



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Segundo consenso europeo basado en evidencia sobre el diagnóstico y manejo de la colitis ulcerosa crónica idiopática. Parte 2: tratamiento actual (versión española)<sup>☆</sup>



### Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management (Spanish version)

A. Dignass<sup>a,b,\*</sup>, J.O. Lindsay<sup>a</sup>, A. Sturm<sup>a,b</sup>, A. Windsor<sup>a,b</sup>, J.-F. Colombel<sup>a,b</sup>, M. Allez<sup>a,b</sup>, G. d'Haens<sup>a,b</sup>, A. d'Hoore<sup>a,b</sup>, G. Mantzanas<sup>a,b</sup>, G. Novacek<sup>a,b</sup>, T. Öresland<sup>a,b</sup>, W. Reinisch<sup>a,b</sup>, M. Sans<sup>a,b</sup>, E. Stange<sup>a,b</sup>, S. Vermeire<sup>a,b</sup>, S. Travis<sup>a,b</sup> y G. van Assche<sup>b,\*\*,◇</sup>

<sup>a</sup> Contribuyeron por igual a este trabajo

<sup>b</sup> Coordinadores del Consenso

Recibido el 16 de octubre de 2014; aceptado el 23 de octubre de 2014

Disponible en Internet el 10 de marzo de 2015

#### PALABRAS CLAVE

Colitis ulcerosa;  
Cirugía;  
Anastomosis ileoanal  
con reservorio;  
Tratamiento;  
Inmunosupresor



European  
Crohn's and Colitis  
Organisation

Véase contenido relacionado en DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>

<sup>☆</sup> Este artículo es una traducción del artículo publicado en *Journal of Crohn's and Colitis*, Vol. 6, Dignass A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management, 991-1030 © 2012 European Crohn's and Colitis Organisation. Publicado por Elsevier B.V. Todos los derechos reservados. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002> Citar este artículo como: Dignass A, et al., Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management, *Journal of Crohn's and Colitis* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>

\* Autor para correspondencia. Department of Medicine 1, Agaplesion Markus Hospital, Wilhelm-Epstein-Str. 4, D-60431 Frankfurt/Main, Alemania. Teléfono: +49 69 95332201; fax: +49 69 95332291.

\*\* Autor para correspondencia. Division of Gastroenterology, Department of Medicine, MtSinai Hospital and University Health Network; University of Toronto and University of Leuven, 600 University Avenue, Toronto, ON, Canadá M5G 1X5.

Correos electrónicos: [axel.dignass@fdk.info](mailto:axel.dignass@fdk.info) (A. Dignass), [gvanassche@mtsinai.on.ca](mailto:gvanassche@mtsinai.on.ca) (G. van Assche).

◇ La afiliación en nombre de la ECCO puede encontrarse en el [anexo 1](#) al final del manuscrito.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2014.10.007>

0375-0906/© 2012 European Crohn's and Colitis Organisation. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

## 5. Tratamiento médico de colitis ulcerosa crónica idiopática activa

### 5.1. Generalidades

Al decidir la estrategia de tratamiento apropiada para la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) activa se debe considerar la actividad, la extensión (proctitis, colitis izquierda, colitis extensa<sup>1</sup>) y el patrón de la enfermedad. El patrón de la enfermedad incluye la frecuencia de recaídas, el curso de la enfermedad, la respuesta a terapias previas, el perfil de efectos secundarios del tratamiento médico y las manifestaciones extraintestinales. La edad de inicio y la duración de la enfermedad también pueden ser factores importantes.

#### 5.1.1. Actividad de la enfermedad

Los principales sistemas de puntuación para la actividad de la enfermedad utilizados en ensayos clínicos se abordan en la sección 1.2 y se han revisado de forma exhaustiva<sup>2</sup>. No obstante, hay algunos puntos prácticos que son relevantes para el uso rutinario en la clínica. Por ejemplo, es de suma importancia distinguir a los pacientes con CUCI grave que necesitan ser hospitalizados de aquellos con enfermedad leve o moderada que generalmente puede tratarse como pacientes ambulatorios. El índice más simple, mejor validado y más ampliamente utilizado para la identificación de CUCI grave continúa siendo el de Truelove y Witts<sup>3</sup>: cualquier paciente que tiene una frecuencia de deposiciones con sangre  $\geq 6$ /día y taquicardia ( $> 90$  latidos por minuto [lpm]) o una temperatura  $> 37.8^\circ\text{C}$ , o anemia (hemoglobina  $< 10.5$  g/dl) o una VSG (velocidad de sedimentación globular) elevada ( $> 30$  mm/h) tiene CUCI grave (tabla 1.3). Solamente se requiere un criterio adicional además de la frecuencia de deposiciones con sangre  $\geq 6$ /día para definir un ataque grave<sup>4,5</sup>.

La confirmación de la presencia de CUCI activa por sigmoidoscopia antes de iniciar el tratamiento debería ser una práctica habitual. La sigmoidoscopia flexible y una biopsia pueden excluir causas inesperadas de síntomas similares a los de la enfermedad activa, tales como colitis por citomegalovirus, prolapso de la mucosa rectal, enfermedad de Crohn, tumores malignos o incluso síndrome de intestino irritable y sangrado por hemorroides. Puede haber un traslape significativo entre otras enfermedades que imitan a la CUCI y el amplio espectro de daño por CUCI<sup>6,7</sup>. Además, todos los pacientes con enfermedad activa requieren coprocultivos con prueba para toxina de *Clostridium difficile* para descartar una infección intestinal. En el caso de pacientes con un determinado historial de viajes también debería realizarse una microscopía de heces para excluir infecciones parasitarias tales como la amibiasis.

#### 5.1.2. Enfoque

Debe alentarse a los pacientes a que participen de forma activa en las decisiones terapéuticas, las cuales deben adaptarse a cada individuo<sup>8</sup>. En una revisión sistemática de

estudios clínicos, el 15% (IC del 95% 10-21%) de los pacientes entraron en remisión mientras recibían placebo<sup>9</sup>, aunque las tasas de remisión para placebo son más bajas si los criterios de evaluación son más estrictos. No obstante, no prescribir algún tratamiento rara vez es una opción, ya que el sangrado rectal y la urgencia son suficientemente preocupantes para el paciente para justificar una terapia tópica, incluso si no se recomienda una terapia sistémica. A pesar del acuerdo generalizado de que las decisiones sobre el tratamiento para la CUCI activa deberían basarse en la distribución, actividad y patrón de la enfermedad, los números en los estudios clínicos con frecuencia se vuelven demasiado pequeños para que se saquen conclusiones estadísticamente válidas cuando los pacientes son estratificados de acuerdo con la distribución y el patrón de la enfermedad. Además, es importante recordar que diferentes preparaciones que contienen el mismo compuesto activo pueden tener diferentes perfiles de liberación y tener una actividad local o sistémica. Finalmente, la elección de la estrategia terapéutica debería estar influenciada por el equilibrio entre la potencia del fármaco y el perfil de efectos secundarios; por la respuesta previa al tratamiento (especialmente al considerar el tratamiento de una recaída, el tratamiento de enfermedad dependiente o refractaria a esteroides o de enfermedad refractaria a inmunomoduladores), y por la presencia de manifestaciones extra-intestinales que pueden requerir terapia sistémica.

