

JORNADA DE ACTUALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA APLICADA

Nuevos tratamientos y aproximaciones diagnósticas en la colitis ulcerosa

Pilar Nos Mateu

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital La Fe. Valencia. España.

RESUMEN

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria crónica intestinal que cursa con períodos de exacerbación y remisión y cuyo síntoma fundamental es la rectorragia. El objetivo del tratamiento médico consiste en la inducción de la remisión clínica y su mantenimiento. En el último congreso de la American Gastroenterological Association: *Digestive Disease Week* (DDW) de 2006 se han presentado nuevos aspectos terapéuticos con respecto a los salicilatos, los estudios ASCEND I y II, que valoran una nueva formulación de mesalazina, y los probióticos. También se han presentado distintos aspectos relacionados con el tratamiento con ciclosporina e infliximab en el brote grave corticorresistente, tales como la respuesta precoz, que es superior con infliximab, y la respuesta tardía, y se han analizado los factores asociados a la posible no respuesta a corticoides. Se han presentado varios estudios analizando la eficacia de la granulocitoaféresis en la colitis ulcerosa, incluso como alternativa a los corticoides.

Palabras clave: *Colitis ulcerosa. Diagnóstico. Tratamiento.*

NEW TREATMENTS AND DIAGNOSTIC APPROACHES IN ULCERATIVE COLITIS

Ulcerative colitis is a chronic inflammatory bowel disease with periods of flares and remission. The main symptom is rectorrhagia. The aim of medical treatment is to induce and maintain clinical remission. At the last congress of the American Gastroenterological Association: *Digestive Diseases Week* (DDW) in 2006, new data were presented on salicylates, the ASCEND I&II studies evaluating the new formulation of mesalazine, and prebiotics. Also presented were various findings related to cyclosporin and infliximab therapy in severe steroid-refractory flares, such as an early response – which is greater with infliximab – and late response. The

factors associated with the possible lack of response to corticoids were analyzed. Several studies evaluating the efficacy of granulocytapheresis in ulcerative colitis, including its use as an alternative to corticoids, were presented.

Key words: *Ulcerative colitis. Diagnosis. Therapy.*

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria de la mucosa rectal y colónica que cursa con períodos de exacerbación y remisión, y cuyo síntoma fundamental es la rectorrhagia. El diagnóstico definitivo exige la práctica de una colonoscopia con toma de biopsias. La enfermedad afecta a la calidad de vida y supone un incremento en la posibilidad de desarrollo de cáncer de colon. El objetivo del tratamiento médico consiste en la inducción de la remisión clínica y su mantenimiento. Dependiendo de la gravedad de las lesiones y de su extensión, se utilizan los distintos fármacos de los que se conoce su eficacia: aminosalicilatos, corticoides, inmunosupresores y agentes biológicos.

En esta revisión se comentan los aspectos más novedosos en este tema y se aporta la información del último congreso de la American Gastroenterological Association: la *Digestive Disease Week* (DDW), de 2006.

NUEVAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DE IMAGEN

Para el diagnóstico de la enfermedad siguen siendo válidos los criterios clásicos de Lennard-Jones, que se fundamentan en los datos clínicos, radiológicos y endoscópicos, una vez excluidas las causas tumorales, infecciosas o isquémicas.

El papel de las nuevas modalidades de imagen en la colitis está por definir y son necesarios más estudios que clarifiquen su posición¹. La detección de lesiones premalignas con estas nuevas técnicas de imagen mejorará en un futuro próximo e incluso, con las nuevas técnicas de magnificación de contacto, se podrán identificar modificacio-

Correspondencia: Dra. P. Nos Mateu.
Avda. Campanar, 19. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: nos_pil@gva.es

nes en la carga genética o composición bioquímica de las células epiteliales². En la DDW de 2006 se han presentado 2 comunicaciones que valoran los resultados preliminares de la aplicación de la tomografía de coherencia óptica (*optical coherent tomography [OCT]*), en la CU^{3,4}. La imagen que ofrece la OCT es similar a la de una ecoendoscopia, con una mayor discriminación. La resolución puede llegar a ser de 20 μm, lo que permite identificar correctamente el epitelio glandular, la *musculares mucosae* y la submucosa, así como la orientación de las criptas. En los estudios presentados se comentan los hallazgos de esta nueva técnica en 27 pacientes con CU³, los patrones de la microestructura del tejido colónico detectados en 37 casos y las posibles diferencias entre enfermedad activa e inactiva⁴. Estas nuevas técnicas permitirán, en un futuro no muy lejano, obtener imágenes prácticamente histológicas de la mucosa intestinal.

NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA

Aminosalicilatos

Los compuestos que liberan mesalazina (5-ASA) suponen la primera línea terapéutica en el brote leve-moderado de actividad. Clásicamente, las formulaciones orales de 5-ASA se han pautado divididas en 3 dosis diarias. La novedad terapéutica más importante este año, ha sido la presentación de los ensayos clínicos controlados realizados con una nueva formulación de 5-ASA. Los estudios ASCEND, publicados recientemente, comparaban la administración de 4,8 g/día de mesalazina frente a 2,4 g, y mostraron la eficacia de la dosis más alta en el control de los síntomas (evaluación a las 6 semanas) con un perfil similar de tolerancia y seguridad⁵. Con la premisa de que la administración de dosis altas conlleva una menor adherencia, al aumentar el número de comprimidos y tomas al día, se ha diseñado una nueva formulación de mesalazina presentada en la DDW: SPD476.

SPD476 utiliza un nuevo sistema de liberación de mesalazina: Matrix System™ (MMX), esta tecnología permite una adecuada y extensa liberación del fármaco en el colon. Además, las tabletas son de 1,2 g, lo que permite menos tomas al día. Cuatro resúmenes, uno de ellos presentado como comunicación oral⁶, han aportado los resultados de los 2 ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos, realizados con esta nueva formulación. Los datos presentados concluyen en que el fármaco es bien tolerado y es más efectivo –tanto a la dosis de 2,4 g como a la de 4,8 g– que el placebo. En ambos casos, no hay diferencias entre repartir la dosis en una o 2 tomas al día. La dosis de 4,8 g al día parece ser más eficaz en los pacientes que previamente ya han recibido otros compuestos con mesalazina. La gravedad de la enfermedad (leve frente a moderada) no parece predecir la respuesta, así como tampoco la extensión de la enfermedad, aunque los pacientes con enfermedad moderada responden mejor a dosis más altas.

En otro estudio presentado se determinan las concentraciones plasmáticas de mesalazina y su metabolito (acetilmesalazina) tras la administración oral de 4 g/día de 5-ASA en una sola toma frente a su administración en 2 tomas de 2 g/12 h, durante 8 días⁷. La pauta es equivalente respecto a la biodisponibilidad del fármaco. A efectos prácticos, y con la intención de aumentar la adherencia al tratamiento, podríamos pautar mesalazina en una sola toma diaria. También se ha documentado la mayor concentración de valores titulares de 5-ASA y sus metabolitos acetilados en la mucosa colónica distal en los productos cuya liberación de mesalazina depende de un anillo diazo frente a las fórmulas de liberación retardada⁸. Los aspectos más destacados de las novedades del tratamiento con salicilatos se comentaron en una sesión educacional titulada «Emerging therapies in mild-to-moderate ulcerative colitis», moderada por el Dr. Sandborn. En esta sesión se apuntó como limitación de estos estudios el que los valores plasmáticos no se correlacionan directamente con los titulares y que la capacidad inmunomoduladora o antiinflamatoria del fármaco en el tejido no se correlaciona con su valor plasmático.

Por último, también se presentaron 2 estudios con referencias a la curación mucosa obtenida con salicilatos. En uno de ellos se valoró el significado pronóstico de la remisión endoscópica en pacientes con colitis activa tratada con mesalazina oral y tópica⁹. En el estudio, solamente en el 8,5% de los pacientes que alcanzaban la remisión clínica tras 6 semanas de tratamiento persistía la actividad endoscópica, pero ésta era un potente predictor de recidiva. En la otra comunicación, se presentó un apéndice de los estudios ASCEND I y II, que apuntó una mejor curación mucosa (85%) con la dosis de 4,8 g/día de mesalazina frente a la dosis de 2,4 g/día (65%)¹⁰. Un análisis de coste-efectividad presentado que, mediante un árbol de decisión y con una hipotética cohorte de 1.000 pacientes, realiza una evaluación económica sobre el impacto del tratamiento del brote moderado CU, llega a la conclusión de que la dosis de 4,8 g de mesalazina es coste-eficaz¹¹.

Con respecto al tratamiento tópico con mesalazina, se presentó un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado, como comunicación oral, y tras la inclusión de 375 pacientes con colitis izquierda, se compararon las formulaciones de 1 g de mesalazina en espuma y en enema. Tras 4 semanas de tratamiento no había diferencias entre los grupos en cuanto a remisión clínica, endoscópica, aceptabilidad ni seguridad¹².

