tratamiento;  
Salicilatos;  
Corticoides;  
Inmunosupresores;  
Biológicos;  
GRADE

### Resumen

**Introducción** Desde la publicación de la primera edición de la Guía en 2013, se ha generado mucha información en torno al tratamiento de la colitis ulcerosa, y se han introducido nuevos fármacos y protocolos de actuación. La práctica clínica ha variado substancialmente, lo que justifica nuevas aproximaciones y una revisión exhaustiva, así como la actualización de la evidencia.

**Material y métodos** Se utiliza nuevamente metodología GRADE, apoyados en una herramienta electrónica (<https://gradepr.org>). Los escenarios clínicos son los mismos que en la versión previa (inducción y mantenimiento en brote grave y en brote leve-moderado), así como las variables y su evaluación. En la guía actualizada, en relación a la versión previa, se eliminan tres preguntas, se añaden 14 y se mantienen 30, con un total de 44 preguntas clínicas. Tras una exhaustiva revisión de la evidencia, se actualizan las recomendaciones.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [sgarcia.lopez@gmail.com](mailto:sgarcia.lopez@gmail.com) (Santiago García-López).

<sup>1</sup>Ambos autores han contribuido de forma similar.

**Resultados** De las 44 preguntas analizadas, en dos de ellas no se ha podido establecer ninguna recomendación por muy baja calidad de la evidencia, mientras que en las 42 restantes, basados en diferentes grados de calidad de evidencia, se ha formulado una recomendación de acuerdo con el sistema GRADE. En 25 de estas preguntas la recomendación final es fuerte a favor; en seis, fuerte en contra; mientras que en siete es débil a favor, y en cuatro débil en contra. Siguiendo los escenarios y las recomendaciones, se proponen seis algoritmos como guía sencilla en la toma de decisiones prácticas.

**Conclusiones** Esta actualización de la guía previa publicada en 2013 intenta dar respuesta basada en la metodología GRADE a las diferentes preguntas que nos hacemos diariamente a la hora de decidir el tratamiento más adecuado de nuestros pacientes con colitis ulcerosa en los diferentes escenarios clínicos.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## GETECCU 2020 guidelines for the treatment of ulcerative colitis. Developed using the GRADE approach

### Abstract

**Introduction** Since the first edition of the Guidelines was published in 2013, much information has been generated around the treatment of ulcerative colitis, and new drugs and action protocols have been introduced. Clinical practice has changed substantially, warranting new approaches and a comprehensive review and update of the evidence.

**Material and methods** Once again, we used the GRADE approach, supported by an electronic tool (<https://grade.pro.org>). The clinical scenarios are the same as in the previous version (induction and maintenance in severe and mild-moderate flare-ups), as are the variables and their evaluation. However, in the updated guidelines, three questions have been deleted, 14 added and 30 maintained, making a total of 44 clinical questions. After an exhaustive review of the evidence, the recommendations are now updated.

**Results** Of the 44 questions analysed, no recommendation could be established in two due to the very low quality of the evidence, while in the other 42, based on different degrees of quality of evidence, recommendations were made according to the GRADE system. In 25 of these questions the final recommendation is strongly in favour, in six strongly against, in seven weakly in favour and in four weakly against. According to the scenarios and recommendations, six algorithms are proposed as a simple guide for practical decision-making.

**Conclusions** The aim of this update of the 2013 guidelines is to provide answers, based on the GRADE approach, to the different questions we ask ourselves daily when deciding the most appropriate treatment for our patients with ulcerative colitis in the different clinical scenarios.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### KEYWORDS

Ulcerative colitis;  
Treatment;  
Salicylates;  
Corticosteroids;  
Immunosuppressors;  
Biological;  
GRADE

## Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica intestinal, de etiología multifactorial, solo parcialmente conocida, que afecta principalmente al colon. No existe un criterio único patognomónico para su definición, por lo que su diagnóstico se basa en una serie de criterios clínicos, endoscópicos e histológicos, así como en la exclusión de enfermedades infecciosas con manifestaciones similares<sup>1</sup>. Tanto su extensión como su gravedad son variables en cada paciente a lo largo del tiempo. La definición de un escenario clínico concreto exige, por tanto, tener en cuenta tanto la gravedad como la extensión de la enfermedad de acuerdo con las definiciones indicadas por la Organización Mundial de Gastroenterología (OMGE) en la clasi-

ficación de Montreal<sup>2</sup>. La enfermedad puede permanecer, además, en situación de remisión clínica, con o sin tratamiento<sup>3</sup>, lo que obliga a distinguir estrategias de manejo diferentes en situación de actividad o de remisión. Aunque fue descrita en la segunda mitad del siglo XIX, su frecuencia en las diversas poblaciones ha cambiado llamativamente, sobre todo durante la segunda mitad del siglo XX, en paralelo a otras enfermedades inmunomediadas y con una clara tendencia mantenida al aumento con el desarrollo económico y social. Dado que a menudo comienza en la juventud o incluso en la infancia y su mortalidad es escasa, su prevalencia es considerablemente superior (al menos 20 a 30 veces la incidencia)<sup>4</sup>. En España, los datos epidemiológicos señalaban hasta los años ochenta del siglo pasado que se trataba de una enfermedad infrecuente. Sin embar-

go, en los últimos 30 años se han llegado a alcanzar cifras de incidencia muy similares a las descritas previamente en los países del norte de Europa; de hecho, en los estudios más recientes, los datos son completamente equiparables.<sup>5,6</sup>

El tratamiento de esta enfermedad se ha llevado a cabo con fármacos, cirugía o ambos. El primer tratamiento farmacológico eficaz que se introdujo fue la salazopirina, inicialmente de forma empírica, aunque sucesivos ensayos clínicos realizados ya en la década de los sesenta confirmaron su utilidad tanto en el tratamiento agudo como en el de mantenimiento<sup>7,8</sup>. Tras ser probados en varias enfermedades inflamatorias crónicas, la primera la artritis reumatoide, los primeros corticoides se utilizaron de forma también empírica en los años cuarenta observándose pronto que podían ayudar a controlar la enfermedad, pero con el coste de efectos adversos significativos. En Oxford, Lloyd Witts y Sidney Truelove llevaron a cabo un ensayo clínico cuyos resultados finales se publicaron en 1955, en el que utilizando como criterio mayor la mortalidad, se demostró que la hidrocortisona era más eficaz que el placebo en el tratamiento de la enfermedad grave<sup>9</sup>. Este ensayo marcó un hito en la investigación científica en los trastornos digestivos, puesto que fue el primero controlado con placebo, y también fue decisivo en la literatura sobre la enfermedad inflamatoria intestinal: por ejemplo, exigió diseñar un índice de actividad (que se utiliza todavía hoy día). Con la excepción de sucesivos ensayos clínicos llevados a cabo por el mismo grupo de Oxford, y algunos otros grupos ingleses, hasta 1980 predominaron los estudios observacionales de calidad muy variable. La creciente influencia de las agencias reguladoras, primero la FDA (*Food and Drug Administration*, EEUU), luego las diversas agencias nacionales, y finalmente la EMA (*European Medicines Agency*); junto con el movimiento de la EBM (*Evidence Based Medicine*) llevaron al desarrollo de numerosos ensayos clínicos controlados, análisis epidemiológicos, evaluaciones de métodos diagnósticos e incluso complejos estudios genéticos<sup>10</sup> con un peso cada vez mayor de la metodología científica. En estos momentos, se dispone de alternativas nutricionales, farmacológicas, quirúrgicas y de vigilancia y seguimiento<sup>11,12</sup>. Su aplicación en la amplia variedad posible de escenarios clínicos con circunstancias personales y sociales tan diversas, no siempre es fácil y es la justificación fundamental para la elaboración de una guía de práctica clínica<sup>13</sup>.

## Necesidad de actualizar la guía

En la versión inicial de esta guía detallamos los motivos para su elaboración, tales como la necesidad de coordinación entre profesionales, la conveniencia de disminuir la gran variabilidad de la práctica clínica<sup>14</sup>, la búsqueda de la eficiencia<sup>15</sup> y, fundamentalmente, proporcionar una herramienta de utilidad a los profesionales y los pacientes para enfrentarse a las diversas situaciones que provoca la enfermedad. Aunque se dispone de otras guías, cada vez elaboradas con una metodología más rigurosa, como la guía británica (*British Society of Gastroenterology*)<sup>16</sup>, la norteamericana<sup>17</sup>, del *American College of Gastroenterology*<sup>18</sup>, de

la Organización Mundial de Gastroenterología<sup>19</sup>, la del grupo de consenso Asia Pacífico<sup>20</sup> y la europea<sup>21,22</sup> (*European Crohn and Colitis Organization* [ECCO]), el Grupo Español de Trabajo sobre Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) decidió en su momento promover la elaboración de guías nacionales, elaboradas con la metodología más avanzada; de hecho, la primera versión de esta guía fue la primera publicada en el mundo sobre enfermedad inflamatoria intestinal elaborada con metodología GRADE<sup>23</sup>. Toda guía debe tener prevista su actualización, cada vez más necesaria dada la velocidad con la que se genera evidencia científica en estos momentos. Desde la publicación de la primera versión de esta guía, se han comunicado y publicado numerosos trabajos científicos sobre el tratamiento de la colitis ulcerosa, tanto sobre los métodos de tratamiento ya incluidos en la versión anterior, como sobre nuevos fármacos que han sido aprobados por las agencias reguladoras, hasta el momento mismo de la redacción de este manuscrito (noviembre 2019). Los cambios han sido de suficiente magnitud para justificar una actualización completa de la guía.

## Definiciones

**Población diana:** paciente de cualquier sexo y edad mayor de 16 años con diagnóstico de CU de acuerdo con los criterios internacionalmente aceptados de Lennard-Jones (tabla 1). Estos criterios son validados tanto por la OMGE<sup>19</sup> como por la ECCO<sup>21,22</sup>. Para la población pediátrica existen guías internacionales muy recientemente actualizadas, a las que nos remitimos<sup>24,25</sup>.

### *Colitis ulcerosa:*

- Criterios de gravedad: los definidos en la clasificación de Montreal<sup>2</sup>, criterios cuya validez fue refrendada en 2006 por un grupo de expertos<sup>26</sup> (tabla 2):
- Colitis ulcerosa
  - Remisión
  - Leve
  - Moderada
  - Grave
- Se evitarán términos confusos como colitis fulminante o «muy grave».
- Las diferencias entre brote moderado-grave en los estudios publicados en la literatura médica, sobre todo con los fármacos biológicos, no siempre están bien establecidas (caja 1).
- Se utilizará la escala de gravedad utilizada en la clasificación de Montreal<sup>2</sup>, que en realidad está extrapolada del índice utilizado desde hace más tiempo, el índice de Truelove-Witts<sup>9</sup> (tabla 3). En algunas publicaciones, particularmente españolas, se ha modificado de forma semicuantitativa (tabla 4). En realidad, este índice no ha sido validado formalmente en ningún estudio, y su utilización puede resultar controvertida<sup>27</sup> (caja 2). De hecho, no se dispone de ningún índice clínico de actividad de referencia, por lo que es preciso conocer varios para interpretar los resultados de los estudios<sup>27,28</sup>. Facilitamos los más importantes:

**Tabla 1** Criterios diagnósticos de Lennard-Jones

Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rectorragia</li> <li>• Diarrea crónica (aunque en un 10% de los casos puede haber estreñimiento)</li> <li>• Dolor abdominal</li> <li>• Manifestaciones extraintestinales</li> </ul>
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos.</li> <li>• Cambios del calibre: estrechamiento de la luz (aumento del espacio recto-sacro), acortamiento del colon, pérdida de haustración.</li> </ul>
Criterios endoscópicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable</li> <li>• Exudado o ulceraciones</li> <li>• Hemorragia al roce o espontánea</li> <li>• Pseudopólipos y pólipos</li> <li>• Lesiones característicamente continuas y con afectación prácticamente constante de recto.</li> </ul>
Criterios anatomopatológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de la criptas, microabscesos, depleción de células caliciformes.</li> <li>• Menores: infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfoide.</li> </ul>

Referencia: Lennard-Jones JE. Classification of Inflammatory Bowel Disease. Scand J Gastroenterol. 1989, 24 (suppl 170), 2-6.

**Tabla 2** Clasificación de Montreal para la colitis ulcerosa

<b>EXTENSIÓN (E)</b>	
E1) Proctitis ulcerosa: afección limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión recto-sigmoidea).	
E2) Colitis izquierda: afección limitada al colon izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico).	
E3) Colitis extensa (pancolitis): afección que se extiende más allá del ángulo esplénico.	
<b>GRAVEDAD (S)</b>	
S0) Colitis en remisión (colitis silente): no hay síntomas de la enfermedad.	
S1) Colitis leve: cuatro o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la VSG.	
S2) Colitis moderada: criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afección sistémica leves (ver Índice de Truelove-Witts, Tablas 3, 4).	
S3) Colitis grave: seis o más deposiciones diarias con sangre, fiebre (> 37,5) o taquicardia (> 90 l.p.m.) o anemia (Hb < 10,5 g/dl) o aumento de la VSG (> 30 mm/h), a menudo con signos de afección («toxicidad») sistémica grave.	

Abreviaturas: Hb: hemoglobina; l.p.m. latidos por minuto.

Referencia: Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Towards an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol. 2005;19 (Suppl A): 5-36.

- Índice de Mayo (DAI)<sup>29</sup> (tabla 5).
- Índice de SEO<sup>30</sup> (tabla 6).
- Índice de Lichtiger<sup>31</sup> (tabla 7).
- Índice de Walmsley, conocido como *Simple Activity Index*<sup>32</sup> (tabla 8).

**Tabla 3** Índice de Truelove-Witts original

Variable	Leve	Grave
Número de deposiciones	< 4	> 6
Sangre en las deposiciones	±	++/+++
Hemoglobina (g/L)	Anemia no grave	< 75%
Temperatura (°C)	No fiebre	> 37,8*
Taquicardia	Ausente	> 90 l.p.m.
VSG (mm. 1ª hora)	< 30	> 30

\*En el momento de la exploración o en 2 de los últimos 4 días. Valoración del índice:

Brote leve: cuando todas las variables se encuentran en la categoría de «leve».

Brote grave: cuando todas se encuentran en «grave».

Cuando hay variables en ambas categorías, se trata de un brote moderado.

Abreviaturas: l.p.m. = latidos por minuto

Referencia: Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. BMJ. 1995; 2: 1041-8.

- *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)*<sup>33</sup> (tabla 9). En realidad, éste es el único índice con una validación metodológica correcta, pero solo se ha utilizado en población pediátrica.

- **Criterios de extensión:** los definidos en la clasificación de Montreal<sup>2</sup>. Debemos admitir el límite fundamental de esta clasificación, la extensión puede cambiar con el tiempo y, de hecho, una parte variable de las proctitis pasarán a colitis más extensas<sup>26</sup>; además en situación de brote grave la extensión de la enfermedad pasa a un segundo plano. Sin embargo, para el análisis del efecto terapéutico esto es de importancia menor, porque se analiza la colitis en la extensión que tiene *en el momento* del estudio:
  - *CU extensa:* afecta desde el recto hasta más allá del ángulo esplénico.

**Tabla 4** Índice de Truelove Witts modificado

Variable	3 puntos	2 puntos	1 punto
Número de deposiciones	> 6	4-6	< 4
Sangre en las deposiciones	++/+++	+	-
Hemoglobina (g/l)			
Hombre	< 10	10-14	> 14
Mujer	< 10	10-12	> 12
Albúmina (g/l)	< 30	30-32	> 32
Fiebre (°C)	> 38	37-38	< 37
Taquicardia (l.p.m.)	> 100	80-100	< 80
VSG	> 30	15-30	< 15
Leucocitos (x 1000)	> 13	10-13	< 10
Potasio (mEq/L)	< 3	3-3,8	> 3,8

Valoración del índice:

Inactivo: < 11

Brote leve: 11-15

Brote moderado: 16-21

Brote grave: 22-27

Abreviatura: l.p.m. latidos por minuto

Referencia: Fernández-Blanco Hernaiz JI, Gomolón F. Índices de Actividad de la Colitis Ulcerosa. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A. Enfermedad Inflamatoria intestinal, 2ª Edición. Madrid. Ergon. 2002; pp. 111-124.

- *CU izquierda*: hasta el ángulo esplénico.
- *Proctitis ulcerosa*: afección limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosigmoidea). La presencia de inflamación superficial periapendicular «*patch* apendicular» o «colitis en extremos» no implica aumento de extensión ni en clasificación ni en indicación de tratamientos.
- Además de las definiciones fundamentales es preciso conocer otros términos de uso habitual en la literatura médica sobre CU. Al ser de definición arbitraria, probablemente lo más adecuado es seguir un consenso, y el más aceptado internacionalmente es el de la ECCO<sup>21</sup>.
  - Remisión: resolución completa de los síntomas, acompañada de cicatrización mucosa. No todos los ensayos utilizan exactamente la misma definición de remisión y, cuando esto sea relevante, lo señalaremos en el texto específicamente (caja 1).
  - Respuesta: mejoría significativa de la situación clínica y/o endoscópica (grave a moderada, grave a leve, moderada a leve) sin alcanzar la remisión.
  - Recidiva: nuevo brote en un paciente con CU establecida tras haberse producido anteriormente una remisión, bien espontáneamente o tras el tratamiento médico.
  - Corticodependencia:
    - Imposibilidad de disminuir la dosis de corticoides por debajo de 10 mg/día de prednisona (o equivalente) tras tres meses de inicio del tratamiento corticoideo.
    - Recidiva dentro de los primeros tres meses de haber suspendido los corticoides.
  - Corticorresistencia: situación de actividad clínica a pesar de tratamiento durante cuatro semanas con dosis plenas (0,75 mg/kg/día de prednisolona o 1 mg/kg/día de prednisona, o equivalente). Esta definición es muy

controvertida, y con toda probabilidad será modificada en el futuro. De hecho, en el contexto de un brote grave, la gran mayoría de los clínicos definirían la corticorresistencia como la falta de respuesta clínica tras la administración de corticoides a dosis plena por vía intravenosa durante siete días. Es más, hay una tendencia creciente a situar la definición en cinco o incluso tres días. A los efectos de esta guía de práctica clínica (GPC) utilizaremos el concepto de un mes para los brotes leves o moderados, y de siete días para los graves.

- Reservoiritis: inflamación del reservorio ileal creado para mantener la continuidad intestino-ano tras una colectomía total (en la literatura médica anglosajona, pouchitis). En muchos pacientes se comporta como una enfermedad crónica.
- «Cuffitis»: inflamación del manguito de mucosa rectal que se conserva en la zona anal en algunas anastomosis ileoanales.

### Índice farmacológico

- Fármacos sistémicos:
  - Salicilatos: sulfasalazina, mesalazina
- Corticoides orales:
  - Sistémicos: hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, deflazacort, betametasona y dexametasona.
  - Acción tópica: beclometasona dipropionato (BDP), budesonida y budesonida multimátrix (MMX).
- Fármacos inmunomoduladores (inmunosupresores):
  - Tiopurínicos: azatioprina, mercaptopurina y tioguanina.
  - Metotrexato.
  - Calcineurínicos: ciclosporina y tacrolimus.
  - Inhibidores de Jak-quinasa: tofacitinib
- Fármacos biológicos y biosimilares:
  - Anti-TNF: infliximab, adalimumab y golimumab.
  - Anti-integrinas: vedolizumab
  - Anti-IL 12-IL 23: ustekinumab
- Fármacos de administración rectal:
  - Mesalazina
  - Tacrolimus rectal
  - Corticoides:
    - Acción sistémica: hidrocortisona, prednisolona, triamcinolona, metilprednisolona y betametasona.
    - Acción tópica: budesonida, beclometasona y prednisolona-metasulfobenzato.

Además, consideraremos otros métodos descritos de tratamiento, como la aféresis leucocitaria, trasplante fecal y probióticos.

### Objetivos

Los objetivos se definieron por el comité de elaboración en la primera guía (véanse anexos) siguiendo la metodología GRADE de trabajo<sup>34</sup>, y se mantienen en esta versión. En resumen, tras escoger los tres escenarios clínicos a los que se

**Tabla 5** Índice de Mayo (DAI)

Parámetro	Puntos	Subtotal		
<b>1. FRECUENCIA DE DEPOSICIONES</b>		=.....		
normal para el paciente	0			
1-2 más que lo habitual	1			
3-4 más que lo habitual	2			
> 5 más de lo habitual	3			
<b>2. HEMORRAGIA RECTAL</b>		=.....		
Ninguna	0			
Algunas trazas de sangre	1			
Sangre evidente en la mayoría de las deposiciones	2			
Sólo sangre	3			
<b>3. HALLAZGOS SIGMOIDOSCÓPICOS</b>		=.....		
Normal o enfermedad inactiva	0			
Eritema, leve friabilidad	1			
Eritema marcado, friabilidad evidente	2			
Hemorragia espontánea	3			
<b>4. EVALUACIÓN GLOBAL DEL MÉDICO</b>		=.....		
Normal	0			
Enfermedad leve	1			
Enfermedad moderada	2			
Enfermedad grave	3			
<b>Valoración Global Índice De Mayo</b>	<b>Síntomas</b>	<b>Endoscopia</b>	<b>Médico</b>	<b>Suma total</b>
Leve	1-3	1	1	3 a 5
Moderado	3-6	1-2	2	6 a 10
Grave	> 6	> 2	3	> 10

**Referencias:**

Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis, a randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317:1625-9.

D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007;132:763-86.

pueden dirigir las recomendaciones (inducción de la remisión en la colitis grave, inducción de la remisión en la colitis leve a moderada, y mantenimiento de la remisión), en cada uno de los escenarios se explicitaron las posibles variables de resultado y fueron puntuadas en una escala numérica de uno a nueve (1-3: no se incluyen; 4-6: importantes pero no críticas; 7-9: críticas para la toma de decisiones) por los nueve miembros del comité de elaboración. Tras clasificarse en orden de importancia, se incluyeron como variables de resultado aquellas con una puntuación media superior a cuatro. En todas las variables críticas el grado de acuerdo interno del comité fue excelente, con unanimidad en la puntuación o bien con una variabilidad máxima de un punto. Tras este proceso previo, se definieron como objetivos de la GPC los siguientes:

- Establecer recomendaciones basadas en las pruebas disponibles, para el tratamiento de inducción en el brote grave de CU, priorizando las siguientes variables de evaluación:
  - Evitar la mortalidad 9
  - Obtención de la remisión clínica 8
  - Evitar la cirugía (colectomía) 8
  - Respuesta clínica 6
  - Seguridad 6

- Establecer recomendaciones para el tratamiento de inducción en el brote leve-moderado de CU, priorizando las siguientes variables de evaluación:

- Obtención de la remisión clínica 9
- Seguridad 8

- Establecer recomendaciones para el tratamiento de mantenimiento de la CU en remisión, priorizando las siguientes variables de evaluación:

- Evitar la recidiva 9
- Seguridad de la intervención a realizar 8

**Metodología**

Para la elaboración de la GPC se ha seguido la metodología AGREE, descrita en detalle en la página web: [www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org), detallada en la versión previa de la guía<sup>23</sup>, utilizando en esta actualización la página web <https://gradepro.org> para la elaboración de las tablas GRADE para cada pregunta. El límite para la inclusión de trabajos en esta actualización es el 30 noviembre de 2019. Los autores han extendido la revisión previa con idéntica metodología, incluyendo la literatura médica disponible en los algo más de ocho años entre ambas revisiones bibliográ-

**Tabla 6** Índice de Seo

Variable	Valoración
Nº deposiciones	x 13 =
≤ 4 = 1	
5-7 = 2	
≥ 8 = 3	
Sangre Heces	x 60 =
no o poca = 0	
presente = 1	
VSG (mm/h)	x 0.5 =
TOTAL A (sumatorio previos)	=
Hemoglobina (g/dL)	x 4 =
Albúmina (g/dL)	x 15 =
TOTAL B (sumatorio previos)	=
Valoración Índice De Seo	Puntuación
Remisión o actividad leve	< 150
Moderado-grave	150-220
Grave	> 220
Índice de actividad Seo; Total A - Total B + 200=	
Referencia: Seo M, Okada M, Yao T, et al. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 1992; 87: 971-6.	

ficas y actualizando la evidencia de los nuevos fármacos incluidos. Al igual que en la ocasión anterior, la información se presentará respondiendo a las preguntas generales planteadas en tres formatos: revisión de la evidencia, texto explicativo resumido y algoritmos de decisión. El resumen de la evidencia se presenta respondiendo a cada una de las preguntas planteadas, mientras que los textos explicativos se articulan alrededor de los seis algoritmos específicos que se han elaborado.

Las decisiones estratégicas sobre la GPC las tomará GETECCU representado por su junta directiva, y por el comité de elaboración de guías nombrado al efecto.

La actualización de la guía se realiza en el seno de GETECCU, que corre a cargo de su financiación.

Los conflictos de intereses de los autores de la guía se explicitan al final de la Guía.

## Inducción de la remisión del paciente con colitis ulcerosa activa

### Brote grave de colitis ulcerosa

#### Corticoides

¿Son eficaces los corticoides en la inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU?

Texto de la guía CALIDAD MODERADA

Disponemos de una revisión sistemática<sup>35</sup> de gran calidad metodológica en la que se revisan los cinco ensayos clínicos aleatorizados (ECA) disponibles con un total de 149 pacien-

**Tabla 7** Índice de Lichtiger

Síntomas	Puntos
1. Diarrea	
0-2	0
3-4	1
5-6	2
7-9	3
10	4
2. Diarrea nocturna	
No	0
Sí	1
3. Sangre visible en las heces (%)	
0	0
< 50%	1
> 50%	2
100%	3
4. Incontinencia	
No	0
Sí	1
5. Dolor abdominal o retortijón	
Ninguno	0
Leve	1
Moderada	2
Grave	3
5. Estado general	
Perfecto	0
Muy bueno	1
Bueno	2
Aceptable	3
Malo	4
Muy malo	5
5. Reacción peritoneal	
Ninguna	0
Leve y localizado	1
Leve-moderado y difuso	2
Grave ó rebote	3
6. Necesidad de antidiarreico	
No	0
Sí	1

Valoración índice:

Máxima puntuación: 21 puntos.

Puntuación < 10 durante 2 días consecutivos, indica respuesta clínica (en la referencia original a ciclosporina, brote grave refractario).

Referencia: Lichtiger S, Present DH, Kornbluth et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med. 1994; 330: 1841-5.

tes, junto con diversos estudios observacionales sobre un total de 1.991 pacientes. Solo hemos identificado un estudio relevante posterior<sup>36</sup>, que compara la administración en perfusión continua frente a la administración en bolo sin encontrar diferencias. Siendo los grupos de pacientes muy heterogéneos, llama la atención que el resultado final del tratamiento con corticoides es muy homogéneo. Son eficaces en inducir la remisión, con una dosis media de 68 ± 13 mg/día de prednisona (o equivalente) (caja 3) (ran-

**Tabla 8** Simple activity index (Índice de Walmsley)

Variable	Puntuación
1. Número diario de deposiciones	
1-3	0
4-6	1
7-9	2
> 9	3
2. Deposiciones nocturnas	
1-3	1
4-6	2
3. Urgencia deposicional	
No	0
Inmediatez	1
Incontinencia	2
4. Sangre en heces	
No	0
Ocasional	1
Franca	2
5. Estado general	
Bueno	0
Regular	1
Malo	2
Muy malo	3
6. Manifestaciones extradigestivas	
Cada manifestación	1

Valoración del índice:

Índice sencillo, clínico, cuya interpretación y correlación con índices más complejos como Power-Tuck es adecuada.

Referencia: Walmsley RS, Ayres RCS, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998; 43: 29-32.

go 40 a 100, con solo un estudio por debajo de 60 mg/día) y una tasa de remisión próxima al 70%. Visto desde otra perspectiva, a pesar del uso de corticoides alrededor de un 30% de los pacientes precisa una colectomía (44/149 [IC 95%, 23-37%]) en ECA y 537/1.842 (IC 95%, 27-31%) en los estudios observacionales).

#### Síntesis de la evidencia

CALIDAD MODERADA

Los corticoides intravenosos a dosis media equivalente a 1 mg/kg/día de prednisona son eficaces en el tratamiento del brote grave de CU disminuyendo la mortalidad y la morbilidad.

#### Formulación de la recomendación

FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de corticoides intravenosos en la inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU a dosis de 1 mg/kg/día de prednisona

#### Comentario del grupo elaborador

Los datos disponibles se han obtenido a partir de estudios muy heterogéneos. Sin embargo, los resultados son extraordinariamente coherentes. Un gran número de estudios observacionales llevados a cabo en diferentes países y momentos coinciden con la experiencia clínica de los grandes centros y de los expertos. Todo ello confirma de forma in-

**Tabla 9** Índice PUCAL

Variable	Puntuación
1. Dolor abdominal	
No	0
Puede ser ignorado	5
No puede ser ignorado	10
2. Rectorragia	
No	0
Pequeña cantidad en < 50% deposiciones	10
Pequeña cantidad en casi todas las deposiciones	20
Abundantes (> 50% contenido deposiciones)	30
3. Consistencia de la mayoría de las deposiciones	
Formada	0
Parcialmente formada	5
No formada	10
4. Número de deposiciones cada 24 h	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
> 8	15
5. Deposición nocturna (cualquier episodio que despierte al niño)	
No	0
Sí	10
6. Actividad diaria	
No limitación de actividad	0
Limitación ocasional	5
Limitación total	10

Valoración del índice:

Brote Grave  $\geq$  65 puntos

Brote Moderado: 35-64 puntos

Brote Leve: 10-34 puntos

Remisión (sin actividad): < 10

Referencia: Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007; 133: 423-432.

dependiente la conclusión final del primer ensayo clínico ya publicado en 1955: los corticoides reducen claramente (de > 20% a < 2%) la mortalidad del brote grave de CU. Tomados conjuntamente, los datos nos permiten establecer la recomendación de forma contundente. Es más, por motivos éticos, creemos muy improbable que se lleven a cabo nuevos ensayos con una rama placebo en este grupo de pacientes.

Por el conjunto de datos disponibles parece más importante la dosis total que la forma de administrar el fármaco (en bolo único diario, en perfusión continua o en dosis repartidas). Dosis mayores de 1 mg/kg no han demostrado ser más eficaces y sí conllevan una mayor toxicidad<sup>35</sup>. No obstante, no hay suficientes datos comparativos, por lo que se podrá decidir en cada escenario en función del corticoide utilizado, los datos farmacocinéticos y la experiencia local. Comentamos con más detalle dosis y equivalencias de los corticoides en la caja 3.

## Inmunomoduladores

### ¿Es eficaz la ciclosporina en la inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU?

Texto de la guía CALIDAD MODERADA

Hay dos revisiones sistemáticas que evalúan el efecto de la ciclosporina en la CU. Una revisión Cochrane<sup>37</sup> incluye solo dos ensayos controlados con un total de tan solo 50 pacientes, uno frente a corticoides en pacientes no resistentes a estos fármacos<sup>38</sup> y el otro frente a placebo tras el fracaso de los corticoides<sup>31</sup>. Sin embargo, la otra revisión<sup>39</sup> incluye además otros dos estudios controlados (el primero comparando 4 mg/kg/día versus 2 mg/kg/día<sup>40</sup> y el segundo comparando ciclosporina sola versus ciclosporina y corticoides<sup>41</sup>, con un total de 153 pacientes entre los dos estudios), y un total de 27 estudios observacionales con 574 pacientes tratados con ciclosporina. Posteriormente a estas revisiones se ha publicado una serie retrospectiva relevante<sup>42</sup>. Globalmente, entre el 76% y el 85% de los pacientes que responden a ciclosporina evitan colectomía a corto plazo.

Los estudios son considerablemente heterogéneos tanto en la definición de los pacientes a incluir, como en los objetivos primarios. No todos los parámetros definidos como claves en esta GPC (mortalidad, necesidad de colectomía) son fáciles de analizar globalmente, y solo uno de los estudios con un número pequeño de pacientes proporciona una comparación directa con el placebo<sup>31</sup>. Por tanto, la calidad de la evidencia la calificamos como moderada. Sin embargo, la diferencia de riesgo absoluto con placebo fue tan grande (81%), y el resultado en el resto de los estudios tan homogéneo (se observa una respuesta clínica perfectamente definida entre el 60 y 80% de los casos), que la eficacia de esta alternativa terapéutica parece clara, máxime cuando la gran mayoría de los pacientes incluidos mostraban un fracaso previo tras el tratamiento con corticoides. Datos recientes publicados de dos grandes ensayos clínicos, CIS-YF<sup>43</sup> y CONSTRUCT<sup>44</sup> (detallados más adelante), demuestran que ciclosporina es igual de eficaz que infliximab a corto, medio y largo plazo, con similar tasa de colectomía, lo que representa otra prueba más, si bien indirecta, de su eficacia.

La eficacia a largo plazo de la inducción con ciclosporina A (CsA) ha demostrado ser variable y se ha comprobado que la inducción proporcionada por CsA se debe seguir de un tratamiento de mantenimiento que muy bien puede ser azatioprina (AZA) en aquellos casos que no la habían recibido antes de ser tratados con CsA, de acuerdo con los resultados de varios estudios observacionales<sup>45-48</sup>.

Los diferentes protocolos hacen también difícil evaluar la seguridad. No obstante, y de forma poco sorprendente (pacientes graves, con hospitalizaciones prolongadas, sometidos a inmunosupresión compleja) sí son comunes los efectos adversos graves, que, aunque afectan a menos del 10% del total, pueden resultar en mortalidad (aproximadamente el 1%), a pesar del uso de protocolos dentro de estudios clínicos (un escenario generalmente más favorable para los pacientes que la práctica real)<sup>49</sup>.

Respecto a la dosis, la administración inicial de 2 mg/kg/día por vía intravenosa resultó en una efectividad similar a

la de 4 mg/kg/día, y con menos efectos secundarios. No obstante, como durante el estudio se ajustaban las dosis de acuerdo con los niveles sanguíneos, la cantidad real recibida de ciclosporina fue muy similar en ambos grupos (caja 3) manteniendo niveles sanguíneos terapéuticos entre 150 ng/mL y 350 ng/mL para obtener la máxima eficacia terapéutica con la mínima toxicidad<sup>40</sup>.

Síntesis de la evidencia CALIDAD MODERADA

La ciclosporina es eficaz en la inducción de la remisión de la CU grave corticorresistente. Los datos controlados con placebo son escasos, pero están apoyados por datos suficientemente numerosos obtenidos en estudios observacionales y controlados (comparado con infliximab y/o corticoides).

Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de ciclosporina en la inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU resistente a corticoides, a dosis inicial de 2 mg/kg/día IV, dosis que puede adaptarse al paciente individual hasta un máximo de 4 mg/kg/día IV, en función de la respuesta del paciente, los efectos adversos y los niveles de fármaco obtenidos ajustando entre 150 y 350 ng/mL.

Comentario del grupo

En un brote de CU resistente a corticoides hay que considerar siempre posibles infecciones como causa de dicha resistencia (infección por citomegalovirus [CMV], infección por *Clostridioides difficile*). La CsA ha demostrado eficacia en la inducción, pero debe acompañarse de una estrategia de mantenimiento. En los pacientes que llegaron al brote refractario tras tratamiento con AZA, es razonable pensar que AZA no debería ser la estrategia, por lo que se puede plantear otra alternativa como usar vedolizumab (se han comunicado experiencias satisfactorias con esta secuencia de tratamientos). Otra opción sería optar por un fármaco diferente en la inducción a la remisión que pueda servir también de mantenimiento como infliximab (IFX).

La seguridad es el condicionante más importante en el uso de ciclosporina, por lo que es recomendable seguir un protocolo de seguimiento preestablecido<sup>50</sup>. Los efectos adversos son más probables en tratamientos prolongados, por lo que se debe considerar cuidadosamente la duración de la prescripción. Otro de los factores más importantes en la aparición de efectos adversos es el co-tratamiento con otros inmunomoduladores, especialmente los corticoides. No debemos olvidar que el paciente se encuentra en una situación de gravedad, por lo que cambios en su seguimiento clínico puede precipitar un cambio de estrategia, generalmente hacia la cirugía. La experiencia del centro en el uso del fármaco también puede ser determinante y se deben realizar determinaciones periódicas cada 24-48 horas de la función renal así como medición de niveles del fármaco para permitir ajustar la dosis pautaada con el fin de conseguir niveles de fármaco de entre 150 y 350 ng/ml con una menor probabilidad de toxicidad renal.