### 5.2. Tratamiento de acuerdo con el sitio de la enfermedad y actividad de la enfermedad

#### 5.2.1. Proctitis

##### Declaración 5 A de la ECCO

Un supositorio de mesalazina 1g una vez al día es el tratamiento inicial de elección para proctitis leve o moderada [EL1b, RG A]. Los enemas de espuma de mesalazina son una alternativa [EL1b RG B]. Los supositorios pueden llevar el fármaco de forma más efectiva al recto y son más tolerables que los enemas [EL3 RG C]. La combinación de mesalazina tópica con mesalazina oral o esteroides tópicos es más efectiva que la administración de cualquiera de ellos solos y debería considerarse para el aumento escalonado del tratamiento [EL1b, RG B]. La mesalazina oral sola es menos efectiva [EL1b, RG B]. La proctitis refractaria puede requerir tratamiento con inmunosupresores y/o biológicos [EL4, RG C]

La terapia de primera elección para la proctitis es la mesalazina tópica (5-ASA). Una revisión sistemática de la base de datos Cochrane de 38 ensayos clínicos de tratamiento de proctitis y colitis izquierda confirmó la superioridad de esta terapia sobre placebo para la inducción de mejoría sintomática, endoscópica e histológica y la remisión<sup>10</sup>. La razón de momios pareados (RMP) para remisión sintomática fue de 8.3 (8 estudios, IC del 95% 4.28 a 16.12;  $p < 0.00001$ ), para remisión endoscópica fue de 5.3 (7 estudios, IC del 95% 3.15 a 8.92;  $p < 0.00001$ ) y para remisión histológica fue de 6.3 (5 estudios, IC del 95% 2.74 a 14.40;

$p < 0.0001$ ). Los supositorios son más apropiados que los enemas en pacientes con proctitis, ya que se dirigen al sitio de inflamación (solamente el 40% de los enemas de espuma y el 10% de los enemas líquidos pueden detectarse en el recto después de 4 h)<sup>11</sup>. No hay mayor respuesta a la dosis en la terapia tópica por arriba de una dosis de 1 g de mesalazina diariamente. La terapia con supositorios una vez al día es tan efectiva como la terapia en dosis divididas<sup>12,13</sup>.

La mesalazina tópica es más efectiva que los esteroides tópicos, ya sea que se evalúa la remisión sintomática (RM 2.42, IC del 95% 1.72-3.41), la remisión endoscópica (RM 1.89, IC del 95% 1.29-2.76) o la remisión histológica (RM 2.03, IC del 95% 1.28-3.20)<sup>14</sup>. Los resultados de este metaanálisis fueron confirmados en la revisión sistemática de la base de datos Cochrane<sup>8</sup>. Por consiguiente, los esteroides tópicos deberían reservarse como terapia de segunda línea para los pacientes que son intolerantes a mesalazina tópica<sup>15</sup>.

La mesalazina tópica es más efectiva que la mesalazina oral sola para proctitis<sup>16</sup>. No obstante, al utilizar únicamente una terapia de mesalazina oral, 3.6 g de una preparación con perfil de liberación dependiente del pH fue más efectiva que dosis más bajas o que placebo<sup>17</sup>. La combinación de mesalazina oral y tópica parece ser más efectiva que cualquiera de las 2 por sí solas en pacientes con enfermedad que se extiende a < 50 cm del borde anal<sup>18</sup>. No hay estudios sobre terapias combinadas enfocadas a proctitis. La combinación de mesalazina tópica y esteroides tópicos también ayuda: los enemas de dipropionato de beclometasona (3 mg) y mesalazina (2 g) combinados produjeron mejorías clínicas, endoscópicas e histológicas significativamente mayores que cualquiera de los agentes por sí solos<sup>19</sup>. A los pacientes que no logran mejorar con la administración de mesalazina oral/tópica y corticosteroides tópicos se les debería agregar tratamiento con prednisona oral. El tratamiento de la proctitis refractaria se comenta en la sección 1.2.2.

### 5.2.2. Colitis izquierda

#### Declaración 5B de la ECCO

La colitis izquierda leve a moderada debería tratarse inicialmente con enemas de aminosalicilatos (1 g/día) [EL1b, RG B] combinado con mesalazina oral > 2 g/día [EL1a, RG A]. La terapia tópica con esteroides o aminosalicilatos solos [EL1b, RG B], así como la monoterapia con aminosalicilatos orales [EL1a, RG A] es menos efectiva que la terapia con 5-ASA oral combinada con terapia tópica. La terapia con mesalazina tópica es más efectiva que los esteroides tópicos [EL1a, RG A]. La administración una vez al día de 5-ASA es tan efectiva como la administración en dosis divididas [EL1b, RG A]. Los corticosteroides sistémicos son apropiados si los síntomas de la CUCI no responden a mesalazina [EL1b, RG C]. La colitis izquierda grave generalmente es una indicación de hospitalización para un tratamiento intensivo con terapia sistémica [EL1b, RG B]

Aunque la mayoría de los estudios terapéuticos de CUCI leve a moderada incluyen a pacientes con cualquier distribución de la enfermedad que no sea proctitis, existe una clara evidencia de que tanto la terapia con mesalazina oral como la tópica son efectivas para la colitis izquierda comparada con placebo<sup>10,20</sup>. La terapia de primera línea para colitis izquierda de leve a moderada es la terapia combinada de mesalazina oral y tópica<sup>15</sup>. Esta estrategia se ha investigado en un solo estudio de 60 pacientes con colitis distal que demostró que la terapia combinada era más efectiva y surtía efecto más rápidamente que la terapia oral o la tópica por sí solas<sup>18</sup>. Un mayor apoyo para el uso de la terapia con mesalazina oral y rectal combinadas en pacientes con colitis izquierda surge de una extrapolación de un estudio de terapia combinada para colitis extensa<sup>21</sup>. Además, existe evidencia de que la terapia tópica logra mayores concentraciones de 5-ASA en la mucosa rectal que la terapia oral<sup>22</sup> y se asocia con mejores resultados clínicos<sup>22,23</sup>.

El resultado de los enemas de espuma de mesalazina no es inferior al de los enemas líquidos en la inducción de la remisión<sup>24</sup>, de modo que cualquiera de ellos es un tratamiento apropiado para la colitis izquierda. Los enemas de pequeño volumen no son inferiores a los enemas de gran volumen en pacientes con colitis izquierda y podrían tolerarse mejor<sup>25</sup>. Aunque varios metaanálisis han confirmado la superioridad de 5-ASA rectal sobre los corticosteroides rectales<sup>10,14</sup>, un metaanálisis reciente de 3 estudios ha sugerido que el dipropionato de beclometasona rectal tiene un efecto equivalente al de 5-ASA rectal<sup>26</sup>.

No se ha demostrado que la mesalazina oral sea más efectiva que la sulfasalazina oral (RM 0.83, IC del 95% 0.60-1.13 para la mejoría o la remisión clínica), pero se tolera mejor<sup>27</sup>. Una revisión sistemática inicial de 9 estudios controlados con placebo de aminosalicilatos orales para CUCI activa mostró que la tasa de remisión global fue de solamente el 20%<sup>28</sup>. No obstante, se han publicado desde entonces estudios adicionales controlados con placebo de una formulación de mesalazina de matriz múltiple para CUCI leve a moderada<sup>29,30</sup>, así como un análisis combinado<sup>31</sup>. Estos incluyeron 626 pacientes y mostraron tasas de remisión después de 8 semanas de terapia de hasta el 40% con evidencia de cicatrización de la mucosa en el 32%. Algo relevante es que estos fueron los primeros estudios en demostrar que la administración una vez al día es tan efectiva en la inducción de la remisión en CUCI leve a moderado como una dosis total equivalente administrada 2 veces al día<sup>30</sup>. Este hallazgo se confirmó en un estudio doble ciego, con doble simulación, aleatorizado de no inferioridad de 3 g/día de gránulos de mesalazina administrados ya sea una vez al día o como 1 g 3 veces al día<sup>32</sup>. Efectivamente, en el subgrupo de 197 pacientes con colitis izquierda la remisión clínica fue más frecuente a la semana 8 en el grupo de administración una vez al día en comparación con el grupo de dosis divididas (86% vs 73%;  $p = 0.0298$ ). Por lo tanto, se prefiere la administración una vez al día de mesalazina en pacientes con colitis izquierda. El beneficio adicional potencial de combinar mesalazina oral una vez al día con un enema de mesalazina no se ha evaluado en un estudio clínico.