Probióticos, curcumín y estatinas

Los probióticos han mostrado su eficacia en la atenuación de la colitis experimental y, aunque existe un claro fundamentalmente patogénico que justifica su uso en la enfermedad inflamatoria intestinal, su eficacia no se ha avalado claramente¹³. En una presentación oral en la DDW de 2006, se han comunicado los resultados de un estudio que valoró 2 diferentes probióticos frente a placebo, en el mantenimiento de la remisión inducida por corticoides en la CU:

Lactobacillus salivarius subsp. *Salivarius* UCC118 o *Bifidobacterium infantis* 35624, administrados tras su rehidratación en yogur¹⁴. En contraste, con lo que sugieren los estudios en animales de experimentación con estos mismos probióticos, no se detectaron diferencias frente a placebo. Se sugiere que ello podría deberse a la importancia de una manipulación temprana de la flora entérica o por diferencias en la dosis-peso. Otro estudio presentado sugiere la eficacia de la administración en enemas de *E. coli nissie* 1917 en la colitis distal leve-moderada.

La cúrcuma, o curcumín, es una planta cuya raíz se ha usado ampliamente en la medicina asiática tradicional para tratar diversas enfermedades gastrointestinales. Se han sugerido sus posibles mecanismos antiinflamatorios en modelos de colitis experimental¹⁵ y se ha publicado un estudio piloto que sugiere su posible uso en la CU¹⁶. En presentación oral, se presentó un estudio aleatorizado y multicéntrico frente a placebo, que sugirió que la adición de curcumín al tratamiento con salicilatos podría tener mayor eficacia¹⁷. Se valoró la remisión clínica, endoscópica y los valoress de interleucina (IL) 8 en la biopsia colónica. Los autores ya indican en su discusión que hacen falta más estudios que valoren el papel exacto de esta sustancia en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Por otro lado, se ha sugerido que las estatinas pueden aminorar la colitis experimental y, con esta premisa, se han presentado los resultados de un estudio que sugiere la eficacia de 40 mg/día de atorvastatina oral en la CU. Los autores propugnan la necesidad de estudios que clarifiquen los efectos antiinflamatorios de estos fármacos¹⁸.

Tratamiento del brote grave

Los corticoides intravenosos son el tratamiento de elección del brote grave de CU, pese a ellos, hasta en un tercio de los pacientes pueden no ser eficaces. En esta situación de corticorrefractariedad, la ciclosporina por vía intravenosa, a la dosis de 2 y 4 mg/kg de peso/día, ha demostrado ser eficaz en la inducción de la remisión clínica, y evitar la cirugía urgente en el 60% de los pacientes tratados, aunque a los 8 meses del tratamiento el 44% ha precisado la realización de una colectomía por recidiva. La novedad terapéutica más importante en el último año, en el brote moderado o grave de la enfermedad con mala respuesta a los corticoides, ha sido la introducción del infliximab. La Food and Drug Administration (FDA) lo aprobó en septiembre de 2005, para reducir los síntomas, alcanzar la remisión clínica y la curación mucosa, y retirar los corticoides en los pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos los inmunosupresores. Esta decisión está apoyada por los estudios ACT-1 y 2¹⁹. La posición del infliximab en el brote grave resistente es objeto de debate, pero parece que podría ser una alternativa razonable a la ciclosporina²⁰. La dosis y la pauta recomendadas son de 5 mg/kg de peso por vía intravenosa, en las semanas 0, 2 y 6, para la inducción de la remisión. La pertinencia y el posicionamiento de estas

2 alternativas (infliximab y ciclosporina) frente a la cirugía y los factores predictivos de respuesta a los corticoides y a estos nuevos fármacos siguen abiertos²¹⁻²³.

En la DDW de 2006 se han presentado, como comunicación oral, los resultados de la búsqueda de factores de respuesta a estos fármacos^{24,25}. El primero de ellos²⁴ valora, en un estudio prospectivo, una cohorte de 63 pacientes con brote grave. El 28% de los tratados con infliximab o ciclosporina evita la cirugía temprana (al alta), frente al 43% de los tratados sólo con corticoides. Los porcentajes de colectomía fueron menores en el grupo tratado con infliximab (14%) frente al tratado con ciclosporina (48%). En el seguimiento a los 12 meses, el porcentaje de colectomía fue similar: un 46% para los tratados con ciclosporina o infliximab y un 47% para los tratados sólo con corticoides. Los autores concluyen que el infliximab parece superior en la respuesta temprana. El estudio analizó también los posibles factores asociados a la ausencia de respuesta a los corticoides y éstos fueron: el número de deposiciones en el ingreso y el tercer día, y el valor de la hemoglobina y la albúmina en el ingreso. El único predictor de colectomía fue el valor de la proteína C reactiva (PCR) al tercer día.