## ¿Es eficaz el tacrolimus oral en la inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU?

Texto de la guía CALIDAD BAJA

Se dispone de dos ensayos clínicos controlados publicados por el mismo grupo de investigadores. El más antiguo<sup>51</sup>, compara tacrolimus oral frente a placebo en pacientes con CU activa entre moderada y grave (sobre todo moderada), hospitalizados, corticorresistentes o corticodependientes, y aleatorizados en tres grupos: placebo (n = 20), tacrolimus oral en dosis baja (n = 22) o alta (n = 21) (concentración objetivo de 5-10 y 10-15 ng/mL en sangre, respectivamente). Se evaluó la eficacia en la semana dos, mediante el índice de Mayo<sup>29</sup> (DAI), siendo el objetivo primario la inducción de mejoría (respuesta parcial o remisión). En el análisis por intención de tratar, se obtuvo respuesta clínica (respuesta parcial o remisión) en 2/20 (10%), 8/22 (36%) y 13/21 (62%) respectivamente. La OR para respuesta de tacrolimus versus placebo fue 8,66 (IC 95%, 1,79-42) con una reducción absoluta de riesgo de 0,39, y una NNT de 3. Solo a dosis alta es significativamente superior frente a placebo, y los datos señalan un efecto dosis-respuesta. En el segundo ensayo clínico<sup>52</sup>, se confirma la eficacia de tacrolimus oral frente a placebo en semana dos en 62 pacientes aleatorizados 1:1 con los mismos criterios que el ensayo clínico previo, a dosis suficiente para alcanzar niveles de 10-15 ng/mL. Si nos centramos solo en analizar la remisión clínica, las diferencias entre tacrolimus y placebo no alcanzaron la significación estadística en ninguno de los dos ensayos clínicos. No hubo colectomías ni mortalidad y tampoco efectos adversos graves.

Una reciente revisión sistemática y metanálisis<sup>53</sup> ha combinado los resultados de los dos ensayos clínicos publicados hasta el momento y los estudios observacionales con tasas de respuesta a dos semanas significativamente superiores a placebo (RR 4,61; IC 95% 2,09-10,17; p = 0,0015), con porcentajes libres de colectomía de 86%, 84%, 78% y 69% a 1, 3, 6 y 12 meses respectivamente.

No hemos encontrado ningún estudio controlado que haya comparado el uso de tacrolimus frente a sus alternativas, ciclosporina o infliximab. Los datos prácticos sobre tacrolimus se resumen en la caja 3.

Síntesis de la evidencia CALIDAD BAJA

Tacrolimus oral parece eficaz en inducir respuesta en el brote grave de CU, incluso resistente a corticoides, pero la calidad y cantidad de la evidencia disponible es limitada.

Formulación de la recomendación DÉBIL A FAVOR

**Sugerimos** el uso de tacrolimus en la inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU resistente a corticoides consiguiendo niveles en sangre de 10-15 ng/mL en las primeras dos semanas.

Comentario del grupo elaborador

Aunque el mecanismo de acción es muy similar a ciclosporina y ambos fármacos muestran eficacias similares en otros escenarios clínicos (trasplantes), los datos publicados son claramente menos numerosos y de menor calidad metodo-

lógica. La eficacia de tacrolimus oral es dosis dependiente y los mejores resultados se obtienen cuando se alcanzan niveles de 10-15 ng/mL en sangre. Al contrario que la CsA, el tacrolimus permite tratamientos orales con biodisponibilidad estable y por tanto razonablemente seguros en el medio y largo plazo, no obstante, ello es a costa de un nivel de inmunosupresión más importante que el que manejamos con las alternativas terapéuticas habitualmente usadas en la CU, y por tanto solo se debería considerar en casos seleccionados.

Terapias biológicas

## ¿Es eficaz el infliximab en la inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU?

Texto de la guía CALIDAD MODERADA

Aunque disponemos de una revisión sistemática Cochrane<sup>54</sup>, la publicada posteriormente por Gisbert et al.<sup>55</sup> incluye tanto los ECA (siete ECA: cinco frente a placebo, dos frente a corticoides, 555 pacientes en total) como los estudios no controlados (27 estudios, 341 pacientes), por lo que la usamos para nuestro análisis. La mayoría de los ECA incluyen pacientes con brotes graves y moderados; de hecho, solo en 322 de los 896 pacientes se define claramente la intensidad del brote, siendo 207 casos graves (64,2%). En los dos ECA con más pacientes incluidos<sup>56</sup>, ACT1 y ACT 2, la mayoría de los pacientes son ambulatorios, lo que indica que se trata sobre todo de brotes moderados. En los ACT, la información sobre la corticorresistencia o corticodependencia es también limitada: solo se refleja el porcentaje de pacientes que está recibiendo tratamiento con corticoides.

Hay dos ECA que incluyen exclusivamente a pacientes en brote grave corticorresistente<sup>57,58</sup>. Sus resultados son contradictorios: infliximab resulta muy superior al placebo<sup>57</sup> en uno e ineficaz en el otro<sup>58</sup> aunque este estudio incluye pocos pacientes y tiene un riesgo de error beta muy elevado. El estudio escandinavo<sup>57</sup> es el más completo e incluye análisis de la mortalidad (ausente en ambos grupos) y de la necesidad de colectomía a corto y largo plazo. El riesgo de colectomía a los 12 meses se reduce significativamente (RR 0,44; IC 95% 0,22-0,87), mostrando además que el efecto de la intervención única en la fase aguda persiste a los 36 meses<sup>59</sup>. El análisis conjunto de los cuatro ECA sobre la eficacia demuestra la superioridad de infliximab frente a placebo, tanto para inducir respuesta (OR 3,60; 2,67-4,85) como para inducir remisión (OR 4,56; 1,98-10,52) (solo en dos ECA tenemos el dato de remisión). La comparación de infliximab frente a corticoides se analiza en dos ECA abiertos<sup>60,61</sup> con poblaciones pequeñas, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Aunque los efectos adversos graves son infrecuentes (< 5%), hay una mayor incidencia de infecciones, especialmente oportunistas, que pueden resultar en mortalidad (< 1%). Los riesgos parecen mayores si el infliximab se asocia a otros inmunomoduladores.

Disponemos además de la evidencia indirecta través de los recientes ensayos CYSIF<sup>43</sup> y CONSTRUCT<sup>44</sup>, que comparan la eficacia de ciclosporina frente a infliximab en este escenario de brote grave, como se comenta en la pregunta co-

rrespondiente (véase más adelante). Ambos fármacos fueron muy eficaces con buen perfil de seguridad. No hay datos de comparación directa de infliximab con cirugía.

En resumen, infliximab es superior a placebo en el tratamiento del brote grave de CU, con un riesgo de efectos adversos graves aceptable, pero que se asocia ocasionalmente con mortalidad. La elección terapéutica debe ser puesta en contexto en relación a sus alternativas en el escenario de brote grave refractario. A pesar del número importante de pacientes y de estudios, tenemos que calificar la calidad de la evidencia como moderada por la heterogeneidad, la falta de definición del escenario clínico exacto en muchos casos, y el número relativamente bajo de brotes graves analizado, aunque cada vez se dispone de más datos observacionales que confirman lo descrito en los estudios citados<sup>62</sup>.

#### Síntesis de la evidencia CALIDAD MODERADA

Infliximab es más eficaz que placebo en el brote grave de CU, y concretamente en los brotes graves resistentes a corticoides. Obtiene remisión clínica y evita colectomías y su efecto podría persistir a medio plazo. Los efectos secundarios son posibles, potencialmente graves, siendo su perfil de seguridad bien conocido, análogo al descrito en la enfermedad de Crohn (EC), potenciados por este escenario de gravedad.

#### Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de infliximab a dosis estándar de 5 mg/kg IV en semana 0, 2 y 6 en la inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU, especialmente el resistente a corticoides.

#### Comentario del grupo elaborador

Dos aspectos merecen una atención especial. En primer lugar, en dos estudios comparativos con metodología diferente, infliximab y ciclosporina han mostrado una eficacia similar en el tratamiento del brote grave de colitis ulcerosa, cuando se evalúa a corto, medio y largo plazo. En segundo lugar, numerosos estudios han intentado encontrar una correlación entre la dosis de infliximab utilizada, el nivel sanguíneo (y ocasionalmente tisular) alcanzado y la eficacia<sup>63,64</sup>. Particularmente, en el brote grave de CU resulta más difícil alcanzar niveles terapéuticos sostenidos porque la hipoalbuminemia, la alta carga inflamatoria y la pérdida proteica por las heces afectan a los niveles terapéuticos de infliximab. Por ello muchos autores han sugerido aumentar la dosis de infliximab utilizando, además, pautas aceleradas (por ejemplo, 10 mg/kg de peso las semanas 0, 1 y 3). No se ha demostrado claramente la superioridad de esta aproximación en ensayos controlados, aunque datos recientes sugieren que, cuando se corrige por los factores de riesgo individuales, las dosis más altas sí pueden ser más eficaces<sup>65-68</sup>. La mayoría de los clínicos utilizan una aproximación flexible, adaptando las dosis y los intervalos de administración a las circunstancias individuales, a veces con la determinación de niveles, y en otras ocasiones fundándose en la respuesta clínica, la albúmina y la proteína C reactiva (PCR).

### ¿Es más eficaz el infliximab que la ciclosporina en la inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU?

#### Texto de la guía CALIDAD ALTA

Solo existe una revisión sistemática que evalúa el efecto de la ciclosporina frente a infliximab en la CU grave sin respuesta a corticoides<sup>69</sup>. Sin embargo, no incluye el mayor ensayo controlado por lo que consideramos los resultados de los ensayos controlados como determinantes para nuestro análisis y recomendaciones.

El primero de los ensayos controlados (CySIF)<sup>43</sup> incluyó 115 pacientes y, el segundo, (CONSTRUCT)<sup>44</sup> 242 pacientes y con un seguimiento superior (hasta tres años, aunque en fase no controlada). Son dos estudios muy similares, con matices. Ambos comparan IFX frente a CsA en brote grave de CU ingresados y sin respuesta a corticoides. El estudio CySIF excluyó a pacientes con fallo previo a tiopurinas, mientras que el CONSTRUCT no. El régimen de tratamiento usado con CsA o con IFX fue muy similar. Las variables de respuesta fueron diferentes, pero ambos estudios muestran sus datos sobre mortalidad, colectomía y remisión/respuesta clínica, en día siete y 98 en el CySIF y al tercer mes (además del seguimiento abierto a uno y tres años) en el CONSTRUCT. Sus resultados fueron similares y en la misma dirección. En términos de eficacia, los CySIF y CONSTRUCT mostraron resultados de remisión y respuesta clínicas, así como tasas de colectomía, similares. Por ejemplo, en el estudio CONSTRUCT, 39 de los 134 pacientes (29%) tratados con infliximab y 41 de los 133 (31%) con ciclosporina fueron colectomizados.

En cuanto a su seguridad, en el estudio CySIF, nueve (16%) de los pacientes tratados con ciclosporina y cuatro (25%) de los tratados con infliximab presentaron efectos adversos graves (el empeoramiento de la colitis el más habitual), ninguno con resultado de muerte. En el estudio CONSTRUCT la seguridad fue también similar. Hubo tres muertes en el grupo IFX (dos por neumonía en el postoperatorio y sepsis, ambos con comorbilidades graves, y uno por cáncer colorrectal diseminado, tras 20 años del diagnóstico de colitis ulcerosa), y ninguna en el grupo ciclosporina. No es sorprendente que los efectos adversos graves sean frecuentes y con potencial mortalidad (aproximadamente 1%), ya que se trata de pacientes muy graves, con hospitalizaciones prolongadas y sometidos a inmunosupresión<sup>49</sup>.

Además, existen al menos 16 estudios observacionales que comparan a corto o largo plazo la eficacia de ciclosporina o infliximab en el brote grave de colitis ulcerosa, los 13 primeros de ellos incluidos en la revisión sistemática<sup>69</sup>. Dicha revisión concluye sobre esos estudios observacionales que IFX se asoció con una tasa de respuesta mayor (OR 2,96 [IC 95% 2,12-4,14,  $x^2 = 6,50$ ,  $I^2 = 0\%$ ]) y con una tasa de colectomía menor a 12 meses (OR 0,42 [IC 95% 0,22-0,83,  $x^2 = 30,94$ ,  $I^2 = 71\%$ ]), en comparación con ciclosporina. En seguridad no hubo diferencias significativas. Destaca la publicación del seguimiento solo a largo plazo de CySIF<sup>70</sup>, con resultados a corto y largo plazo muy similares en conjunto entre infliximab y ciclosporina.

### Síntesis de la evidencia CALIDAD ALTA

No hay diferencias en eficacia entre infliximab y ciclosporina en la inducción de la remisión de los pacientes con CU grave corticorefractarios con perfil de seguridad similar para ambos fármacos.

### Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso tanto de infliximab como de ciclosporina en la inducción de la remisión del paciente con brote grave de colitis ulcerosa refractaria a corticoides. Su eficacia es equivalente y serán particularidades de cada caso las que nos hagan optar por una u otra alternativa. Las dosis de ambos tratamientos son las habitualmente utilizadas.

### Comentario del grupo elaborador

La elección de uno u otro fármaco dependerá de factores individuales y eventuales contraindicaciones, generalmente relativas. Especialmente importante es la respuesta clínica a los tratamientos utilizados con anterioridad y la estrategia terapéutica que se establece en el paciente concreto; plan que, dada la disponibilidad creciente de nuevos fármacos, puede ser muy variable. Así, cuando el brote grave se producía en el contexto de un fracaso de tiopurinas, parecía que el infliximab era la alternativa preferible, puesto que tras la ciclosporina no se podría mantener la remisión con tiopurinas. Sin embargo, hoy en día, tras inducir una remisión con ciclosporina en esos casos, podría plantearse un mantenimiento con vedolizumab<sup>71</sup>, ustekinumab, tofacitinib o incluso anti-TNF; por lo que resulta determinante la experiencia local en el tratamiento del brote grave. Para utilizar ciclosporina es recomendable disponer de experiencia con el fármaco, y necesario tener capacidad en el centro para la determinación rápida de sus niveles sanguíneos (ver caja 3).

### Antibióticos

**¿Son eficaces los antibióticos en la inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU?**

### Texto de la guía CALIDAD MUY BAJA

Disponemos de una revisión sistemática en adultos<sup>72</sup> en la que se incluyen 10 ECA en los que se compara el tratamiento antibiótico frente a placebo con CU activa en 509 pacientes: 263 antibiótico versus 267 placebo más tratamiento habitual, pero no se detalla la gravedad de los brotes. El momento de valoración de la respuesta se realiza precozmente (1-14 días) en todos los estudios, excepto en uno de ellos en que se evalúa a los 180 días. Los estudios incluidos utilizan diferentes tipos de antibióticos a distintas dosis, por diferentes vías, e incluso asociaciones: vancomicina 7%, metronidazol 7%, tobramicina 31%, ciprofloxacino 38,5%, rifaximina 5,5%, metronidazol más tobramicina 7%, metronidazol más amoxicilina más tetraciclina 4%. El RR hallado es de 1,30 (1,14-1,49) traduciendo un posible beneficio del uso de antibióticos en estos pacientes (siempre asociados a corticoides). Si analizamos solamente la respuesta precoz, excluyendo el estudio a largo plazo, el OR sigue manteniéndose en 2,02 (1,36-3,00). No se evalúan los efectos adver-

sos. Un ensayo clínico<sup>73</sup> con una combinación de amoxicilina, tetraciclina y metronidazol no mostró diferencias en la remisión a corto plazo, pero sí mejoró la respuesta y la remisión a los 12 meses. Por el tipo de estudio, la mayor parte de los pacientes incluidos sufrían un brote leve o moderado. Un estudio abierto posterior<sup>74</sup> ha evaluado añadir amoxicilina, tetraciclina y metronidazol durante dos semanas en paciente con CU corticorefractaria (no todos tenían brote grave) con mejoría de la respuesta clínica en el grupo en el que se añadieron los antibióticos.

### Síntesis de la evidencia CALIDAD MUY BAJA

No se puede descartar un efecto terapéutico de los antibióticos, pero la heterogeneidad de los estudios impide llevar a cabo un análisis mínimamente riguroso.

### Formulación de la recomendación

No es posible establecer una recomendación.

### Comentario del grupo elaborador

Si bien como agentes primarios no se puede establecer una recomendación, en los casos graves con alto riesgo de perforación y especialmente en los casos de megacolon, prácticamente todos los expertos recomiendan utilizar un tratamiento antibiótico dirigido a gérmenes gramnegativos y anaerobios. En dependencia de las tasas locales de resistencia se recomienda de forma empírica: cefotaxima más metronidazol, ciprofloxacino más metronidazol, imipenem, meropenem o piperacilina-tazobactam<sup>75</sup>. Estas recomendaciones no difieren de las emitidas en otros escenarios clínicos de infección intraabdominal grave.

### Inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU (figura 1)

El tratamiento del brote grave se resume en la figura 1. Cuando se establece el diagnóstico de brote grave de CU en la gran mayoría de los casos resulta prudente la hospitalización<sup>11,22,76</sup>. Desde el primer momento, hay que plantear una estrategia que incluya las medidas inmediatas, las opciones si estas fracasan, y también el tratamiento posible a medio y largo plazo. Para ello es clave revisar toda la información diagnóstica (tabla 10), reevaluando todos aquellos datos que puedan ser de interés en la toma de decisiones en cada caso concreto<sup>76</sup>.

El tratamiento inicial se basará en la mayoría de los casos (salvo contraindicación absoluta por toxicidad grave previa o situación de urgencia quirúrgica) en la administración de corticoides intravenosos, a una dosis equivalente a 1 mg/kg de prednisona por día. Se puede administrar en una dosis única o fragmentada, o incluso en perfusión continua.

Además, el tratamiento del brote grave de CU se debe completar con otras medidas (tabla 11):

- Prevención de fenómenos tromboembólicos: aunque no se dispone de datos controlados, una serie de pruebas indirectas sugieren fuertemente que el uso de heparina de bajo peso molecular a dosis antitrombóticas es recomendable en prácticamente todos los pacientes con un brote grave de CU. El riesgo basal de fenómenos tromboembóli-

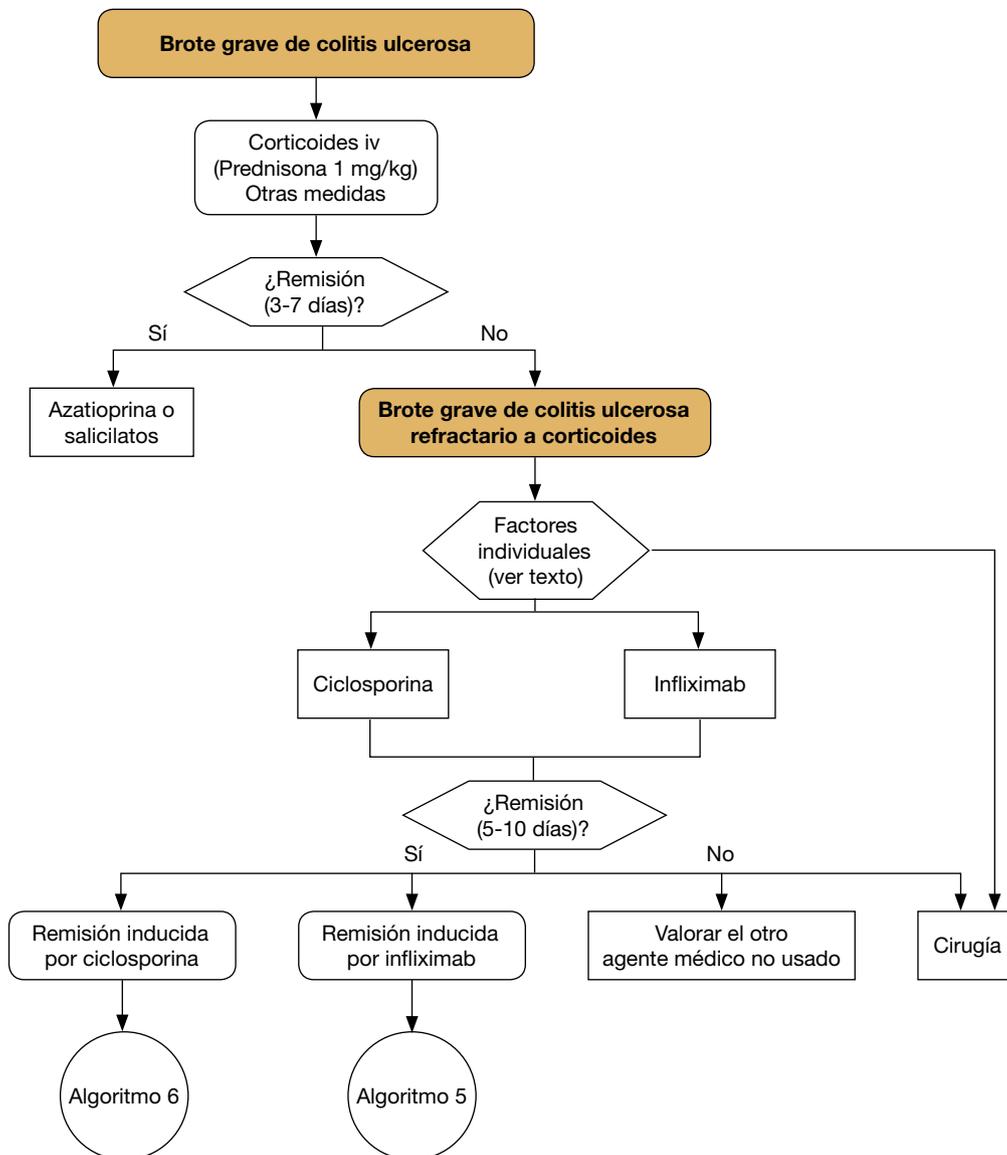


Figura 1: Inducción de la remisión del paciente con brote grave de colitis ulcerosa.

cos en esta situación clínica es muy alto y son una de las causas más importantes de mortalidad<sup>77,78</sup>; de hecho, es práctica clínica en algunos centros la utilización de heparina profiláctica durante un periodo variable entre 15 días y un mes de forma ambulatoria tras el alta hospitalaria.

- Obtener una nutrición adecuada: frente a lo sugerido en la primera mitad del siglo xx, la dieta absoluta no tiene ninguna efectividad terapéutica primaria y, por tanto, salvo en casos de intolerancia oral absoluta, obstrucción intestinal, o extrema gravedad, no debe suspenderse la alimentación oral. La nutrición parenteral no tiene eficacia primaria en el tratamiento de la CU, es cara, y supone un mayor riesgo de infección y trombosis cuando se compara con la nutrición enteral<sup>79</sup>. En caso de no poder asegurar un aporte calórico y nutricional completo, se debe utilizar la nutrición enteral, bien como suplemento o incluso como fuente única de alimentación. Solo en caso de intolerancia absoluta, o incapacidad para la alimentación enteral, se utilizará nutrición parenteral.

El seguimiento clínico debe ser como mínimo diario, y preferiblemente en conjunto con el equipo quirúrgico. Resulta práctico incluir en los procedimientos de evaluación diagnóstica aquellos que nos informan sobre los riesgos de efectos adversos de infliximab, ciclosporina o azatioprina, puesto que permiten iniciar los tratamientos con mayor seguridad en caso de ser necesarios, instituyendo en su caso las medidas preventivas adecuadas.

Es recomendable fijar desde el primer día un momento para evaluar la respuesta, y lo más adecuado es hacerlo entre el tercer y el quinto día tras iniciar el tratamiento, tendiendo la mayoría de los autores a recomendar una evaluación inicial a las 72 h<sup>76</sup>. Si se ha obtenido la remisión, se pasará progresivamente al tratamiento de mantenimiento. Si no se ha obtenido la remisión, disponemos de diversos índices (por ejemplo, el de Ho et al.<sup>80</sup> [tabla 12]) que permiten predecir la probabilidad de respuesta si el tratamiento corticoideo se prolongase. Otros autores han desarrollado un modelo sencillo, evaluado prospectivamente en un hospital, que valoran-

**Tabla 10** Revisión de la información diagnóstica previa al tratamiento del brote grave

Método diagnóstico	Frecuencia
Anamnesis dirigida para TBC	Al ingreso.
Radiología de abdomen	Al ingreso. Diaria si dilatación de colon
Radiología de tórax PA y L	Al ingreso.
Rectosigmoidoscopia	Al ingreso para valoración de actividad y toma de muestras. Selectivamente en control de evolución.
TC <sup>(1)</sup>	En caso de dudas sobre complicación, esencialmente perforación (fiebre elevada, dolor intenso).
Analítica general completa, con PCR	Al ingreso y cada 48 horas.
Serología CMV, VIH, VHC, VHB	Al ingreso. Ocasionalmente justificada serología amebiana.
Comprobar estatus TBC (2): radiología de tórax, PPD / Test IGRA (además de anamnesis dirigida (contactos, síntomas)	Al ingreso <sup>(2)</sup>
Coprocultivo	Al ingreso, 3 días consecutivos.
Toxinas A y B de <i>Clostridium difficile</i> .	Al ingreso y repetir a las 24 horas si sospecha elevada.
Descartar colitis por CMV: Rectoscopia con biopsia (inmunohistoquímica para CMV)	En corticorefractariedad y valorar al ingreso

<sup>(1)</sup>En algunos pacientes y centros puede llevarse a cabo una ecografía que puede proporcionar datos muy relevantes, pero el TC es la prueba de elección si se sospecha perforación o complicación infecciosa intrabdominal.

<sup>(2)</sup>Despistaje TBC: PPD (Mantoux), al ingreso y a la semana (si es factible) o preferiblemente un test IGRA (como por ejemplo Quantiferon<sup>®</sup>), seguido de un PPD dentro de los 3 días siguientes.

**Tabla 11** Resumen del tratamiento general del brote grave

Medida adoptada	Observaciones
Ingreso hospitalario	Urgencia médica
Control clínico conjunto con cirugía colorectal	Diario (puede ser preciso más frecuente)
Repasar su historia clínica:	
Diagnóstico correctamente establecido	
Años de evolución de la enfermedad	
Curso de la enfermedad	
Respuesta o efectos adversos a tratamientos previos	
Riesgo de cáncer de colon	
Corticoides endovenosos	Dosis plenas (equivalente a 1 mg/kg/día de prednisona).
Reposición hidroelectrolítica.	Investigar y corregir déficits
Nutrición adecuada	Generalmente dieta normal con suplementos, o nutrición enteral. Raramente nutrición parenteral total
Considerar necesidad de antibióticos	En caso de fiebre elevada, o presencia de signos peritoneales, o duda de colitis infecciosa
Heparina a dosis profiláctica	Imprescindible.
Tratamiento tópico	Si hay clínica rectal
Considerar mantener o no durante el ingreso medicaciones que ya tomaba: salicilatos y/o tiopurinas	En dependencia de la tolerancia y situación individual
Analgésicos	Si se precisan (evitar opiáceos y espasmolíticos)
Poner en marcha medidas diagnósticas imprescindibles y controles	Ver tablas 11, 13, 14 y 15

do cuatro parámetros (rectorragia, PCR, recuento de plaquetas y número de deposiciones) al tercer día, permite conocer con bastante precisión si el paciente necesita o no cambiar de tratamiento<sup>81</sup>. De confirmarse en otros centros, este modelo permitirá tomar decisiones con facilidad. Existen en la actualidad otros modelos predictivos, que si bien no están validados, podrían ser útiles en la práctica clínica diaria.

En ocasiones la situación es muy clara cuando existe poca mejoría y las probabilidades de alcanzar la remisión son escasas, y se propone un nuevo tratamiento médico (influximab o ciclosporina) a iniciar entre el tercer y el quinto día. En otros pacientes, si no se decidió escalada terapéutica entre el tercer y quinto día porque la evolución clínica hacía pensar que se iba a alcanzar la remisión, es necesario

**Tabla 12** Probabilidad de respuesta a corticoides (índice de Ho)

Variable (día 3)	Puntuación
Frecuencia media deposiciones	
< 4	0
4 = < 6	1
6 = < 9	2
> 9	4
Dilatación del colon	4
Hipoalbuminemia (albúmina < 30 g/L)	1

Valoración del índice (probabilidad estimada de fallo con el tratamiento médico):

Puntuación índice: Probabilidad de no respuesta al tratamiento médico

0-1 = 11%.

2-3 = 43%.

≥ 4 = 85%.

Referencia: Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, Satsangi J. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:1079-87.

replantearse la situación al cabo de pocos días y tomar la decisión de escalar terapéuticamente.

Cuando fracasan los corticoides disponemos de tres opciones: ciclosporina, infliximab o cirugía. En este nodo de decisión es muy importante la opinión del paciente bien informado, con la colaboración de los familiares y personas vinculadas, así como la opinión del equipo quirúrgico, y es absolutamente preciso descartar otras causas de resistencia, especialmente una infección cólica por *CMV*<sup>62</sup> y por *C. difficile*.

No hay ninguna duda razonable de que la colectomía es un tratamiento muy eficaz en el brote grave de CU, un escenario en el que, en ausencia de tratamiento médico, se describían mortalidades del 22 al 77%. Aunque tampoco disponemos de estudios controlados, son muy convincentes los resultados de las series de Oxford de los años 1960 y 1970, en estudios dirigidos por Sidney Truelove<sup>83</sup> en la era de los corticoides. La cirugía es la *mejor* alternativa en caso de perforación, hemorragia grave que no se controla con tratamiento endoscópico o megacolon tóxico de más de 72 h de duración. En otras es, probablemente, la alternativa *preferente*: colitis grave con una historia clínica muy prolongada y/o diagnóstico previo de displasia, por ejemplo. En casi todos los casos, no obstante, se debe intentar una opción médica. Se deben seguir las recomendaciones generales para el uso de infliximab<sup>84</sup> (tabla 13) o ciclosporina<sup>50</sup> (tablas 14-16) y sea cual sea la opción médica escogida, hay que planificar un nuevo momento de evaluación; probablemente lo más razonable sea a los siete días de iniciado el nuevo tratamiento. En este punto no hay normas fijas. Si bien si hay un empeoramiento o una falta absoluta de mejoría, lo más razonable será en la mayoría de los casos la cirugía, y si hay una remisión, podemos pasar al esquema de mantenimiento. Es bastante común que se produzcan situaciones intermedias, en las que hay que valorar todas las posibilidades. Así, se ha descrito que a pesar del fracaso de la ciclosporina algunos pacientes pueden evitar la cirugía

mediante el uso de infliximab<sup>85</sup>, y también en menos ocasiones se ha seguido el camino contrario.

En todos los nodos de decisión se debe contar con la opinión del paciente, de sus familiares o personas vinculadas, del cirujano y del gastroenterólogo. No podemos dejar de recalcar lo relevante que es compartir toda la información con el paciente desde el principio.

## Brote leve-moderado de colitis ulcerosa

### Salicilatos

¿Son eficaces los salicilatos orales en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU?

#### Texto de la guía

#### CALIDAD ALTA

La evidencia disponible en este escenario ya se ha evaluado en una revisión Cochrane que utilizó metodología GRADE publicada en 2016<sup>7</sup>, en la que se incluyen los 53 ECAS publicados con 8.548 pacientes y se evalúa la eficacia en remisión y seguridad de la mesalazina frente a placebo, así como el efecto dosis-respuesta. Dieciséis estudios fueron controlados con placebo, 18 comparaban mesalazina con sulfasalazina, el resto de estudios incluidos valoraban dosis-respuesta, seguridad o diferentes mesalazinas entre sí. El RR global de fracaso en conseguir remisión o respuesta clínica fue de 0,86 (IC 95% 0,82-0,89;  $I^2 = 25\%$ ;  $p < 0,00001$ ).

- El 71% de los pacientes con mesalazina (5-ASA) no consigue remisión clínica comparado con 83% del grupo placebo (RR 0,86, IC 95% 0,82-0,89), observándose una tendencia dosis-respuesta con significación estadística de 2 a 2,9 g/día (RR 0,88; IC 95% 0,82-0,94;  $I^2 = 27\%$ ;  $p = 0,0001$ ) y en los grupos de más de 3 g (RR 0,83; 95% CI 0,77-0,88;  $I^2 = 25\%$ ;  $p < 0,00001$ ). Posteriormente a la publicación de la revisión sistemática, un estudio de alta calidad metodológica (ASCEND III)<sup>86</sup> (con 772 pacientes) muestra que una dosis de 4,8 g/día es superior a 2,4 g/día.
- En 14 ECAS (2.157 pacientes) se evalúa la respuesta clínica frente a placebo con un 42% de falta de respuesta clínica en el grupo de mesalazina frente a un 65% del grupo placebo (RR 0,68; IC 95% 0,61-0,75;  $I^2 = 47\%$ ;  $p < 0,00001$ ).
- En cuatro ECAS se evalúa remisión endoscópica con un total de 1.154 pacientes siendo nuevamente la mesalazina superior a placebo con un RR de 0,77 (IC 95% 0,67-0,89;  $I^2 = 42\%$ ;  $p = 0,0003$ ). En este escenario, tan solo la dosis de mayor a 3 g demostró significación estadística (RR 0,70; IC 95% 0,56-0,87;  $I^2 = 51\%$ ;  $p = 0,001$ ).

No hay diferencias significativas cuando se compara fracaso en conseguir remisión clínica entre mesalazina (54%) y sulfasalazina (58%) (RR 0,90; IC 95% 0,77-1,04), pero mesalazina es mejor tolerada (RR para un efecto adverso 0,48, IC 95% 0,36-0,63). Tampoco hay diferencias cuando se comparan diferentes mesalazinas entre sí. Los dos ECAS que utilizaron mesalazina MMX obtuvieron un RR de 0,81 (IC 95% 0,73-0,90).

Es interesante que en todos los estudios en que se utiliza una dosis única de mesalazina en 24 h<sup>87-90</sup>, ésta resulta cuando menos tan eficaz como las dosis repartidas, tanto en in-

**Tabla 13** Medidas previas a iniciar tratamiento con infliximab

Medida	Observaciones
Revisión de la indicación: historia clínica	Esencial
Información detallada al paciente	Esencial
Anamnesis y exploración física. Revisar calendario vacunal.	Esencial
Descartar contraindicaciones:	Al ingreso
Tumores	
Infecciones activas (incluido coprocultivos y toxina de <i>Clostridium</i> )	
Infecciones latentes (TBC y VHB especialmente, en nuestro medio: ver más abajo)	
Insuficiencia cardíaca importante	
Enfermedades desmielinizantes.	
LES	
Comprobar específicamente estatus TBC: anamnesis dirigida (contactos, síntomas), exploración física, radiología de tórax, PPD / Test IGRA <sup>(1)</sup>	Tener presente normas de prevención y tratamiento locales. Ocasionalmente puede ser preciso consultar con servicio de infecciosos o neumología.
Comprobar específicamente estatus VHB: serología completa (AgHBs, AcHBs, AcHBc)	Seguir recomendaciones al respecto.
Serología VIH y CMV. Recomendable VVZ	Al ingreso (si no hay recientes). Ocasionalmente justificada serología amebiana.
Considerar vacunaciones (si es factible por la urgencia de iniciar el tratamiento y estatus inmunitario).	Seguir recomendaciones específicas; recomendable gripe anual, neumococo, VHB si no inmunizado y VVZ sólo si se puede demorar el inicio del tratamiento.
En situación de brote grave, seguir las recomendaciones añadidas específicas	Tabla 10

<sup>(1)</sup>Despistaje TBC: PPD (Mantoux), al ingreso y a la semana (si es factible) o preferiblemente un test IGRA (como por ejemplo Quantiferon<sup>®</sup>), seguido de un PPD dentro de los 3 días siguientes. En condiciones de inmunosupresión un Mantoux es poco sensible, y en condiciones de brote grave puede no ser posible esperar hasta realizar el segundo (Booster).

ducción de la remisión (RR 0,94; 95% CI 0,83-1,07) como en la respuesta (RR 0,74; IC 95% 0,49-1,10; p = 0,13), sin diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los escenarios<sup>7</sup> avalada por datos de biodisponibilidad provenientes de estudios farmacocinéticos.

En el conjunto de estudios disponibles, muy numeroso, no se observaron diferencias significativas en los efectos adversos entre los grupos placebo y los tratados con diversas dosis de mesalazina.