Un metaanálisis de mesalazina para CUCI activa confirma la sugerencia<sup>27,33</sup> de que existe una dosis-respuesta a la mesalazina, en la que las dosis de  $\geq 2.0$  g/día son más efectivas que las dosis < 2.0 g/día para la inducción de la

remisión (RR [riesgo relativo] = 0.91; IC del 95% 0.85-0.98)<sup>20</sup>. Se evaluó el beneficio clínico adicional de dosis mayores a 2 g/día en el estudio ASCEND II en 268 pacientes con enfermedad moderada, de los cuales la mitad tenían enfermedad distal<sup>33</sup>. Las respuestas al tratamiento fueron del 71.8% en el grupo de 4.8 g y del 59.2% en el grupo de 2.4 g ( $p=0.036$ ), aunque las tasas de remisión fueron de solamente del 20.2 y del 17.7%, respectivamente (NS [no significativo])<sup>33</sup>. Las tasas de cicatrización de la mucosa en la semana 6 fueron más altas en el grupo de 4.8 g/día<sup>34</sup>. El estudio ASCEND III confirmó la no inferioridad y seguridad de 4.8 g/día de mesalazina administrados en tabletas de 800 mg en comparación con 2.4 g/día administrados como tabletas de 400 mg, en términos del logro de respuesta clínica a las 6 semanas, y también sugirió un beneficio de la estrategia de dosis más altas para la inducción de la remisión (43% vs 35%;  $p=0.04$ )<sup>35</sup>. No obstante, el estudio con mesalazina MMX (de matriz múltiple) no mostró algún beneficio adicional de la administración durante 8 semanas de 4.8 g/día en comparación con 2.4 g/día<sup>30</sup>. Por lo tanto, se recomiendan dosis de al menos 2 g de mesalazina por día.

El umbral para la introducción de esteroides orales en pacientes con colitis izquierda leve a moderada depende de la respuesta y tolerancia a mesalazina, la preferencia del paciente y la práctica del médico. El equilibrio entre el tiempo de respuesta deseado y los efectos secundarios inducidos por los esteroides debe discutirse con el paciente. Se puede tomar una guía del tiempo esperado para lograr una respuesta con mesalazina oral de los estudios clínicos fundamentales (que incluyeron pacientes con colitis extensa, así como colitis izquierda). En el estudio ASCEND II, la mediana de tiempo hasta el cese del sangrado rectal fue de 9 días en pacientes que recibieron 4.8 g de mesalazina/día y de 16 días en los que recibieron 2.4 g/día<sup>33</sup>. De forma similar, el tiempo transcurrido hasta el primer día sin sangrado rectal fue de 7 días para los pacientes que recibieron dosis de 4.8 g/día de mesalazina MMX, aunque se requirieron 37-45 días de terapia antes de alcanzar una remisión completa sostenida<sup>29,30</sup>. La combinación de mesalazina oral y rectal reduce el tiempo que transcurre hasta el cese del sangrado rectal en comparación con la terapia oral sola<sup>21</sup>. Por lo tanto, si los síntomas de un paciente empeoran, el sangrado rectal persiste más allá de 10-14 días o no se ha logrado un alivio sostenido de todos los síntomas después de 40 días de terapia apropiada con mesalazina, debería iniciarse una terapia adicional. Normalmente, esto significaría agregar terapia con corticosteroides orales. Sin embargo, existen datos de estudios abiertos que sugieren que una proporción significativa de pacientes que no han respondido a la administración durante 8 semanas de mesalazina oral pueden entrar en remisión clínica con 8 semanas adicionales de 4.8 g de mesalazina MMX independientemente del régimen de dosificación inicial<sup>36</sup>.

### 5.2.3. Colitis extensa

#### Declaración 5 C de la ECCO

La colitis extensa leve a moderada debería tratarse inicialmente con dosis >2 g/día de 5-ASA oral [EL1a, RGA], la cual debería combinarse con

mesalazina tópica para aumentar las tasas de remisión, si es tolerada [EL1b, RGA]. La administración de 5-ASA una vez al día es tan efectiva como las dosis divididas [EL1b, RGA]. Los corticosteroides sistémicos son apropiados si los síntomas de colitis activa no responden a mesalazina [EL1b, RGC]. La colitis extensa grave es una indicación para hospitalización para tratamiento intensivo [EL1b, RGB]

Debido a que la mayoría de los estudios clínicos en CUCI leve a moderada incluyen pacientes tanto con pancolitis como con colitis izquierda, gran parte de la base de evidencias para esta declaración se comenta en la sección 1.2.2. La mesalazina oral es claramente más efectiva que placebo para la inducción de la remisión de la colitis extensa leve a moderada<sup>20,27,37</sup>. El beneficio de combinar mesalazina oral y rectal se demostró en un estudio de 116 pacientes aleatorizados a 4 g/día de mesalazina oral con un enema de mesalazina de 1 g vs mesalazina oral con un enema de placebo<sup>21</sup>. La mesalazina oral y rectal combinada alcanzó la remisión clínica en la semana 8 en el 64% de los pacientes en comparación con el 43% de pacientes con terapia de mesalazina oral sola ( $p=0.03$ )<sup>21</sup>. La mesalazina una vez al día es tan efectiva como las dosis divididas en pacientes con colitis extensa<sup>30,32</sup>. El fracaso en la respuesta a mesalazina en enfermedad leve o moderada es una indicación para iniciar la administración de prednisona oral. De forma similar, si un paciente al que ya se le administran >2 g/día de mesalazina o inmunomoduladores como terapia de mantenimiento tiene una recaída, el tratamiento con esteroides se considera apropiado.

La evidencia del beneficio de la terapia con corticosteroides orales proviene de 2 estudios tempranos de CUCI activa que incluyeron pacientes con colitis extensa. La prednisona oral (iniciando con 40 mg al día combinados con enemas de esteroides) indujo la remisión en el 76% de los 118 pacientes con enfermedad leve a moderada al cabo de 2 semanas, en comparación con el 52% de los pacientes tratados con 8 g/día de sulfasalazina más enemas de esteroides<sup>38</sup>. Hallazgos similares fueron reportados por Lennard-Jones<sup>39</sup>, quienes encontraron que la combinación de esteroides orales y rectales es mejor que cualquiera de ellos por sí solos. Un régimen apropiado para la enfermedad moderada es de 40 mg/día de prednisona durante una semana, reduciéndola a 5 mg/día cada semana, lo que resulta en un régimen de 8 semanas. Se utilizan muchos regímenes diferentes, pero es prudente tener un enfoque estándar en cualquier centro individual, de modo que la dependencia a esteroides sea reconocida en una etapa temprana y se facilite la decisión de iniciar inmunomoduladores. Los regímenes más cortos (<3 semanas) se asocian con una recaída temprana, y las dosis de prednisona  $\leq 15$  mg al día son ineficaces para la enfermedad activa<sup>40</sup>.