En el segundo estudio²⁵ se evalúan, retrospectivamente, los datos de 135 pacientes con colitis grave corticorresistente: en el 45% se realiza colectomía en los primeros 6 meses. Los factores de riesgo de colectomía detectados (análisis de Cox) incluyen la temperatura > 37,5 °C (hazard ratio ajustada [HRa] = 1,94; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,51-2,49), frecuencia cardíaca > 90 ppm (HRa = 1,86; IC del 95%, 1,45-2,38) y PCR > 45 mg/l (HRa = 1,70; IC del 95%, 1,34-2,16). Las tasas de colectomía a los 6 meses fueron del 22, el 47, el 55 y el 92%, cuando estaban presentes 0, 1, 2 y 3 de los factores, respectivamente. En los 118 pacientes en los que se realizó una colonoscopia, la presencia de al menos una lesión grave fue un factor predictor independiente de colectomía [HRa = 2,38; IC del 95%, 1,80-3,14]. Los hallazgos de la colonoscopia no modificaron la decisión terapéutica en los pacientes sin criterios clínicos y/o biológicos de gravedad, pero sí la modificaron en los pacientes sin criterios de gravedad. Así, de los 35 pacientes que tenían lesiones endoscópicas graves, 25 fueron colectomizados frente a sólo 5 de los 29 sin lesiones graves. Los resultados de este estudio, al tratarse de una valoración retrospectiva, deben interpretarse con cautela.

La única comunicación sobre nuevos agentes biológicos en la CU ha sido la descrita respecto al visilizumab, un anticuerpo frente al CD3, parte no variable del complejo receptor de los linfocitos T, del que se ha sugerido su eficacia en el brote grave refractario a corticoides²⁶. Este año se han presentado los resultados del análisis de 76 pacientes tratados en el estudio de fase I/II, de los que 51 respondieron²⁷. En los respondedores se detectó un aumento significativo de linfocitos CD8+ en suero. Los autores remarcan que la eficacia de estos biomarcadores en la respuesta mantenida al fármaco precisa más evaluaciones para un mejor conocimiento de sus mecanismos de acción.

Granulocitoaféresis

La aféresis extracorpórea de leucocitos es una tecnología novedosa popularizada en Japón. Su fundamento fisiológico se basa en que la movilización del *pool* de granulocitos activados mejora el componente inflamatorio tisular y facilita la reparación. Existen 3 tipos de técnicas de citoaféresis: la *linfocitoaféresis* en la que, a través de técnicas de centrifugación, se extraen linfocitos y granulocitos; la *granulocitoaféresis* (GCAP), que extrae granulocitos y monocitos a través del filtrado por diacetato de celulosa, y la *leucocitoaféresis*, que extrae granulocitos, monocitos y linfocitos. Hasta el momento, al margen de los resultados de los estudios realizados en Japón, los estudio piloto realizados en Europa, incluido el del grupo español de trabajo GETECCU²⁸, sugieren que la granulocitoaféresis es un método eficaz en el tratamiento de los pacientes que no han respondido a otros tratamientos o han tenido efectos secundarios con éstos. Las indicaciones de la técnica en la CU incluirían la corticodependencia o corticorrefractariedad, si existe contraindicación o falta de respuesta a los inmunosupresores, y también podría suponer una alternativa a los corticoides en casos de toxicidad a éstos²⁹. La pauta habitual es la realización de una aféresis semanal durante 5 semanas. Aunque existen dudas respecto a las pautas más eficaces de realización de las aféresis (número de éstas, intervalos entre ellas, necesidad o no reaféresis para mantener la remisión) y a las potenciales indicaciones de la técnica (manifestaciones extraintestinales, terapia puente hacia la cirugía, terapia de primera línea en la infancia), las perspectivas que ofrece como posibilidad de tratamiento son interesantes.