#### Síntesis de la evidencia CALIDAD ALTA

Existe evidencia fuerte para utilizar los salicilatos orales en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU.

#### Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de salicilatos orales para la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU a dosis mínima de 2,4 g/día y probablemente óptima > 3 g/día en una dosis única diaria.

#### Comentario del grupo elaborador

Aunque no parece haber diferencias en la inducción de la remisión clínica a partir de 2,4 g, creemos que estos resultados deben interpretarse con precaución porque: a) los números son más pequeños cuando se reducen los grupos

para comparar las dosis y, por lo tanto, las conclusiones son más débiles; b) las dosis de 3 g/día o más no se asocian a toxicidad relevante; c) en algunos estudios las dosis más altas obtienen remisión antes, lo que de confirmarse sería de gran importancia para el paciente, y d) no necesariamente las comparaciones hechas con una formulación galénica son completamente extrapolables al resto. Por ello, en opinión del grupo elaborador, la dosis estándar en la inducción de la remisión debe ser mayor de 3 g diarios. De hecho, los propios autores de la revisión Cochrane concluyen que en brote moderado podría ser más eficaz la dosis de 4,8 g de mesalazina. Lo que parece muy claro hoy en día es que una dosis única diaria es al menos tan eficaz como las dosis repartidas, y por mayor facilidad de cumplimiento, será probablemente más efectiva<sup>91</sup>.

#### ¿Es el tratamiento combinado de salicilatos orales y rectales más eficaz que el oral aislado en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU?

#### Texto de la guía CALIDAD MODERADA

Se dispone de tres ECA incluidos en las revisiones de Regueiro<sup>92</sup> y Bergman<sup>93</sup> en los que se compara el tratamiento oral con el combinado (oral y rectal) en la CU aguda, existiendo además una revisión sistemática que incluye información observacional<sup>94</sup>. En el primer estudio<sup>95</sup> incluyeron a 60 pacientes con CU izquierda, tratados con mesalazina rectal,

**Tabla 14** Medidas previas a iniciar tratamiento con ciclosporina

Medida	Observaciones
Revisión de la indicación: historia clínica	Esencial
Información detallada al paciente	Esencial
Anamnesis y exploración física	Esencial
Descartar contraindicaciones uso de ciclosporina:	
Tumores (relativa)	
Infecciones activas (incluido coprocultivos, toxina de <i>Clostridium</i> )	Función renal; especialmente en personas > 50 años: creatinina y calcular el aclaramiento si es límite su cifra
Convulsiones	
HTA	
Insuficiencia renal	
Hipocolesterolemia o hipomagnesemia importantes (ambas relativas)	Si colesterol < 120 considerar NPT Si Magnesio < 1,5 mg/dl reposición iv

**Tabla 15** Medidas de seguimiento del tratamiento con ciclosporina

Variable a controlar ingreso	Valores	Actitud
Niveles sanguíneos/48h (150-350 ng/ml)	> 500	↓ dosis ciclosporina 25%
Control TA diaria	> 140/90 > 150/100	Tratamiento con antihipertensivos ↓ dosis ciclosporina 25%
Niveles de Magnesio diario	< 1,5 mg/dL	Administrar Mg i.v.
Función renal: Urea/creatinina	Cr ↑ >30%	↓ dosis ciclosporina 25%
GOT o GPT	x 2 valor normal	↓ dosis ciclosporina 25%
Variables a controlar ambulatoriamente		Actitud
Triple inmunosupresión		
Analítica sanguínea completa, semanal primer mes		Asociar trimetropim-sulfametoxazol
Analítica sanguínea completa, cada 15 días 2º mes		↓ dosis corticoide progresivo e iniciar azatioprina/mercaptopurina
Analítica sanguínea completa, posteriormente mensual		

**Tabla 16** Interacciones farmacológicas de la ciclosporina

<i>Fármacos que disminuyen la concentración de CyA</i>	
Fenitoína	Carbamazepina
Nafcilina	Rifampicina
Fenobarbital	Isoniazida
Octeotrido	Cotrimoxazol
<i>Fármacos que aumentan la concentración de CyA</i>	
Macrólidos	Bloqueantes del calcio
Fluoroquinolonas	Andrógenos
Fenitoína	Anticonceptivos orales
Nafcilina	Acetazolamida
Antifúngicos	Danazol
Imipenem/cilastatina	Etanol
Corticoides	Colchicina
Antisecretores antiH2	Sulindac
Metoclopramida	Lovastatina
<i>Fármacos nefrotóxicos</i>	
AINE	Metotrexato
Contrastes iv	Aminoglucósidos
Anfotericina B	

mesalazina oral (2,4 g/día) o su combinación. No se evaluó la remisión, pero la rectorragia había desaparecido a las seis semanas en 18/20 (89%) pacientes en tratamiento combinado, frente a 10/22 (46%) en tratamiento oral ( $p < 0,05$ ); además, la rectorragia cesó más rápido ( $p < 0,002$ ) y los efectos adversos fueron similares. En otro estudio<sup>96</sup> se evaluaron 130 pacientes con CU izquierda, aleatorizados a tratamiento oral (4 g de mesalazina y enema de placebo) frente a tratamiento combinado (2 g de mesalazina oral y 2 g en enema). A la sexta semana, la remisión clínica y endoscópica fue casi idéntica en ambos grupos y la velocidad de la respuesta fue similar, sin diferencias en los efectos secundarios. Finalmente, Marteau et al.<sup>97</sup> compararon en 127 pacientes con colitis extensa un tratamiento oral con 4 g de mesalazina (y un enema de placebo) frente a idéntico tratamiento oral y un enema de 1 g de mesalazina. A las cuatro semanas habían remitido el 34% en el grupo oral y el 44% ( $p = 0,3$ ) en el combinado; y a las ocho semanas el 43% frente al 64% ( $p = 0,0256$ ) en el combinado, sin diferencias en los efectos adversos.

Al combinar el RR de todos los estudios que comparan tratamiento combinado versus oral el RR es de 1,18 (0,99-1,40).

### Síntesis de la evidencia CALIDAD MODERADA

El tratamiento combinado con salicilatos orales y rectales podría ser mejor que el tratamiento oral aislado en la inducción de la remisión del brote leve-moderado de CU.

### Formulación de la recomendación DÉBIL A FAVOR

**Sugerimos** la asociación de salicilatos orales y rectales frente a los salicilatos orales aislados en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU extensa o izquierda, a dosis mínima oral de 2 g/día y tópica de 1 g/día.

### Comentario del grupo elaborador

La dosis con la que se ha obtenido la evidencia en los ensayos clínicos es de 2 g/diarios, pero parece razonable utilizar dosis > 3 g de acuerdo con lo referido en el apartado de inducción con mesalazina oral. Las diferencias en el tratamiento combinado no alcanzan la significación estadística, pero puede ser debido al diseño de los estudios. Los resultados están muy condicionados por el estudio de Vecchi, en el que los grupos no son homogéneos: el grupo tratado por vía rectal recibe una dosis oral de mesalazina menor que el otro grupo. El estudio de Marteau, metodológicamente el mejor planteado, demuestra que la terapia rectal acelera la respuesta consiguiendo una desaparición de la rectorragia más precozmente que en el grupo que no utilizan tratamiento rectal. Con estos datos creemos que se le debe ofrecer al paciente el tratamiento combinado, sobre todo si los síntomas rectales son intensos. Es importante resaltar que los efectos adversos no son en absoluto importantes. Sin embargo, dada la especial incomodidad de la vía de tratamiento, y la escasa evidencia, la opinión de cada paciente es decisiva.

**¿Son eficaces los salicilatos rectales aislados en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU izquierda?**

### Texto de la guía CALIDAD ALTA

Los resultados disponibles en una revisión sistemática<sup>98</sup> muestran un claro beneficio de la utilización de mesalazina tópica en inducción a remisión frente a placebo con un OR de 7,71 (4,84-12,3). Un único estudio no incluido<sup>99</sup> confirma que la espuma de mesalazina a dosis de 2 g/día es superior al placebo en obtener la remisión. Las dosis utilizadas en los estudios con supositorios varían de entre 0,5 a 1,5 g, mientras que con espuma o enemas oscilan entre 1 y 4 g de mesalazina. No hay una clara evidencia de efecto dosis-respuesta y en un único estudio comparativo un enema de 1 g resultó tan eficaz como el de 2 o 4 gramos<sup>100</sup>.

No hay diferencias relevantes en cuanto a los efectos secundarios<sup>98</sup>.

### Síntesis de la evidencia CALIDAD ALTA

La utilización de salicilatos rectales en la inducción de la remisión de la CU izquierda es claramente superior al placebo, sin una clara relación dosis-respuesta.

### Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de salicilatos rectales para la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU izquierda a dosis mínima de 1 g/día.

### Comentario del grupo elaborador

Existen diversas formulaciones de los salicilatos rectales (supositorios, espuma, enema), que varían en cuanto a su densidad (sólida a líquida) y volumen. La elección de una u otra formulación depende de la extensión y de la aceptación por el paciente de una u otra presentación. En general se estima que los supositorios son útiles en afectación rectal, la espuma en localización recto-sigmoidea, y el enema en lesiones que abarquen hasta el ángulo esplénico.

**¿Son los salicilatos rectales más eficaces que los salicilatos orales en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU izquierda?**

### Texto de la guía CALIDAD MODERADA

Se dispone de tres ECA incluidos en las diferentes revisiones sistemáticas<sup>92-94,98</sup> con un total de 155 pacientes, que en su conjunto demuestran que el tratamiento rectal es claramente superior al oral en la colitis izquierda más distal (proctitis). El OR global es de 4,1 (IC 95% 1,5-10,9). Los efectos adversos son similares, excepto en un estudio en el que el fármaco oral es la sulfasalazina, que se asocia con un número relativamente importante de efectos adversos. En solo uno de los estudios se define claramente la remisión<sup>101</sup>, el número total de pacientes incluido no es grande, pero en todos ellos la administración rectal es claramente más eficaz que la oral. No obstante, hay un estudio que utiliza mesalazina MMX oral y parece al menos tan eficaz como la tópica en la colitis izquierda<sup>102</sup>.

La dosis utilizada en un ECA en el que incluyen proctitis fue de 0,4 g<sup>101</sup> y en los otros dos ECA utilizan enemas de 4 g sin hallar un claro efecto dosis-respuesta.

### Síntesis de la evidencia CALIDAD MODERADA

La utilización de salicilatos rectales en la inducción de la remisión de la proctitis y probablemente en la CU izquierda es más eficaz que los salicilatos orales, siendo bien tolerada por los pacientes.

### Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** la utilización de salicilatos rectales en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU izquierda, utilizando la forma galénica más adecuada para la extensión y el paciente.

### Comentario del grupo elaborador

Tanto los estudios observacionales como la experiencia clínica señalan fuertemente que los salicilatos rectales son más eficaces que los orales en la colitis izquierda. Además, en estudios básicos se ha comprobado que la concentración mucosa que se alcanza del fármaco es mucho más alta al aplicarla por vía tópica. Por ello, y aunque no siempre es posible, el médico debe tratar de vencer las reticencias que muchos pacien-

tes tienen ante un tratamiento rectal. No es nada fácil recomendar una dosis concreta, porque los estudios son escasos, y lo más importante es conseguir un buen cumplimiento por parte del paciente. Se dispone de supositorios (de 500 mg y de 1 g), enemas (de 1 y 4 g) y espuma (de 1 g), y por el momento no es posible establecer recomendaciones generales.

**Corticoides**

**¿Son eficaces los corticoides orales sistémicos en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU?**

Texto de la guía CALIDAD MODERADA

El único ECA disponible es el estudio de Truelove y Witts<sup>9</sup> en el que las diferencias a favor de los corticoides (hidrocortisona en este caso) son muy claras. En cuanto a alcanzar la remisión, tanto en todo el grupo (RR 2,61, 1,58-4,31) como excluyendo a los pacientes graves (RR 2,16). Las diferencias se mantenían en parte en una evaluación posterior a los nueve meses. En cuanto a los efectos adversos, tanto la mortalidad como la morbilidad resultaron mayores en términos absolutos (aunque sin alcanzar significación estadística) en el grupo placebo.

La dosis utilizada por Truelove y Witts fue hidrocortisona 100 mg oral (tabla 17).

Síntesis de la evidencia CALIDAD MODERADA

La evidencia disponible muestra un claro beneficio en la utilización de la hidrocortisona oral en el brote leve-moderado de los pacientes con CU.

Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de corticoides orales en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU a dosis de 1 mg/kg/día.

Comentario del grupo elaborador

Aunque solo dispongamos de un estudio comparando corticoides con placebo, las diferencias observadas son suficientemente potentes (RR > 2) como para no ser posible plantear una nueva comparación de corticoides versus placebo por motivos éticos. Por otra parte, existen numerosas pruebas clínicas de la utilidad de los corticoides en los brotes graves, en otros estudios comparativos con otros fármacos en brotes moderados y en estudios experimentales en varios modelos. La eficacia está, por tanto, claramente demostrada. Lo que no es tan sencillo es definir el escenario clínico (brotes leves versus moderados) o el momento exacto (al principio versus tras el fracaso de la mesalazina) de su utilización. Considerando tanto la eficacia como los efectos adversos (el coste es muy bajo), cuanto más intenso sea el brote, más precozmente se debe plantear el uso de corticoides. Probablemente en el extremo más leve, los salicilatos son los fármacos de elección y se puede esperar entre cuatro y ocho semanas antes de plantear un cambio de actitud. En el extremo opuesto, en aquellos brotes moderados que rozan los criterios de brote grave, el uso de corticoides puede plantearse incluso desde el principio.

**Tabla 17** Equivalencias en las dosis de corticoides sistémicos

Fármaco	Dosis equivalentes (mg)	Actividad mineral corticoide (retención de sodio)	Vida media biológica (horas)
<b>Acción corta</b>			
Hidrocortisona	20	++	8-12
Cortisona	25	++	8-12
Prednisona	5	+	12-36
Prednisolona	5	+	12-36
Metilprednisolona	4	0	12-36
Triancinolona	4	0	12-36
Deflazacort	6-7,5	0	12-36
<b>Acción prolongada</b>			
Betametasona	0,6	0	36-54
Dexametasona	0,75	0	36-54

Por ejemplo, la prednisona es 4 veces más potente que la hidrocortisona (o lo que es lo mismo, 5 mg de prednisona equivalen a 20 de hidrocortisona) y metil prednisolona un poco más potente que prednisona (4 mg de la primera equivalen a 5 de la segunda).

Referencia: Editores: F Gomollón, J Hinojosa, MA Gasull. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 4ª edición. Madrid: Ediciones Ergón 2019.

**¿Son eficaces los corticoides orales de acción tópica en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU?**

Texto de la guía CALIDAD MODERADA

Disponemos en la actualidad de dos tipos de corticoides orales de acción tópica (beclometasona y budesonida) que vamos a analizar por separado.

En una reciente revisión sistemática que evalúa la eficacia y seguridad de **beclometasona** en la inducción de la remisión del brote leve-moderado de CU<sup>103</sup> se incluyen los tres ECA revisados en la versión previa de la guía<sup>104-106</sup>, los datos cedidos por Chiesi de su ECA propio<sup>107</sup> y un ECA más reciente publicado en 2015<sup>108</sup> que compara beclometasona 5 mg/día frente a corticoide sistémico (prednisona 40 mg). Incluyen así un total de 888 pacientes (739 para análisis de ITT) con brote leve-moderado de CU izquierda o extensa, demostrando eficacia de beclometasona frente a 5-ASA tanto en respuesta clínica (OR 1,86; 95% CI 1,23-2,82; p = 0,003) como en remisión clínica (OR 1,55; IC 95% 1,00-2,40; p = 0,05) pero perdiendo significación estadística en la variable remisión al incluir el ECA que compara beclometasona con prednisona (116/370 (31,4%) vs. 109/370 (29,5%); RR 1,30 (IC 95% 0,76-2,23), con seguridad similar a 5-ASA o prednisona.

Respecto a **budesonida**, disponemos de un metanálisis Cochrane de 2015<sup>109</sup> que incluye seis ECA que comparan budesonida o budesonida MMX con placebo, mesalazina o corticoides clásicos. Tres ECA con moderada calidad metodológica comparan budesonida MMX con placebo<sup>110-112</sup> incluyendo

900 pacientes en los que budesonida MMX fue significativamente superior a placebo para inducción de la remisión clínica y endoscópica cuando se compara con placebo 15% vs. 7%, respectivamente (RR 2,25; IC 95% 1,50-3,39; NNT de 12,5). Otro pequeño ECA<sup>113</sup> comparando 32 pacientes con budesonida MMX y placebo no encontró diferencias entre ambas ramas. Un ECA<sup>114</sup> compara budesonida clásica 10 mg/día máximo con prednisona 40 mg sin diferencias en respuesta ni remisión endoscópica (no evalúa remisión clínica). Un ECA<sup>115</sup> compara 343 pacientes aleatorizados a budesonida clásica (9 mg/día) con mesalazina (3 g/día) siendo budesonida significativamente inferior a mesalazina a la hora de conseguir remisión a ocho semanas (RR 0,72; IC 95% 0,57-0,91).

Posteriormente a este metanálisis se ha publicado otro ECA en 2017<sup>116</sup> que incluye 510 pacientes con CU leve-moderada no controlados a pesar de dosis adecuadas de 5-ASA en sus diferentes formulaciones, con un objetivo primario muy estricto (UCDAI  $\leq$  1 con rectorragia, frecuencia de las deposiciones y apariencia mucosa 0) que nuevamente confirma, aunque con porcentajes muy bajos la eficacia de budesonida MMX frente a placebo en este escenario.

Respecto a la seguridad de los corticoides de acción tópica, se ha publicado en 2018 una revisión sistemática que incluye más de 5.000 pacientes provenientes de múltiples ensayos clínicos, objetivando cómo la budesonida MMX es la que presenta significativamente menos efectos adversos relacionados con la propia utilización de corticoides al compararlo con corticoide clásico (OR 0,25; IC 95% 0,13-0,49) o beclometasona (OR 0,35; IC 95% 0,13-1,00), sin diferencias al evaluar efectos adversos graves o discontinuación de los ensayos.

#### Síntesis de la evidencia CALIDAD MODERADA

Existe evidencia moderada para utilizar beclometasona o budesonida MMX en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU.

#### Formulación de la recomendación DÉBIL A FAVOR

**Sugerimos** utilizar beclometasona a dosis de 5 mg/día o budesonida MMX a dosis de 9 mg/día en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU.

#### Comentario del grupo elaborador

Beclometasona y budesonida MMX (no comercializada en España) parecen ser eficaces en un subgrupo de pacientes que si bien no han entrado en remisión con mesalazina, la gravedad del brote que presentan dentro del rango “moderado” permite un intento previo a utilizar corticoides sistémicos cuya utilización conlleva un aumento de efectos secundarios. La dosis mínima eficaz de beclometasona es 5 mg/día durante un mes, aunque en algunos centros se utilizan dosis de 10 mg/día durante cuatro semanas seguido de 5 mg/día durante otras cuatro semanas, debido a los resultados de un estudio prospectivo italiano que utilizó esta pauta<sup>117</sup>. Budesonida oral clásica no parece tener ningún papel en el tratamiento de los pacientes con CU.

#### ¿Son eficaces los corticoides rectales en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU izquierda?

##### Texto de la guía CALIDAD ALTA

La evidencia en este escenario respecto a los corticoides rectales (hidrocortisona, prednisolona, metilprednisolona y betametasona) no ha cambiado respecto a la guía previamente publicada y está basada en estudios muy antiguos<sup>118,119</sup> con un RR de 0,21 IC 95% 0,07-0,71.

Sí disponemos de nueva evidencia respecto a los corticoides de acción tópica, en concreto respecto a budesonida tópica. Desde la publicación previa de la guía, en la que se incluían los dos estudios publicados en 1992<sup>120</sup> y 1998<sup>121</sup>, contamos en la actualidad con tres nuevos ensayos clínicos incluidos en una revisión sistemática<sup>122</sup> con 711 pacientes en los que se demuestra que budesonida a dosis de 2 mg/25 mL dos veces al día durante seis semanas es más eficaz que placebo en la inducción de la remisión del brote leve-moderado de CU (RR 1,83; IC 95% 1,41-2,37;  $p < 0,001$ ).

##### Síntesis de la evidencia CALIDAD ALTA

Los corticoides rectales son más eficaces que placebo en la inducción de la remisión del brote leve-moderado de los pacientes con CU activa izquierda.

##### Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** la utilización de budesonida tópica a dosis mínima de 2 mg/día para la inducción de la remisión de los pacientes con brote leve-moderado de CU.

##### Comentario del grupo elaborador

Aunque se dispone de pocos estudios comparativos con placebo, la información procedente de estudios comparativos con mesalazina es mucho más importante (véase más abajo) y confirma la efectividad de los corticoides en este contexto clínico, además de la evidencia indirecta proporcionada por los estudios de corticoides orales. Siendo la mesalazina al menos tan eficaz y probablemente menos tóxica y más barata, los corticoides rectales constituyen una opción de segunda elección, solos o en asociación con la mesalazina.

#### ¿Son más eficaces los corticoides rectales de acción tópica que los de acción sistémica en la inducción de la remisión del brote leve-moderado de CU izquierda?

##### Texto de la guía CALIDAD MODERADA

En una revisión sistemática<sup>123</sup> se incluyeron cinco ECA en los que se comparan corticoides rectales con corticoides de acción tópica: tres ECA comparan enemas de budesonida a dosis de 2-2,5 mg con enemas de prednisolona, un ECA compara enemas de budesonida con metilprednisolona, y un ECA compara enemas de budesonida con enemas de hidrocortisona. El OR para remisión clínica de estos cinco ECA fue de 0,85 (IC 95% 0,44-1,63), sin diferencias entre ambos grupos. Tampoco los datos para remisión endoscópica (OR 1,14; IC 95% 0,69-1,88) o histológica (OR 0,68; IC 95% 0,28-1,67)

fueron significativos. La supresión del eje suprarrenal (el efecto adverso más relevante en la comparación) fue menor al utilizar corticoides de acción tópica. Otros ensayos posteriores<sup>124-126</sup> confirman estos resultados utilizando beclometasona, fosfato de prednisolona, budesonida e hidrocortisona.

Síntesis de la evidencia CALIDAD MODERADA

No hay diferencias en eficacia entre los diversos corticoides y la toxicidad es menor con los de acción tópica.

Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de corticoides rectales de acción tópica antes que el de los corticoides rectales de acción sistémica en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU izquierda.

Comentario del grupo elaborador

No ha sido posible la evaluación mediante una tabla GRADE por la enorme heterogeneidad de los estudios, con fármacos y dosis muy diferentes. Aunque probablemente las diferencias entre los diversos corticoides de acción tópica serán muy sutiles, los enemas de budesonida son los únicos que se han comparado con placebo, con corticoides de acción sistémica y con otros de acción tópica (además de con mesalazina) y es el fármaco con mayor evidencia científica de los analizados, con varios estudios de alta calidad publicados, por lo que puede considerarse el corticoide rectal de referencia en este momento.

**¿Son más eficaces los salicilatos rectales que los corticoides rectales en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU izquierda?**

Texto de la guía CALIDAD MODERADA

**Mesalazina frente a corticoides rectales de acción sistémica**

Con un total de nueve ECA disponibles incluidos en una revisión sistemática<sup>123</sup> comparando corticoides rectales (100-356 mg de hidrocortisona) frente a mesalazina rectal (1-4 g) los preparados de mesalazina son más eficaces en obtener la remisión clínica con un OR de 2,42 (IC 95% 1,72-3,41). Lo mismo se observó en las remisiones endoscópica e histológica. Hay dos ECA comparando con el ácido paraaminosalicílico (4-ASA) con resultados similares.

**Mesalazina frente a corticoides rectales de acción tópica**

En dos ECA de alta calidad incluidos en la revisión de Marshall<sup>123</sup> comparando budesonida con mesalazina no se encuentran diferencias (OR 0,95; IC 95% 0,43-2,10). En una revisión<sup>127</sup> de ensayos clínicos con mesalazina *versus* beclometasona, metodológicamente de muy baja calidad, no se observaron diferencias significativas, aunque la mesalazina se aproximaba a mejores resultados (RR 0,89; IC 95% 0,78-1,01).

Hay un ECA de buena calidad, pero con un número de pacientes muy limitado, que señala que la combinación de corticoides (beclometasona) y mesalazina podría tener efectos sinérgicos<sup>128</sup>.

Síntesis de la evidencia CALIDAD MODERADA

El tratamiento rectal con salicilatos es al menos tan eficaz como los corticoides rectales y presenta menos toxicidad.

Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de mesalazina rectal frente a corticoides rectales en la inducción de remisión del paciente con brote leve-moderado de CU izquierda a dosis mínima de 1 g/día.

Comentario del grupo elaborador

La mesalazina tópica es al menos tan eficaz como los corticoides rectales, tiene menor potencial de toxicidad, es más barata y existe en diversas formulaciones galénicas que permiten su adaptación a casi todos los escenarios clínicos. Sin embargo, no es tolerada por todos los pacientes, ni tiene una eficacia absoluta. En estos casos, los corticoides rectales solos o en combinación con la mesalazina son la alternativa adecuada. Si se utilizan corticoides, son claramente preferibles los de acción tópica, y entre ellos el que cuenta con más evidencia científica a su favor es la budesonida.

**Inmunomoduladores**

**¿Son eficaces los inmunomoduladores tiopurínicos en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU corticodependiente?**

Texto de la guía CALIDAD BAJA

En un metanálisis<sup>129</sup> que incluye cuatro ECA en el que se compara la eficacia de azatioprina/mercaptopurina frente a placebo y/o salicilatos no se alcanzan diferencias significativas y además los estudios son heterogéneos entre sí. No obstante, existen numerosos estudios observacionales que obtienen tasas de remisión del 65% (IC 95% 55-75%) lo que señala una posible eficacia en esta indicación.

Síntesis de la evidencia CALIDAD BAJA

Los ensayos controlados no muestran diferencias en la efectividad de la azatioprina en la inducción de la remisión de los pacientes con CU corticodependiente.

Formulación de la recomendación DÉBIL EN CONTRA

**Sugerimos NO** utilizar las tiopurinas (azatioprina/mercaptopurina) como agentes para la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU.

Comentario del grupo elaborador

Numerosos estudios demuestran que las tiopurinas son fármacos cuya eficacia en las enfermedades inflamatorias intestinales requiere un tiempo mínimo de administración

para obtener eficacia<sup>130</sup> (al menos un mes, probablemente en la mayoría de los casos más de dos meses).

### ¿Es eficaz el metotrexato en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU corticodependiente?

Texto de la guía CALIDAD MODERADA

En la revisión de la guía previa<sup>23</sup> incluimos tan solo un ECA aleatorizado publicado por Oren<sup>131</sup> (los otros dos ECA se excluyeron de la revisión por deficiencias metodológicas). En este ensayo clínico se incluyeron 67 pacientes con CU activa (Mayo > 7), de los cuales un 70% recibían corticoides a dosis variables, y se aleatorizaron a metotrexato oral 12,5 mg/semana (n = 30) o placebo (n = 37) durante nueve meses sin encontrar diferencias en la tasa de remisión (OR 0,92; IC 95% 0,35-2,42), en el tiempo hasta obtener la remisión, ni en la tasa de efectos adversos graves. En los estudios excluidos tampoco se observó una diferencia relevante.

Recientemente, se ha publicado un ECA (Estudio METEOR)<sup>132</sup> liderado por el grupo francés de EII (GETAID) en el que aleatorizan 111 pacientes a metotrexato 25 mg SC o IM frente a placebo, asociado a prednisona a dosis de 40 mg de prednisona en régimen de descenso, sin encontrar diferencias entre ambos grupos a la hora de evaluar el objetivo primario del estudio: remisión clínica sin corticoides. En este estudio, el único objetivo estadísticamente significativo fue la remisión clínica (no endoscópica) sin corticoides, sugiriendo un posible papel del metotrexato en este escenario.

Respecto a los 16 estudios en práctica clínica incluidos en una revisión de 2010<sup>133</sup> todos ellos con un número de pacientes incluidos menor de 55, la mayoría retrospectivos y con evaluación de los resultados en el 60% a más de seis meses, lo que correspondería a mantenimiento y no a inducción, los autores sugieren que metotrexato a dosis de 25 mg SC o IM puede ser una opción en el tratamiento de la CU al igual que ocurre con los pacientes con enfermedad de Crohn (CE). En la fase de inducción del estudio MERIT-UC<sup>134</sup>, en el que se incluyen prospectivamente pacientes sin control con placebo asociados a 40 mg de prednisona, la mitad de los pacientes (51%) en semana 16 tiene respuesta clínica sin utilizar corticoides y un tercio de ellos (29%) estaban en remisión clínica libre de corticoides.

Síntesis de la evidencia CALIDAD MODERADA

La evidencia disponible señala que el metotrexato no es eficaz en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado-grave de CU corticodependiente.

Formulación de la recomendación FUERTE EN CONTRA

**Recomendamos NO** utilizar metotrexato para la inducción de la remisión del paciente con brote moderado-grave de CU corticodependiente.

Comentario del grupo elaborador

Aunque la mayoría de los clínicos hemos utilizado metotrexato en algún momento del pasado en el tratamiento de los pacientes con CU basados fundamentalmente en la

creencia de que las dosis utilizadas por Oren et al. no eran suficientes para alcanzar respuesta o remisión clínica al utilizarlo vía oral, en la actualidad, tras los resultados negativos del estudio METEOR, y ante la disponibilidad de otras alternativas que sí han demostrado claramente eficacia, recomendamos no utilizar metotrexato ni en la inducción ni en el mantenimiento (ver pregunta específica) de los pacientes con CU al menos en práctica clínica habitual.

### ¿Es eficaz el tofacitinib en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU?

Texto de la guía CALIDAD ALTA

En colitis ulcerosa se han publicado tres ensayos fase 3, aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego, con tofacitinib. Se trata de dos estudios de inducción idénticos (OCTAVE Induction trials 1 y 2)<sup>135</sup>, además de una fase abierta (OCTAVE OPEN)<sup>136</sup>. No hay estudios observacionales.

Los ensayos clínicos de inducción<sup>135</sup> incluyeron pacientes con colitis ulcerosa activa moderada-grave a pesar de tratamiento previo convencional o anti-TNF (fallo de tratamiento previo o efectos secundarios inaceptables con al menos uno de los siguientes: corticoides orales o endovenosos, tiopurinas, infliximab o adalimumab). Ambos estudios incluyen pacientes con y sin fallo a terapia convencional y anti-TNF y muestran dichos resultados por separado, en el material suplementario, en pacientes con fallo o no a anti-TNF. Los pacientes incluidos fueron aleatorizados a recibir como inducción tofacitinib (10 mg dos veces al día) o placebo durante ocho semanas. La variable primaria de eficacia fue la remisión en semana ocho, definida de forma especialmente estricta: índice de Mayo completo ≤ 2, sin ningún subíndice > 1 y un índice de sangrado rectal de 0. Esto implica que se trata de una remisión clínica y endoscópica y sin ningún sangrado rectal. Se evaluaron también, como variables secundarias y todas en semana ocho, la respuesta y remisión clínicas, así como la eficacia endoscópica, tanto mejoría como curación mucosa (subíndice de Mayo endoscópico ≤ 1 o 0 respectivamente). Se incluyeron 598 y 541 pacientes (OCTAVE de inducción 1 y 2). La tasa de remisión (clínica y endoscópica, con subíndice de Mayo de sangrado rectal = 0) en semana ocho fue del 18,5% en los pacientes tratados con tofacitinib frente al 8,2% en el grupo placebo (p = 0,007) en el OCTAVE 1, y del 16,6% frente al 3,6% en el grupo placebo (p < 0,001) en el OCTAVE 2. El inicio de la acción fue rápido, habiéndose observado una mejora significativa en la puntuación parcial de Mayo a las dos semanas. Dos pacientes (uno en cada ensayo de inducción) fueron colectomizados. En el caso del OCTAVE 1 fue un paciente con una colitis por CMV previa y que tomaba azatioprina. La eficacia en la variable primaria y en otras secundarias no varió en función del tratamiento previo o no con anti-TNF (datos en el material suplementario del artículo).

En cuanto a la seguridad, en ambos estudios OCTAVE de inducción, los efectos adversos totales no fueron superiores en los pacientes tratados con tofacitinib. Sin embargo, presentaron un mayor riesgo global de infección, incluida la infección grave. Las alteraciones lipídicas fueron en general superiores en los pacientes tratados con tofacitinib. Es necesario mencionar que un estudio de registro en reumatolo-

gía, en pacientes con riesgo vascular, ha mostrado complicaciones tromboembólicas en estos pacientes. Ante ello, la FDA y la EMA han establecido recomendaciones específicas de uso en ese grupo de pacientes.

#### Síntesis de la evidencia CALIDAD ALTA

Tofacitinib es más eficaz que el placebo en el brote moderado-grave de CU; induce respuesta y remisión clínica y endoscópica, en pacientes con fallo a tratamiento convencional o anti-TNF. Aunque parece razonablemente seguro, la experiencia es todavía escasa en número de pacientes y en tiempo de seguimiento.

#### Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de tofacitinib en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado-grave de CU a dosis de 10 mg dos veces al día durante ocho semanas.

#### Comentario del grupo elaborador

Tofacitinib es un fármaco oral y rápido, lo que supone una ventaja terapéutica. Este agente podría ser especialmente eficaz en pacientes sin respuesta a tratamiento biológico. Aunque la mayoría de los datos sobre su seguridad parecen confirmar la experiencia en Reumatología, tenemos que ser muy cautos porque: a) la dosis que utilizamos en colitis ulcerosa es mayor; b) las enfermedades pueden mostrar tolerancias diferentes a los fármacos; c) la experiencia publicada es escasa en cuanto a número de pacientes y a duración del seguimiento.

#### ¿Es eficaz el tacrolimus rectal en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU izquierda?

#### Texto de la guía CALIDAD BAJA

En los años ochenta y noventa se publicaron varios estudios abiertos no aleatorizados<sup>137-139</sup> describiendo el potencial efecto de la ciclosporina tópica en forma de enema en la inducción de la remisión de pacientes con CU izquierda, aunque estos resultados no se confirmaron en un ECA aleatorizado posterior<sup>140</sup>.

Tacrolimus (fármaco de la familia de ciclosporina con el mismo mecanismo de acción) ha demostrado en un ECA de elevada calidad metodológica (JADAD 5) su eficacia frente a placebo<sup>141</sup>. En este estudio se han incluido 20 pacientes a los que se aleatoriza a tacrolimus 1,5 mg (3 mL de 0,5 mg/mL) o placebo durante ocho semanas y se obtienen porcentajes de 70% en la inducción de la respuesta clínica y endoscópica y 45% en remisión clínica, frente a porcentajes 10% en la rama placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en todas las variables estudiadas.

Previo a este ensayo clínico, varias series con pocos pacientes describen porcentajes de respuesta y remisión clínica de 70%<sup>142,143</sup>.

#### Síntesis de la evidencia CALIDAD BAJA

Tacrolimus podría ser eficaz en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU izquierda.

#### Formulación de la recomendación DÉBIL A FAVOR

**Sugerimos** utilizar tacrolimus rectal en la inducción de la remisión del paciente con CU izquierda a dosis de 1,5 mg (3 mL de tacrolimus 0,5 mg/mL) dos veces/día durante ocho semanas.

#### Comentario del grupo elaborador

En espera de nueva evidencia que aumente la calidad de esta recomendación, nos hemos decidido por recomendar su uso a pesar del escaso número de pacientes, fundamentalmente porque en la práctica clínica en ocasiones las proctitis refractarias son un escenario clínico en el que el paciente presenta una importante disminución de su calidad de vida y la cirugía con colectomía total parece desproporcionada para la extensión a pesar de la gravedad. En esos casos la utilización de tacrolimus rectal puede ser una opción a tener en cuenta en determinados escenarios clínicos.

#### Fármacos biológicos

#### ¿Es eficaz el infliximab en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU?

#### Texto de la guía CALIDAD ALTA

La revisión sistemática de Gisbert et al.<sup>55</sup> comentada en la inducción del brote grave con las limitaciones ya descritas, es también la base fundamental de nuestro análisis. Evaluaremos por separado las dos situaciones más comunes y problemáticas en la práctica clínica: corticorresistencia y corticodependencia.