La eficacia de la budesonida en CUCI activa fue objeto de una revisión sistemática de la base de datos Cochrane de 3 estudios que concluyó que la budesonida oral tenía una probabilidad significativamente menor de inducir la remisión clínica que mesalazina oral (RR 0.72, IC del 95% 0.57 a 0.91) y no tenía beneficios sobre placebo (RR 1.41, IC del 95% 0.59 a 3.39)<sup>41</sup>. Por lo tanto, la budesonida en su formulación actual

no se recomienda en la práctica clínica de rutina. Se están haciendo disponibles las preparaciones de esteroides orales tales como dipropionato de beclometasona o budesonida con un mecanismo de liberación en el colon y una baja biodisponibilidad sistémica. Un estudio amplio con 177 pacientes con colitis izquierda o extensa activa reportó que 5 mg/día de dipropionato de beclometasona tuvieron un efecto similar al de 2.4 g de mesalazina sin los efectos secundarios de los esteroides sistémicos<sup>42</sup>. Una innovadora preparación MMX de budesonida ha completado recientemente estudios de fase III con datos preliminares que sugieren un beneficio significativo sobre placebo para la inducción de la remisión de la CUCI<sup>43</sup>.

#### 5.2.4. CUCI grave de cualquier extensión

La CUCI grave es una afección potencialmente mortal. Los datos de prevalencia histórica demuestran que 47/250 (18.8%) de las exacerbaciones iniciales de la enfermedad son graves y que 109/619 (17.6%) de todos los pacientes tienen un ataque grave, según lo definido por los criterios en la Declaración 1 D, en alguna etapa en el curso de su enfermedad<sup>44</sup>. La comprensión de las implicaciones de las estrategias médicas y quirúrgicas actuales requiere el conocimiento del contexto histórico. En 1933, 16/21 (75%) pacientes murieron dentro del primer año posterior a la presentación aguda de CUCI<sup>45</sup> y en 1950 se reportó una mortalidad del 22% entre 129 casos en el primer año después del diagnóstico<sup>46</sup>. El estudio clínico fundamental de la terapia con esteroides para CUCI grave en los años cincuenta reportó una mortalidad del 7% en aquellos pacientes tratados con corticosteroides en comparación con el 24% en el grupo de placebo<sup>3</sup>. La auditoría de EII de 2008 en el Reino Unido reportó una mortalidad del 2.9% en pacientes ingresados con CUCI grave, aunque puede ser tan baja como < 1% en centros especializados<sup>47</sup>. La tasa de respuesta a esteroides intravenosos (i.v.) apropiadamente administrados no ha cambiado en el transcurso de los últimos 30 años<sup>4</sup>. Por lo tanto, es probable que la reducción en la mortalidad reportada en la serie de casos recientes refleje las mejorías en la atención de los pacientes con CUCI grave y la intervención quirúrgica oportuna cuando es apropiado. Por lo tanto, los participantes del Consenso consideran que todos los pacientes que cumplen con los criterios de CUCI grave deberían hospitalizarse para recibir tratamiento intensivo bajo la atención de un equipo multidisciplinario que incluya un especialista gastroenterólogo y un cirujano colorrectal.

#### Declaración 5D de la ECCO

Los pacientes con diarrea con sangre  $\geq 6$ /día y cualquier signo de toxicidad sistémica (taquicardia  $> 90$  lpm, fiebre  $> 37.8$  °C, Hb  $< 10.5$  g/dl o una VSG  $> 30$  mm/h) tienen CUCI grave y deben ser hospitalizados para recibir tratamiento intensivo [EL5, RG D]

**5.2.4.1. Enfoque terapéutico.** Todos los pacientes ingresados con CUCI grave requieren estudios apropiados para confirmar el diagnóstico y descartar una infección intestinal<sup>48</sup>. Los corticosteroides i.v. siguen siendo el pilar de la terapia convencional<sup>49</sup>. Es esencial asegurar que

las alternativas terapéuticas de rescate en la enfermedad refractaria a esteroides (ciclosporina, tacrolimus o infliximab) se consideren de forma temprana (durante o alrededor del día 3 de la terapia con esteroides) y que el proceso de toma de decisiones no se demore. Los pacientes que continúan con terapia médica ineficaz, incluyendo corticosteroides, sufren de una alta morbilidad asociada con el retraso en las cirugías<sup>50,51</sup>. Por lo tanto, uno de los principales problemas clínicos sigue siendo cómo identificar en una etapa temprana a los pacientes que probablemente requieran una colectomía y cuándo iniciar la terapia médica de rescate. Los 2 no son mutuamente excluyentes y el tratamiento exige un juicio clínico cuidadoso.

**5.2.4.2. Terapia convencional.** Los corticosteroides se administran generalmente de forma intravenosa utilizando 60 mg/24 h de metilprednisona o 100 mg de hidrocortisona 4 veces al día. Dosis más altas no son más efectivas, pero dosis más bajas son menos efectivas<sup>4,52</sup>. La inyección en bolo es tan efectiva como la infusión continua<sup>53</sup>. El tratamiento debería administrarse durante un periodo definido, ya que extender la terapia más allá de 7 a 10 días no produce beneficios adicionales<sup>4</sup>. Una revisión sistemática de 32 estudios de terapia con esteroides para la CUCI grave aguda que incluyó a 1991 pacientes entre los años 1974 y 2006 reportó una respuesta global a los esteroides (hidrocortisona, metilprednisona o betametasona por vía intravenosa) del 67% (IC del 95% 65-69%)<sup>4</sup>. De los 1991 pacientes, 565 (29%, IC del 95% 28-31%) tuvieron que ser intervenidos para colectomía. La mortalidad fue de 1% (22/1991, IC del 95% 0.7-1.6%) y ninguno de estos resultados cambió entre 1974 y 2006 (R2 = 0.07, p = 0.8). Debido a una heterogeneidad considerable, no fue posible distinguir entre las respuestas completas y parciales a los esteroides.

Un pequeño estudio clínico aleatorizado demostró que la monoterapia con ciclosporina (4 mg/kg/día de ciclosporina administrada por vía intravenosa) era tan efectiva como 40 mg/día de metilprednisona intravenosa para la CUCI grave. Se reportó una respuesta clínica en 10/15 pacientes que recibieron ciclosporina versus 8/15 pacientes que recibieron esteroides<sup>54</sup>. Además, la mitad de todos los pacientes en otro estudio que comparó dosis bajas con dosis altas de ciclosporina<sup>55</sup> también recibieron monoterapia con ciclosporina, sin esteroides i.v. concomitantes. En consecuencia, la monoterapia con ciclosporina (normalmente de 2 mg/kg/día) es una opción útil en aquellos pacientes con CUCI grave en los que es mejor no utilizar los esteroides, tales como aquellos que son susceptibles a psicosis inducida por esteroides, pacientes con osteoporosis concomitante o aquellos con diabetes mal controlada.

Otras medidas que se consideran apropiadas, además de los esteroides i.v., incluyen:

- Líquidos i.v. y reemplazo de electrolitos para corregir y prevenir la deshidratación o un desequilibrio electrolítico. Es casi invariablemente necesario un aporte complementario de potasio de al menos 60 mmol/día. La hipokalemia y la hipomagnesemia pueden provocar megacolon tóxico<sup>56</sup>.
- Sigmoidoscopia flexible limitada sin preparación y biopsia para confirmar el diagnóstico y descartar la infección por citomegalovirus<sup>57,58</sup>, la cual se asocia frecuentemente con

un curso de la enfermedad refractario a esteroides<sup>59</sup> y requiere tratamiento apropiado<sup>60</sup>.