En la DDW de 2006, se han presentado varios estudios realizados en Japón que presentados como póster y que sugieren su eficacia en los pacientes que nunca han tomado corticoides, que podrían responder en una muy elevada proporción de casos. También se ha sugerido que las lesiones endoscópicas podrían ser predictoras de respuesta y que, en algunos subgrupos de pacientes, la remisión inducida por la aféresis podría mantenerse durante un largo período. Seguimos a la espera de ensayos clínicos en nuestro medio que aclaren el papel exacto de este procedimiento en la enfermedad inflamatoria intestinal.

DISPLASIA Y RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal (CCR) está aumentado en los pacientes con una CU de larga evolución; esta aseveración, correcta en líneas generales, abre un amplio debate respecto a algunos aspectos relacionados con ésta. Así, el riesgo acumulado de CCR es diferente según las características de la enfermedad (duración, extensión, actividad inflamatoria mantenida, tratamiento) y del área geográfica. Se desconocen los factores concretos asociados o protectores del desarrollo de CCR. También parece claro que los salicilatos tienen un papel quimiopreventivo, pero algunos aspectos de este dato permanecen por resolver³⁰. Aún más confusión hay sobre la relevancia de los progra-

mas de vigilancia endoscópica, puesto que, aunque existe evidencia indirecta de su beneficio y coste-efectividad, la última revisión Cochrane apunta a una ausencia de evidencia clara para demostrar prolongar la supervivencia en los pacientes con colitis extensa³⁰.

En la DDW de 2006, se han presentado varios estudios que valoran estos aspectos. Los mismos autores que en un estudio reciente sugieren que los estudios endoscópicos y el uso de salicilatos pueden reducir el riesgo de CCR en la CU³¹, han presentado, en una comunicación oral, sus datos más recientes³². En sus conclusiones remarcan que se trata del primer estudio en CU que sugiere una reducción del riesgo de CCR dependiente de la dosis de mesalamina. En otra comunicación del congreso, como póster, se sugiere el mecanismo de acción por el que los salicilatos podrían justificar su efecto quimiopreventivo, que consiste en la inhibición de la activación de las *stem-cells*^{33,34}.

CONCLUSIONES

Las novedades diagnósticas en la colitis ulcerosa vienen de la mano de las nuevas técnicas de magnificación endoscópica, como la tomografía de coherencia óptica; estas técnicas nos permitirán obtener imágenes casi histológicas de la mucosa intestinal. En cuanto a las novedades terapéuticas, se han ensayado con éxito las nuevas formulaciones de aminosalicilatos con sistemas de liberación multimatrix en las formas leves moderadas de colitis ulcerosa. Se sigue enfatizando en el valor quimiopreventivo de los aminosalicilatos. Sigue por definirse el papel de la ciclosporina frente al infliximab en el brote grave corticorresistente, del que cada vez se conocen mejor los factores predictivos de mala respuesta a corticoides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mackalski BA, Bernstein CN. New diagnostic imaging tools for inflammatory bowel disease. Gut. 2006;55:733-41.
2. Pellise M, Llach J, Bordas JM. Técnicas endoscópicas emergentes. La llegada de la histología virtual. Gastroenterol Hepatol. 2005;28:641-8.
3. Scalfidi M, Familiari L, Strangio G, Barresi G, Barresi V, Consolo P, et al. OCT patterns in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2006;130:T1502.
4. Scalfidi M, Familiari L, Consolo P, Strangio G, Barresi G, Luijiano C, et al. OCT performance in the diagnosis of ulcerative colitis. Gastroenterology. 2006;130:T1503.
5. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, Katz S, Safdi M, Woogen S, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. Am J Gastroenterol. 2005;100:2478-85.
6. Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, et al. Combined data from two pivotal, randomized, placebo-controlled, phase III studies that SPD476, a novel mesalamine formulation given once or twice-daily, is effective for the induction remission of mild-to-moderate ulcerative colitis. Gastroenterology. 2006;130:813.
7. Gandia P, Idier I, Foldager M, Houin G. Bioequivalence of 4 g PENTASA (mesalamine) daily; dosed as 4 x 1 g Sachets or 2 x 2 x 1 g sachet. Gastroenterology. 2006;130:S1343.
8. Kornbluth A, Cuffari C, George J, Legnani P, Kissous-Hunt M, Freid-Boxt E, et al. A prospective, blinded assessment of distal