**Corticorresistencia:** disponemos de bastantes datos que demuestran que infliximab es eficaz para inducir la remisión y respuesta clínicas en la corticorresistencia. Así, en la revisión citada<sup>55</sup>, el 52% de 877 pacientes fueron clasificados como corticorresistentes, obteniendo en ellos una tasa de respuesta a infliximab del 70% (68% en los no corticorresistentes). En los estudios ACT, en los que se utiliza una definición específica de resistencia a corticoides (falta de respuesta clínica tras 40 mg/día de prednisona oral dos semanas, o la misma dosis intravenosa durante una semana), se observó respuesta a infliximab en semana ocho en el 73% de los corticorresistentes, frente al 63% en los no resistentes (NS).

**Corticodependencia:** aunque también con algunas limitaciones (esencialmente derivadas de la dificultad de aplicar estrictamente las diversas definiciones), en los estudios ACT se demuestra un claro efecto ahorrador de corticoides. En la semana 30 tras el inicio del tratamiento se había conseguido retirar los corticoides en el 22% de los pacientes tratados con infliximab frente a un 7,1% de los tratados con placebo ( $p < 0,05$ )<sup>56</sup>. Otro ECA<sup>144</sup>, aunque con muchos menos pacientes, también comunica resultados similares. Destacamos dos estudios prospectivos del mismo grupo investigador. En el primero<sup>145</sup> se incluyen 126 pacientes con CU activa moderada tratados con IFX, 90 de ellos seguidos prospectivamente durante 12 meses. Infliximab fue eficaz, con una

tasa de remisión sin corticoides del 53% y 47% a los seis y 12 meses. Los pacientes de reciente diagnóstico con tiopurinas al inicio y tratamiento combinado mejoraron la tasa de remisión sin corticoides en el mes 12. Este mismo grupo analizó sus datos más a largo plazo y los factores predictores de respuesta<sup>146</sup>. De los 126 pacientes consecutivos incluidos, en 96 se obtuvo eficacia en la inducción y se siguieron una mediana de 41 meses, con una respuesta clínica sostenida en 46, evitando colectomía en el 77%. El tratamiento combinado aumentó la respuesta ( $p < 0,0001$ ; HR 3,98; IC 95% 1,73-9,14). Predijeron colectomía tanto una mayor gravedad endoscópica basal ( $p = 0,04$ ; HR 2,77; IC 95% 1,09-7,05), como no haber tomado nunca tiopurinas ( $p = 0,025$ ; HR 0,34; IC 95% 0,13-0,87).

#### Síntesis de la evidencia CALIDAD ALTA

Disponemos de evidencia firme que demuestra que infliximab es eficaz en inducir remisión y respuesta en el brote moderado de colitis, en la corticorresistencia o corticodependencia. Obtiene la remisión clínica y disminuye la tasa de colectomías. No obstante, la tasa de remisión clínica en los ensayos controlados no supera el 50%. Los riesgos del fármaco son bien conocidos.

#### Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de infliximab en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU, a dosis de 5 mg/kg de inicio, seguida de otra dosis a las dos semanas y de una tercera a las seis.

#### Comentario del grupo elaborador

Nuevamente en este escenario, es fundamental tener en cuenta la carga inflamatoria (PCR y albúmina fundamentalmente) y probablemente los niveles del fármaco a la hora de acortar o intensificar intervalos durante la inducción (ver explicación en inducción con IFX en brote grave de CU y caja de niveles).

#### ¿Es eficaz el adalimumab en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU?

#### Texto de la guía CALIDAD MODERADA

Los ensayos clínicos que validaron la eficacia de adalimumab en el tratamiento de los pacientes con CU moderada-grave fueron los ULTRA<sup>147-148</sup> donde se incluyeron en total 884 pacientes y un estudio japonés que incluyó 274 pacientes. La remisión clínica en la semana ocho se definió como un índice de Mayo  $\leq 2$  sin ningún subíndice  $> 1$ .

En el ULTRA 1 (anti-TNF en pacientes naif) los pacientes se aleatorizan 1:1:1 a 160/80, 80/40 y placebo con resultados de remisión en semana ocho del 18,5% de los pacientes en el subgrupo 160/80, frente a 9,2% en la rama placebo. La dosis 80/40 no fue diferente de placebo en cuanto a eficacia. En el ULTRA 2 un 40% de los pacientes habían fracasado a anti-TNF y obtuvieron tasas de remisión de 16,5% en rama adalimumab versus 9,3% en rama placebo ( $p = 0,019$ ). Posteriormente se ha publicado un tercer ensayo clínico en Japón<sup>149</sup> en pacientes naif a anti-TNF, aleatorizando nuevamente en tres ramas incluyendo dosis de 80/40 y sin hallar

diferencias estadísticamente significativas en remisión a semana ocho entre ninguna de las dosis con el placebo.

Una revisión sistemática publicada en 2016<sup>150</sup> incluye estos tres ensayos clínicos que comparan adalimumab con placebo en este escenario hallando un RR a favor de adalimumab de 1,50 (IC 95% 1,08-2,09]. La dosis de inducción 80/40 no fue significativamente diferente en inducción de la remisión frente a placebo (RR 1,14; IC 95% 0,67-1,94,  $Z = 0,48$ ; ADA vs. placebo, 11,68% vs. 10,18%,  $p = 0,63$ ). La tasa de colectomías no se refleja y la seguridad se evalúa posteriormente a 52 semanas en el estudio de mantenimiento.

En el escenario de la corticodependencia, el 59% de los pacientes del ULTRA 2 recibían corticoides al entrar en el ensayo, con porcentajes de 31% en semana 16 para los pacientes en tratamiento con adalimumab, frente a 16% de los pacientes en la rama placebo ( $p < 0,05$ ). En el estudio japonés<sup>149</sup> solo se evaluó la remisión sin corticoides a la semana 52.

Respecto a los estudios en vida real, los resultados publicados son muy variables, con gran heterogeneidad de los pacientes incluidos y evaluando los objetivos en tiempo diferente (4, 8, 12 y 14 semanas). La primera serie publicada en 2007<sup>151</sup> incluyó 10 pacientes con fracaso a infliximab previo, con porcentajes de respuesta y remisión a cuatro semanas de 33% (3/10) y 10% (1/10) respectivamente. Posteriormente, la serie más amplia publicada es la serie española de nuestra base de datos nacional ENEIDA<sup>152</sup> con 263 pacientes con CU en los que se ha pautado tratamiento con adalimumab en este escenario de brote moderado-grave, de los que 67% habían sido tratados previamente con infliximab; globalmente el 51% presentó respuesta clínica a 12 semanas sin diferencias estadísticamente significativas según el tratamiento previo con anti-TNF o no (47% vs. 61%;  $p = 0,27$ ). En este artículo se puede consultar una tabla resumen de todos los estudios de vida real publicados hasta 2017 con porcentajes muy variables de respuesta clínica en pacientes sin anti-TNF previo a semana 8-12, de entre 25-80% y remisión 5-50%. Estos porcentajes descienden a valores de entre 30-60% en respuesta clínica y 9-18% para remisión clínica en pacientes con utilización previa de anti-TNF. Después de 2017, tan solo se ha publicado un estudio italiano retrospectivo y multicéntrico<sup>153</sup> con 107 pacientes consecutivos con CU tratados con adalimumab (60% sin utilización previa de anti-TNF) reportando un porcentaje de remisión clínica del 55% en semana 12.

#### Síntesis de la evidencia CALIDAD MODERADA

Existe evidencia moderada para utilizar adalimumab en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU.

#### Formulación de la recomendación DÉBIL A FAVOR

**Sugerimos** utilizar adalimumab en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU a dosis de 160/80/40 mg cada dos semanas.

#### Comentario del grupo elaborador

Los ECAS incluidos en la revisión sistemática son imprecisos (no logran  $> 300$  eventos) y demuestran heterogeneidad

( $I^2 < 50\%$ ) por lo que al realizar las tablas GRADE la evidencia y la fortaleza de la recomendación disminuye. Además los estudios observacionales de práctica clínica son muy heterogéneos con porcentajes muy variables de respuesta.

### ¿Es eficaz el golimumab en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU?

#### Texto de la guía

CALIDAD ALTA

Disponemos para la respuesta de esta pregunta de un ECA (PURSUIT) publicado en 2014<sup>154</sup> que incluye un primer análisis fase 2 exploratorio de dosis en el que se aleatorizan 291 pacientes en cuatro ramas: placebo, golimumab 100/50 mg, golimumab 200/100 mg, golimumab 400/200 mg, a 0-2 semanas, observando una tendencia dosis-respuesta por lo que se seleccionan los dos últimos grupos para evaluar en semana seis respuesta como objetivo primario aleatorizando 774 pacientes: 251 placebo, 253 golimumab 200/100 mg, o 257 golimumab 400/200 mg, en semanas 0 y 2, observando porcentajes de respuesta del 51 y 54% en las ramas de tratamiento frente a 30% en el grupo placebo. También al evaluar los objetivos secundarios, tanto la remisión (18%), como la cicatrización mucosa (43-45%) fueron estadísticamente superiores que en el grupo placebo (6,4% y 28,7%) respectivamente, mejorando también la calidad de vida de los pacientes en los grupos de tratamiento ( $p = 0,001$ ).

Se han publicado dos estudios postcomercialización fase 4 que también analizan los porcentajes de respuesta y remisión en semanas seis y 14: GO-COLITIS (Reino Unido)<sup>155</sup> incluye 205 pacientes naïf a anti-TNF con porcentaje de respuesta clínica de 68,8% y de remisión de 38,5%. BE-SMART<sup>156</sup> incluye 91 pacientes (50% anti-TNF previo) y evalúa cicatrización mucosa en semana 14 con un 40% de éxito pero solo hay datos del 60% de los pacientes.

Dieciséis estudios prospectivos y retrospectivos de *real-life* con 1.471 pacientes incluidos y descritos individualmente en una reciente revisión de 2018<sup>157</sup> reportan similares y no superiores porcentajes de respuesta y remisión que el PURSUIT, con la diferencia de que en estos estudios se incluyen pacientes con fracaso previo a infliximab. Así los estudios prospectivos reportan en semana seis y catorce porcentajes de respuesta clínica y remisión de 53,8% (rango 35-69,7%) y 31,6% (rango 14-51,7%) y en los retrospectivos estos porcentajes son del 65,7% (rango 52-85,5%) y 41% (rango 32-50%).

#### Síntesis de la evidencia

CALIDAD ALTA

Existe evidencia alta para utilizar golimumab en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU.

#### Formulación de la recomendación

FUERTE A FAVOR

Recomendamos el uso de golimumab para la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU a dosis de 200 mg/100 mg en semana cero y dos.

#### Comentario del grupo elaborador

Golimumab puede ser recomendado para el tratamiento de inducción y mantenimiento en la colitis ulcerosa con activi-

dad moderada. Los escenarios clínicos en los que sería preferible, no están claramente definidos, aunque su administración subcutánea con intervalos largos entre dosis, representa una cierta ventaja práctica. Hay datos recientes que sugieren que la determinación de niveles en el período de inducción puede facilitar ajustes que mejoran la eficacia del fármaco (ver caja 4).

### ¿Es eficaz el vedolizumab en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU?

#### Texto de la guía

CALIDAD ALTA

Vedolizumab es un fármaco que actúa sobre la interacción entre la integrina  $\alpha 4\beta 7$  y el receptor MAdCAM1. Un metanálisis publicado en 2015<sup>158</sup> que incluye los tres ensayos clínicos publicados hasta el momento con 901 pacientes frente a 223 pacientes tratados con placebo en este escenario concluye que vedolizumab es eficaz en la inducción de la remisión del paciente con CU grave. Cuarenta y uno por ciento habían presentado pérdida de respuesta, no respuesta o intolerancia a infliximab. Aproximadamente el 50% de estos pacientes respondieron a vedolizumab frente a 20-25% en el grupo placebo. Más variables son los porcentajes de remisión, 17-53% frente a 5-50% en el grupo placebo. Se utilizan en estos ECA dosis que varían desde 0,5 mg/kg hasta 10 mg/kg, siendo eficaces globalmente al evaluar la remisión y de forma individual las dosis de 2 mg/kg, 6 mg/kg (incluyendo aquí los pacientes que se trataron con dosis fija de 300 mg) y 10 mg/kg en la respuesta clínica. No se observaron diferencias significativas en los efectos adversos entre los grupos placebo y los tratados con diversas dosis de vedolizumab, siendo el efecto adverso más frecuente en ambos grupos el empeoramiento del brote de CU.

Respecto a la utilización previa de anti-TNF, un análisis posthoc del GEMINI 1<sup>159</sup>, único ECA que permite la inclusión de estos pacientes, concluye que los 464 pacientes naïf a utilización de anti-TNF presentaron diferencias absolutas mayores en eficacia en semana seis frente a los 367 pacientes con fracaso previo a anti-TNF (pérdida de respuesta, no respuesta o intolerancia), aunque los riesgos relativos fueron iguales para cada grupo. Los porcentajes de respuesta a vedolizumab y placebo fueron 53% vs. 26% respectivamente en el grupo de pacientes naïf a anti-TNF (DA 26,4%; IC 95% 12,4-40,4; RR 2,0; IC 95% 1,3-3,0); estos porcentajes fueron 39% vs. 2,6% respectivamente en el grupo de pacientes con fracaso a anti-TNF (DA 18,1%; IC 95% 2,8-33,5; RR 1,9; IC 95% 1,1-3,2).

Por otra parte, otro metanálisis<sup>160</sup> que incluye 26 estudios de práctica clínica en CU reporta porcentajes de remisión de 24% en semana seis (IC 95% 13-41%) y porcentajes de respuesta de 43% (IC 95% 38-49%) sin diferencias tampoco en efectos adversos. Al analizar los pacientes naïf a anti-TNF, la remisión clínica en *real-life* es del 54% en semana 14. Recientemente se ha publicado un estudio comparativo directo entre vedolizumab y adalimumab<sup>161</sup>, ambos utilizando las pautas de dosis recomendadas en la ficha técnica. Vedolizumab mostró ser superior a adalimumab tanto en la obtención de la remisión como en mejoría endoscópica, con efectos adversos equivalentes.

### Síntesis de la evidencia CALIDAD ALTA

Existe evidencia alta para utilizar vedolizumab en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU.

### Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de vedolizumab para la inducción de la remisión del paciente con brote moderado-grave de CU a dosis de 300 mg IV en semana 0-2-6.

### Comentario del grupo elaborador

Tras la publicación de los ensayos clínicos se han publicado numerosas series de vida real (o estudios observacionales) que han confirmado la utilidad del vedolizumab y su seguridad, con seguimientos de varios años de duración. Parece que la respuesta es claramente superior en los pacientes no tratados previamente con anti-TNF. La frecuencia variable de este grupo de pacientes en los estudios parece ser el factor esencial para explicar los diferentes resultados obtenidos. Ello sugiere que podría considerarse como alternativa de primera línea en el tratamiento del brote moderado a grave de CU. El perfil de seguridad ha resultado muy bueno, y se completa con una experiencia similar y amplia en pacientes con EC.

### ¿Es eficaz el ustekinumab en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU?

### Texto de la guía CALIDAD ALTA

En CU se ha publicado un ensayo fase 3, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, con una fase de inducción, seguido de un estudio de mantenimiento en los pacientes que respondieron a la inducción. No hay publicadas revisiones sistemáticas ni estudios observacionales.

La fase de inducción<sup>162</sup> incluyó pacientes con CU moderada a grave (definida como un índice de Mayo total entre seis y 12 y con un subíndice de 2 o 3 en el componente endoscópico del índice (lectura central) y con respuesta inadecuada o efectos secundarios inaceptables a tratamiento convencional o a terapia anti-TNF o vedolizumab. Los pacientes incluidos fueron aleatorizados a recibir como inducción (semana 0) en una proporción 1:1:1 infusión única de ustekinumab a dosis fija de 130 mg o basada en peso (aproximadamente 6 mg/kg) o placebo. Se definió la eficacia en la inducción en semana ocho. La variable primaria de eficacia fue la remisión, entendida como un Mayo completo  $\leq 2$  y ningún subíndice  $> 1$ . Las variables de respuesta secundaria principales fueron en esa misma semana ocho, la mejoría endoscópica (subíndice de Mayo endoscópico de 0 o 1), respuesta clínica y la calidad de vida. También se analizó, como variable primaria alternativa, la remisión excluyendo el componente de valoración global del médico del índice de Mayo (número absoluto de defecaciones de 3 o menos, con un subíndice de sangrado rectal de 0, y un subíndice endoscópico de 0 o 1). También se analizó la mejoría y curación endoscópica y biomarcadores en sangre y heces.

Se incluyeron 961 pacientes en el estudio (322, 320 y 319 en los grupos ustekinumab 130 mg, ustekinumab 6 mg/kg y placebo, respectivamente). En semana ocho, la remisión alcanzada en los grupos tratados con ustekinumab fue superior a la del grupo placebo (ustekinumab 130 mg 15,6% (50

de 320 pacientes), ustekinumab 6 mg/kg 15,5% (50 de 322), placebo 3% (17 de 319) ( $p < 0,001$  para ambos grupos tratados con ustekinumab respecto a placebo). Cuando se excluyó de la definición la valoración global del médico, los resultados fueron muy similares: 16,6% (53 de 320 pacientes) y 18,9% (61 de 322), frente a 6,3% (20 de 319) respectivamente (nuevamente  $p < 0,001$  para las comparaciones con placebo). Los resultados de las variables secundarias fueron similares, incluyendo la mejoría endoscópica e histológica. En cuanto a la seguridad, en la fase de inducción no hubo diferencias con placebo. El porcentaje de paciente con al menos un efecto secundario en los grupos ustekinumab 130 mg, ustekinumab 6 mg/kg y placebo fueron 41,4%, 50,6% y 48,0%, respectivamente. Los porcentajes de al menos un efecto adverso serio fueron 3,7%, 3,4%, y 6,9%, respectivamente.

### Síntesis de la evidencia CALIDAD ALTA

Ustekinumab es más eficaz que el placebo en el brote moderado-grave de colitis ulcerosa; induce respuesta y remisión clínica y endoscópica, en pacientes con fallo a tratamiento convencional o biológico. Su seguridad parece similar a la ya conocida en el resto de indicaciones, y similar a placebo en los ensayos en colitis ulcerosa.

### Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de ustekinumab en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de colitis ulcerosa, refractario a tratamiento convencional o biológico a dosis de 6 mg/kg IV en primera dosis, seguido de dos dosis SC de 90 mg cada ocho semanas.

### Comentario del grupo elaborador

Ustekinumab es un fármaco eficaz en la inducción de la respuesta en la colitis ulcerosa, sin embargo, es difícil definir su posición exacta en los esquemas de tratamiento porque la experiencia directa observacional es escasa y no disponemos de estudios comparativos con vedolizumab ni con anti-TNF. Sí que se abre una vía nueva que nos sugiere que es un fármaco con un buen perfil de seguridad.

### Aféresis

### ¿Es eficaz la aféresis en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU corticodependiente?

### Texto de la guía CALIDAD BAJA

Los datos procedentes del único estudio aleatorizado ciego<sup>163</sup> no confirman la eficacia de la aféresis. En 2015, se ha publicado un análisis *post-hoc*<sup>164</sup> de este ensayo en el que sólo se incluyen los pacientes en lo que la histología indicaba actividad inflamatoria y en este nuevo análisis sí se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de remisión de aféresis con la rama placebo en la semana 12 (11/46: 23,9% vs. 0/17: 0% en el grupo placebo [ $p = 0,0275$ ]).

Otros estudios no ciegos, pero aleatorizados y observacionales<sup>165-166</sup> señalan que, en pacientes corticodependientes, el añadir aféresis puede seguirse de una respuesta clínica.

Se han publicado otros dos estudios aleatorizados desde la aparición de la guía previa. El primero es un estudio sueco<sup>167</sup> con un método de aféresis diferente y que incluye 23 pacientes en el que no encuentran diferencias en comparación con el placebo. El segundo ensayo clínico aleatorizado publicado es el estudio español ATTICA<sup>168</sup>, que incluye 125 pacientes corticodependientes aleatorizándolos a aféresis con una frecuencia de 1 sesión a la semana durante 9 semanas asociada a prednisona durante 2 semanas a dosis de 40 mg vs. prednisona 40 mg durante 2 semanas aislada realizando descenso de corticoides progresivo a partir de la semana 2 sin encontrar tampoco diferencias en el porcentaje de remisión o en la respuesta en la semana 12.

Respecto a los resultados de los estudios de práctica clínica europeos<sup>169-171</sup>, se han publicado porcentajes de remisión clínica hasta en el 30-50% de los pacientes y respuesta hasta en el 45-68%.

Los dos estudios de práctica clínica japoneses publicados recientemente, uno publicado en 2013<sup>172</sup> y el segundo publicado en 2014<sup>173</sup>, vuelven a tener las mismas deficiencias metodológicas que los publicados antes de 2013, con definiciones laxas, inclusión de pacientes graves no ingresados y sin definir tiempos de respuesta. Aun así, el registro publicado en 2014 incluye más de 800 pacientes con CU y comunica porcentajes de remisión del 69%. En los resultados de este estudio se basa la recomendación actual de dos sesiones semanales, ya que en el análisis multivariante esta actitud fue significativamente más eficaz que la realización de 1 sesión semanal, realizándose un total de entre 5 y 10 sesiones por paciente, confirmando los datos prevenientes de 2009<sup>174</sup>.

#### Síntesis de la evidencia CALIDAD BAJA

Existen indicios de una posible actividad de la aféresis en la inducción de respuesta en pacientes con un brote moderado de colitis ulcerosa, particularmente en situaciones de corticodependencia, pero no hay datos concluyentes.

#### Formulación de la recomendación DÉBIL EN CONTRA

**Sugerimos NO** utilizar aféresis en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU corticodependiente.

#### Comentario del grupo elaborador

Desde la redacción de la versión anterior de esta guía no han aparecido nuevos datos de estudios controlados que nos permitan extraer conclusiones diferentes. El reanálisis del ensayo negativo de 2008 no tiene, en nuestra opinión, validez científica; no parece que redefinir los conceptos sobre los pacientes a considerar después de conocer los resultados sea aceptable metodológicamente.

#### Trasplante fecal

**¿Es eficaz el trasplante fecal en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU?**

#### Texto de la guía CALIDAD BAJA

Se han publicado 3 revisiones sistemáticas, de los años 2016<sup>175</sup>, 2017<sup>176</sup> y 2018<sup>177</sup>, que incluyen los 4 ECA publicados.

Aunque la última de ellas es de 2018, tomamos como base de nuestro análisis la revisión sistemática (RS) de 2017<sup>176</sup> debido a su mejor calidad metodológica y porque la más reciente<sup>177</sup> mezcla EC y CU en adultos y población pediátrica. Esta revisión incluye todos los ECA (4) y 14 estudios de cohortes, no controlados. Es necesario comentar desde el primer momento que existen marcadas diferencias en los protocolos de los estudios que dificultan la extracción de conclusiones y recomendaciones firmes.

Los 4 ECA incluidos en la RS de Constello son controlados con placebo, incluyen pacientes con CU activa, generalmente leve a moderada (diferentes índices de evaluación de la gravedad) y en todos con actividad confirmada objetivamente por endoscopia. Dos de ellos usaron heces autólogas como placebo y otros 2 agua. Los estudios fueron heterogéneos en sus criterios de inclusión (aunque siempre pacientes con CU activa, comprobada por endoscopia, refractarios a distintos tratamientos) y diseño, con diferentes rutas de administración, protocolo, evaluación de la respuesta y seguimiento (variable de 7 a 12 semanas). En todos los estudios la aleatorización fue 1:1 y se mantuvo el tratamiento previo (que a veces incluyó inmunomoduladores y/o biológicos) en dosis estables. Se incluyeron entre los 4 ensayos a 277 pacientes con CU (140 trasplante fecal (TF) y 137 placebo), con entre 50-81 pacientes por estudio. La eficacia se evaluó mediante criterios clínicos y endoscópicos, con diferentes definiciones. En su metanálisis se obtuvieron los siguientes resultados: a) remisión (incluye endoscopia) conseguida en 39/140 (28%) pacientes en el grupo TF vs. 13/137 (9%) pacientes tratados con placebo (OR 3.67 [IC 95%: 1,82-7,39, p < 0,01]); b) respuesta clínica: 69/140 (49%) pacientes tratados con TF vs. 38/137 (28%) de los grupos placebo (OR 2,48 [IC 95%: 1,18-5,21, p = 0,02]) y c) remisión endoscópica (definida como un Mayo endoscópico = 0) lograda en 20/140 (14%) pacientes tratados con TF en comparación con 7/137 (5%) de los que recibieron placebo (OR: 2,69; IC 95%: 1,07-6,74; p = 0,04). En cuanto a la seguridad, el evento adverso grave más común fue el empeoramiento de la colitis, que se produjo en 3/140 pacientes en los grupos TF (con 1 colectomía) y en 4/137 pacientes en los brazos tratados con placebo.

Además, la RS incluye 14 estudios de cohortes, con 168 pacientes incluidos, algunos con EC que se excluyen en el análisis y algunos en edad pediátrica. En todos ellos la CU estaba activa, pero con una gravedad variable, generalmente leve, pero en ocasiones grave. El procedimiento del TF fue también diferente entre estudios (forma de administración, número, antibióticos previos o no). En general, salvo en un solo estudio, el tratamiento para la EI se mantuvo durante el TF. El seguimiento también varió entre 1 y 72 meses. La forma de evaluar los resultados no es homogénea, pero lo habitual fue analizar la eficacia como remisión clínica, con diferentes definiciones, que se obtuvo en 39 de 168 (24%; IC 95%: 11-40%). También se evaluó la respuesta clínica y, en un subgrupo, la eficacia endoscópica.

Existen dos estudios observacionales prospectivos no incluidos en la RS<sup>178-179</sup>, ambos de 2017, uno de ellos usando TF de dos donantes y evaluando la diversidad bacteriana y otro en pacientes refractarios a tratamiento, con la cirugía como siguiente opción. En ambos el TF se mostró como una opción prometedora.

## Síntesis de la evidencia CALIDAD BAJA

La variación en los procedimientos del TF y los diseños de los estudios hacen complicado evaluar su eficacia en la CU. En general, los resultados sugieren un cierto efecto en la inducción de la remisión en la colitis ulcerosa superior al placebo, pero con resultados muy heterogéneos entre los estudios y con menor peso cuanto más riguroso fuera el procedimiento de análisis (las respuestas clínicas no se correlacionan en todos los casos con respuestas endoscópicas o histológicas).

## Formulación de la recomendación DÉBIL EN CONTRA

**Sugerimos NO** utilizar el trasplante fecal en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU.

## Comentario del grupo elaborador

Hay datos que sugieren que el TF podría asociarse a la inducción de respuesta en la colitis ulcerosa. Sin embargo, los resultados actuales son muy heterogéneos y debemos tener en cuenta el sesgo de publicación que favorece claramente a los estudios positivos. Por otra parte, es posible que la selección adecuada de los donantes, la substitución de heces sin tratar por consorcios bacterianos mejor definidos y estandarizados y la aplicación en algunos subgrupos de pacientes determinados terminen por generar un procedimiento reproducible y viable, con escasos riesgos, aplicable en el tratamiento de la colitis ulcerosa. En este momento no podemos recomendarlo fuera del contexto de ensayos clínicos.

## Probióticos

**¿Son eficaces los probióticos en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU?**

## Texto de la guía CALIDAD BAJA

Para contestar a esta pregunta disponemos de una revisión sistemática y metanálisis publicado en 2017 en Reino Unido<sup>180</sup> en el que se incluyen 8 ECA de pacientes con brote leve-moderado, pero también de cualquier gravedad (7 comparados con placebo y doble ciegos y 1 ECA comparado con mesalazina) no encontrándose diferencias en el porcentaje de remisión evaluado a la semana 8-12. Se utilizan en los diferentes ECAS diferentes preparados de probióticos (*VSL#3*, *E. Nissle*, otras combinaciones), diferentes vías de administración (oral, rectal), con diferente gravedad de los brotes, diferentes definiciones de remisión y se permiten diferentes tratamientos asociados (corticoides, inmunomoduladores, etc.). Tan solo cuando analizan separadamente los 3 ECAS que utilizan *VSL#3* estos demuestran superioridad frente al placebo en no fracaso de remisión (RR = 0,74; IC 95%: 0,63-0,87), sin heterogeneidad en los estudios con un NNT de 5 (IC 95%: 4-10).

En cuanto a los efectos adversos, los diferentes preparados de probióticos son seguros sin diferencias con placebo o mesalazina.

## Síntesis de la evidencia CALIDAD BAJA

No existe evidencia para utilizar probióticos en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU.

## Formulación de la recomendación FUERTE EN CONTRA

**Recomendamos NO** utilizar probióticos en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU.

## Comentario del grupo elaborador

Con base en el único ECA de alta calidad metodológica con un número de pacientes de 144 y que compara al placebo directamente con *VSL#3* sin asociar otros tratamientos<sup>181</sup>, quizá una alternativa ante la intolerancia o alergia a la mesalazina podría ser *VSL#3* a dosis de 2 saquitos 2 veces al día (900 billones de bacterias cada saquito = 3600 billion viable lyophilized bacteria) en brote leve-moderado, aunque recientemente en Reino Unido y Holanda se ha cambiado al composición de este producto manteniendo el nombre.

**Inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU (figura 2).**

Hemos tenido que agrupar así a los pacientes dado que los ensayos clínicos utilizan este sistema de clasificación. Por supuesto, dentro de la misma definición global se incluye un número casi infinito de posibles escenarios clínicos (caja 1). El clínico recomendará actuaciones muy diferentes ante situaciones muy leves o casi graves, todas ellas caben en la definición. Además de la gravedad, el clínico necesita información sobre la extensión de la enfermedad y (fundamental) sobre la respuesta y tolerancia a los tratamientos del paciente concreto en brotes previos. Así, hay quienes toleran muy mal la terapia tópica o pacientes en los que la mesalazina provoca una reacción paradójica con aumento de la diarrea. Una vez más, nos vemos obligados a recalcar la extraordinaria importancia práctica de una buena historia clínica. Siendo el brote leve o moderado, la actitud será completamente diferente en las proctitis, en las que el tratamiento local será el básico, que en el resto de colitis, en las que un tratamiento combinado local y oral será la regla. Por supuesto, lo mismo que entre el brote más leve y el moderado más intenso hay todo un continuo, los límites del tratamiento en cuanto a la extensión no son absolutamente rígidos: puede ser aceptable tratar una proctosigmoiditis exclusivamente con tratamiento rectal, lo mismo que puede ser aceptable tratar una colitis extensa exclusivamente con medicación oral.

Las herramientas terapéuticas que se manejan en la mayor parte de los brotes leves a moderados activos son los salicilatos, los corticoides de acción tópica y los corticoides sistémicos. Además, se puede escoger entre la vía rectal, la vía oral y una combinación de ambas. La figura 2 indica un camino razonable, especialmente si partimos de un brote

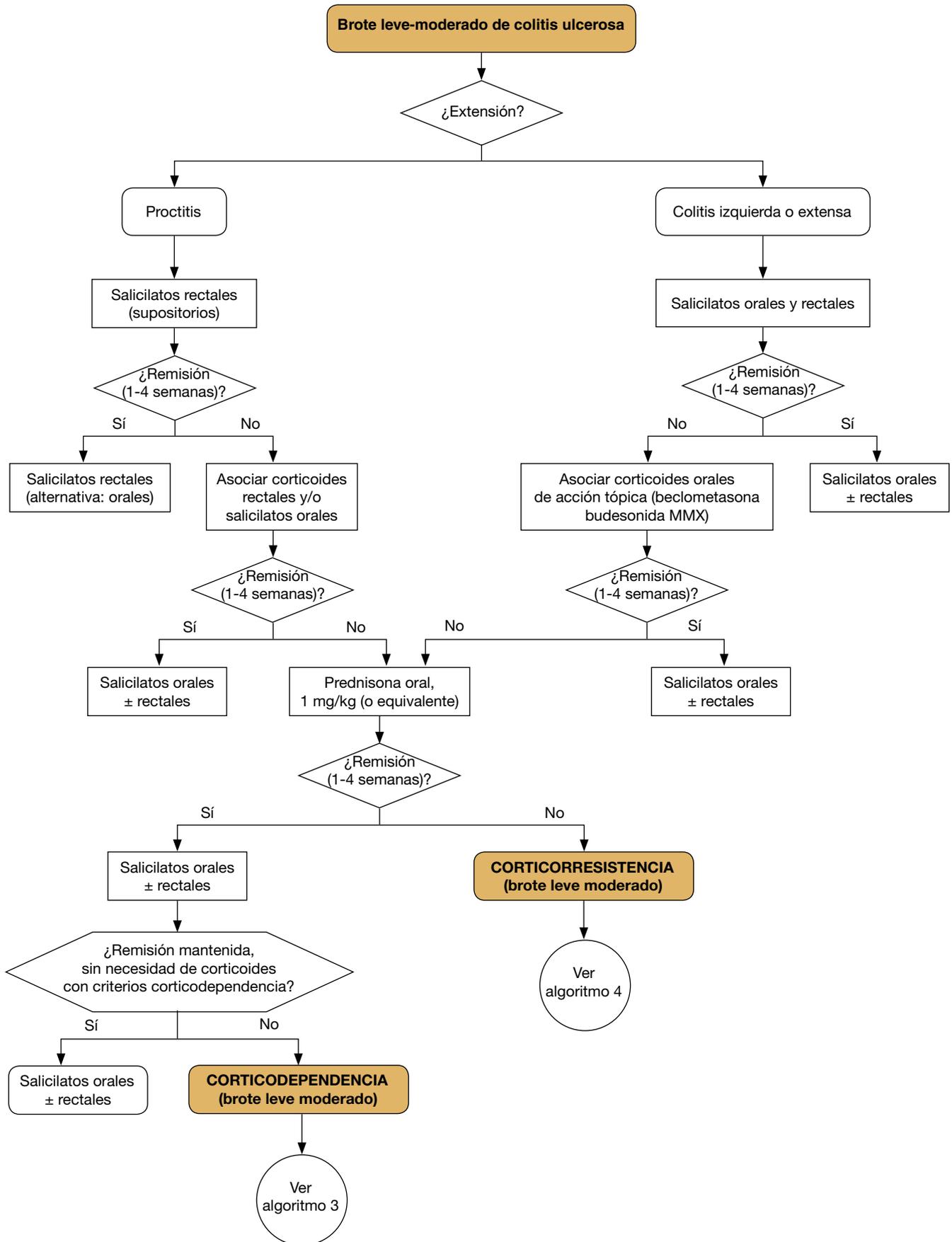


Figura 2: Inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de colitis ulcerosa.

leve, con la adopción de medidas terapéuticas más *agresivas* progresivamente, en forma secuencial. Sin embargo, en dependencia de los antecedentes clínicos del paciente y de la gravedad del brote, el clínico puede recomendar iniciar directamente el esquema terapéutico en un punto mucho más avanzado.

### Inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU corticodependiente (figura 3).

Claramente y tras la publicación de la guía previa<sup>23</sup>, este escenario ha cambiado considerablemente ante la llegada de tres nuevos fármacos biológicos con diferentes mecanismos de acción (golimumab, vedolizumab y ustekinumab) y un nuevo inmunomodulador (tofacitinib). Queremos reseñar que en la elaboración del algoritmo no hemos tenido en cuenta el criterio económico a la hora de definir la estrategia inicial, aunque claramente podría influir como una variable más en la práctica clínica en la decisión de una u otra alternativa. No obstante, queremos establecer las pautas a seguir con base en la eficacia, disponibilidad e inmunogenicidad de los diferentes fármacos a utilizar.

En este escenario, las tiopurinas son uno de los fármacos a utilizar, aunque dada su lentitud de acción, vamos a nece-

sitar «reinducir» con dosis plenas de corticoides o asociar un fármaco rápido para ganar ese tiempo que necesitan los tiopurínicos en iniciar su acción (media de 3 meses).