- Coprocultivos y pruebas para toxina de *C. difficile* coexistente, que se está volviendo más prevalente en pacientes ingresados con CUCI grave y se asocia con un aumento en la morbilidad, en la mortalidad y en los costos de la atención médica<sup>61-64</sup>. Si se detecta, debe administrarse una terapia antibiótica apropiada. Debe considerarse la interrupción de la terapia inmunosupresora donde sea posible<sup>65</sup>, aunque esto puede no ser siempre apropiado<sup>60</sup>.
- Heparina de bajo peso molecular profiláctica subcutánea para reducir el riesgo de tromboembolia que, según se ha demostrado, es mayor en pacientes con EI en comparación con los controles, especialmente durante una exacerbación de la enfermedad y no está relacionado con otros factores de riesgo tromboembólico<sup>66,67</sup>.
- Apoyo nutricional si el paciente presenta desnutrición. La nutrición enteral es muy apropiada y se asocia con un número significativamente menor de complicaciones que con la nutrición parenteral en la CUCI aguda (9% vs 35%)<sup>68</sup>. El reposo intestinal en el transcurso de la nutrición parenteral no altera el resultado clínico<sup>69</sup>.
- Retiro de fármacos anticolinérgicos, antidiarreicos, AINE y opiáceos, que pueden aumentar el riesgo de megacolon tóxico<sup>56,70,71</sup>.
- Terapia tópica (corticosteroides o mesalazina) si se tolera y se retiene, aunque no ha habido estudios sistemáticos en CUCI grave<sup>49</sup>.
- Antibióticos solamente si se está considerando una infección (como en el caso de un primer ataque agudo de corta duración, después de una hospitalización reciente o después de viajar a un área en la que la amibiasis sea endémica), o inmediatamente antes de una cirugía. Estudios controlados de metronidazol, tobramicina, ciprofloxacino o vancomicina orales o i.v. en CUCI aguda no han mostrado un beneficio consistente adicional a la terapia convencional<sup>72-74</sup>.
- Transfusiones de sangre para mantener la hemoglobina por arriba de 8-10 g/dl.
- Es esencial un enfoque multidisciplinario que incluya gastroenterólogos y cirujanos colorrectales que atienden al paciente.

### 5.2.5. CUCI de cualquier extensión refractaria a esteroides intravenosos

#### Declaración 5 F de la ECCO

La respuesta a los esteroides i.v. se evalúa más objetivamente alrededor del tercer día [EL2b, RG B]. Las opciones de tratamiento, incluyendo la colectomía, deberían discutirse con los pacientes con CUCI grave que no responden a los esteroides i.v.. La terapia de segunda línea, ya sea con ciclosporina [EL1b, RG B], infliximab [EL1b, RG B] o tacrolimus [EL4, RG C] puede ser apropiada. Si no hay una mejoría al cabo de 4-7 días de terapia de rescate, se recomienda la colectomía [EL4, RG C]. La terapia médica de tercera línea puede considerarse en un centro especializado [EL4, RG C]

El momento oportuno para realizar una colectomía en CUCI grave continúa siendo una de las decisiones más difíciles que debe tomar un gastroenterólogo. En el pasado reciente se han publicado estudios clínicos de diferentes terapias de rescate para pacientes con CUCI grave refractaria a esteroides i.v.. Sin embargo, es importante que los médicos no cedan ante el comprensible deseo del paciente de demorar la cirugía con regímenes de terapia inapropiados o indebidamente prolongados, ya que esto aumentará la morbimortalidad asociadas con la cirugía subsecuente<sup>50,51</sup>. Por lo tanto, las preguntas importantes que deben considerarse y tratarse con el paciente incluyen:

- 1) ¿Puede preverse quién no logrará responder a los corticosteroides i.v. de forma temprana, de modo que pueda iniciarse una terapia de último recurso oportunamente?
- 2) Las terapias de rescate disponibles (inhibidores de calcineurina o infliximab) ¿son igualmente efectivas? ¿Existen subgrupos de pacientes en los que se prefiera una estrategia sobre la otra?
- 3) ¿Cuándo debería evaluarse la respuesta a la terapia de rescate? Y si un paciente no logra responder a una terapia de rescate, ¿debería iniciarse una segunda terapia?

Se requieren medidas simples y objetivas para ayudar en la toma de decisiones. Los factores que predicen la necesidad de una colectomía en la CUCI grave pueden dividirse, en términos generales, en marcadores clínicos, bioquímicos y radiológicos. Varios sistemas de puntuación en la práctica clínica utilizan una combinación de marcadores clínicos y bioquímicos<sup>5</sup> (para una revisión, ver Travis et al.<sup>75</sup>). Los polimorfismos genéticos tienen el potencial de predecir el resultado clínico de la enfermedad en un individuo desde el momento del diagnóstico<sup>76,77</sup>, pero no pueden utilizarse para la toma de decisiones cuando la colectomía es inminente. Además de motivar la decisión de iniciar la terapia de rescate, el cumplir con los criterios de fracaso de los esteroides con uno de estos índices predictivos debería exigir una consulta quirúrgica y la evaluación por parte de un especialista en estomas, si esto no se ha hecho todavía.

- Los *marcadores clínicos* dependen de medidas tales como la frecuencia de las deposiciones o de la presencia de pirexia. Una frecuencia de deposiciones de > 12/día en el día 2 con corticosteroides i.v. se asoció con una tasa de colectomía del 55%<sup>78</sup>, en tanto que una frecuencia de deposiciones > 8/día o una frecuencia de deposiciones de entre 3 y 8 junto con una PCR > 45 mg/l al día 3 pronosticaron colectomía en el 85% en dicho ingreso: los Criterios de Oxford<sup>5</sup>. De forma similar, una frecuencia de deposiciones  $\times$  0.14 PCR de  $\geq$  8 el día 3 pronosticó colectomía en el 75%: el índice de Suecia<sup>79</sup>.
- Los *marcadores bioquímicos* incluyen una PCR alta y albúmina y pH bajos. Una VSG > 75 o pirexia > 38 °C al momento del ingreso se asoció con un aumento de 5-9 veces de necesidad de colectomía en un estudio prospectivo de 67 pacientes<sup>80</sup>. En este estudio, la falta de respuesta a los esteroides fue prevista por una reducción de < 40% en la frecuencia de las deposiciones al cabo de 5 días. No obstante, los pacientes (y sus médicos) prefieren conocer una

estimación absoluta de la probabilidad de una colectomía, más que medidas relativas.

- Los *criterios radiológicos/endoscópicos* incluyen la presencia de dilatación del colon > 5.5 cm (asociada con una necesidad del 75% de colectomía) o islas de mucosa en una radiografía abdominal simple (colectomía en el 75% de los pacientes)<sup>78</sup>. Un estudio retrospectivo reportó que la presencia de íleo (indicado por 3 o más asas de intestino delgado con presencia gas) se asoció con colectomía en el 73% de los pacientes<sup>81</sup>. La profundidad de la ulceración colónica después de una insuflación suave de aire identificó 42/49 pacientes con úlceras profundas que se asociaron con la necesidad de una colectomía<sup>82</sup>, pero esto no se utiliza ampliamente en la práctica clínica. Los hallazgos endoscópicos al momento de la hospitalización también pueden prever la necesidad de una colonoscopia (aunque los pacientes con CUCI grave no deberían someterse a una colonoscopia completa debido al aumento en el riesgo de perforación). Así, 43/46 (93%) pacientes con úlceras graves tuvieron que ser sometidos a colectomía en comparación con 10/39 (26%) de los pacientes sin dichas lesiones<sup>83</sup>. Un estudio retrospectivo de 167 pacientes, de los cuales una proporción alta (40%) llegó a colectomía, desarrolló una puntuación numérica que combina la frecuencia media de deposiciones en el transcurso de 3 días, la presencia o ausencia de dilatación colónica y la hipoalbuminemia (< 30 g/l) al momento del ingreso hospitalario, que se asoció con la necesidad de colectomía hasta en el 85%<sup>84</sup>.