- colonic mucosal concentrations of 5-ASA and Nac-5ASA in UC patients treated with either Balsalazide (Colazal) or a pH-dependent mesalamine (Asacol). *Gastroenterology*. 2006;130:S1358.
9. Meucci G, Fasoli R, Saibeni S, Valpiani D, Gullotta R, Colombo E, et al. Prognostic significance of endoscopic remission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Gastroenterology*. 2006;130:S1302.
 10. Lichtenstein GR, Rubin D, Regalli G, Eusebio R. Endoscopically measured mucosal healing of delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day versus 2.4 g/day. *Gastroenterology*. 2006;130:T1127.
 11. Borrell J, Bodger K, Bhatt A. A cost effectiveness analysis of high dose oral mesalamine for the treatment of moderately active ulcerative colitis: a decision analytic model. *Gastroenterology*. 2006;130:S1380.
 12. Cortot A, Maetz D, Degoutte E, Dellete O, Meunier P, Tan T, et al. Similar clinical remission rates with mesalamazine foam and enema in patients with active left-sided ulcerative colitis (UC): results of a multicentre, prospective, randomized, investigator-blinded, comparative study. *Gastroenterology*. 2006;130:814.
 13. Dotan I, Rachmilewitz D. Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms of action. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21:426-30.
 14. Shanahan F, Guarner F, Von Wright A, Vilpponen-Salmela T, O'Donoghue D, Kiely B, et al. A one year, randomised, double-blind, placebo controlled trial of a lactobacillus or a bidifobacterium probiotic for maintenance of steroid-induced remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2006;130:249.
 15. Ukil A, Maity S, Karmakar S, Datta N, Vedasirimoni JR, Das PK. Curcumin, the major component of food flavour turmeric, reduces mucosal injury in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis. *Br J Pharmacol*. 2003;139:209-18.
 16. Holt PR, Katz S, Kirshoff R. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study. *Dig Dis Sci*. 2005;50:2191-3.
 17. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Yamada M, Iwaoka Y, Andoh A, et al. Curcumin, a promising drug for long-term maintenance therapy in patients with ulcerative colitis: results from a multi-center, randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Gastroenterology*. 2006;130:572.
 18. Higgins PD, Khan T, Mapili J, Zimmermann EM. Atorvastatin decreases Seo index in patients with short duration of disease in ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Gastroenterology*. 2006;130:817.
 19. 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.
 20. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128:1805-11.
 21. Jarnerot G. Infliximab or cyclosporine for severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2006;130:286-7.
 22. García-López S, Gomollón-García F, Perez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:607-14.
 23. Nos P, Hinojosa J. Ciclosporina en el brote grave de colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:629-31.
 24. Walsh A, Cooley R, Templeton D, Florin T, Radford-Smith G. Acute severe ulcerative colitis: A study of predictors of outcome and efficacy for cyclosporine and infliximab. *Gastroenterology*. 2006;130:575.
 25. Wulfran C, Marc L, Philippe M, Philippe S, Isabelle N, Pauline A, et al. Predictive factors of response to cyclosporine in severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2006;130:927.
 26. Katz S. Update in medical therapy of ulcerative colitis: newer concepts and therapies. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:557-69.
 27. Woo J, Sheridan J, Keller S, Hiller J, Chang YL, Lowder J, et al. Biomarkers for Vedolizumab therapy of intravenous steroid refractory ulcerative colitis (IVSR-UC). *Gastroenterology*. 2006;130:S1322.
 28. Domenech E, Hinojosa J, Esteve-Comas M, Gomollón F, Herrera JM, Bastida G, et al. Granulocyteapheresis in steroid-dependent inflammatory bowel disease: a prospective, open, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1347-52.
 29. Cabriada JL, Domenech E, Gomollón F, Gonzalez-Carreño P, Gonzalez-Lara V, Hinojosa J, et al. Documento de consenso en el uso de la Granulocitoaferesis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:85-92.
 30. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1345-53.
 31. Collins PD, Mpfou C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD000279.
 32. Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology*. 2006;130:1941-9.
 33. Velayos F, Loftus EV Jr, Jess T, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Colorectal cancer survival in ulcerative colitis is associated with prior use of 5-aminosalicylic acid but not surveillance colonoscopy. *Gastroenterology*. 2006;130:13.
 34. Grimm G, Lee G, Dirisina R, Mittal N, Managlia E, Manjale J, et al. Dose-dependent inhibition of stem cell activation 5 ASA: a possible explanation for the chemo preventative effect of 5 ASA therapy in colitis-induced cancer. *Gastroenterology*. 2006;130:W1617.