En la elección del anti-TNF a utilizar, infliximab y golimumab tienen un nivel de evidencia alta y recomendación fuerte a favor en este escenario específico, pudiendo utilizarse también adalimumab con recomendación débil a favor. Deben tenerse en cuenta, además, los resultados del único ensayo clínico comparativo, aleatorizado y doble ciego entre dos biológicos en la CU que ha sido publicado<sup>161</sup>. En dicho ensayo, una pauta estándar de vedolizumab fue superior a una pauta estándar de adalimumab en remisión clínica (31,3% vs. 22,5%;  $p < 0,001$ ) y mejoría endoscópica (39,7% vs. 27,7%;  $p = 0,006$ ) a las 52 semanas, sin más efectos adversos. Este ensayo ha sido criticado por no permitir una adaptación de dosis (algo frecuente en la práctica), pero ello afectaba por igual a ambos brazos. Asimismo, se observó una tasa de remisión sin esteroides menor en el grupo de vedolizumab, pero esta afectaba a solo un tercio de los pacientes que iniciaron el tratamiento con corticoides, fármacos que se manejaban a discreción del investigador. Los datos objetivos endoscópicos, y también histológicos, confirmaron que el vedolizumab es superior al adalimumab en el tratamiento inicial de la colitis ulcerosa.

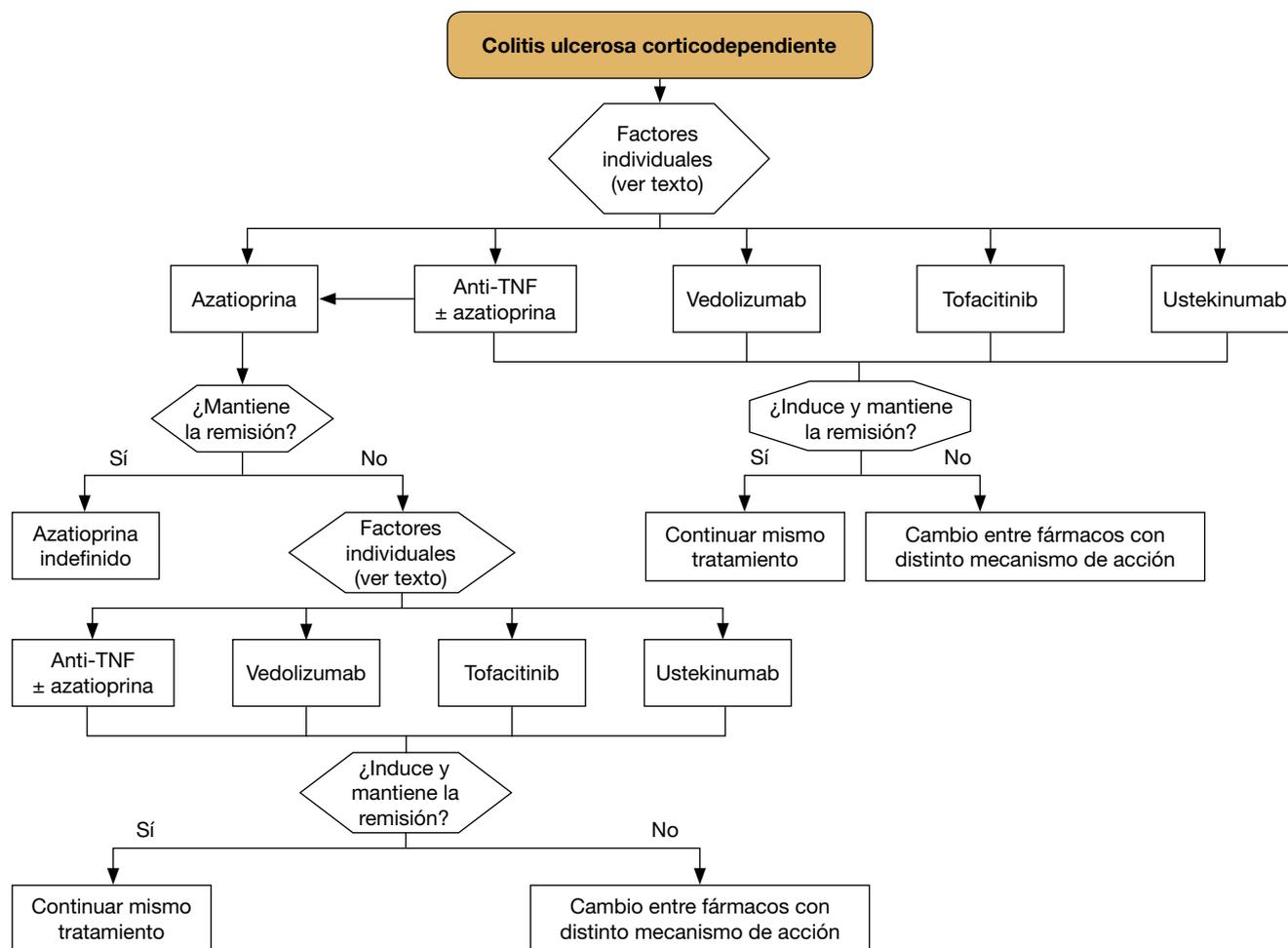


Figura 3: Inducción de la remisión del paciente con brote moderado de colitis ulcerosa corticodependiente.

En comparaciones indirectas no parece haber diferencias relevantes entre vedolizumab, ustekinumab y tofacitinib en esta primera línea y que, como ventaja y debido a su bajo potencial de desarrollar inmunogenicidad, no van a necesitar tratamiento asociado a inmunomoduladores y pueden utilizarse en monoterapia.

En segunda línea, ante la pérdida de respuesta o no respuesta primaria de cualquiera de los fármacos utilizados previamente, creemos que debe realizarse un cambio de línea utilizando un fármaco con diferente mecanismo de acción al elegido en la primera línea. No obstante, debemos intentar optimizar cada uno de los fármacos utilizados intensificando la dosis o añadiendo un inmunomodulador, guiado por la determinación de niveles y anticuerpos en caso de fármacos anti-TNF y vedolizumab y muy probablemente ustekinumab, aunque con este fármaco hay menor evidencia.

Y siempre, a lo largo de la toma de las diferentes decisiones en nuestros pacientes, mantener en nuestro pensamiento la posibilidad de cirugía antes de un deterioro progresivo del paciente que incremente su morbilidad.

**Inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU corticorresistente (figura 4).**

En este escenario de corticorresistencia, volvemos a plantearnos la posibilidad de utilización de fármacos anti-TNF (asociados o no a tiopurinas), vedolizumab, tofacitinib o us-

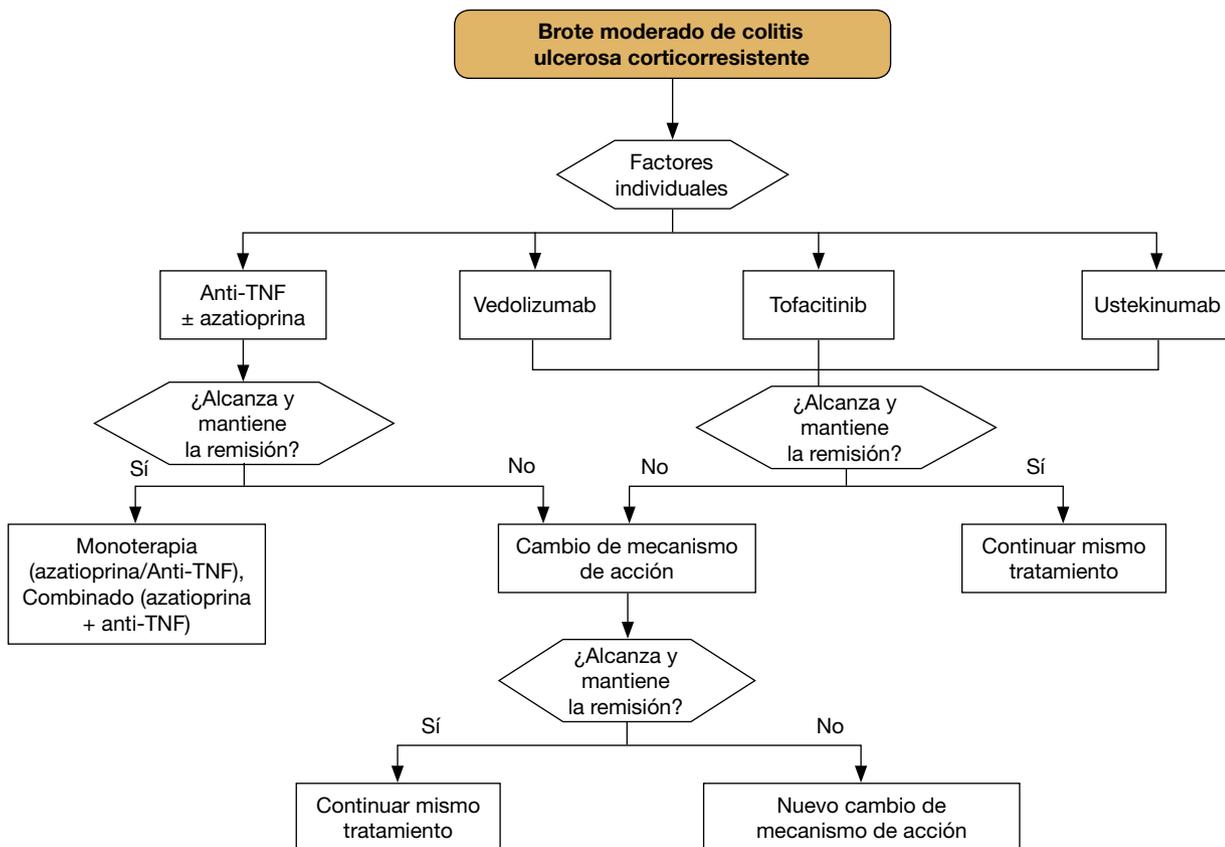
tekinumab en primera línea, optimizando la utilización de cada uno de ellos intensificando la dosis o añadiendo un inmunomodulador guiado por la determinación de niveles y anticuerpos y no olvidando la posibilidad de cirugía electiva.

**Tratamiento de mantenimiento del paciente con CU**

Estando de acuerdo con las recomendaciones del consenso STRIDE<sup>182</sup>, creemos que no sólo debemos intentar conseguir que nuestros pacientes se encuentren «bien» (es decir, no tengan síntomas y sí una buena calidad de vida), sino que pretendemos un buen control de la inflamación que, idealmente, definiríamos mediante una endoscopia sin lesiones mucosas (Mayo 0). Como la endoscopia es invasiva y cara, y por tanto no puede realizarse con frecuencia, utilizamos marcadores subrogados, como la albúmina, la hemoglobina, la PCR y, sobre todo, la calprotectina fecal, persiguiendo también la normalización de estos parámetros.

**Mantenimiento de la remisión obtenida tras brote leve-moderado (figura 4)**

¿Son eficaces los salicilatos orales en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote leve-moderado de CU inducido con salicilatos?



**Figura 4:** Inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU corticorresistente.

### Texto de la guía CALIDAD ALTA

Se dispone de una revisión Cochrane publicada en 2016<sup>8</sup> en la que se evalúa la eficacia en el mantenimiento de la remisión de la mesalazina oral frente al placebo en 7 ensayos clínicos con 1.298 pacientes con un 41% de pacientes en tratamiento con mesalazina que no lograron remisión clínica o endoscópica durante el seguimiento comparado con 58% en la rama placebo. El RR para fallo en mantenimiento de la remisión para todos los ECAS incluidos fue de 0,69 (IC 95% 0,62-0,77; I<sup>2</sup>=15%; p < 0,00001).

Respecto a la dosis, los autores de la revisión comentan que hay una tendencia hacia una mayor eficacia con dosis más altas de mesalazina con diferencias estadísticamente significativas para los subgrupos de dosis de entre 1-1,9 g/día (RR 0,65; IC 95%: 0,56-0,76) y > 2 g/día (RR 0,73; IC 95%: 0,60-0,89).

Como ocurría en el escenario de la inducción, no hay diferencias al comparar diferentes mesalazinas y nuevamente una única dosis es igual de eficaz que dosis repartidas y mejora la adherencia de los pacientes.

Al comparar la mesalazina con la sulfasalazina, esta última fue más eficaz en mantener la remisión que la mesalazina: 48% de pacientes con mesalazina recidivaron frente a un 43% de pacientes con sulfasalazina (12 estudios, 1.655 pacientes [RR 1,14; IC 95%: 1,03-1,27]). No obstante, la sulfasalazina se acompaña de un perfil de seguridad más desfavorable que la mesalazina, aunque en esta revisión no hay diferencia por el claro sesgo en la no inclusión de pacientes previamente intolerantes a sulfasalazina.

En cuanto a la seguridad, no hubo diferencias significativas ni en la aparición de cualquier tipo de efecto adverso, evaluada en 3 ECAS con un total de 774 pacientes (RR 0,94; IC 95%: 0,77-1,15]), ni al evaluar efectos adversos que motiven salida de los ECAS (5 ECAS con 1.096 pacientes) (RR 0,86; IC 95%: 0,46-1,63]).

### Síntesis de la evidencia CALIDAD ALTA

Los salicilatos son eficaces en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo de la CU en la que se ha obtenido la remisión con salicilatos. En pacientes que toleran la sulfasalazina, esta es al menos equivalente a la mesalazina, aunque su efecto sobre la espermatogénesis podría limitar sus indicaciones. Una dosis única diaria es tan útil como dosis repartidas.

### Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de salicilatos orales en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote leve-moderado de CU tratado con salicilatos a dosis de al menos 2 g/día de sulfasalazina o 1,5 g/día de mesalazina.

### Comentario del grupo elaborador

La evidencia a favor de uso de salicilatos en el tratamiento de mantenimiento de la CU es incontrovertible. Se podría añadir que es posible (aunque muy discutido) que los salicilatos tengan un efecto quimiopreventivo, disminuyendo la tasa de carcinoma de colon en estos pacientes. La mayor parte de los expertos recomendarían el tratamiento indefinido y la mayor controversia se situaría en la dosis. Si se

utiliza sulfasalazina la dosis total es de 2 g al día y para evitar intolerancias hay que fragmentar las dosis en al menos 2 tomas. En el caso de la mesalazina una dosis mínima de 1,5 g/día es la recomendable, aunque hay muchos datos que señalan que una dosis mayor podría ser más eficaz y, en realidad, no hay argumentos para disminuir la dosis que ha sido eficaz en el tratamiento agudo. En cualquier caso, se debe administrar una dosis única diaria. Se ha demostrado la eficacia en estudios de hasta 2 años, pero un cúmulo de datos observacionales señalan que lo mejor es el tratamiento indefinido.

### ¿Son eficaces los salicilatos rectales en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote leve-moderado de CU izquierda inducido con salicilatos?

### Texto de la guía CALIDAD MODERADA

Son varios los ECA que demuestran que los salicilatos rectales son más eficaces que el placebo en el tratamiento de mantenimiento de la colitis izquierda, especialmente en la proctitis, resumidos en varias revisiones sistemáticas<sup>92,94,183</sup>. En la revisión sistemática de Marshall e Irvine<sup>98</sup> que incluye 4 ECA, el OR global es de 5,6 (IC 95%: 3-10,5) y en un estudio más reciente<sup>184</sup> se muestra un RR a favor de mesalazina de 5,21 (IC 95%: 1,99-13,6). La tasa de efectos adversos es, además, la misma que con el placebo. En los estudios de comparación de dosis los resultados son menos claros, con datos de una eficacia similar entre 500 mg/día y 1 g/día<sup>185</sup> frente a otros que señalan una superioridad de la dosis mayor<sup>186</sup>.

Dos ECA comparan la combinación de mesalazina oral y tópica<sup>187,188</sup> frente a la mesalazina oral, siendo la combinación de fármacos más eficaz que el tratamiento oral aislado en mantener la remisión al año.

### Síntesis de la evidencia CALIDAD MODERADA

Las pruebas a favor de la eficacia del uso de la mesalazina tópica en el tratamiento de mantenimiento de la CU (especialmente de la proctitis) son clínicamente relevantes, aunque el número total de pacientes estudiados y la falta de un claro efecto dosis-respuesta nos lleva a calificarla de moderada.

### Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de la mesalazina tópica en el mantenimiento de la remisión del paciente tras un brote leve-moderado de CU izquierda no tratada con corticoides en dosis mínimas de 1 g, 2 o 3 veces por semana.

### Comentario del grupo elaborador

El mayor problema del tratamiento rectal es la aceptación por parte del paciente de una vía de administración que es incómoda, especialmente a largo plazo. Es importante llegar a un acuerdo en cada caso con el paciente, porque tanto la formulación como la frecuencia de administración pueden ser variables y adaptarse a cada paciente es necesario para conseguir un buen cumplimiento. El esfuerzo de comunicación debe corroborarse en cada visita. Inicialmente es recomendable la dosificación diaria, pero posterior-

mente se puede pasar a una dosis cada 2 días, e incluso en algunos casos a 2 o 3 dosis semanales, que han resultado ser superiores a placebo y son claramente más aceptables para la mayoría de los pacientes. La combinación de mesalazina tópica con mesalazina oral es más eficaz.

### ¿Son eficaces los probióticos en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote leve-moderado de CU?

Texto de la guía CALIDAD BAJA

Para contestar a esta pregunta disponemos de una revisión sistemática y metanálisis publicado en 2017 en Reino Unido<sup>180</sup> que incluye 6 ECAS, con periodos de seguimiento de 12 meses en 4 de ellos, pero en los otros 2 con periodos muy cortos (8 semanas y 12 semanas). Se utilizan en los diferentes ECAS diferentes preparados de probióticos (*E. coli Nissle*, *bifidobacterium* y otras combinaciones) sin encontrar diferencias en el porcentaje de recidiva en la comparación con la mesalazina (3 ECA) o en la comparación con el placebo (3 ECA). En cuanto a los efectos adversos, estos también son similares a los del placebo y la mesalazina.

Síntesis de la evidencia CALIDAD BAJA

No existe evidencia para utilizar probióticos en el mantenimiento de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU.

Formulación de la recomendación FUERTE EN CONTRA

**Recomendamos NO** utilizar probióticos en el mantenimiento de la remisión del paciente con CU.

Comentario del grupo elaborador

Aunque algunos estudios sugieren que algunos probióticos, especialmente *E coli Nissle*, podrían ser tan eficaces como la mesalazina, sólo hay un estudio controlado publicado que lo señala, sin ninguna confirmación independiente posterior, por lo que no nos es posible recomendarlo como tratamiento de mantenimiento.

### Mantenimiento de la remisión del paciente tras brote leve-moderado de CU (figura 2).

En aquellos pacientes en los que no ha sido preciso utilizar corticoides sistémicos para controlar la enfermedad, siempre se debe intentar el tratamiento de mantenimiento con salicilatos como primera opción. La sulfasalazina acumula muchos años de experiencia y es un fármaco perfectamente útil, siempre que no se trate de un varón que está intentando concebir. No obstante, por seguridad y comodidad, la mayor parte de los pacientes reciben tratamiento con mesalazina. Al tratarse de un tratamiento a largo plazo, el punto esencial es tratar de conseguir una buena adherencia y para ello resulta absolutamente esencial usar una dosis única diaria, sea cual sea la formulación galénica que se escoja. Afortunadamente se dispone hoy en España de varias formulaciones: comprimidos de 500 mg, 800 mg, 1 g y 1,2 g; saquitos de microgránulos de 1 g, 1,5 g, 2 g, 3 g y 4 g. Las preferencias del paciente son muy importantes en la elección de una u otra forma, con el objeto de facilitar la adherencia.

También hay diferencias de coste que pueden ser sustanciales, e inclinar al clínico a recomendar una u otra forma.

En las formas distales las pruebas sobre la eficacia del tratamiento de mantenimiento son algo más débiles y no siempre es fácil conseguir un buen cumplimiento. De hecho, dada la escasa evidencia disponible en estudios a largo plazo, la mayoría de los autores recomiendan mantener el tratamiento solo durante 6 meses si se trata del primer episodio de proctitis y si este ha sido leve, ampliando su duración en casos de resistencia o recidivas frecuentes. Hay que tener en cuenta lo difícil que es para el paciente la adherencia permanente a un tratamiento rectal, que es siempre, como mínimo, incómodo. La adaptación a cada circunstancia resulta clave en este caso y la información bien transmitida al paciente es fundamental para consensuar un sistema en cada caso.

### Colitis ulcerosa corticodependiente/corticorresistente

#### ¿Son eficaces los inmunomoduladores tiopurínicos en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote moderado de CU corticodependiente?

Texto de la guía CALIDAD MODERADA

Hay dos metanálisis<sup>189,190</sup> que analizan la eficacia de los fármacos tiopurínicos en el mantenimiento de la remisión del paciente tras un brote leve-moderado de CU corticodependiente o corticorresistente. En el metanálisis actualizado con metodología GRADE de la Cochrane<sup>190</sup>, aunque no hay un mayor número de ECAS incluidos que en la revisión previa de 2006 incluida en la guía previa de 2013, se incluyen 4 ECAS con 232 pacientes con baja o muy baja calidad metodológica y se demuestra la superioridad de la azatioprina frente al placebo con un 44% (51/115) de pacientes que fracasan en mantener la remisión en la rama azatioprina comparado con 65% (76/117) en la rama placebo (RR 0,68; IC 95%: 0,54-0,86). Cuando se comparó la azatioprina con la mesalazina o sulfasalazina, no fue posible establecer el riesgo debido a la heterogeneidad de los ECAS incluidos en la revisión ( $p = 0,03$ ;  $I^2 = 79\%$ ), siendo la calidad de los ensayos incluidos baja o muy baja.

Al comparar en esta revisión Cochrane los efectos adversos de los tiopurínicos frente al placebo y/o mesalazina o sulfasalazina, 9% en la rama de azatioprina (11/127) presentó al menos un efecto adverso comparado con 2% (3/130) en la rama placebo (RR 2.82, 95% CI 0.99-8.01) con una calidad de los estudios incluidos muy baja. Sí que hubo diferencias estadísticamente significativas con un mayor riesgo en la rama azatioprina al evaluar la salida del ensayo por efecto adverso (RR 5,43; IC 95%: 1,02-28,75).

En el metanálisis realizado por Gisbert et al.<sup>189</sup> se incluyen 6 ECA que comparan a la azatioprina/mercaptopurina con placebo o mesalazina, observando un OR global de 2,56 (IC 95%: 1,51-5,3), que confirma los hallazgos de un cúmulo de estudios observacionales que demuestran que la azatioprina es un fármaco eficaz a largo plazo en mantener la remisión en el paciente con CU tras brotes graves o moderados con un porcentaje de eficacia del 76%. El único ensayo clínico disponible de alta calidad<sup>191</sup> y realizado en pacientes tratados con corticoides demuestra que la azatio-

prina es muy superior a la mesalazina en mantener la remisión en los primeros 6 meses tras el brote (OR 4,78 [1,57-14,5]). Este resultado tan claro se obtuvo a pesar de la duración limitada de la observación (6 meses, un tiempo corto teniendo en cuenta que la azatioprina tarda a menudo meses en ser efectiva) y del uso de una dosis fija de 2 mg/kg/día, muy probablemente subóptima, en algunos pacientes. En este estudio destaca, además, la escasísima eficacia de la mesalazina en este grupo de pacientes, fortaleciendo la eficacia de la azatioprina en el mantenimiento de la remisión de los pacientes con CU, y al igual que ocurre en la EC, cuando se retira la azatioprina en pacientes que la reciben crónicamente la probabilidad de recaída es muy alta<sup>192,193</sup>.

#### Síntesis de la evidencia CALIDAD MODERADA

Hay bastantes pruebas de que las tiopurinas son eficaces en el tratamiento de mantenimiento de la CU corticodependiente, grupo de pacientes en los que la mesalazina es, además, considerablemente menos eficaz.

#### Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de la azatioprina en el tratamiento de mantenimiento del paciente tras brote leve-moderado de CU corticodependiente a dosis de entre 2,5 mg/kg/día y 3,0 mg/kg/día en dosis única.

#### Comentario del grupo elaborador

Está claro que hay muchos más ECA con tiopurinas en la EC que en la CU, lo que a menudo hace que muchas revisiones de expertos indiquen que la evidencia para el uso de tiopurinas en la CU es insuficiente y puede retraer de su utilización. Sin embargo, numerosos estudios observacionales de muy buena calidad, que incluyen muchos pacientes seguidos a lo largo de períodos muy prolongados<sup>194</sup>, confirman que las tiopurinas son globalmente incluso más eficaces en la CU que en la EC. Curiosamente, las tiopurinas parecen ser más eficaces en la EC de colon que en la de intestino delgado. Aunque ello fuera aplicable a todos los pacientes con CU, los efectos adversos de las tiopurinas y la eficacia y seguridad de la mesalazina hacen que esta sea preferible en muchos pacientes. No obstante, en el subgrupo especial de pacientes con corticodependencia la superioridad de las tiopurinas es manifiesta, como se demuestra en el estudio de Ardizzone et al.<sup>191</sup>, un ejemplo de un estudio clínico independiente bien planteado. Otra ventaja de las tiopurinas que nos lleva a una recomendación tan evidente es su bajo coste (150 mg al día de azatioprina cuesta un 60% de lo que cuestan 1.500 mg de la mesalazina más barata en España). Si añadiéramos este dato a los resultados del estudio de Ardizzone et al., en la población corticodependiente la superioridad de las tiopurinas es clara. Teniendo en cuenta que los resultados del estudio probablemente pueden optimizarse con una individualización de la dosis, parece que ante una situación de dependencia de corticoides en la CU el facultativo siempre debe valorar las tiopurinas como la primera opción, siempre teniendo en cuenta las características individuales de cada paciente (edad, comorbilidad). Su efectividad real se verá limitada, no obstante, por los

efectos adversos; estos obligan a retirar el tratamiento en uno de cada 5 pacientes y es en ellos donde el clínico debe valorar otras opciones, como mesalazina, infliximab, vedolizumab, golimumab, ustekinumab, adalimumab, tofacitinib o la cirugía, dependiendo de la gravedad, los antecedentes del caso, la duración de la enfermedad y otros factores individuales.

#### ¿Es eficaz el metotrexato en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote moderado de CU corticodependiente?

#### Texto de la guía CALIDAD BAJA

Una revisión Cochrane publicada en 2015<sup>195</sup> incluye 3 ECAS con 165 pacientes en los que se utiliza metotrexato oral a dosis de 12-15 mg semanales, con baja calidad metodológica en 2 de ellos, y concluye que los resultados de eficacia y efectos adversos de MTX-placebo, MTX-sulfasalazina, y MTX-MP y MTX-5-ASA son inciertos y que NO hay evidencia que avale la utilización de MTX en el mantenimiento de la remisión de pacientes con CU.

Posteriormente, se han publicado 2 ECAS con resultados de mantenimiento:

- METEOR<sup>132</sup> incluye 111 pacientes corticodependientes aleatorizados a metotrexato o placebo asociado a 40 mg de prednisona en dosis descendente, sin diferencias en ambos grupos al analizar en la semana 24 el mantenimiento de la remisión, la cicatrización mucosa o la remisión sin corticoides.
- MERIT-UC<sup>134</sup> incluye 40 pacientes con respuesta o remisión tras un tratamiento durante 16 semanas asociado a prednisona en régimen descendente aleatorizándolos a MTX 25 mg sc/semana vs. placebo sin encontrar diferencias en el mantenimiento de la respuesta o remisión en la semana 48 ni en ninguno de los objetivos secundarios planteados.

Dos estudios retrospectivos, un estudio americano<sup>196</sup> con 90 pacientes (23 MTX parenteral en dosis medias de 25 mg/semana y 68 con MTX oral en dosis medias de 15 mg oral) con eficacia en retirar corticoides a 1 año en 1/3 de estos pacientes con CU corticodependiente y un estudio español<sup>197</sup> que recoge los datos a 6 meses de respuesta clínica a criterio médico de 40 pacientes con un éxito del 45% y una dosis de 25 mg sc, la mayoría corticodependientes (70%), y un 27% corticorefractarios tras inducción con ciclosporina. Un pequeño estudio italiano<sup>198</sup> con 23 pacientes con CU reporta una eficacia clínica del 47% a 2 años.

#### Síntesis de la evidencia CALIDAD BAJA

Existe evidencia moderada para NO utilizar metotrexato en el mantenimiento de la remisión del paciente con brote moderado-grave de CU tras inducción con metotrexato. Estudios de práctica clínica reportan eficacia a largo plazo de entre 30-50% con criterios diferentes.

#### Formulación de la recomendación FUERTE EN CONTRA

**Recomendamos NO** utilizar metotrexato en el mantenimiento del paciente con brote moderado-grave de CU corticodependiente.

### ¿Es eficaz el tofacitinib en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote moderado de CU inducido con tofacitinib?

Texto de la guía CALIDAD ALTA

La evidencia procede de los estudios comentados en la pregunta de inducción, de forma que en el mantenimiento solo hay un ensayo. Se trata del estudio OCTAVE Sustain<sup>135</sup>, que incluye a los pacientes que respondieron (descenso del Mayo total basal  $\geq 3$  puntos y  $\geq 30\%$ , junto con un descenso en el subíndice de sangrado rectal  $\geq 1$  o un subíndice  $\leq 1$ ) en la semana 8 en cualquiera de los 2 estudios de inducción (OCTAVE Induction 1 y 2). Así, 593 pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento de mantenimiento con tofacitinib (5 o 10 mg, 2 veces al día) o placebo durante 52 semanas. La variable principal de eficacia fue la remisión en la semana 52 y como variables secundarias de eficacia se incluyeron la curación mucosa en la semana 52 y la remisión sostenida (en las semanas 24 y 52) y libre de corticoides entre los pacientes en remisión a la entrada del ensayo de mantenimiento. En el estudio OCTAVE Sustain se obtuvo la remisión en el 34,3% de los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg/12 horas y en el 40,6% de los tratados con 10 mg/12 horas, frente a un 11,1% en el grupo placebo ( $p < 0,001$  para ambas comparaciones con placebo). En cuanto a la curación mucosa y la remisión libre de corticoides, también se obtuvieron resultados significativamente mejores con el tofacitinib que con placebo. No se dispone de datos en vida real sobre el uso del tofacitinib en la colitis ulcerosa.

En cuanto a la seguridad del tofacitinib en el mantenimiento, la tasa de efectos adversos graves fue similar entre los grupos de tratamiento. Al igual que sucedía en la fase de inducción, durante el mantenimiento las tasas de infección de cualquier gravedad fueron numéricamente más frecuentes en los pacientes tratados con tofacitinib que con placebo (tofacitinib 5 mg 35,9%, tofacitinib 10 mg 39,8% y placebo 24,2%), pero no fue así para las infecciones graves. Se produjeron más herpes zoster en el grupo tofacitinib, en especial a dosis de 10 mg/12 horas que con placebo (5,1% de los pacientes tratados con tofacitinib 10 mg cada 12 horas, 1,5% en el grupo tratado con 5 mg). No obstante, la necesidad de retirar el tratamiento por efectos adversos fue superior en los pacientes tratados con placebo que con tofacitinib. Entre los estudios de inducción y mantenimiento, se produjeron efectos cardiovasculares en cinco pacientes del grupo tofacitinib frente a ninguno del grupo placebo. El tofacitinib también elevó los niveles de lípidos en su uso crónico.

Síntesis de la evidencia CALIDAD ALTA

Existe evidencia alta para utilizar tofacitinib en el mantenimiento de la remisión del paciente con brote moderado-grave de CU tras inducción con este fármaco. Su seguridad en los ensayos clínicos es similar a la descrita en reumatología.

Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de tofacitinib en el tratamiento de mantenimiento de la remisión del paciente tras brote mo-

derado-grave de CU tras inducción con tofacitinib a dosis de 5 mg cada 12 h.

Comentario del grupo elaborador

Tofacitinib puede aumentar, de forma dosis dependiente, la posibilidad de tromboembolismo venoso en pacientes con factores de riesgo. Por ello, en estos pacientes, la EMA recomienda sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios en relación con las alternativas terapéuticas, así como utilizar las dosis de 10 mg/12 horas el menor tiempo posible (comunicado EMA). Está en curso un ensayo de extensión abierto con tofacitinib en CU (OCTAVE Open), cuyos datos pueden esclarecer con más precisión su perfil de seguridad a largo plazo. El riesgo real más frecuente parece ser la infección por virus herpes (fundamentalmente herpes zóster), especialmente si se usan dosis altas y en grupos concretos de pacientes (mayores de 65 años, antecedentes de diabetes mellitus y otros). Para minimizar este riesgo, se recomienda la vacunación antes de iniciar el tratamiento. El posicionamiento del tofacitinib en el algoritmo de tratamiento de la CU parece especialmente relevante, por diversos motivos, pero está aún por definir. El tofacitinib se administra por vía oral, podría ser eficaz independientemente de la exposición previa a anti-TNF y no es inmunogénico, por lo que su uso potencial es más flexible. Asimismo, el tofacitinib no debe usarse combinado con otros inmunomoduladores.

### ¿Es eficaz la aféresis en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote moderado de CU corticodependiente?

Texto de la guía CALIDAD BAJA

No disponemos de resultados de seguimiento a medio-largo plazo en el ensayo clínico aleatorizado inicial publicado en 2008<sup>163</sup> ni en el estudio sueco<sup>167</sup>. En el estudio ATTICA<sup>168</sup> los porcentajes de mantenimiento en la semana 24 no son diferentes en el grupo de aféresis con prednisona comparado con el grupo de prednisona solo, aunque el porcentaje de pérdidas en el seguimiento de estos pacientes fue del 70%.

Un ensayo clínico específicamente diseñado para mantenimiento es el publicado en 2012<sup>199</sup>, en el que se incluyen 21 pacientes con CU que han alcanzado la remisión con diferentes tratamientos (ciclosporina, corticoides o aféresis) y se aleatorizan a mercaptopurina 0,5 mg/kg semana o sesiones de aféresis (1/2 semanas), evaluando el porcentaje de mantenimiento de remisión en el mes 24 sin diferencias entre ambos grupos y con una calidad de la evidencia baja.

Disponemos a medio-largo plazo de los estudios de práctica clínica en los que, una vez conseguida la remisión, los porcentajes al año de mantenimiento son similares a los reportados en la semana 12 sin necesidad de nuevas sesiones de aféresis (Dignass 2016<sup>170</sup>, Imperiali 2017<sup>200</sup>, Yokoyama 2013<sup>172</sup>). En este sentido, ya en el estudio de Cabriada en el que se incluían pacientes con CU corticodependiente, no hubo diferencias en el porcentaje de mantenimiento entre los pacientes que entraron en remisión en la semana 12 y siguieron con aféresis a criterio médico hasta el año y los que no siguieron sesiones de mantenimiento con porcentajes de 58% y 51%, respectivamente. Incluso en el estudio

japonés<sup>172</sup>, en el que se incluyen más de 800 pacientes, no se objetivaron diferencias entre los pacientes que mantuvieron a criterio clínico las sesiones de aféresis al compararlos con los que no las mantuvieron.

Síntesis de la evidencia CALIDAD BAJA

La aféresis no ha mostrado eficacia en el tratamiento de mantenimiento de la colitis ulcerosa.

Formulación de la recomendación FUERTE EN CONTRA

**Recomendamos NO** utilizar aféresis en el mantenimiento de la remisión del paciente con brote moderado-grave de CU

Comentario del grupo elaborador

A pesar de las numerosas publicaciones en este escenario, no hay evidencia de la eficacia del tratamiento con aféresis leucocitaria en el mantenimiento de la inactividad de la CU.

**¿Es eficaz el infliximab en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote moderado de CU inducido con infliximab?**

Texto de la guía CALIDAD ALTA

Los datos disponibles sobre el infliximab en el tratamiento de mantenimiento de la CU están perfectamente sintetizados en una revisión sistemática<sup>55</sup> que hemos citado previamente. De todos los pacientes incluidos en los ECA, solo los ACT<sup>56</sup> dan datos de seguimiento prolongado. Estos estudios incluyen pacientes con brotes moderados a graves, ambulatorios, muchos de ellos corticodependientes o corticorresistentes, que son tratados con placebo o infliximab en la fase aguda, y los que responden, en mantenimiento. Estos estudios ofrecen datos a medio-largo plazo (resultados a 30 y 54 semanas). En ellos el infliximab es significativamente superior al placebo para mantener la remisión o respuesta. Así, en los pacientes en mantenimiento con infliximab la tasa de remisión supera en un 20% a los tratados con placebo (OR 2,72; IC 95%: 1,92-3,86). La tasa de respuesta es superior con infliximab en un 30% frente al placebo (OR 3,4; IC 95%: 2,52-4,59). Los datos sobre la eficacia para prevenir la colectomía no se mencionan en la publicación inicial, pero sí en un subanálisis posterior<sup>201</sup>. Así, requieren colectomía el 17% de los pacientes tratados con placebo y el 10% de los tratados con infliximab ( $p = 0,02$ , reducción absoluta del riesgo del 7%). También se han publicado datos que señalan que el infliximab disminuye significativamente el uso de recursos hospitalarios y mejora la calidad de vida.