**5.2.5.1. Ciclosporina.** Dos estudios controlados con placebo han confirmado la eficacia de la ciclosporina en el tratamiento de CUCI grave<sup>54,85</sup>. El estudio de Lichtiger incluyó solamente pacientes que tuvieron fracaso al tratamiento con corticosteroides i.v.<sup>85</sup>. Nueve de los 11 pacientes que tuvieron fracaso con esteroides mejoraron al administrarles 4 mg/kg/día de ciclosporina i.v., mientras que los 9 que recibieron placebo no lograron mejoría (RR 0.18, IC del 95% 0.05-0.64). En otro estudio, 73 pacientes fueron aleatorizados para recibir 2 o 4 mg/kg de ciclosporina i.v.<sup>55</sup>. Las tasas de respuesta al cabo de 8 días fueron similares en ambos grupos (83 y 82%, respectivamente); el 9% fueron sometidos a colectomía en el grupo de 2 mg/kg y el 13% en el grupo de 4 mg/kg. Aunque no todos los pacientes presentaban fracaso con corticosteroides i.v. al inicio del ensayo, 2 mg/kg/día se ha convertido en la dosis estándar utilizada en la práctica clínica actual. Al combinar los resultados de estudios clínicos controlados y no controlados, entre el 76 y el 85% de los pacientes responderán a ciclosporina i.v. y se podrá evitar la colectomía a corto plazo<sup>54,55,85-87</sup>. Estos resultados sugieren una mediana de tiempo hasta la respuesta de 4 días, que permite una colectomía oportuna en pacientes no respondedores<sup>55</sup>. Sin embargo, el estrecho índice terapéutico de la ciclosporina y su perfil de efectos secundarios (incluyendo tasas de mortalidad del 3-4%) tienen una aceptabilidad limitada, a tal grado que en la auditoría nacional de EII de 2008 en el Reino Unido solamente el 24% de los pacientes ingresados con CUCI grave refractaria a esteroides recibieron ciclosporina. Una revisión Cochrane<sup>88</sup> concluyó que los números en los estudios controlados eran tan bajos que había una evidencia limitada de que la ciclosporina

fuera más efectiva que el tratamiento estándar por sí solo para la CUCI grave.

La renuencia a utilizar ciclosporina en este grupo de pacientes también podría reflejar las inquietudes acerca de su capacidad de evitar la colectomía a largo plazo. En 2 series de casos, el 58% de 76 pacientes<sup>89</sup> y el 88% de 142 pacientes<sup>87</sup> fueron sometidos a colectomía en el transcurso de 7 años. Una revisión de un solo centro del resultado clínico a largo plazo de 71 pacientes tratados con ciclosporina i.v. para CUCI grave reportó que la transición satisfactoria a terapia con tiopurina oral fue un factor significativo en la prevención de una futura colectomía (RM 0.01, IC del 95% 0.001-0.09,  $p < 0.0001$ )<sup>90</sup>. La transición satisfactoria a terapia con tiopurina y no haber recibido tratamiento previo con tiopurinas al inicio se han confirmado como factores que reducen el riesgo de colectomía a largo plazo en este grupo de pacientes<sup>87,91,92</sup>. Por lo tanto, los pacientes que tienen CUCI refractaria a una terapia apropiada con tiopurina pueden ser candidatos menos adecuados para la terapia de rescate con ciclosporina.

**5.2.5.2. Tacrolimus.** Tacrolimus es un inhibidor de calcineurina que actúa a través de un mecanismo similar al de la ciclosporina (sección 5.4.7). Un estudio aleatorizado controlado con placebo de 2 estrategias de dosificación de tacrolimus ha mostrado un beneficio significativo comparado con el placebo en pacientes con CUCI<sup>93</sup>. Este incluyó 24/60 pacientes con CUCI grave. Ningún paciente entró en remisión completa en ningún grupo. Se observó una respuesta parcial en el 67% (4/6) de los pacientes que recibieron tacrolimus ajustado a niveles mínimos de 10-15 ng/ml, el 50% (5/10) de los pacientes ajustados a niveles mínimos de 5-10 ng/ml y el 18% (2/11) de los pacientes que recibieron placebo ( $p = NS$ ). Este estudio claramente no tenía la potencia estadística suficiente para detectar una diferencia en pacientes con CUCI grave. No obstante, series de casos clínicos han mostrado resultados ampliamente similares con ciclosporina después de la administración tanto i.v. (0.01 a 0.02 mg/kg) como oral (0.1 a 0.2 mg/kg)<sup>94-96</sup>. Se ha reportado que la supervivencia acumulativa libre de colectomía a largo plazo en pacientes con CUCI tratados con tacrolimus es del 57% a los 44 meses, aunque esto incluyó una población muy heterogénea<sup>97</sup>.

**5.2.5.3. Infliximab.** Se ha demostrado también que infliximab (IFX) como dosis única (5 mg/kg) es un tratamiento de rescate efectivo en pacientes con CUCI grave refractaria a esteroides i.v. Un estudio controlado aleatorizado fundamental, pero pequeño, incluyó 45 pacientes (24 recibieron IFX y 21 placebo), todos ellos tratados inicialmente con beta-metasona i.v.<sup>98</sup>. Las tasas de colectomía a los 3 meses fueron significativamente más bajas en pacientes que recibieron IFX que en los que recibieron placebo (7/24 vs 14/21:  $p = 0.017$ ; RM 4.9, IC del 95% 1.4-17). Se utilizaron 2 puntuaciones diferentes para identificar a los pacientes antes de que fueran aleatorizados a IFX o placebo. Los pacientes con enfermedad menos activa que fueron aleatorizados después de 5-7 días de esteroides i.v. parecieron beneficiarse más que los pacientes con enfermedad más grave aleatorizados el día 3. Un estudio piloto previo y una revisión retrospectiva de IFX para CUCI grave aguda refractaria a esteroides han mostrado resultados variables<sup>99,100</sup>. El seguimiento a largo plazo de pacientes en el estudio controlado con placebo reveló una tasa de colectomía al cabo de 3 años de 12/24 (50%) pacientes que recibieron IFX y 16/21 (76%) que recibieron

placebo ( $p=0.012$ ), aunque el uso de terapia con tiopurina no fue controlado y difirió entre grupos<sup>101</sup>. Series de casos clínicos reportan tasas de colectomía del 20, del 33, del 57 o del 75% después de IFX para CUCI refractaria a esteroides i.v.<sup>100,102-104</sup>. Pocos estudios han evaluado predictores de respuesta a IFX en pacientes con enfermedad grave refractaria a corticosteroides. Un estudio que incluyó pacientes con enfermedad moderada y grave reportó un incremento en la respuesta a corto plazo en pacientes con gran actividad de la enfermedad al inicio del estudio y en pacientes que eran seronegativos para ANCA o eran homocigóticos para las variantes que aumentan el riesgo de EI1 en el gen IL23R<sup>105</sup>. Un estudio retrospectivo de 83 pacientes italianos sugiere que los pacientes que reciben una sola infusión tienen más probabilidad de necesitar colectomía al cabo de 2 meses que los que reciben 2 o más infusiones (9/26 en comparación con 3/57;  $p=0.001$ , RM = 9.53)<sup>106</sup>.

**5.2.5.4. Selección entre inhibidores de calcineurina e infliximab.** Una revisión retrospectiva de 2 cohortes de pacientes que recibían terapia de rescate para CUCI grave refractaria a esteroides (49 tratados con IFX y 43 con ciclosporina) sugiere una tasa de colectomía inmediata más baja en el grupo que recibió ciclosporina<sup>107</sup>. Después de ajustar para factores potenciales de confusión, el análisis de regresión de Cox dio como resultado razón de riesgo para el riesgo de colectomía en pacientes tratados con IFX de 11.2 (IC del 95% 2.4-53.1,  $p=0.002$ ) en 3 meses y de 3.0 (IC del 95% 1.1-8.2,  $p=0.030$ ) a los 12 meses en comparación con los pacientes tratados con ciclosporina. En contraste, el estudio abierto CYSIF aleatorizó 111 pacientes vírgenes a tiopurinas con CUCI grave (puntuación Lichtiger > 10) a pesar de 5 días de esteroides i.v., a ciclosporina i.v. en dosis de 2 mg/kg/día durante 8 días (niveles de 150-250 ng/ml) seguidos de 4 mg/kg/día de terapia oral o a IFX a dosis de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6<sup>108</sup>. Todos los pacientes que respondieron al día 7 recibieron azatioprina oral y se les redujo la dosis de esteroides gradualmente a partir del día 8. Inicialmente el estudio tuvo potencia estadística para demostrar menos fracaso del tratamiento con ciclosporina que con IFX entre los días 7 y 98 (falta de respuesta al día 7, recaída entre el día 7 y 98, falta de remisión libre de esteroides al día 98, colectomía o interrupción del tratamiento antes del día 98). Aproximadamente el 85% de los pacientes en ambos grupos respondieron al tratamiento al día 7. El fracaso del tratamiento en el día 98 (el objetivo primario) se reportó en el 60% de los pacientes en el grupo que recibió ciclosporina en comparación con el 54% de pacientes en el grupo que recibió IFX (diferencia en el tratamiento del 6.4%, IC del 95% -12 a 24.8%,  $p=0.49$ ). Las tasas de colectomía en el día 98 en el grupo que recibió ciclosporina versus el grupo de IFX fueron del 18 y del 21%, respectivamente ( $p=0.66$ )<sup>108</sup>. Los eventos adversos serios fueron más comunes en el grupo de IFX (17/56, vs 9/55 que recibieron ciclosporina), con 9 infecciones serias en total dentro de los 98 días del estudio, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Un paciente que recibió ciclosporina murió por infarto de miocardio. Un gran estudio clínico pragmático con base en el Reino Unido (CONSTRUCT), en el que se utilizan criterios de valoración económicos, de calidad de vida y salud, todavía está reclutando pacientes (2012). Así, a la fecha no existen estudios aleatorizados que comparen los 2 fármacos y que muestren ventajas claras de una estrategia sobre la otra.

Por lo tanto, en ausencia de una contraindicación absoluta o relativa para alguna estrategia en particular, deberían considerarse las circunstancias individuales de cada paciente al momento de decidir entre las opciones de terapia de rescate. La ciclosporina i.v. deberá evitarse en pacientes con colesterol o magnesio bajo en vista del aumento en la incidencia de efectos secundarios neurológicos en este grupo de pacientes. Si un paciente tiene CUCI grave a pesar de estar en tratamiento con un inmodulador a una dosis y duración apropiadas, es importante considerar si hay opciones para el mantenimiento de la remisión a largo plazo. El beneficio a largo plazo de IFX como terapia de mantenimiento en estas circunstancias no se ha sometido a prueba en un estudio controlado, ya que estos pacientes son una población diferente a los pacientes reclutados en los estudios ACT 1 y 2<sup>109</sup>. En esta situación, los riesgos, así como el beneficio potencial, de aplazar (o incluso evitar) la colectomía requieren una discusión cuidadosa con los pacientes individualmente. Muchos gastroenterólogos estarán más familiarizados con el perfil de eventos adversos de IFX en comparación con ciclosporina o tacrolimus. Sin embargo, la vida media corta de la ciclosporina le da una ventaja potencial sobre IFX. En caso de que la terapia de rescate fracase y se requiera colectomía, la ciclosporina se eliminará de la circulación mucho más rápidamente que el IFX. Esto puede tener ventajas considerando que las complicaciones sépticas son la causa principal de morbilidad postoperatorias<sup>100</sup>. No obstante, el uso prolongado de corticosteroides parece seguir siendo el principal factor de riesgo para complicaciones postoperatorias después de la colectomía<sup>110</sup>. Una serie pequeña de casos clínicos reportó que la ciclosporina no aumentó el riesgo de complicaciones luego de la colectomía<sup>111</sup>. En contraste, existe un debate en curso con respecto a si IFX aumenta el riesgo de complicaciones quirúrgicas<sup>112-120</sup>, y no hay datos disponibles que se relacionen solamente con la colectomía de emergencia para pacientes con CUCI grave (ver sección 7.6.3, Declaración 7 v).

**5.2.5.5. Terapia médica de tercera línea.** En general únicamente debería considerarse un solo intento de terapia de rescate con un inhibidor de calcineurina o IFX antes de referir para colectomía. No obstante, se ha reportado éxito en el tratamiento para el uso en secuencia de inhibidores de calcineurina e IFX después de corticosteroides i.v. Los reportes iniciales de pacientes que recibieron ciclosporina después de IFX o viceversa para CUCI grave refractaria a tratamiento sugirieron una tasa inaceptable de morbilidad<sup>115</sup>. No obstante, una cohorte más reciente de Francia evaluó el resultado clínico después de la terapia médica de tercera línea en 86 pacientes, la mayoría de los cuales recibieron ciclosporina seguida de IFX<sup>116</sup>. La probabilidad de supervivencia libre de colectomía ( $\pm$  EE [error estándar]) fue de  $61.3 \pm 5.3\%$  a los 3 meses y  $41.3 \pm 5.6\%$  a los 12 meses, aunque la remisión clínica fue alcanzada solamente en el 30% y las tasas de colectomía en 3 años fueron del 63%. Se ha reportado remisión en el 25-50% de los pacientes que recibieron IFX para CUCI grave refractaria a tacrolimus, aunque no todos estos pacientes fueron hospitalizados<sup>117,118</sup>. Por lo tanto, en casos muy bien seleccionados, después de una cuidadosa discusión entre el paciente, el gastroenterólogo y el cirujano colorrectal, la terapia médica de tercera línea



puede considerarse en un centro de referencia especializado.