En cuanto a la seguridad, los datos son similares a los descritos en la EC y a lo referido en apartados anteriores de esta guía. En la revisión de Gisbert et al.<sup>55</sup> se pone de manifiesto que analizar los efectos adversos de todas las series no es sencillo porque en algunos de los ECA se proporciona solo el número total de efectos adversos y no el de pacientes con efectos adversos (un mismo paciente puede tener más de un efecto adverso). En esta revisión se refleja que hay efectos adversos en el 83% (IC 95%: 80-86) de pacientes tratados con infliximab y en el 75% (IC 95%: 70-81) de los

tratados con placebo, con un OR de 1,52 y un NNT de 14 (IC 5-25, IC 95%). Concretamente, en los ACT<sup>56</sup> (ACT 1 hasta 54 semanas, ACT 2 hasta 30 semanas) fue similar entre placebo e infliximab en las dos dosis empleadas (proporción enfermos con efectos adversos en ACT 1: placebo 25,6%, 5 mg/kg 21,5% y 10 mg/kg 23,8%; ACT 2: 19; 10,7 y 9,2%, respectivamente). Sin embargo, sí que se registraron algunas infecciones graves en pacientes tratados con infliximab y reacciones infusionales precoces (8-12% de los pacientes) y tardías en algunos casos. Algunos estudios observacionales posteriores y evaluaciones a más largo plazo de alguno de los ensayos incluidos en esta revisión<sup>55</sup> corroboran completamente las conclusiones, añadiendo información. Además, el estudio SUCCESS doble ciego a 16 semanas de inducción en 239 pacientes comparando 3 ramas: infliximab y azatioprina, infliximab y placebo y placebo y azatioprina en pacientes con CU moderada-grave, cuyo objetivo primario fue la remisión libre de corticoides, confirma la eficacia del infliximab en el tratamiento de la CU<sup>202</sup>.

Síntesis de la evidencia CALIDAD ALTA

El infliximab es más eficaz que el placebo en el tratamiento de mantenimiento de la CU tras brote moderado, corticorresistente o corticodependiente. Los datos disponibles se refieren a pacientes tratados ya inicialmente con infliximab para inducir la respuesta. Aunque las diferencias con placebo son muy claras, entre un 20 y un 50% de los pacientes no responden al tratamiento con infliximab.

Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de infliximab en el tratamiento de mantenimiento de la remisión del paciente tras brote leve-moderado de CU corticodependiente/resistente si la remisión o respuesta se ha obtenido con infliximab a dosis de 5 mg/kg/día cada 8 semanas.

Comentario del grupo elaborador

Tras conseguir la inducción con el infliximab, el fármaco que todos utilizamos en el mantenimiento es el propio infliximab al menos durante 6-12 meses si el paciente además lleva tratamiento inmunomodulador asociado; posteriormente, podríamos valorar la posibilidad de la monoterapia, ya fuera con el propio infliximab, si los antecedentes y la situación del paciente lo permitiesen o, al contrario, retiraríamos el infliximab y mantendríamos el tratamiento de mantenimiento en monoterapia con azatioprina.

**¿Es eficaz el adalimumab en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote moderado de CU inducido con adalimumab?**

Texto de la guía CALIDAD MODERADA

Disponemos de una revisión sistemática<sup>150</sup> que incluye los 2 ECAS con los que se evalúa la eficacia del mantenimiento de adalimumab tras la inducción de la remisión del brote leve-moderado de CU en 767 pacientes con remisión (índice de Mayo  $\leq 2$  sin ningún *subscore*  $> 1$ ) en la semana 52 de 19,8% (84/425) frente a 8,2% (28/343) en rama placebo (RR: 2,38; IC 95%: 1,57-3,59;  $p < 0,0001$ ). También fueron signifi-

ficativamente diferentes la respuesta clínica (RR: 1,69, IC 95%: 1,29-2,21;  $p = 0,0001$ ), curación mucosa (RR: 1,69; IC 95%: 1,26-2,68;  $p = 0,0005$ ) y calidad de vida (IBDQ) (RR: 1,73; IC 95%: 1,28-2,34;  $p = 0,0004$ ).

Al evaluar la remisión libre de corticoides en ambos estudios había mucha heterogeneidad, lo que disminuye claramente la evidencia; no obstante, en ambos ECA por separado, en el ULTRA 2<sup>148</sup> en la semana 52 13,3% de los pacientes en rama adalimumab estaban libres de corticoides frente a 5,7% de la rama placebo ( $p = 0,035$ ). En el ECA japonés<sup>149</sup> casi 1/3 de los pacientes que tomaban corticoides a la entrada del estudio logran su retirada en la semana 52 comparado con 20,7% en la rama placebo.

Los resultados publicados en mantenimiento de los estudios de *real-life* también son muy variables, pero globalmente mejores que los de los ensayos clínicos, probablemente porque tal y como ocurre en la serie de ENEIDA<sup>152</sup> se permite la intensificación (que llega a necesitarse hasta en el 36% de los pacientes durante el primer año), estando muchos pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos y/o tratamiento rectal. Los porcentajes de respuesta y remisión en la semana 52 de los estudios publicados en vida real varían entre 38-50% para la respuesta clínica y 18-40% para la remisión clínica. En la serie con más pacientes (ENEIDA)<sup>152</sup>, en la semana 52, no hay diferencias entre los pacientes naïf a infliximab y los no naïf con porcentajes de 30% en respuesta clínica y 10% de remisión; sin embargo, al evaluar la colectomía los resultados son significativamente diferentes entre estos dos grupos, con porcentajes de colectomía de 10% en pacientes naïf frente a 41% en pacientes no naïf ( $p = 0,014$ ), fundamentalmente a expensas de pacientes no respondedores primarios al infliximab previo.

Al evaluar en la revisión sistemática los efectos adversos y efectos adversos graves, las diferencias no son significativas entre el adalimumab y el placebo. Tampoco hay diferencias en estudios de práctica clínica.

#### Síntesis de la evidencia CALIDAD MODERADA

Existe evidencia moderada para utilizar adalimumab en el mantenimiento de la remisión del paciente con brote moderado-grave de CU tras la inducción con adalimumab.

#### Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de adalimumab como tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes en los que se ha obtenido una respuesta bajo tratamiento de inducción con adalimumab a dosis de 40 mg/2 semanas.

#### Comentario del grupo elaborador

Si bien los resultados de los estudios ULTRA muestran una eficacia limitada, estos confirman que el adalimumab es superior al placebo en el mantenimiento de la respuesta en pacientes en los que se ha inducido la respuesta con adalimumab. La flexibilidad de la práctica clínica permite mejorar los resultados de los ensayos; es muy frecuente que se utilice una dosis de 40 mg semanales cuando se ha producido una pérdida de respuesta parcial al fármaco. En pacientes concretos parece que los ajustes de la dosis y los

intervalos de administración, para lo que puede ayudar la determinación de los niveles del fármaco, permiten mantener la respuesta en una proporción significativa de pacientes.

#### ¿Es eficaz el golimumab en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote moderado de CU inducido con golimumab?

#### Texto de la guía CALIDAD ALTA

Para responder a esta pregunta disponemos de 1 ECA (PURSUIT-M) publicado en 2014<sup>203</sup> por los mismos autores que publicaron el ensayo de inducción, cuyo objetivo primario es evaluar la respuesta clínica mantenida evaluada cada 4 semanas a la semana 54, reportando porcentajes de 49,7% y 47% con dosis de golimumab de 100 mg y 50 mg cada 4 semanas, respectivamente, frente a 31% en el grupo placebo ( $p = 0,001$ ). Entre los objetivos secundarios, la remisión clínica en la semana 30 y 52 (27,8% vs. 16% placebo;  $p = 0,004$ ) y la cicatrización mucosa en la semana 30 y 52 (42,4% vs. 26,6%) solo fueron estadísticamente diferentes con la dosis de 100 mg. Los porcentajes de remisión libre de corticoides fueron del 23% con la dosis de 100 mg/4s, 28,2% con 50 mg/4s y 18,4% con el placebo.

Con respecto a los efectos adversos, estos fueron similares a los del placebo excepto en los efectos adversos graves (SAES), que fueron estadísticamente más frecuentes en el grupo de golimumab de 100 mg.

Además de estos resultados del ensayo clínico, disponemos actualmente de los resultados del seguimiento a dos años<sup>204</sup> en el que se incluyen los 195 pacientes que han recibido golimumab a cualquier dosis de mantenimiento del estudio PURSUIT-M, midiendo esta eficacia mediante el PGA (*physician's global assessment*) y observándose en la semana 104 el 56,4% con un PGA = 0 y el 85% con un PGA de 0/1 con un 88,5% libre de corticoides y un 62% con IBDQ > 170, con un perfil de seguridad similar al reportado en el PURSUIT-M.

En el seguimiento a 3 años del PURSUIT-M<sup>205</sup> el 63% de los pacientes siguen en tratamiento con golimumab sin nuevos efectos adversos relevantes con porcentajes de PGA 0 que mejoraron de 56,4% a 2 años a 78% a 3 años, así como los porcentajes de pacientes libres de corticoides (de 88,5% a 93,4%). El 20% de los pacientes necesitaron una intensificación de 50 a 100 mg.

Aunque se han realizado más estudios, sólo han sido publicados 2 estudios post-comercialización que evalúan la eficacia a largo plazo del golimumab. GO-COLITIS<sup>155</sup> (Reino Unido) incluye 205 pacientes y comunica un 37,1% de remisión clínica mantenida en las semanas 54 y 30% de remisión clínica. BE-SMART<sup>156</sup>, cuyo objetivo primario es estar libre de corticoides en la semana 26, lo que se consigue en el 41% de los pacientes.

Diez estudios prospectivos y retrospectivos de práctica clínica real con 1.055 pacientes incluidos y descritos individualmente en una revisión reciente de 2018<sup>157</sup> con mucha heterogeneidad a la hora de inclusión y definición de *end-points* reportan porcentajes de mantenimiento de la respuesta y remisión clínica de 60,3% y 39,2%, respectivamente, siendo estos porcentajes mejores en pacientes en los que no se ha utilizado previamente infliximab. Los porcen-

tajes de intensificación a largo plazo sólo se detallan en 3 estudios y varían del 22% en el estudio belga BE-SMART<sup>156</sup> a 43% en el estudio retrospectivo irlandés<sup>206</sup> y hasta el 62% en el estudio español retrospectivo liderado por Taxonera<sup>207</sup>.

#### Síntesis de la evidencia CALIDAD ALTA

Existe evidencia alta para utilizar golimumab en el mantenimiento de la remisión del paciente con brote moderado-grave de CU tras la inducción con golimumab.

#### Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de golimumab para el mantenimiento de la remisión del paciente con brote moderado-grave de CU en dosis mínimas de 50 mg cada 4 semanas y, posiblemente, dosis óptimas de 100 mg/4 semanas.

#### Comentario del grupo elaborador

Aunque la EMA aprobó ajustar la dosis de mantenimiento según el peso (< 80 kg 50 mg/mensuales; > 80 kg 100 mg mensuales) en colitis ulcerosa, la FDA no tuvo en cuenta esta diferenciación en la ficha técnica y en nuestra opinión la dosis óptima para el mantenimiento con golimumab sería de 100 mg/mes.

**¿Es eficaz el vedolizumab en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote moderado de CU inducido con vedolizumab?**

#### Texto de la guía CALIDAD MODERADA

Solo hay 1 ECA<sup>208</sup> que evalúa la eficacia del vedolizumab en el tratamiento de mantenimiento. En la semana 6, los pacientes que obtuvieron respuesta tras el régimen de inducción se aleatorizaron 1:1:1 (vedolizumab/8 semanas; vedolizumab/4 semanas y placebo cada 4 semanas) con porcentajes de remisión clínica en la semana 52 de 42-5% frente a 20% en el grupo placebo, sin diferencias entre ambos grupos de intervención de tratamiento. Los porcentajes de respuesta clínica mantenida (respuesta en la semana 6 y también en la semana 52), remisión clínica mantenida, curación mucosa y remisión clínica libre de corticoides fueron estadísticamente diferentes y mayores con el vedolizumab que con el placebo, sin diferencias en la periodicidad de 4 y 8 semanas. La utilización previa de anti-TNF (40% de los pacientes en la inclusión ya habían utilizado anti-TNF) no afectó los porcentajes de repuesta clínica mantenida o remisión clínica mantenida en la semana 52.

En el análisis *post-hoc* de los datos de GEMINI<sup>209</sup> en la semana 52 las diferencias absolutas fueron similares entre los pacientes que no han utilizado anti-TNF frente a pacientes con fracaso a anti-TNF (pérdida de repuesta, no respuesta o intolerancia) respecto a la remisión (46% y 19% respectivamente en pacientes naïf a anti-TNF (RA: 28%; IC 95%: 14,9-41,1; RR: 2,5; IC 95%: 1,5-4,0) frente a 36,1% y 29,5% en pacientes con fracaso a anti-TNF (RA: 29,5%; IC 95%: 12,8-46,1; RR: 6,6; IC 95%: 1,7-26,5).

No se observaron diferencias significativas en los efectos adversos entre los grupos placebo y los tratados con diversas dosis de vedolizumab.

Disponemos además de un seguimiento en abierto a largo plazo de vedolizumab con datos a tres años<sup>210</sup> en el que se incluyen los pacientes del GEMINI 1<sup>208</sup>, aunque cambian las definiciones de respuesta y remisión definidas en el estudio de inducción de GEMINI 1, siendo menos estrictas e incrementando los porcentajes de respuesta en la semana 52 diferente al GEMINI 1. En el seguimiento, se incluyen 71% de los pacientes provenientes del GEMINI 1 que están con PMS < 2 y de estos, en la semana 100 el 90% de ellos permanecen en PMS < 2.

En el metanálisis *real-life*<sup>211</sup> que incluye 26 estudios de práctica clínica en CU se reportan porcentajes de respuesta de hasta el 52% al año (IC 95%: 37-65%) y porcentajes del 46% de remisión al año (IC 95%: 37-56%) que aumentan al 61% si solo analizamos los pacientes anti-TNF naïf.

#### Síntesis de la evidencia CALIDAD MODERADA

Existe evidencia moderada para utilizar vedolizumab en el mantenimiento de la remisión del paciente con brote moderado-grave de CU tras inducción con vedolizumab.

#### Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de vedolizumab para el mantenimiento de la remisión del paciente con brote moderado-grave de CU en dosis mínimas de 300 mg cada 8 semanas tras la inducción con vedolizumab.

#### Comentario del grupo elaborador

Es importante recalcar que el tratamiento concomitante con corticoides o inmunomoduladores no se relacionó con un mejor o peor porcentaje de eficacia en mantenimiento en la semana 52. Aquellos pacientes que han recibido anti-TNF anteriormente podrían tener un riesgo mayor de perder la respuesta durante el mantenimiento.

**¿Es eficaz el ustekinumab en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote moderado de CU inducido con ustekinumab?**

#### Texto de la guía CALIDAD MODERADA

La evidencia sobre su eficacia depende del ensayo referido antes<sup>162</sup> en el control de la CU moderada activa. Así, los pacientes que respondieron en la fase de inducción, a las 8 semanas de la dosis de ustekinumab iv (definida como un descenso en el Mayo total  $\geq 30\%$  y de  $\geq 3$  puntos con respecto al basal, acompañado de un descenso de  $\geq 1$  punto en el subíndice de sangrado rectal o una puntuación de dicho sangrado rectal de 0 o 1), entraron en el ensayo de mantenimiento. También lo hicieron aquellos que no tuvieron respuesta en el grupo placebo y que recibieron una dosis de ustekinumab iv en la semana 8 y que obtuvieron una respuesta en la semana 16. Todos estos pacientes (respondedores a las 8 semanas de una dosis de ustekinumab endovenoso) fueron nuevamente aleatorizados a recibir, en la semana 0 del ensayo de mantenimiento, y en proporción 1:1:1 según bloques estratificados de acuerdo con el régimen de inducción recibido, eficacia obtenida y uso o no de corticoides, a recibir 90 mg de ustekinumab sc cada 12 semanas, ustekinumab sc cada 8 semanas o placebo hasta la semana 40. La variable

de eficacia fue la misma que en la fase de inducción (véase previamente). La remisión obtenida en la semana 44 tras la primera dosis de inducción fue significativamente superior en el grupo ustekinumab (cada 12 u 8 semanas) frente al placebo, con unas tasas, respectivamente, de 38,4%, 43,8% y 24,0% ( $p = 0,002$  y  $p < 0,001$ , en las comparaciones cada 12 y 8 semanas con placebo, respectivamente). Este fue el grupo de análisis primario del estudio de mantenimiento, si bien también entraron en el ensayo de mantenimiento los pacientes que no respondieron en la semana 8 a la dosis iv, pero que sí lo hicieron en la semana 16, tras la primera dosis subcutánea de ustekinumab, recibiendo todos ellos mantenimiento con ustekinumab cada 8 semanas.

En cuanto a la seguridad, durante las 44 semanas del ensayo de mantenimiento los efectos secundarios del ustekinumab fueron similares a los del placebo. Así, la tasa de pacientes que presentó algún efecto adverso fue similar entre los grupos (69,2%, 77,3% y 78,9% en los grupos de 90 mg de ustekinumab cada 12 semanas, 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas y placebo, respectivamente). Lo mismo sucedió para los efectos adversos graves (tasas del 7,6%, 8,5% y 9,7%, respectivamente) y para las infecciones. Como efectos adversos de interés, hasta la semana 52 de todo el ensayo, entre los 825 pacientes tratados con ustekinumab hubo dos muertes (una por distrés respiratorio y otra por hemorragia por varices esofágicas), cuatro potenciales infecciones oportunistas, dos efectos cardiovasculares mayores and siete casos de cáncer. Entre los 319 pacientes tratados con placebo no hubo muertes, hubo un evento cardiovascular mayor y un caso de cáncer (testicular).

#### Síntesis de la evidencia CALIDAD MODERADA

Existe evidencia moderada para utilizar ustekinumab en el mantenimiento de la remisión del paciente con brote moderado-grave de CU tras la inducción con ustekinumab.

#### Formulación de la recomendación FUERTE A FAVOR

**Recomendamos** el uso de ustekinumab en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote moderado de colitis ulcerosa obtenida con ustekinumab, a dosis de 90 mg/ 8-12 semanas por vía subcutánea.

#### Comentario del grupo elaborador

El ustekinumab es un fármaco útil en la colitis ulcerosa y quizás uno de sus puntos fuertes podría ser su seguridad. Estudios en vida real deberán confirmar estos hallazgos en términos de eficacia y seguridad, si bien esta última parece ya demostrada; y serán de especial interés los estudios comparativos con otros fármacos. Su posición final en el algoritmo terapéutico de la CU está por definir, pero estos aspectos descritos pueden ser relevantes.

#### Mantenimiento de la remisión obtenida tras brote grave de colitis ulcerosa

**¿Son eficaces los inmunomoduladores tiopurínicos en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote grave de CU inducido con infliximab?**

#### Texto de la guía CALIDAD MUY BAJA

No hay ensayos clínicos que analicen específicamente la eficacia de los inmunomoduladores tras brote grave controlado con infliximab (no hay datos sobre su uso aislado o asociado a infliximab en esta situación clínica). Tampoco disponemos apenas de datos observacionales. Sí sabemos que la azatioprina mantiene la remisión en una serie de escenarios concretos en los que se utiliza infliximab en la CU (por ejemplo, corticodependencia o en brote moderado corticorresistente). También sabemos que el uso de los tiopurínicos junto al tratamiento con infliximab en la EC, mantenido durante los primeros meses, parece mejorar algunos aspectos del tratamiento.

#### Síntesis de la evidencia CALIDAD MUY BAJA

No disponemos de datos que nos permitan analizar la utilidad de las tiopurinas como tratamiento de mantenimiento tras un brote grave de CU controlado con infliximab.

#### Formulación de la recomendación

No es posible establecer una recomendación.

#### Comentario del grupo elaborador

Aunque creemos que, muy probablemente, los inmunomoduladores tiopurínicos serán eficaces en un grupo significativo de pacientes en los que se ha inducido la remisión con infliximab (especialmente si se trata de pacientes naïf para el uso de inmunomoduladores) no podemos establecer una recomendación general con base en las pruebas. Si se nos permitiera extrapolar de la evidencia y experiencia disponibles en la CU cuando esta ha sido tratada con corticoides y/o anticalcineurínicos (ciclosporina o tacrolimus) podríamos suponer que las tiopurinas son una alternativa muy razonable en estos pacientes.

#### ¿Es eficaz el infliximab en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote grave de CU inducido con infliximab?

#### Texto de la guía CALIDAD BAJA

En este escenario clínico los datos son muy limitados (la mayoría de los pacientes incluidos en los ACT sufrían brotes moderados, por lo que los resultados no tienen porque ser aplicables al brote grave). Así, no disponemos de ensayos controlados que analicen la eficacia del infliximab como terapia de mantenimiento tras el brote grave controlado con este agente. De los ensayos incluidos en las revisiones sistemáticas<sup>54,55</sup>, los trabajos sobre los brotes graves no ofrecen datos acerca de la evolución a medio plazo de los pacientes tras el control del brote, con la excepción de los resultados publicados de la serie de Gusstavson et al.<sup>59</sup>. Las tasas de colectomía a 3 años del brote grave eran del 50% y 76% en los grupos infliximab y placebo, respectivamente (12/24 frente a 16/21 pacientes,  $p = 0,012$ ). El seguimiento de los estudios ACT indica que la tasa de colectomía se reduce claramente cuando el tratamiento se mantiene<sup>202</sup>. Hay también datos retrospectivos que sí señalan una eficacia del tratamiento de mantenimiento, aunque son difíciles de interpretar en algunos puntos<sup>62</sup>.

### Síntesis de la evidencia CALIDAD BAJA

Disponemos de pocos datos que nos permitan analizar la eficacia del infliximab como terapia de mantenimiento tras el control del brote grave con este agente.

### Formulación de la recomendación DÉBIL A FAVOR

**Sugerimos** el uso de infliximab como tratamiento de mantenimiento en el paciente con CU grave que ha obtenido la remisión con infliximab, a dosis de 5 mg/kg cada 8 semanas.

### Comentario del grupo elaborador

Estrictamente, no disponemos de información en el subgrupo específico de pacientes con brote grave. Sin embargo, todos los datos que provienen de estudios realizados en pacientes con brote moderado indican con gran probabilidad que lo adecuado sería utilizar el infliximab como fármaco de mantenimiento en estos pacientes. De hecho, esta es la práctica clínica habitual de la gran mayoría de los clínicos.

### Mantenimiento de la remisión del paciente tras brote grave de CU inducida con infliximab (figura 5).

Tras obtener la remisión (o respuesta) con el infliximab debemos plantearnos el tratamiento de mantenimiento. Al haber ganado experiencia con este fármaco, y al observarse una importante tasa de recaídas cuando se suspende, la mayoría de los clínicos intenta el tratamiento de mantenimiento con infliximab a largo plazo. Se plantean, en este caso, una serie de problemas. ¿Es mejor el tratamiento combinado? ¿Es precisa una determinación proactiva de los niveles del fármaco para tener la máxima eficacia? ¿No sería una opción la cirugía electiva en casos de esta gravedad? ¿Y si se produce una pérdida de respuesta, cuál sería nuestro «plan B»? En realidad, todas estas preguntas son de gran interés en nuestra práctica diaria, pero no pueden obtener

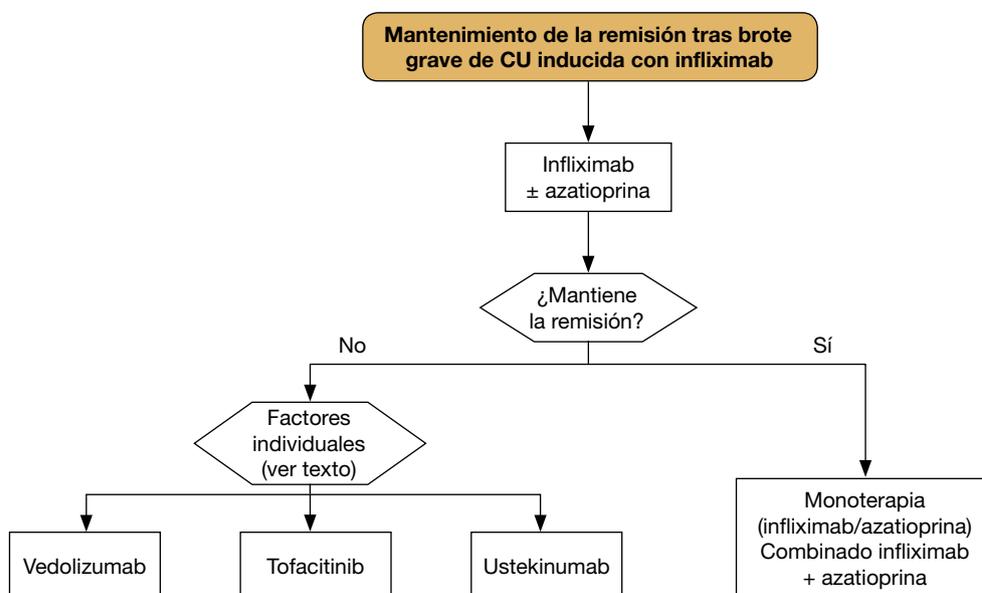
respuesta sin los adecuados ensayos controlados, que son costosos y muy complejos de realizar (sobre todo teniendo en cuenta que estamos hablando del largo plazo). Mientras tanto, tenemos que basarnos en estudios observacionales.

Si se ha iniciado el tratamiento combinado, parece claro que hay que mantenerlo al menos seis meses, no está tan claro lo que hay que hacer a partir de ese momento. Parece que la determinación *reactiva* de niveles (por ejemplo, en la pérdida de respuesta) es aceptada con carácter general, pero no hay pruebas de que la determinación *proactiva* contribuya a una mayor eficacia. En la mayoría de los casos la cirugía electiva no parece la mejor opción sin haber intentado antes un tratamiento médico. Cuando fracasa el infliximab, la mayoría cambiaría de diana terapéutica en lugar de intentar otro anti-TNF. Estas respuestas simples a escenarios de decisión complejos son perfectamente opinables. Sin lugar a duda, vamos a disponer en los próximos años de numerosos estudios que traten de dar respuesta a estos interrogantes. En la próxima versión de la guía, este apartado requerirá varias preguntas más, que no planteamos todavía por la falta de datos.

### ¿Son eficaces los inmunomoduladores tiopurínicos en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote grave de CU inducido con ciclosporina?

### Texto de la guía CALIDAD BAJA

La evidencia que analiza la eficacia de las tiopurinas en el mantenimiento de la remisión inducida por ciclosporina proviene en su totalidad de series observacionales. Hemos identificado 7 series<sup>212-218</sup> con seguimientos variables, pero a veces muy prolongados (hasta 7 años). En la mayoría se informó de tasas elevadas de colectomía a medio plazo. Al año se situaron entre el 33% y el 69%. En la mayoría de las series se utilizan tiopurínicos para mantener la remisión a largo plazo y, aunque hay diferencias, en general señalan su utilidad. Hay 2 estrategias muy diferentes tras obtener la remisión



**Figura 5:** Mantenimiento de la remisión del paciente tras brote grave de colitis ulcerosa inducida con infliximab.

con ciclosporina endovenosa: a) paso de ciclosporina intravenosa a oral durante unos meses e inicio simultáneo de azatioprina para mantenerla posteriormente de forma continuada y b) al finalizar la ciclosporina intravenosa iniciar solo la azatioprina, sin ciclosporina oral; en ambos casos se descende progresivamente la dosis de corticoides. Los resultados de estas series muestran en general (una única excepción) que la azatioprina mejora la evolución en este escenario. Incluso parece razonable evitar el uso de ciclosporina oral asociada, ante los resultados equivalentes de ambas estrategias y el mayor riesgo del uso de triple inmunomoduladores.

La eficacia de la azatioprina en el mantenimiento de la remisión tras brote grave de CU en el que se ha utilizado ciclosporina para conseguir la remisión en los pacientes que ya estaban en tratamiento con azatioprina previamente parece ser escasa<sup>219</sup>.

Síntesis de la evidencia CALIDAD BAJA

La azatioprina y mercaptopurina podrían disminuir la tasa de colectomía a medio plazo tras el brote grave de CU resistente a corticoides controlado con ciclosporina intravenosa, especialmente si no recibían tratamiento de mantenimiento previo con estos agentes.

Formulación de la recomendación DÉBIL A FAVOR

**Sugerimos** el mantenimiento con azatioprina/mercaptopurina asociada o no a ciclosporina oral los primeros 3 meses tras la inducción de la remisión con ciclosporina en el paciente con brote grave de CU resistente a corticoides.

Comentario del grupo elaborador

La calidad de la evidencia publicada no es muy grande, aunque ello es debido en gran parte a que en realidad la frecuencia de brotes graves que requieren ciclosporina o tacrolimus es relativamente baja (4 a 10 casos anuales en los grandes hospitales). Si bien los datos publicados son relativamente pocos, lo cierto es que prácticamente de forma uniforme todos los clínicos experimentados en el tratamiento de la CU mantienen el tratamiento con tiopurinas si se ha inducido una remisión con ciclosporina y/o tacrolimus. No obstante, la tasa de colectomía observada es muy elevada (mínimo de 33% al año), lo que indica que podría plantearse una estrategia más intensiva utilizando infliximab con o sin tiopurinas en este subgrupo específico de pacientes, o vedolizumab, con el fin de reducir al máximo la tasa de colectomías. Es un escenario en el que, probablemente, también podría plantearse el uso de tofacitinib o ustekinumab.

**¿Es eficaz la ciclosporina en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote grave de CU inducido con ciclosporina?**

Texto de la guía CALIDAD MUY BAJA

Debido a su nefrotoxicidad (que puede ser grave e irreversible) no parece recomendable el empleo de ciclosporina a largo plazo en una enfermedad tratable quirúrgicamente. No disponemos de ningún estudio controlado en esta situación. En la mayoría de las series<sup>214,215,219</sup> que analizan la evo-

lución de los pacientes tras el control del brote con ciclosporina, esta se mantiene por vía oral durante unos meses, a la vez que se introduce la azatioprina (véase apartado previo). El sentido teórico de esta estrategia es mantener la remisión hasta que la azatioprina, fármaco de acción lenta, comience a ejercer su efecto. Por el contrario, en otras series, tras el control del brote con ciclosporina no se mantiene esta por vía oral y se pasa directamente a azatioprina. Las tasas de respuesta en esta estrategia no parecen diferentes a las obtenidas con la otra. Finalmente, en algunas series aisladas se mantiene la ciclosporina como único tratamiento durante unos meses, sin añadir azatioprina. Uno de los factores importantes en cuanto a la tasa de respuesta a largo plazo tras el control de un brote grave con ciclosporina parece ser si el paciente ya estaba tomando o no azatioprina.

Síntesis de la evidencia CALIDAD MUY BAJA

No hay datos derivados de ECA sobre la eficacia de ciclosporina tras el control del brote grave con este agente. Los datos observacionales señalan que ciclosporina oral, mantenida durante unos meses en asociación con azatioprina, podría ser útil para prevenir la colectomía.

Formulación de la recomendación FUERTE EN CONTRA

**Recomendamos NO** utilizar la ciclosporina en el tratamiento de mantenimiento del paciente con CU grave que ha obtenido la remisión con ciclosporina.

Comentario del grupo elaborador

Los datos disponibles no nos permiten establecer una recomendación con carácter general, pero sabiendo que la CU es una enfermedad que puede tratarse quirúrgicamente, la alternativa a utilizar de forma crónica tratamientos con el espectro de efectos adversos de los anticalcineurínicos no parece razonable, salvo en casos excepcionales (ligados fundamentalmente a un riesgo quirúrgico muy alto).

**¿Es eficaz el tacrolimus en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote grave de CU inducido con tacrolimus?**

Texto de la guía CALIDAD MUY BAJA

Disponemos de una revisión sistemática<sup>53</sup> en la que se incluyen 2 ECA de alta calidad metodológica (JADAD 4,5) que no evalúan el mantenimiento y 23 estudios observacionales prospectivos y retrospectivos en los que se obtienen porcentaje libres de colectomía de 86% a 1 mes (IC 95%: 0,64-0,95), 84% a 3 meses (IC 95%: 0,76-0,90), 78% a 6 meses (IC 95%: 0,51-0,92) y 69% a 12 meses (IC 95%: 0,50-0,83), aunque al evaluar la heterogeneidad de los estudios incluidos en el análisis esta fue alta.

Aunque globalmente el número de efectos adversos fue mayor en la rama tacrolimus de los ECA que en la rama placebo, al analizar sólo los efectos adversos graves no se encontraron diferencias con el placebo. Globalmente (ensayo clínico y estudios observacionales), hubo 38 pacientes que experimentaron algún tipo de efecto adverso grave en los 11 estudios incluidos que los valoraban, cediendo al sus-

penden el tratamiento y/o con tratamiento específico. Los efectos adversos no graves de los diferentes estudios observacionales fueron bajos 11% (IC 95%: 0,06-0,20). Nuevamente, en esta variable la heterogeneidad de los estudios incluidos fue alta, lo que disminuye su evidencia.

Síntesis de la evidencia CALIDAD MUY BAJA

Disponemos de muy pocos datos, solo observacionales, sobre la eficacia y seguridad del tacrolimus en el mantenimiento de la remisión inducida por este agente.

Formulación de la recomendación DÉBIL EN CONTRA

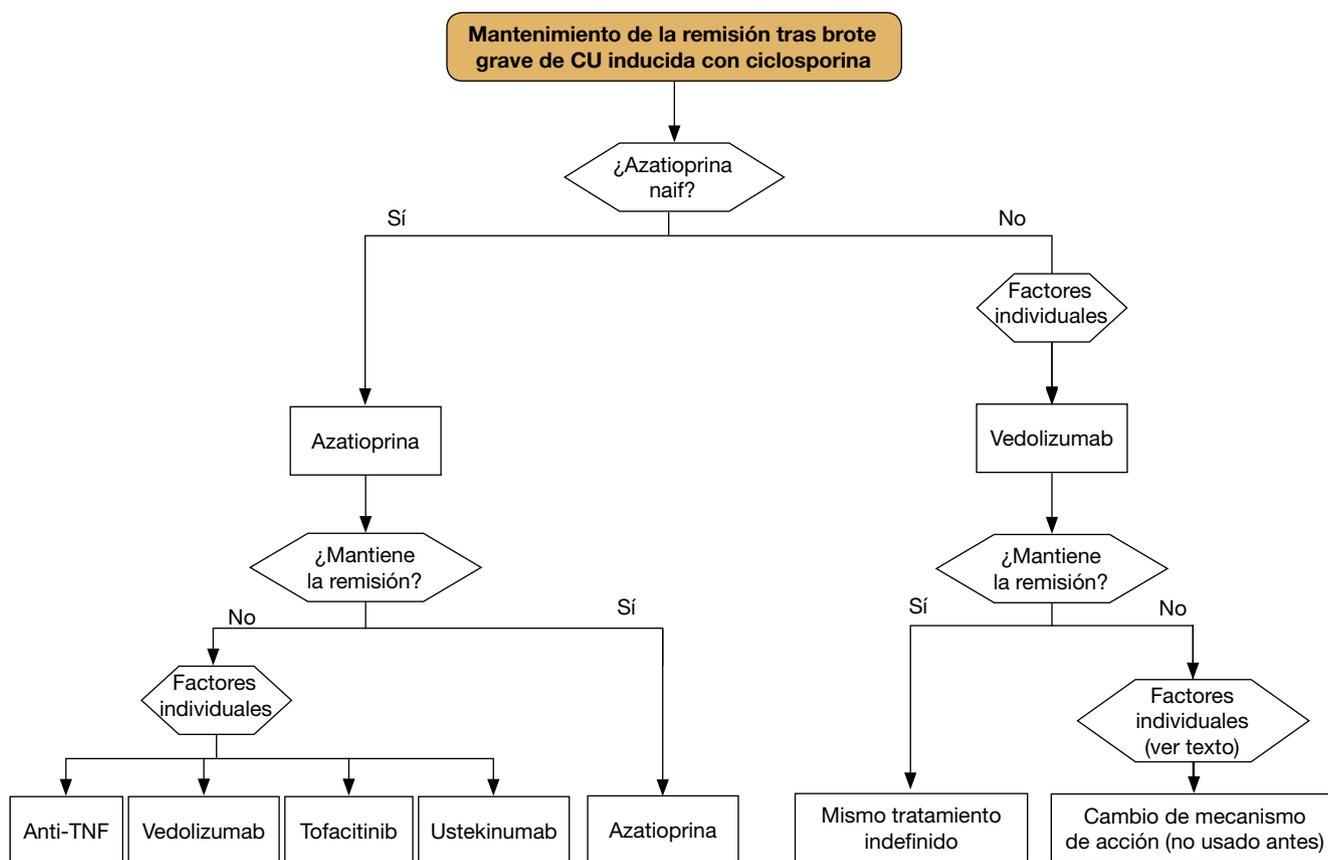
**Sugerimos NO** utilizar el tacrolimus en el tratamiento de mantenimiento del paciente con CU grave que ha obtenido la remisión con tacrolimus.

Comentario del grupo elaborador

Se han publicado algunas series con seguimientos prolongados de pacientes que han obtenido remisión con tacrolimus en los que la respuesta se ha mantenido en un número significativo de pacientes, con una seguridad razonable. En cualquier caso, el uso de tacrolimus para el mantenimiento de la colitis ulcerosa sólo puede plantearse en centros con experiencia en el uso de tacrolimus, con un conocimiento estrecho de la toxicidad del fármaco y con la posibilidad de determinar rápidamente sus niveles.

### Mantenimiento de la remisión del paciente tras brote grave de CU inducida con ciclosporina (figura 6).

Aunque ocasionalmente se han utilizado en otras circunstancias, en la gran mayoría de los casos el uso de ciclosporina o tacrolimus (en adelante nos referiremos solo a la ciclosporina) se limita a los brotes graves resistentes a corticoides y a algunos casos excepcionales en los que los corticoides están contraindicados. Si se consigue la remisión, la ciclosporina no debería mantenerse de forma indefinida, puesto que se corre el riesgo de inducir toxicidad renal irreversible. La alternativa más utilizada ha sido mantener la ciclosporina durante un tiempo limitado (la mayoría de los grupos recomiendan 3 meses, aunque en España varios centros la mantienen solo 4 semanas), asociada a corticoides en pauta descendente y a tiopurinas. El conjunto de datos disponible señala que las tiopurinas disminuyen la necesidad de colectomía a medio y largo plazo en este subgrupo de enfermos, con una toxicidad razonable. Sin embargo, en ocasiones, el brote grave se ha producido en un paciente ya bajo tratamiento con tiopurinas. En este caso concreto podemos valorar las siguientes opciones: asociar vedolizumab para el mantenimiento posterior tras conseguir una respuesta con la ciclosporina; iniciar infliximab; intentar mantenimiento nuevamente con tiopurinas o recomendar directamente la cirugía programada (alternativa que ya se habrá valorado antes, en el control del brote gra-



**Figura 6:** Mantenimiento de la remisión del paciente tras brote grave de colitis ulcerosa inducida con ciclosporina.

ve resistente controlado con ciclosporina). Creemos que la alternativa más razonable en este escenario y con la evidencia disponible actualmente es usar la combinación de ciclosporina con vedolizumab retirando las tiopurinas; opinión que viene refrendada por la reciente publicación de una serie retrospectiva incluyendo 71 pacientes en los que utilizan esta estrategia, comunicando porcentajes de supervivencia libre de colectomía del 93% a 3 meses, 67% al año y 55% a 2 años precisando intensificación del vedolizumab cada 4 semanas en casi la mitad de los pacientes (44%)<sup>71</sup>. Otra serie más corta y con menor número de pacientes también comunica su experiencia utilizando vedolizumab de mantenimiento tras la inducción con ciclosporina<sup>220</sup>.

Las tiopurinas, que si bien en alguna situación concreta podrían funcionar al cambiar el patrón de la inflamación, no suelen ser suficientes<sup>219</sup>. Si optamos por la opción de iniciar infliximab, es muy razonable mantener las tiopurinas, al menos durante un tiempo mínimo, que podría ser de 6-12 meses.

## Perspectivas

Desde la edición anterior de esta guía se han producido grandes cambios en el tratamiento de la colitis ulcerosa, fundamentalmente por la disponibilidad de nuevos fármacos que, además, tienen mecanismos de acción diferentes. Se abren no sólo nuevas vías de tratamiento único, sino también combinado, secuencial o simultáneo. En la versión anterior señalábamos algunas líneas importantes de mejora como son la implementación en la vida real de las GPC, el reforzar el concepto del tratamiento de mantenimiento, la adherencia terapéutica y la educación del paciente. El valor de estas sugerencias creemos que permanece, pero la situación actual también nos plantea otras líneas de actuación que resumimos.

- En primer lugar, es importante controlar la inflamación cuanto antes y de manera mantenida, con el doble objetivo de obtener la cicatrización mucosa y de evitar el daño que se produce a largo plazo. La colitis ulcerosa es una enfermedad crónica en la que el colon sufre a menudo daños que pueden ser permanentes; si instauramos y mantenemos un tratamiento eficaz, esto es menos probable. De hecho, datos recientes<sup>221,222</sup> demuestran una menor incidencia de cáncer colorrectal, que probablemente puede atribuirse a un mejor control de la inflamación a largo plazo. Instaurar pronto un tratamiento realmente eficaz es importante.
- La disponibilidad de opciones diversas y nuevas de tratamiento médico obligan a considerar una posible personalización del tratamiento. En estos momentos nuestra capacidad de predicción sobre la posible respuesta individual es escasa. Aunque se han publicado artículos con diversas herramientas (índices poligénicos, una microbiota específica, índices clínicos), estas no han sido validadas en estudios prospectivos independientes y su utilidad real no ha sido confirmada. Sin embargo, resulta evidente que el primer tratamiento (en el caso de los biológicos) parece ser siempre el más eficaz: si pudiéramos predecir mejor la respuesta seríamos mucho más eficientes.

- Es posible que una herramienta que ayude a la personalización del tratamiento sea la determinación de niveles del fármaco. En el caso del infliximab, adalimumab y golimumab, parece que se está acumulando evidencia que demuestra que las determinaciones de niveles con carácter «reactivo» son eficientes, si no aumentando claramente la eficacia, sí al menos reduciendo costes. Es posible que la determinación proactiva permita una mejor selección de las dosis y los intervalos de administración, lo que podría mejorar la eficacia individual.
- Al existir varias alternativas con diferentes mecanismos de acción, surge la posibilidad teórica de la combinación de fármacos, que podría hacerse de forma secuencial o simultánea. Si ya lo hacíamos anteriormente utilizando unos fármacos en la fase aguda y otros en el mantenimiento (inducción con corticoides o ciclosporina y mantenimiento con tiopurinas, por ejemplo), la disponibilidad de nuevos fármacos abre muchas posibilidades. Se han descrito algunos ejemplos (inducción con ciclosporina o infliximab y mantenimiento con vedolizumab), existiendo en realidad decenas de posibilidades. También puede plantearse el uso simultáneo de dos o tres fármacos con mecanismos de acción diferentes en casos refractarios, aunque siempre preocupa la seguridad.
- Por otra parte, no sólo disponemos de nuevos fármacos, sino que se están añadiendo posibilidades de vías de administración nuevas (se va a disponer en breve de infliximab y vedolizumab subcutáneos), además de la aparición en el mercado de los biosimilares, que en Europa han llevado a una reducción muy importante (de alrededor del 70%) del precio por miligramo de infliximab y adalimumab. La combinación de nuevas alternativas, nuevas vías de administración y la competencia por los precios lleva el coste del tratamiento a la primera línea de discusión. Siendo una población cada vez mayor, que puede representar un 0,5% de la población total, es de esperar que los «pagadores» se preocupen por los costes y traten de intervenir en las decisiones terapéuticas. En nuestra opinión, las decisiones unilaterales por parte de la entidad financiadora ponen en serio riesgo a los pacientes, puesto que pueden no reconocerse necesidades individuales o, como ha ocurrido recientemente en Canadá, obligar a cambiar protocolos completos a pacientes perfectamente estables con el tratamiento anterior. La elaboración de protocolos locales consensuados, que tomen como referencia las GPC, es la vía preferible para encauzar estas tensiones, aunque, por supuesto, uno de los elementos de la discusión sea el coste.
- En cuanto a la cirugía, cabe destacar los avances técnicos (cirugía laparoscópica, cirugía transanal) que permiten una intervención menos invasiva y el hecho de que la anastomosis ileorrectal puede ser preferible en algunos pacientes, particularmente en mujeres jóvenes con escasa afección rectal (a veces de forma transitoria, con el fin de no dañar la fertilidad); hay bastantes datos que sugieren que estos procedimientos tan especializados deberían concentrarse en centros de referencia con volumen suficiente de pacientes para optimizar los resultados.
- El trasplante fecal es un método demasiado burdo y poco selectivo para cambiar la microbiota, pero en algunas situaciones como la infección por *Clostridioides difficile* es

muy eficaz. Probablemente nos señala un camino futuro en el que la manipulación consciente y selectiva de la microbiota, mediante la introducción de consorcios bacterianos (o víricos) definidos o mediante la modificación de la microbiota del paciente con cambios nutricionales y/o farmacológicos, será una herramienta muy útil en el control de la inflamación intestinal.

## Cajas de ayuda

### Caja 1. Gravedad y extensión, definiciones problemáticas

Pocos de nosotros tendríamos dificultades en distinguir un ser vivo de un ser no vivo y, sin embargo, enunciar una definición exacta de la vida entraña no poca dificultad<sup>223</sup>. Cada vez que nos enfrentamos a un paciente con una CU se produce una situación parecida. Para el paciente resulta fácil saber si se encuentra bien, regular, mal o muy mal y para el clínico experto no resultaría muy difícil saber, al menos aparentemente, si el paciente está bien, regular, mal o muy mal. Sin embargo, el problema surge cuando para poder comparar entre dos pacientes o entre dos momentos del mismo paciente tenemos que utilizar algún tipo de índice objetivo. La CU es una enfermedad compleja, con sintomatología muy variada, intestinal y extraintestinal, y con repercusiones analíticas y/o endoscópicas también muy diversas y cambiantes, pudiendo asociarse en el mismo paciente a otras patologías como el síndrome de intestino irritable. Además, es frecuente encontrar serias discrepancias entre los datos clínicos, analíticos y/o endoscópicos. La primera aproximación técnica a este problema la llevaron a cabo Sidney Truelove y Lloyd Witts en el ya clásico ensayo clínico sobre hidrocortisona en la colitis<sup>9</sup>. A partir de ese momento se han utilizado numerosos índices clínicos, biológicos, endoscópicos e histológicos. Curiosamente, pocos han sido validados formalmente y en su gran mayoría carecen de reproducibilidad suficiente. Existe, además, una importante limitación para el uso diario de estas clasificaciones: las clasificaciones complejas no le gustan al cerebro humano<sup>224</sup>. Para elaborar esta GPC nos hemos visto obligados a clasificar a los pacientes en dos grandes situaciones de gravedad: leve a moderado versus grave. Es la única manera de sistematizar la información disponible en la literatura médica en estos momentos. Especialmente problemática es la amplitud del concepto leve-moderado que abarca desde aquel paciente que tiene 3 deposiciones al día y un leve malestar abdominal (si su situación normal es de una deposición al día sin malestar) hasta aquel que tiene 5 deposiciones con sangre, que le obligan a levantarse una vez por la noche, y una importante astenia ligada a una anemia con 11,2 g/dL de hemoglobina. Es más, es posible que el primero tenga síntomas leves y no esté tomando ningún tratamiento y el último tenga síntomas intensos a pesar de estar ya recibiendo una combinación de mesalazina oral, mesalazina rectal y corticoides orales. Para su inclusión en el ensayo clínico ambos pacientes estarían en el mismo grupo, para el clínico es obvio que al primero le administraría mesalazina oral, le tranquilizaría y le citaría para un mes después y, sin embargo, es probable que para el segundo

considerara seriamente recomendar el uso de infliximab. No es factible recoger todas estas posibilidades en unos simples algoritmos, ni todas las circunstancias caben en las tablas GRADE, por complejas que estas sean. La guía pretende facilitar el trabajo, pero desde luego no puede ni debe substituir al clínico.

### Caja 2. Índices de actividad

El curso clínico variable de las enfermedades inflamatorias intestinales hace imprescindible el concepto de actividad de la enfermedad. Sin embargo, no hay una única definición de actividad, ya que hay puntos de vista diferentes (por ejemplo, paciente *versus* clínico *versus* investigador) y diferentes consecuencias de la enfermedad a medir: cambios bioquímicos, lesión histológica, lesión radiológica, lesión endoscópica, síntomas clínicos, calidad de vida, repercusión económica, morbilidad, mortalidad y otras. Cuando se creó la necesidad de disponer de una definición práctica fue en el ensayo clínico de hidrocortisona frente a placebo que llevaron a cabo Sidney Truelove y Lloyd Witts entre 1952 y 1956<sup>9</sup>. Para poder evaluar el resultado del tratamiento idearon una clasificación muy simple que distinguía los extremos (leve versus grave), con una categoría intermedia, con parámetros todos ellos clínicos o analíticos. La sencillez de la clasificación, y el hecho de ser la primera llevó a que se impusiera tanto en la práctica clínica como en muchos estudios. Sin embargo, nunca ha sido validada con metodología formal (se desconoce su fiabilidad interna, reproducibilidad y fiabilidad externa). Durante los 56 años que han transcurrido han aparecido numerosos índices clínicos, clínicos biológicos, endoscópicos, histológicos, de calidad de vida, de repercusión laboral y otros que se han utilizado en muy diversos estudios. De hecho, es a menudo muy difícil comparar los resultados de diversos trabajos porque utilizan sistemas de medida diferentes y porque, incluso cuando usan los mismos, no siempre se escogen los mismos puntos de corte para las definiciones. Cuando las diversas alternativas se analizan con rigor metodológico los resultados son descorazonadores: no hay correlación entre la analítica y la endoscopia, entre la endoscopia y la clínica, entre la histología y la analítica, entre la visión del paciente y la del médico, etc. Curiosamente, los últimos en llegar al problema, los gastroenterólogos pediátricos expertos en enfermedad inflamatoria intestinal, han aplicado desde el principio una metodología más rigurosa y han desarrollado el *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI)<sup>33</sup>, probablemente el primer índice correctamente validado. Para el propósito de esta guía hay un problema más: aunque quisiéramos ser rigurosos con los índices no podríamos, porque los estudios están hechos antes que los índices en muchos casos. Por ello, hemos decidido utilizar la clasificación de Montreal<sup>2</sup>, que divide las posibles situaciones de actividad en 4: remisión, leve, moderada y grave. Los datos de la mayoría de los estudios se pueden extrapolar a este tipo de clasificación. Por supuesto, se producirá cierta confusión, especialmente en los límites (véase caja 1). En muchos estudios se analizan no solo índices clínicos, sino también endoscópicos y a veces histológicos. También en este caso nos hemos visto obligados a simplificar algunas veces, asumiendo una posible pérdida de calidad de los datos, compensada

en muchas ocasiones por el gran número de pacientes incluidos. Aunque admitimos que en el futuro los conceptos de remisión (por ejemplo, recientemente se ha propuesto definir remisión como ausencia completa de síntomas clínicos y cicatrización mucosa demostrada en la colonoscopia<sup>225</sup>) incluirán siempre parámetros objetivos (endoscópicos, histológicos o biológicos), las definiciones de respuesta y remisión son casi siempre clínicas porque los estudios analizados no permiten en muchos casos otra aproximación. No hemos incluido los «PRO» (*Patient Reported Outcomes*) porque no se han utilizado en ninguno de los ensayos que forman la base de esta guía.

Hemos de señalar, finalmente, que en el caso del brote grave, las variables que se escogieron por el comité son claramente definibles: mortalidad o necesidad de colectomía, lo que hace más fácilmente comparables los estudios.

### Caja 3. Consideraciones prácticas sobre las dosis de los fármacos inmunomoduladores

**Corticoides.** Los corticoides sistémicos se han utilizado por diversas vías (oral, intravenosa, rectal) y en muy diferentes formulaciones y productos. Si consideramos la prednisona como el corticoide de referencia (es el más utilizado), la dosis estándar de inicio del tratamiento es de 1 mg/kg/día, por vía oral. Para ajustar las dosis de otros corticoides debemos tener en cuenta las equivalencias de potencia entre ellos, la vía de administración que puede hacer variar la biodisponibilidad muy significativamente y que pueden existir diferencias en la toxicidad y los efectos individuales de los diferentes productos. El corticoide más utilizado por vía intravenosa es la metilprednisolona, que es más potente que la prednisona (4 mg de metilprednisolona equivalen a 5 mg de prednisona). La dosis inicial se mantiene habitualmente 2 semanas, aunque en dependencia de la respuesta puede ser aceptable desde una semana hasta cuatro. Cuando se reduce la dosis, hay diversas pautas de descenso paulatino. Lo más habitual es quitar 10 mg de la dosis diaria de prednisona cada semana hasta llegar a 20 mg/día y, a partir de ahí, reducir 5 mg de la dosis diaria hasta suspenderla. No está justificado, habitualmente, mantener el tratamiento más de 3 meses sin haber iniciado un tratamiento alternativo.

**Ciclosporina.** La ciclosporina se utiliza de forma exclusiva en el brote grave o moderado resistente a corticoides y no debe prolongarse su administración más de 3 meses por el riesgo de toxicidad irreversible, particularmente renal. Aunque algunos grupos la utilizan por vía oral, los estudios que justifican su uso se han realizado casi todos utilizando inicialmente la vía intravenosa. Se escogió inicialmente una dosis de 4 mg/kg/día, aunque luego se requiere un ajuste individual en dependencia de los niveles sanguíneos obtenidos y de la toxicidad. En un estudio aleatorizado se demostró que 2 mg/kg/día eran tan eficaces como 4, aunque en realidad en ambos grupos la dosis media final administrada fue muy similar debido a que se permitían ajustes por niveles y toxicidad. Con los datos disponibles parece prudente empezar con 2 mg/kg/día y ajustar al alza si no se produce toxicidad y no se alcanzan niveles considerados terapéuticos (150-350 ng/mL).

**Tacrolimus.** Las dosis utilizadas son de 0,01 a 0,02 mg/kg cuando se utiliza por vía intravenosa y de 0,1 a 0,2 mg/kg cuando se utiliza por vía oral, ajustándose individualmente según la toxicidad y la respuesta, intentando conseguir niveles en sangre de entre 10 y 15 ng/mL para conseguir los mejores porcentajes de eficacia.

**Azatioprina y mercaptopurina.** La dosis media de azatioprina es de 2,5 mg/kg/día y de mercaptopurina de 1-1,5 mg/kg/día. Sin embargo, hay bastante variabilidad individual en la respuesta y toxicidad, por lo que las dosis pueden ajustarse en dependencia de la efectividad y la toxicidad. La determinación de la actividad de la enzima TPMT (tiopurina metiltransferasa) permite identificar a aquellos pacientes con mutación genética en los que está contraindicado el tratamiento con tiopurínicos por mielotoxicidad grave, aunque no está establecido si en la práctica clínica esta estrategia es coste-eficaz para aplicarla de manera rutinaria a todos los pacientes. Si se dispone de ellos, se pueden utilizar como guía, al menos en pacientes seleccionados, los niveles de metabolitos. Sin embargo, en la mayoría de los centros los ajustes hay que llevarlos a cabo teniendo en cuenta la clínica, los leucocitos totales, las transaminasas y otros parámetros analíticos. No se puede descartar completamente su utilidad si se han mantenido durante un periodo inferior a 6 meses.

### Caja 4. Fármacos biológicos y actitud proactiva guiada por niveles

Actualmente disponemos en Europa de varios fármacos biológicos con diferentes mecanismos de acción para el tratamiento de los pacientes con CU: 3 anti-TNF (infliximab, adalimumab y golimumab), un fármaco inhibidor de la integrina  $\alpha$ 4-B7 (vedolizumab) y un fármaco inhibidor de las interleuquinas 12 y 23 (ustekinumab).

1. Respecto a los fármacos anti-TNF sabemos que hasta un 50% pierden respuesta en el mantenimiento, tras presentar respuesta en la inducción, y esto trae como consecuencia la suspensión del tratamiento<sup>226</sup>. Una inadecuada exposición al fármaco y el desarrollo de anticuerpos anti-TNF son factores importantes que contribuyen a esta pérdida de la respuesta<sup>227,228</sup>.

En nuestra práctica clínica diaria tenemos dos opciones a la hora de establecer un tratamiento guiado por niveles:

- Una actitud reactiva, es decir, ante la pérdida de repuesta clínica se determinan los niveles de fármaco y se actúa en consecuencia.
- Una actitud proactiva, en la que se determinan los niveles y se ajustan para conseguir unos niveles «terapéuticos» que eviten la pérdida de la respuesta.

La **actitud reactiva** viene avalada por la asociación en análisis *post-hoc* de los ensayos clínicos fundamentalmente de los fármacos anti-TNF de los niveles de fármaco y la respuesta y remisión clínica y endoscópica<sup>229-231</sup>. Estudios recientes prospectivos también confirman esta asociación<sup>66,232</sup>.

Así, un escenario claro para la utilización de los niveles de forma reactiva es la pérdida de respuesta, ya que pode-

mos distinguir entre una causa inmunogénica (presencia de anticuerpos), farmacocinética (niveles bajos) o farmacodinámica, decidiendo intensificar el fármaco tomando una decisión adecuada para nuestros pacientes evitando, por ejemplo, intensificar cuando los niveles de fármaco son ya adecuados con la pérdida de tiempo y recursos que ello supone o seguir el tratamiento ante la presencia de anticuerpos arriesgándonos a una reacción infusional. Esta actitud reactiva ante la pérdida de la respuesta ha demostrado también ser coste-eficaz, al menos en pacientes con EC<sup>233</sup>.

Sin embargo, **la actitud proactiva** nos permitiría optimizar la respuesta en la inducción según las características farmacocinéticas del paciente y evitar la pérdida de esa respuesta en el mantenimiento. Esta actitud ya la realizamos en el tratamiento con ciclosporina, administrando el fármaco necesario para conseguir niveles adecuados para conseguir una respuesta y remisión con la menor toxicidad del fármaco. En el escenario de infliximab en brotes graves también podría ser útil aumentar la dosis, acortando intervalos para conseguir un menor aclaramiento del fármaco que aumente su eficacia<sup>234,235</sup>, así como disminuir la posibilidad de colectomía<sup>65,67,68</sup>.

Otros estudios, la mayoría retrospectivos, han comunicado el posible beneficio de la actitud proactiva frente a la reactiva a la hora de conseguir diferentes objetivos durante el mantenimiento de nuestros pacientes, como la disminución de cirugía, menores hospitalizaciones y menor pérdida de respuesta<sup>236,237</sup>. No obstante, en CU tan sólo hay un ensayo aleatorizado, el estudio TAXIT<sup>238</sup>, en el que pacientes en remisión en tratamiento de mantenimiento en el que se ajustaban las dosis para conseguir determinados niveles no mostraron tasas de remisión clínica significativamente mayores que aquellos pacientes en los que no se ajustó la dosis. Por otra parte, hay que decir que en este estudio todos los pacientes se optimizaron en su inclusión a conseguir niveles de entre 3 y 7 mg/L. Sí que consiguió demostrar que los pacientes que se ajustaban a tener niveles durante el mantenimiento de entre 3 y 7 mg/L tenían un mayor tasa de supervivencia libre de recidiva.

2. Respecto al vedolizumab y ustekinumab, hay una menor evidencia tanto en la actitud reactiva como en la proactiva y de momento no hay ningún estudio que compare ambas actitudes.

Necesitamos modelos farmacodinámicos que nos permitan realizar una medicina personalizada con dosis ajustadas a las características propias de cada paciente para optimizar el uso de los fármacos biológicos, tanto en la inducción para conseguir respuesta y remisión como en el mantenimiento para disminuir las pérdidas secundarias de respuesta.

## Resumen de las 44 preguntas clínicamente relevantes a ser respondidas en la guía clínica

### Inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU

- ¿Son eficaces los corticoides en la inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU?

- ¿Es eficaz la ciclosporina en la inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU?
- ¿Es eficaz el tacrolimus oral en la inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU?
- ¿Es eficaz el infliximab en la inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU?
- ¿Es más eficaz el infliximab que la ciclosporina en la inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU?
- ¿Son eficaces los antibióticos en la inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU?

### Inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU

- ¿Son eficaces los salicilatos orales en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU?
- ¿Es el tratamiento combinado de salicilatos orales y rectales más eficaz que el oral aislado en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU?
- ¿Son eficaces los salicilatos rectales aislados en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU izquierda?
- ¿Son los salicilatos rectales más eficaces que los salicilatos orales en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU izquierda?
- ¿Son eficaces los corticoides orales sistémicos en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU?
- ¿Son eficaces los corticoides orales de acción tópica en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU?
- ¿Son eficaces los corticoides rectales en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU izquierda?
- ¿Son más eficaces los corticoides rectales de acción tópica que los de acción sistémica en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU izquierda?
- ¿Son más eficaces los salicilatos rectales que los corticoides rectales en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU izquierda?
- ¿Son eficaces los inmunomoduladores tiopurínicos en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU corticodependiente?
- ¿Es eficaz el metotrexato en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU corticodependiente?
- ¿Es eficaz el tofacitinib en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU?
- ¿Es eficaz el tacrolimus rectal en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU izquierda?
- ¿Es eficaz el infliximab en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU?
- ¿Es eficaz el adalimumab en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU?
- ¿Es eficaz el golimumab en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU?
- ¿Es eficaz el vedolizumab en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU?
- ¿Es eficaz el ustekinumab en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU?

- ¿Es eficaz la aféresis en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU corticodependiente?
- ¿Es eficaz el trasplante fecal en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU?
- ¿Son eficaces los probióticos en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU?

#### **Tratamiento de mantenimiento del paciente con CU tras brote leve-moderado**

- ¿Son eficaces los salicilatos orales en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote leve-moderado de CU inducido con salicilatos?
- ¿Son eficaces los salicilatos rectales en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote leve-moderado de CU izquierda inducido con salicilatos?
- ¿Son eficaces los probióticos en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote leve-moderado de CU?
- ¿Son eficaces los inmunomoduladores tiopurínicos en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote moderado de CU corticodependiente?
- ¿Es eficaz el metotrexato en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote moderado de CU corticodependiente?
- ¿Es eficaz el tofacitinib en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote moderado de CU inducido con tofacitinib?
- ¿Es eficaz la aféresis en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote leve-moderado de CU corticodependiente?
- ¿Es eficaz el infliximab en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote moderado de CU inducido con infliximab?

- ¿Es eficaz el adalimumab en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote moderado de CU inducido con adalimumab?
- ¿Es eficaz el golimumab en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote moderado de CU inducido con golimumab?
- ¿Es eficaz el vedolizumab en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote moderado de CU inducido con vedolizumab?
- ¿Es eficaz el ustekinumab en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote moderado de CU inducido con ustekinumab?

#### **Tratamiento de mantenimiento del paciente con CU tras brote grave**

- ¿Son eficaces los inmunomoduladores tiopurínicos en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote grave de CU inducido con infliximab?
- ¿Es eficaz el infliximab en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote grave de CU inducido con infliximab?
- ¿Son eficaces los inmunomoduladores tiopurínicos en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote grave de CU inducido con ciclosporina?
- ¿Es eficaz la ciclosporina en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote grave de CU inducido con ciclosporina?
- ¿Es eficaz el tacrolimus en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote grave de CU inducido con tacrolimus?

## RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES CON SUS CALIDADES DE EVIDENCIA

Fármaco	Evidencia	Recomendación	Para el clínico
<b>INDUCCIÓN BROTE GRAVE</b>			
Corticoides iv	Moderada	Fuerte a favor	Hazlo
Ciclosporina iv	Moderada	Fuerte a favor	Hazlo
Tacrolimus	Baja	Débil a favor	Probablemente hazlo
Infliximab	Moderada	Fuerte a favor	Hazlo
Ciclosporina vs. infliximab	Alta	Fuerte a favor	Hazlo
Antibióticos	Muy baja	No recomendación	
<b>INDUCCIÓN BROTE LEVE-MODERADO</b>			
Salicilatos orales	Alta	Fuerte a favor	Hazlo
Salicilatos orales + rectales vs. oral	Moderada	Débil a favor	Probablemente hazlo
Salicilatos rectales (CU izquierda)	Alta	Fuerte a favor	Hazlo
Salicilatos rectales vs. orales (CU izquierda)	Moderada	Fuerte a favor	Hazlo
Corticoides orales sistémicos	Moderada	Fuerte a favor	Hazlo
Corticoides orales acción tópica	Moderada	Débil a favor	Probablemente hazlo
Corticoides rectales (CU izquierda)	Alta	Fuerte a favor	Hazlo
Corticoides rectales acción tópica vs. rectales sistémicos (CU izquierda)	Moderada	Fuerte a favor	Hazlo
Salicilatos rectales vs. corticoides rectales (CU izquierda)	Moderada	Fuerte a favor	Hazlo
Tiopurinas	Baja	Débil en contra	Probablemente no lo hagas
Metotrexato	Moderada	Fuerte en contra	No lo hagas
Tofacitinib	Alta	Fuerte a favor	Hazlo
Tacrolimus rectal	Baja	Débil a favor	Probablemente hazlo
Infliximab	Alta	Fuerte a favor	Hazlo
Adalimumab	Moderada	Débil a favor	Probablemente hazlo
Golimumab	Alta	Fuerte a favor	Hazlo
Vedolizumab	Alta	Fuerte a favor	Hazlo
Ustekinumab	Alta	Fuerte a favor	Hazlo
Aféresis	Baja	Débil en contra	Probablemente no lo hagas
Trasplante fecal	Baja	Débil en contra	Probablemente no lo hagas
Probióticos	Baja	Fuerte en contra	No lo hagas
<b>MANTENIMIENTO TRAS BROTE LEVE-MODERADO</b>			
Salicilatos orales	Alta	Fuerte a favor	Hazlo
Salicilatos rectales	Moderada	Fuerte a favor	Hazlo
Probióticos	Baja	Fuerte en contra	No lo hagas
Tiopurinas	Moderada	Fuerte a favor	Hazlo
Metotrexato	Baja	Fuerte en contra	No lo hagas
Tofacitinib	Alta	Fuerte a favor	Hazlo
Aféresis	Baja	Fuerte en contra	No lo hagas
Infliximab	Alta	Fuerte a favor	Hazlo
Adalimumab	Moderada	Fuerte a favor	Hazlo
Golimumab	Alta	Fuerte a favor	Hazlo
Vedolizumab	Moderada	Fuerte a favor	Hazlo
Ustekinumab	Moderada	Fuerte a favor	Hazlo
<b>MANTENIMIENTO TRAS BROTE GRAVE</b>			
Tiopurinas tras infliximab	Muy baja	No recomendación	
Infliximab tras infliximab	Baja	Débil a favor	Probablemente hazlo
Tiopurinas tras ciclosporina	Baja	Débil a favor	Probablemente hazlo
Ciclosporina tras ciclosporina	Muy baja	Fuerte en contra	No lo hagas
Tacrolimus tras tacrolimus	Muy baja	Débil en contra	Prob. no lo hagas

## Financiación

La actualización de la guía se realiza en el seno de GETECCU, que corre a cargo de su financiación.

## Conflicto de intereses

F. Gomollón ha recibido soporte para asistencia a reuniones científicas o pagos por actividades docentes de Janssen, Takeda, Abbvie, Norgine y MSD. Su grupo de investigación recibe apoyo de MSD, Abbvie, Tillots, Janssen y Takeda.

S. García-López ha recibido soporte para asistencia a reuniones científicas de Abbvie, MSD, FAES-FARMA, Ferring, Shire, Takeda, Pfizer y Janssen. También ha recibido honorarios por consultoría de Abbvie y MSD.

B. Sicilia ha recibido soporte para asistencia a reuniones científicas de Abbvie, MSD, FAES-FARMA, Ferring, Shire, Takeda, Pfizer, Janssen. También ha recibido honorarios por consultoría de Abbvie, MSD y Janssen.

J. Hinojosa ha recibido soporte para asistencia a reuniones científicas o pagos por actividades docentes de MSD, Abbvie, Ferring, Pfizer, Janssen, Takeda, Kern Pharma.

Yamile Zabana ha recibido soporte para asistencia a reuniones científicas o pagos por actividades docentes de Shire, Ferring, Abbvie, MSD, Takeda, FAES Pharma, Falk, Adacyte, Janssen, Almirall, Amgen, Tillots y Pfizer. También ha recibido honorarios por consultoría de Tillots, Janssen y Ferring.

Yago González-Lama ha recibido soporte para asistencia a reuniones científicas o pagos por asesoría o actividades docentes de Janssen, Takeda, Abbvie, Pfizer y Ferring.

## Bibliografía

- Lennard-Jones JE. Classification of Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;170:2-6, <http://dx.doi.org/10.3109/00365528909091339>.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:5A-36A, <http://dx.doi.org/10.1155/2005/269076>.
- Azad Khan AK, Howes DT, Piris J, Truelove SC. Optimum dose of sulphasalazine for maintenance treatment in ulcerative colitis. *Gut.* 1980;21:232-40, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.21.3.232>.
- Sicilia B, Vicente R, Gomollón F. [Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Controversies in Classical Epidemiology]. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2009;39:135-45.
- Jones GR, Lyons M, Plevris N, Jenkinson PW, Bisset C, Burgess C, et al. IBD prevalence in Lothian, Scotland, derived by capture-recapture methodology. *Gut.* 2019;68:1953-60, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318936>.
- GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:17-30, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4).
- Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD000543, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000543.pub4>.
- Wang Y, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016:CD000544, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000544.pub4>.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2:1041-8, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.4947.1041>.
- Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet.* 2011;43:246-52, <http://dx.doi.org/10.1038/ng.764>.
- Gomollón F, Hinojosa J, Gassull MÁ. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 4a ed. Madrid: ERGON, GETECCU; 2019.
- Targan SR, Shanahan F, Karp LC. *Inflammatory Bowel Disease: Translating Basic Science into Clinical Practice.* Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
- Burgers J, Smolders M, van der Weijden T, Davis D, Grol R. Chapter 6: Clinical practice guidelines as a tool for improving patient care. En: Grol R, Wensing M, Eccles M, Davis D, editores. *Improving patient care: The implementation of change in health care.* Oxford: Wiley Blackwell; 2013. p. 91-110, <http://dx.doi.org/10.1002/9781118525975.ch6>.
- Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Schouten LJ, Odes S, Riis L, et al. Disease outcome of inflammatory bowel disease patients: general outline of a Europe-wide population-based 10-year clinical follow-up study. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2006;46-54, <http://dx.doi.org/10.1080/00365520600664250>.
- Odes S, Vardi H, Friger M, Wolters F, Russel MG, Riis L, et al. Cost analysis and cost determinants in a European inflammatory bowel disease inception cohort with 10 years of follow-up evaluation. *Gastroenterology.* 2006;131:719-28, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.05.052>.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68:s1-106, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>.
- Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, Falck-Ytter C, Falck-Ytter Y, Cross RK, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2019;156:748-64, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.009>.
- Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:384-413, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.000000000000152>.
- Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Garry R, Goh KL, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50:803-18, <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0000000000000660>.
- Ooi CJ, Hilmi I, Banerjee R, Chuah SW, Ng SC, Wei SC, et al. Best Practices on Immunomodulators and Biologic Agents for Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in Asia. *Intest Res.* 2019;17:285-310, <http://dx.doi.org/10.5217/ir.2019.00026>.
- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11:649-70, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>.
- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2:

- Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:769-84, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx009>.
23. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J, 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;36:104-14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.09.006>.
  24. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, Martin de Carpi J, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1. Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67:257-91, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000002035>.
  25. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, Martin de Carpi J, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67:292-310, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000002036>.
  26. Satsangi J, Silverber M, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut*. 2006;55:749-1125753, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.082909>.
  27. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adultswith ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:763-86, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.12.038>.
  28. Turner D, Seow CH, Geenberg GR, Griffiths AM, Silverberg MS, Steinhart AH. A systematic prospective comparison of noninvasive disease activity indexes in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1801-81808, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2009.06.024>.
  29. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317:1625-9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>.
  30. Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of Disease Activity in Patients With Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:971-6.
  31. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Geller G, et al. Cyclosporine in Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroid Therapy. *N Engl J Med*. 1994;330:1841-5, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199406303302601>.
  32. Walmsley RS, Ayres RCS, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998;43:29-32, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.43.1.29>.
  33. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133:423-32, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.029>.
  34. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, et al. Systems for Grading the Quality of Evidence and the Strength of Recommendations I: Critical Appraisal of Existing Approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res*. 2004;4:38, <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-4-38>.
  35. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a metaregression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:103-10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.09.033>.
  36. Bossa F, Fiorella S, Caruso N, Accadia L, Napolitano G, Valvano MR, et al. Continuous infusion versus bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:601-8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.01007.x>.
  37. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for Induction of Remission in Severe Ulcerative Colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD004277, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004277.pub2>.
  38. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120:1323-9, <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2001.23983>.
  39. García-López S, Gomollón García F, Pérez-Gisbert J. Cyclosporine in the Treatment of Severe Attack of Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:607-14, [http://dx.doi.org/10.1016/s0210-5705\(05\)71523-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0210-5705(05)71523-5).
  40. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4mg/kg versus 2mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125:1025-31, [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)01214-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(03)01214-9).
  41. Svanoni F, Bonassi U, Bagnolo F, Caporuscio S. Effectiveness of cyclosporin a (CsA) in the treatment of active refractory ulcerative colitis (UC). *Gastroenterology*. 1998;114:A1096, [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)84455-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(98)84455-7).
  42. Cacheaux W, Seksik P, Lemann M, Marteau P, Nion-Larmurier I, Afchain P, et al. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:637-42, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01653.x>.
  43. 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61084-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61084-8).
  44. 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 randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:15-24, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30003-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30003-6).
  45. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous Cyclosporin in Ulcerative Colitis: A Five-Year Experience. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1587-92, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01149.x>.
  46. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, Arts J, Ferrante M, Vermeire S, et al. Incidence of Colectomy During Long-Term Follow-Up After Cyclosporine-Induced Remission of Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:760-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.04.001>.
  47. Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin Use in Acute Ulcerative Colitis: A Long-Term Experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:79-84, <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-200501000-00016>.
  48. Cheifetz AS, Stern J, Garud S, Goldstein E, Malter L, Moss AC, et al. Cyclosporine Is Safe and Effective in Patients With Severe Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:107-12, <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181e883dd>.
  49. Ordás I, Domènech E, Manosa M, García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, Penalva M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Cyclosporine in a Cohort of Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis Patients from the ENEIDA Registry (1989-2013): A Nationwide Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1709-18, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.180>.

50. Kornbluth A, Present DH, Lichtiger S, Hanauer S. Cyclosporin for Severe Ulcerative Colitis: A User's Guide. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1424-8.
51. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Lida M, Takazoe M, Suzuki Y, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55:1255-62, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.081794>.
52. Ogata H, Kato J, Hirai F, Hida N, Matsui T, Matsumoto T, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:803-8, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21853>.
53. Komaki Y, Komaki F, Ido A, Sakuraba A. Efficacy and Safety of Tacrolimus Therapy for Active Ulcerative Colitis; A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2016;10:484-94, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv221>.
54. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumor Necrosis Factor Alpha Blocking Agents for Induction of Remission in Ulcerative Colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19:CD005112, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005112.pub2>.
55. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Systematic Review: Infliximab Therapy in Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:19-37, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03131.x>.
56. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050516>.
57. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab As Rescue Therapy in Severe to Moderately Severe Ulcerative Colitis: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology*. 2005;128, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.03.003>, 1805-1111.
58. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kühbacher T, Ghosh S, Arnott IDR, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2003;52:998-1002, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.52.7.998>.
59. Gustavsson A, Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, 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;32:984-9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04435.x>.
60. Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A, Fedeli P, Leo D, Mentella MC, et al. Infliximab in the Treatment of Steroid-Dependent Ulcerative Colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2004;8:231-3.
61. Ochsenkühn T, Sackmann M, Göke B. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:1167-71, <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-200411000-00014>.
62. Oussalah A, Evesque L, Laharie D, Roblin X, Boschetti G, Nancy S, et al. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2617-25, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.345>.
63. Dotan I, Ron Y, Yanai H, Becker S, Fishman S, Yahav L, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:2247-59.
64. Brandse JF, Mould D, Smeekes O, Ashruf Y, Kuin S, Strik A, et al. A real-life population pharmacokinetic study reveals factors associated with clearance and immunogenicity of infliximab in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:650-60, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000001043>.
65. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, Nanada 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.041>.
66. Bar-Yoseph H, Levhar N, Selinger L, Manor U, Yavzori M, Picard O, et al. Early Drug And Anti-Infliximab Antibody Levels For Prediction of Primary Nonresponse to Infliximab Therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:212-218, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14410>.
67. Gonczi L, Vegh Z, Golovics PA, Rutka M, Gecse KB, Bor R, et al. Prediction of short and medium-term efficacy of biosimilar infliximab therapy. Do trough levels and antidrug antibody levels or clinical and biochemical markers play the more important role? *J Crohns Colitis*. 2017;11:697-705, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw203>.
68. Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, et al. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis-results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. *J Gastroenterol*. 2016;51:241-51, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-015-1102-z>.
69. Narula N, Marshall JK, Colombel JF, Leontiadis GI, Williams JG, Muqtadir Z, 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;111:477-91, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.7>.
70. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut*. 2018;67:237-43, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313060>.
71. Ollech JE, Dwadasi S, Rai V, Peleg N, Normatov I, Israel A, et al. Efficacy and safety of induction therapy with calcineurin inhibitors followed by vedolizumab maintenance in 71 patients with severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51:637-43, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15616>.
72. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. A Meta-Analysis of Antibiotic Therapy for Active Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci*. 2007;52:2920-5, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-007-9760-1>.
73. Ohkusa T, Kato K, Terao S, Chiba T, Mabe K, Murakami K, et al. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1820-9, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.84>.
74. Kato K, Ohkusa T, Terao S, Chiba T, Murakami K, Yanaka A, et al. Adjunct antibiotic combination therapy for steroidrefractory or dependent ulcerative colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:949-56, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12688>.
75. Ross JT, Matthay MA, Harris HW. Secondary Peritonitis: Principles of Diagnosis and Intervention. *BMJ*. 2018;361:k1407, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k1407>.
76. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of Acute Severe Ulcerative Colitis. *Gut*. 2011;60:130-3, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.192765>.
77. Nguyen GC, Sam J. Rising Prevalence of Venous Thromboembolism and Its Impact On Mortality Among Hospitalized Inflammatory Bowel Disease Patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2272-80, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02052.x>.
78. Wang JY, Terdiman JP, Vittinghoff E, Minichiello T, Varma MG. Hospitalized Ulcerative Colitis Patients Have an Elevated Risk of Thromboembolic Events. *World J Gastroenterol*. 2009;15:927-35, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.927>.
79. González-Huix F, Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M, Abad-Lacruz A, Cabré E, Acero D, et al. Enteral Versus Paren-

- teral Nutrition as Adjunct Therapy in Acute Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:227-32.
80. Ho GT, Mowat C, Goddard CJR, 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, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01945.x>.
  81. Mañosa M, Cabré E, García-Planella E, Bernal I, Gordillo J, Esteve M, et al. Decision tree for early introduction of rescue therapy in active ulcerative colitis treated with steroids. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:2497-502, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21634>.
  82. Domènech E, Vega R, Ojanguren I, Hernández A, García-Planella E, Bernal I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1373-9, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.20498>.
  83. Truelove SC, Willoughby CP, Lee EG, Kettlewell MG. Further Experience in the Treatment of Severe Attacks of Ulcerative Colitis. *Lancet*. 1978;2:1086-8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)91816-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(78)91816-0).
  84. Cabriada JL, Vera I, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis on the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor Drugs in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:127-46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2013.01.002>.
  85. Mañosa M, López San Román A, García-Planella E, Bastida G, Hinojosa J, González-Lama Y, et al. Infliximab Rescue Therapy After Cyclosporin Failure in Steroid-Refractory Ulcerative Colitis. *Digestion*. 2009;80:30-5, <http://dx.doi.org/10.1159/000212075>.
  86. Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, Belousova E, Jojic N, Lukas M, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8g/day (800mg Tablet) is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2009;137:1934-43, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.069>.
  87. Feagan BG, MacDonald JK. Once daily oral mesalamine compared to conventional dosing for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1785-94, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.23024>.
  88. Flourié B, Hagege H, Tucac G, Maetz D, Hébuterne X, Kuyvenhoven JP, et al. Randomised Clinical Trial: Once Vs. Twice-Daily Prolonged-Release Mesalazine for Active Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:767-75, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12266>.
  89. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, et al. Once-daily, High-Concentration MMX Mesalamine in Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:66-75, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.011>.
  90. Kruis W, Kiudelis G, Rácz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut*. 2009;58:233-40, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2008.154302>.
  91. Katz S, Lichtenstein GR, Safdi MA. 5-ASA Dose-Response: Maximizing Efficacy and Adherence. *Clin Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010;6:1-16.
  92. Regueiro M, Loftus EV Jr, Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left side ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:979-94, <http://dx.doi.org/10.1097/01.mib.0000231495.92013.5e>.
  93. Bergman R, Parkes M. Systematic Review: The Use of Mesalazine in Inflammatory Bowel Disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:841-55, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02846.x>.
  94. Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci*. 2002;47:471-88, <http://dx.doi.org/10.1023/a:1017987229718>.
  95. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, et al. A Double-Blind Comparison of Oral Versus Rectal Mesalamine Versus Combination Therapy in the Treatment of Distal Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1867-71.
  96. Vecchi M, Meucci G, Gionchetti P, Beltrami M, Di Maurizio P, Beretta L, et al. Oral Versus Combination Mesalazine Therapy in Active Ulcerative Colitis: A Double-Blind, Double-Dummy, Randomized Multicentre Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:251-6, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.00913.x>.
  97. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassull M, Tan TG, Dignass A, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (Mesalazine) is superior to oral therapy in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*. 2005;54:960-5, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2004.060103>.
  98. Marshall JK, Irvine EJ. Putting Rectal 5-aminosalicylic Acid in Its Place: The Role in Distal Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1628-36, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02180.x>.
  99. Pokrotnieks J, Marlicz K, Paradowski L, Margus B, Zaborowski P, Greinwald R. Efficacy And Tolerability of Mesalazine Foam Enema (Salofal Foam) for Distal Ulcerative Colitis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1191-8, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00784.x>.
  100. Hanauer SB. Dose-ranging Study of Mesalamine (PENTASA) Enemas in the Treatment of Acute Ulcerative Proctosigmoiditis: Results of a Multicentre Placebo-Controlled Trial. The U.S. PENTASA Enema Study Group. *Inflamm Bowel Dis*. 1998;4:79-83, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.3780040202>.
  101. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ferretti M, Brignola C, Miglioli M, et al. Comparison of Oral With Rectal Mesalazine in the Treatment of Ulcerative Proctitis. *Dis Col Rectum*. 1998;41:93-7, <http://dx.doi.org/10.1007/BF02236902>.
  102. Prantera C, Viscido A, Biancone L, Francavilla A, Giglio L, Campieri M. A New Oral Delivery System for 5-ASA: Preliminary Clinical Findings for MMx. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:421-7, <http://dx.doi.org/10.1097/01.mib.0000158386.25660.1e>.
  103. Manguso F, Bennato R, Lombardi G, Riccio E, Costantino G, Fries W. Efficacy and Safety of Oral Beclomethasone Dipropionate in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0166455, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166455>.
  104. Rizzello F, Gionchetti P, Galeazzi R, Novelli G, Valpiani D, D'Arienzo A, et al. Oral Beclomethasone Dipropionate in Patients With Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Dose-Finding Study. *Adv Ther*. 2001;18:261-71, <http://dx.doi.org/10.1007/BF02850196>.
  105. Rizzello F, Gionchetti P, D'Arienzo A, Manguso F, di Matteo G, Annesse V, et al. Oral Beclomethasone Dipropionate in the Treatment of Active Ulcerative Colitis: A Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1109-16, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01298.x>.
  106. Campieri M, Adamo S, Valpiani D, D'Arienzo A, D'Albasio G, Pitzalis M, et al. Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomised study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1471-80, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01609.x>.

107. Multicentre, double blind randomised, balanced parallel group, controlled, dose range finding study of 5mg every 2 days, 5mg, and 10mg of Beclomethasone Dipropionate enteric coated tablets versus placebo in mild to moderate extensive ulcerative colitis patients under oral aminosalicylates (like mesalazine, sulfasalazine) preventive therapy. Clinical Study Report no. RA/PR/1405/001/00. Chiesi Farmaceutici S.A. 2003, Data on file. Q16
108. Van Assche G, Manguso F, Zibellini M, Cabriada Nuño JL, Goldis A, Tkachenko E, et al. Oral Prolonged Release Beclomethasone Dipropionate And Prednisone in the Treatment of Active Ulcerative Colitis: Results From a Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:708-15, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.114>.
109. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, Steinhart AH, Seow CH. Oral Budesonide for Induction of Remission in Ulcerative Colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10:CD007698, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007698.pub3>.
110. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, Jones R, Gaultille T, Bagin R, et al. Once-daily Budesonide MMX® Extended-Release Tablets Induce Remission in Patients With Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Results From the CORE I Study. *Gastroenterology.* 2012;143:1218-26.e2, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.08.003>.
111. Travis SPL, Danese S, Kupcinskas L, Alexeeva O, D'Haens G, Gibson PR, et al. Once-daily Budesonide MMX® in Active Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis: Results From the Randomised CORE II Study. *Gut.* 2014;63:433-41, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304258>.
112. Rubin DT, Cohen RD, Sandborn WJ, Lichtenstein GR, Axler J, Riddell R, et al. Budesonide MMX® 9mg for inducing remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis not adequately controlled with oral 5-ASAs. *J Crohns Colitis.* 2015;9:S7, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju027.011>.
113. D'Haens GR, Kovács A, Vergauwe P, Nagy F, Molnár T, Bouhnik Y, et al. Clinical trial: Preliminary efficacy and safety study of a new budesonide-MMX® 9mg extended-release tablets in patients with active leftsided ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2010;4:153-60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2009.09.007>.
114. Löfberg R, Danielsson A, Suhr O, Nilsson A, Schiöler R, Nyberg A, et al. Oral budesonide versus prednisone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1996;110:1713-8, <http://dx.doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8964395>.
115. Gross V, Bunganic I, Belousova EA, Mikhailova TL, Kupcinskas L, Kiudelis G, et al. 3g Mesalazine Granules Are Superior to 9mg Budesonide for Achieving Remission in Active Ulcerative Colitis: A Double-Blind, Double-Dummy, Randomized Trial. *J Crohns Colitis.* 2011;5:129-38, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2010.11.006>.
116. Rubin DT, Cohen RD, Sandborn WJ, Lichtenstein GR, Axler J, Riddell RH, et al. Budesonide Multimatrix is efficacious for Mesalamine refractory, Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Randomised, Placebo-controlled Trial. *J Crohns Colitis.* 2017;11:785-91, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx032>.
117. Papi C, Aratari A, Moretti A, Mangone M, Margagnoni G, Koch M, et al. Oral beclomethasone dipropionate as an alternative to systemic steroids in mild to moderate ulcerative colitis not responding to aminosalicylates. *Dig Dis Sci.* 2010;55:2002-7, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-009-0962-6>.
118. Watkinson G. Treatment of ulcerative colitis with topical hydrocortisone hemisuccinate sodium: a controlled trial employing restricted sequential analysis. *Br Med J.* 1958;2:1077-82, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.5104.1077>.
119. Lennard-Jones JE, Baron JH, Connell AM, Jones FA. A double blind controlled trial of prednisolone-21-phosphate suppositories in the treatment of idiopathic proctitis. *Gut.* 1962;3:207-10, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.3.3.207>.
120. Danielsson A, Löfberg R, Persson T, Salde L, Schiöer R, Suhr O, et al. A steroid enema, budesonide, lacking systemic effects for the treatment of distal ulcerative colitis or proctitis. *Scand J Gastroenterol.* 1992;27:9-12, <http://dx.doi.org/10.3109/00365529209011158>.
121. Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R, Lazenby AJ, Persson T, Nilsson LG, et al. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. U.S. Budesonide Enema Study Group. *Gastroenterology.* 1998;115:525-32, [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70131-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70131-3).
122. Zeng J, Lv L, Mei ZC. Budesonide foam for mild to moderate distal ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32:558-66, <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.13604>.
123. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 1997;40:775-81, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.40.6.775>.
124. Campieri M, Cottone M, Miglio F, Manenti F, Astegiano M, D'Arienzo A, et al. Beclomethasone dipropionate enemas versus prednisolone sodium phosphate enemas in the treatment of distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:361-6, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.1998.00299.x>.
125. Bar-Meir S, Fidler HH, Faszczuk M, Bianchi Porro G, Sturniolo GC, Mickisch O, et al. Budesonide foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:929-36, <http://dx.doi.org/10.1007/s10350-004-6687-x>.
126. Hammond A, Andus T, Gierend M, Ecker KW, Scholmerich J, Herfarth H, et al. Controlled, open, randomized multicenter trial comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide foam and betamethasone enemas in patients with active distal ulcerative colitis. *Hepato-gastroenterology.* 2004;51:1345-9.
127. Manguso F, Balzano A. Meta-analysis: the efficacy of rectal beclomethasone dipropionate vs. 5-aminosalicylic acid in mild to moderate distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:21-9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03349.x>.
128. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:549-53, <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-199606000-00010>.
129. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Maté J, Gomollón F. Metaanalysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:126-37, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04023.x>.
130. Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Preguntas y respuestas sobre el papel de la azatioprina y la 6-mercaptopurina en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2002;25:401-15, [http://dx.doi.org/10.1016/s0210-5705\(02\)70275-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0210-5705(02)70275-6).
131. Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology.* 1996;110:1416-21, <http://dx.doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8613046>.
132. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos KH, Peyrin-Biroulet L, Allez M, et al. Methotrexate is not superior to placebo for inducing steroid-free remission, but induces steroid-free clinical remission in a larger proportion of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2016;150:380-8.e4, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.10.050>.

133. Herfarth HH, Osterman MT, Isaacs KL, Lewis JD, Sands BE. Efficacy of methotrexate in ulcerative colitis: failure or promise. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1421-30, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21246>.
134. Herfarth H, Barnes EL, Valentine JF, Hanson J, Higgins PDR, Isaacs KL, et al. Methotrexate is not superior to placebo in maintaining steroid-free response or remission in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2018;155:1098-108.e9, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.046>.
135. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723-36, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1606910>.
136. Sands BE, Armuzzi A, Marshall JK, Lindsay JO, Sandborn WJ, Danese S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib dose de-escalation and dose escalation for patients with ulcerative colitis: results from OCTAVE Open. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51:271-80, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15555>.
137. Brynskov J, Freund L, Thomsen OO, Andersen CB, Rasmussen SN, Binder V. Treatment of refractory ulcerative colitis with cyclosporin enemas. *Lancet*. 1989;1:721-2, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)92232-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(89)92232-0).
138. Ranzi T, Campanini MC, Velio P, Quarto di Palo F, Bianchi P. Treatment of chronic proctosigmoiditis with cyclosporin enemas. *Lancet*. 1989;2:97, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90330-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90330-9).
139. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Schroeder KW, Steiner BL, Batts KP, Lawson GM. Cyclosporine enemas for treatment-resistant, mildly to moderately active, left-sided ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:640-5.
140. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Schroeder KW, Batts KP, Lawson GM, Steiner BL, et al. A placebo-controlled trial of cyclosporine enemas for mildly to moderately active leftsided ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1994;106:1429-35, [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90394-8](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(94)90394-8).
141. Lawrence 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;15:1248-55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.02.027>.
142. Lawrence IC, Copeland TS. Rectal tacrolimus in the treatment of resistant ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1214-20, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03841.x>.
143. van Dieren JM, van Bodegraven AA, Kuipers EJ, et al. Local application of tacrolimus in distal colitis: feasible and safe. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:193-8.
144. Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A, Fedeli P, Leo D, Mentella MC, et al. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2004;8:231-3.
145. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, Rizzo G, Felice C, Marzo M, et al. Infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis: effectiveness and predictors of clinical and endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1065-72, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182802909>.
146. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, Rizzo G, Felice C, Marzo M, et al. Long-term combination therapy with infliximab plus azathioprine predicts sustained steroid-free clinical benefit in steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1368-74, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.000000000000115>.
147. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60:780-7, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2010.221127>.
148. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142:257-65265.e1-3, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.032>.
149. Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 2014;49:283-94, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-013-0922-y>.
150. Zhang ZM, Li W, Jiang XL. Efficacy and safety of adalimumab in moderately to severely active cases of ulcerative colitis: a meta-analysis of published placebo-controlled trials. *Gut Liver*. 2016;10:262-74, <http://dx.doi.org/10.5009/gnl15042>.
151. Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Roblin X, Bigard MA. Adalimumab induction therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: an openlabel study. *World J Gastroenterol*. 2007;13:2328-32, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v13.i16.2328>.
152. Iborra M, Pérez-Gisbert J, Bosca-Watts MM, López-García A, García-Sánchez V, López-Sanromán A, et al. Effectiveness of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis in clinical practice: comparison between anti-tumour necrosis factor-naïve and non-naïve patients. *J Gastroenterol*. 2017;52:788-99, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-016-1274-1>.
153. Tursi A, Elisei W, Faggiani R, Allegretta L, Della Valle N, Forti G, et al. Effectiveness and safety of adalimumab to treat outpatient ulcerative colitis: a real-life multicenter, observational study in primary inflammatory bowel disease centers. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000011897>.
154. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:85-95, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.048>.
155. Probert CS, Sebastian S, Gaya DR, Hamlin PJ, Gillespie G, Rose A, et al. Golimumab induction and maintenance for moderate-to-severe ulcerative colitis: results from the GO-COLITIS (golimumab: a phase 4, UK, open label, single arm study on its utilization and impact in ulcerative colitis). *BMJ Open Gastroenterol*. 2018;5, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgast-2018-000212>.
156. Bossuyt P, Baert F, D'Heygere F, Nakad A, Reenaers C, Fontaine F, et al. Early mucosal healing predicts favorable outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis treated with golimumab: data from the real-life BE-SMART cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:156-62, <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izy219>.
157. Olivera P, Danese S, Pouillon L, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Effectiveness of golimumab in ulcerative colitis: a review of the real world evidence. *Dig Liver Dis*. 2019;51:327-34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2018.11.002>.
158. Jin Y, Li Y, Lin LJ, Zheng CQ. Meta-analysis of the effectiveness and safety of vedolizumab for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:6352-60, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i20.6352>.
159. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, et al. Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:229-39239.e5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.08.044>.
160. Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, Hather G, Demuth D, Mosli M, et al. Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018;53:1048-64, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-018-1480-0>.

161. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüner M, et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2019;381:1215-26, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1905725>.
162. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2019;381:1201-14, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1900750>.
163. Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, Löfberg R, Hibi T, Wang T, et al. A randomized, double-blind, shamcontrolled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2008;135:400-9, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.04.023>.
164. Kruis W, Nguyen P, Morgenstern J. Granulocyte/monocyte adsorptive apheresis in moderate to severe ulcerative colitis-effective or not? *Digestion.* 2015;92:39-44, <http://dx.doi.org/10.1159/000431149>.
165. Bresci G, Parisi G, Mazzoni A, Scatena F, Capria A. Treatment of patients with acute ulcerative colitis: conventional corticosteroid therapy (MP) versus granulocytapheresis (GMA): a pilot study. *Dig Liver Dis.* 2007;39:430-4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2007.01.001>.
166. Hanai H, Watanabe F, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Iida T, et al. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis. *Digestion.* 2004;70:36-44, <http://dx.doi.org/10.1159/000080079>.
167. Eberhardson M, Karlén P, Linton L, Jones P, Lindberg A, Kostalla MJ, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of CCR9-targeted leukapheresis treatment of ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis.* 2017;11:534-42, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw196>.
168. Domènech E, Panés J, Hinojosa J, Annese V, Magro F, Sturniolo GC, et al. Addition of granulocyte/monocyte apheresis to oral prednisone for steroid-dependent ulcerative colitis: a randomized, multicentre, clinical trial. *J Crohns Colitis.* 2018;12:687-94, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy023>.
169. Cabriada JL, Domènech E, Ibagoyen N, Hernández V, Clofent J, Ginard D, et al. Leukocytapheresis for steroid-dependent ulcerative colitis in clinical practice: results of a nationwide Spanish registry. *J Gastroenterol.* 2012;47:359-65, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-011-0499-2>.
170. Dignass A, Akbar A, Hart A, Subramanian S, Bommelaer G, Baumgart DC, et al. Safety and efficacy of granulocyte/monocyte apheresis in steroid-dependent active ulcerative colitis with insufficient response or intolerance to immunosuppressants and/or biologics [the ART trial]: 12-week interim results. *J Crohns Colitis.* 2016;10:812-20, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw032>.
171. Sacco R, Romano A, Mazzoni A, Bertini M, Federici G, Metrangolo S, et al. Granulocytapheresis in steroid-dependent and steroid resistant patients with inflammatory bowel disease: a prospective observational study. *J Crohns Colitis.* 2013;7:e692-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.06.012>.
172. Yokoyama Y, Kawai M, Fukunaga K, Kamikozuru K, Nagase K, Nogami K, et al. Looking for predictive factors of clinical response to adsorptive granulocyte and monocyte apheresis in patients with ulcerative colitis: markers of response to GMA. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:27, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-13-27>.
173. Yokoyama Y, Matsuoka K, Kobayashi T, Sawada K, Fujiyoshi T, Ando T, et al. A large-scale, prospective, observational study of leukocytapheresis for ulcerative colitis: treatment outcomes of 847 patients in clinical practice. *J Crohns Colitis.* 2014;8:981-91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.01.027>.
174. Sakuraba A, Motoya S, Watanabe K, Nishishita M, Kante K, Matsui T, et al. An open-label prospective randomized multicenter study shows very rapid remission of ulcerative colitis by intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as compared with routine weekly treatment. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2990-5, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.453>.
175. Shi Y, Dong Y, Huang W, Zhu D, Mao H, Su P. Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11:e0157259, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0157259>.
176. Costello SP, Soo W, Bryant RV, Jairath V, Hart AL, Andrews JM. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:213-24, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14173>.
177. Fang H, Fu L, Wang J. Protocol for fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2018;2018:8941340, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/8941340>.
178. Jacob V, Crawford C, Cohen-Mekelburg S, Viladomiu M, Putzel GG, Schneider Y, et al. Single delivery of high-diversity fecal microbiota preparation by colonoscopy is safe and effective in increasing microbial diversity in active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:903-11, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000001132>.
179. Uygun A, Ozturk K, Demirci H, Oger C, Avci IY, Turker T, et al. Fecal microbiota transplantation is a rescue treatment modality for refractory ulcerative colitis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e6479, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000006479>.
180. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:389-400, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14203>.
181. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, et al. The probiotic preparation, VSL#3 Induces Remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1202-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2009.07.016>.
182. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1324-38, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.233>.
183. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1263-76, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.01940.x>.
184. Hanauer S, Good LI, Goodman MW, Pizinger RJ, Strum WB, Lyss C, et al. Long-term use of mesalamine (Rowasa) suppositories in remission maintenance of ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1749-54, <http://dx.doi.org/10.1111/j.15720241.2000.02185.x>.
185. Biddle WL, Greenberger NJ, Swan JT, McPhee MS, Miner PB Jr. 5-aminosalicylic acid enemas: effective agent in maintaining remission in left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1988;94:1075-9, [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(88\)90569-0](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(88)90569-0).
186. d'Albasio G, Paoluzi P, Campieri M, Bianchi Porro G, Pera A, Prantera C, et al. Maintenance treatment of ulcerative proctitis with mesalazine suppositories: a double-blind placebo-controlled trial. The Italian IBD Study Group. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:799-803, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.228.a.x>.
187. d'Albasio G, Pacini F, Camarri E, Messori A, Trallori G, Bonanomi AG, et al. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative

- colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1143-7.
188. Yokoyama H, Takagi S, Kuriyama S, Takahashi S, Takahashi H, Iwabuchi M, et al. Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1115-20, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.20158>.
  189. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Maté J, Gomollón F. Metaanalysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:126-37, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04023.x>.
  190. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JWD, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000478.pub4>.
  191. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut.* 2006;55:47-53, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.068809>.
  192. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, Massari A, Colombo E, Gai E, et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2760-7, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.410>.
  193. Moreno-Rincón E, Benítez JM, Serrano-Ruiz FJ, Vázquez-Morón JM, Pallarés-Manrique H, Herrera-Justiniano JM, et al. Prognosis of patients with ulcerative colitis in sustained remission after thiopurines withdrawal. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1564-71, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000400>.
  194. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut.* 2002;50:485-9, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.50.4.485>.
  195. Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B, Griffiths AM, El-Matary W. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007560.pub3>.
  196. Khan N, Abbas AM, Moehlen M, Balart L. Methotrexate in ulcerative colitis: a nationwide retrospective cohort from the Veterans Affairs Health Care System. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1379-83, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0b013e31828133e8>.
  197. Mañosa M, García V, Castro L, García-Bosch O, Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, et al. Methotrexate in ulcerative colitis: a Spanish multicentric study on clinical use and efficacy. *J Crohns Colitis.* 2011;5:397-401, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2011.03.012>.
  198. Saibeni S, Bollani S, Losco A, Michielan A, Sostegni R, Devani M, et al. The use of methotrexate for treatment of inflammatory bowel disease in clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2012;44:123-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2011.09.015>.
  199. Sakuraba A, Sato T, Morohoshi Y, Matsuoka K, Okamoto S, Inoue N, et al. Intermittent granulocyte and monocyte apheresis versus mercaptopurine for maintaining remission of ulcerative colitis: a pilot study. *Ther Apher Dial.* 2012;16:213-8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2012.01064.x>.
  200. Imperiali G, Amato A, Terpin MM, Beverina I, Bortoli A, Devani M, et al and Study Group on IBD (GSMII) Granulocyte-Monocyte Apheresis in Steroid-Dependent, Azathioprine Intolerant/Resistant Moderate Ulcerative Colitis: A Prospective Multicenter Study *Gastroenterology Research and Practice* 2017; 2017: 9728324.
  201. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology.* 2009;137:1250-60, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.061>.
  202. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:392-400.e3, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.052>.
  203. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:96-109.e1, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.06.010>.
  204. Gibson PR, Feagan BG, Sandborn WJ, Marano C, Strauss R, Johanns J, et al. Maintenance of efficacy and continuing safety of golimumab for active ulcerative colitis: PURSUIT-SC maintenance study extension through 1 year. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7:e168, <http://dx.doi.org/10.1038/ctg.2016.24>.
  205. Reinisch W, Gibson PR, Sandborn WJ, Feagan BG, Strauss R, Johanns J, et al. Long-term benefit of golimumab for patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis: results from the PURSUIT maintenance extension. *J Crohns Colitis.* 2018;12:1053-66, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy079>.
  206. O'Connell J, Rowan C, Stack R, Harkin G, Parihar V, Chan G, et al. Golimumab effectiveness and safety in clinical practice for moderately active ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30:1019-26, <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000001177>.
  207. Taxonera C, Rodríguez C, Bertoletti F, Menchén L, Arribas J, Sierra M, et al. Clinical outcomes of golimumab as first, second or third Anti-TNF agent in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:1394-402, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000001144>.
  208. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369:699-710, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1215734>.
  209. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, et al. Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:229-39, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.08.044>.
  210. Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2017;11:400-11, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw177>.
  211. Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, Hather G, Demuth D, Mosli M, et al. Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2018;53:1048-64, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-018-1480-0>.
  212. Rolny P, Sadik R. Longer term outcome of steroid refractory ulcerative colitis treated with intravenous cyclosporine without subsequent oral cyclosporine maintenance therapy. *Int J Colorectal Dis.* 2002;17:67-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s003840100346>.
  213. Domènech E, García-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Cabré E, Fluvà L, et al. Azathioprine without oral ciclosporine in the long-term maintenance of remission induced by intravenous ciclosporine in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:2061-5, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01385.x>.
  214. Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporine use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:79-84, <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-200501000-00016>.

215. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporine in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1587-92, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01149.x>.
216. Moskovitz DN, van Assche G, Maenhout B, Arts J, Ferrante M, Vermeire S, et al. Incidence of colectomy during longterm follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:760-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.04.001>.
217. Campbell S, Ghosh S. Combination immunomodulatory therapy with cyclosporine and azathioprine in corticosteroid-resistant severe ulcerative colitis: the Edinburgh experience of outcome. *Dig Liver Dis.* 2003;35:546-51, [http://dx.doi.org/10.1016/s1590-8658\(03\)00270-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1590-8658(03)00270-6)
218. Actis GC, Fadda M, David E, Sapino A. Colectomy rate in steroid-refractory colitis initially responsive to cyclosporine: a long-term retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:13, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-7-13>.
219. Bojic D, Radojicic Z, Nedeljkovic-Protic M, Al-Ali M, Jewell DP, Travis SPL. Long-term outcome after admission for acute ulcerative colitis in Oxford: the 1992-1993 cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:823-8, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.20843>.
220. Pellet G, Stefanescu C, Carbonnel F, Peyrin-Biroulet L, Roblin X, Allimant C, et al. Efficacy and safety of ?induction therapy with calcineurin inhibitors in combination with vedolizumab in patients with refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:494-501, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.081>.
221. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:645-59, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12651>.
222. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, Pedersen L, Halfvarson J, Asklung J, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet.* 2020;395:123-31, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32545-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32545-0).
223. Luisi PL. La vida emergente: De los orígenes químicos a la biología sintética. Barcelona: Tusquets Editores; 2010.
224. Gilbert D. *Stumbling on Happiness*. New York: Vintage Books; 2006.
225. Travis SPL, Higgins PDR, Orchard T, Van der Woude CJ, Panaccione R, Bitton A, et al. Review Article: Defining Remission in Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:113-24, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04701.x>.
226. Ben-Horin S, Chowers Y. Review Article: Loss of Response to anti-TNF Treatments in Crohn's Disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04612.x>, 987-995.
227. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2009;137:1628-40, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.07.062>.
228. West RL, Zelinkova Z, Wolbink GJ, Kuipers EJ, Stokkers PCF, van der Woude CJ. Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:1122-6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03828.x>.
229. Vande Casteele N, Jeyarajah J, Jairath V, Feagan BG, Sandborn WJ. Influximab exposure-response relationship and thresholds associated with endoscopic healing in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:1814-21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.036>.
230. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, et al. Association between serum concentration of influximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;147:1296-307, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.035>.
231. Adedokun OJ, Xu Z, Marano CW, Strauss R, Zhang H, Johanns J, et al. Pharmacokinetics and exposure-response relationship of golimumab in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis: results from phase 2/3 PURSUIT induction and maintenance studies. *J Crohns Colitis.* 2017;11:35-46, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw133>.
232. Papamichael K, Van Stappen T, Vande Casteele N, Gils A, Billiet T, Tops S, et al. Influximab concentration thresholds during induction therapy are associated with short-term mucosal healing in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:543-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.11.014>.
233. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: A randomised, controlled trial. *Gut.* 2014;63:919-27, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305279>.
234. Dotan I, Ron Y, Yanai H, Becker S, Fishman S, Yahav L, et al. Patient factors that increase influximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:2247-59, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000212>.
235. Brandse JF, Mould D, Smeekes O, Ashruf Y, Kuin S, Strik A, et al. A real-life population pharmacokinetic study reveals factors associated with clearance and immunogenicity of influximab in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:650-60, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000001043>.
236. Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, Vaughn BP, Ni J, Osterman MT, et al. Improved long-term outcomes of patients with inflammatory bowel disease receiving proactive compared with reactive monitoring of serum concentrations of influximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1580-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.03.031>.
237. Fernandes SR, Bernardo S, Simões C, Gonc, alves AR, Valente A, Baldaia C, et al. Proactive influximab drug monitoring is superior to conventional management in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26:263-70, <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izz131>.
238. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compennolle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of influximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2015;148:1320-9, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.031>.