### 5.2.6. Dilatación tóxica y complicaciones de la CUCI grave

**5.2.6.1. Megacolon tóxico.** La dilatación tóxica (megacolon) se define como la dilatación total o por segmentos no obstructiva del colon  $\geq 5.5$  cm asociada con toxicidad sistémica<sup>56</sup>. Aunque no se ha reportado su verdadera incidencia, aproximadamente el 5% de los pacientes con CUCI grave ingresados al hospital tendrán dilatación tóxica<sup>56</sup>. Entre los factores de riesgo se incluyen hipokalemia, hipomagnesemia, preparación intestinal y uso de terapia anti-diarréica<sup>56</sup>. El diagnóstico más temprano de CUCI grave, el tratamiento médico más intensivo y la cirugía más temprana han reducido la incidencia y la mortalidad de megacolon tóxico como complicación de CUCI. Además de la hidrocortisona i.v., debería considerarse el tratamiento empírico con vancomicina oral hasta que se confirmen heces negativas para toxina de *C. difficile*. No se puede esperar que la succión nasogástrica descomprima el colon, y es innecesaria. La posición clásica rodilla-codo puede aliviar la distensión<sup>119</sup>, pero generalmente es impracticable. Se requiere la opinión de un cirujano colorrectal experimentado el día del ingreso hospitalario. Debe dejarse en claro para todos que hay un limitado margen de oportunidad para que el tratamiento médico funcione y que, si no hay una rápida mejoría, será necesaria la colectomía.

**5.2.6.2. Perforación, hemorragia y otras complicaciones.** La perforación es la complicación más seria de la CUCI grave y con frecuencia se asocia con una colonoscopia total inapropiada o dilatación tóxica en los casos en los que la colectomía se ha aplazado inapropiadamente. Conlleva una mortalidad de hasta el 50%<sup>56</sup>. Otras complicaciones incluyen hemorragia masiva y tromboembolia, incluyendo trombosis de los senos cerebrales<sup>56,67</sup>.

**5.2.6.3. Resultado clínico a largo plazo de la CUCI grave.** Existe evidencia de que lograr una remisión clínica completa en la primera hospitalización mejora el resultado a largo plazo y retrasa la necesidad de la colectomía<sup>120</sup>. Como se mencionó arriba, los pacientes que requieren ciclosporina para CUCI grave, no tratados previamente con terapia inmunomoduladora y que tienen una transición satisfactoria a una terapia de mantenimiento con tiopurina tienen menos probabilidad de requerir colectomía en el seguimiento a largo plazo<sup>87,90,91</sup>. Tal vez no resulte sorprendente que, independientemente de si se utiliza ciclosporina o IFX como terapia de rescate, los pacientes con evidencia clínica, bioquímica o endoscópica de enfermedad más grave en la manifestación tienen más probabilidades de requerir colectomía<sup>121</sup>. Aún se requieren datos sobre la carga del tratamiento médico y quirúrgico de la CUCI grave y las complicaciones relacionadas, con respecto a los resultados clínicos orientados al paciente (hospitalización, tiempo de ausencia laboral, colectomía y mortalidad).

### 5.2.7. Proctitis refractaria y colitis distal

La proctitis refractaria y la colitis distal son un problema común en la clínica (revisión en Lakatos y Lakatos<sup>122</sup>). Hay pocos estudios clínicos minuciosos apropiadamente controlados en esta población en específico, pero se requiere una

estrategia terapéutica coherente si se pretende que los pacientes no se sientan frustrados a causa de los síntomas persistentes. Claramente es importante considerar e identificar la etiología del curso de la enfermedad refractaria. Una explicación obvia es que la enfermedad sea refractaria al tratamiento que se está prescribiendo. No obstante, entre las explicaciones alternativas se incluyen:

- 1) Un mal cumplimiento del tratamiento prescrito.
- 2) Distribución de una concentración inadecuada del fármaco activo en la mucosa inflamada.
- 3) Complicaciones no reconocidas (tales como estreñimiento proximal o infección).
- 4) Diagnóstico inapropiado (por ejemplo, coexistencia de síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, prolapso de la mucosa o cáncer).

Por lo tanto, el paso inicial es revisar los síntomas actuales y el tratamiento hasta el momento, con una cuidadosa conversación con respecto al cumplimiento. A esto debería seguirle una reevaluación del diagnóstico por medio de coprocultivo, endoscopia y biopsia. El siguiente paso es asegurar que la terapia convencional (secciones 5.2.1 y 5.2.2) se haya utilizado apropiadamente. En particular, debe prestarse atención a la formulación de la terapia tópica y si se utilizó en conjunto con una dosis adecuada de terapia oral. Una radiografía abdominal puede ser útil para diagnosticar el estreñimiento proximal, ya que la motilidad intestinal anormal induce estasis colónica proximal en pacientes con colitis distal que puede afectar la distribución del fármaco<sup>123</sup>. Si hay una carga fecal visible, debe considerarse el uso de un laxante.

Los pacientes con colitis activa documentada por endoscopia que tienen fracaso al tratamiento con corticosteroides orales combinados con terapia con 5-ASA oral y rectal tienen proctitis refractaria o colitis distal. Las opciones terapéuticas incluyen la hospitalización para recibir terapia con esteroides i.v. que, según se ha reportado, inducen la remisión en una alta proporción de pacientes<sup>124</sup>. De forma alternativa, existe evidencia de estudios abiertos, con frecuencia de revisiones retrospectivas de casos, que apoya el uso de terapias médicas de rescate tales como ciclosporina oral o rectal, tacrolimus oral o rectal o IFX<sup>125-128</sup>. Si la enfermedad persiste a pesar de utilizar estas estrategias, probablemente se realizará la cirugía, pero si el paciente no tiene una enfermedad aguda, entonces la decisión no debería precipitarse nunca, y se deberá tomar en cuenta una variedad de terapias tópicas o anecdóticas disponibles. Estudios controlados con placebo han sugerido un beneficio con los enemas con ácidos grasos de cadena corta<sup>129,130</sup>, aunque su uso generalizado está limitado por dificultades en la producción y disponibilidad. Estudios abiertos históricos pequeños han sugerido el beneficio de las terapias tópicas alternativas tales como enemas de lidocaína, supositorios de acetarsol (arsénico), enemas de factor de crecimiento epidérmico y parches de nicotina transdérmicos<sup>131-134</sup>. La elección depende de la disponibilidad local y la preferencia personal, ya que muchos tienen que fabricarse individualmente en farmacia (revisado en Lawrance<sup>135</sup>). Existe evidencia de estudios retrospectivos de cohorte de que la apendicectomía puede mejorar el

resultado clínico en pacientes con proctitis refractaria<sup>136</sup>. Se requiere juicio clínico y una valoración honesta acerca del impacto de los síntomas sobre la calidad de vida o en su vida laboral. Hasta el 10% de los pacientes que tienen una colectomía por CUCI refractaria solamente tienen enfermedad distal. El resultado clínico de la colectomía y la formación del reservorio para la colitis distal es usualmente bueno. De 263 pacientes que se sometieron a una proctocolectomía restauradora en un centro francés (1986-1996), 27 se sometieron a cirugía por enfermedad distal<sup>137</sup>. Hubo una disminución significativa en la frecuencia de las deposiciones diurnas y nocturnas después de la cirugía y en 2 pacientes se identificó displasia severa no diagnosticada previamente. Todos los pacientes excepto uno estuvieron satisfechos con los resultados y 25/27 desearían haberse sometido a la cirugía antes.

### 5.3. Tratamiento de acuerdo al curso o comportamiento de la enfermedad

Las decisiones con respecto al tratamiento pueden ser diferentes entre los pacientes en la manifestación inicial y la recaída subsecuente, dependiendo del patrón de recaídas y respuesta previa a la terapia. Algunos pacientes tienen enfermedad refractaria que permanece activa a pesar del tratamiento prescrito; otros tienen recidiva cuando la terapia como la de corticosteroides se reduce gradualmente (dependiente de esteroides). Las decisiones en relación con el tratamiento también deberían estar influenciadas por factores clínicos que prevén resultados clínicos adversos del tratamiento, incluyendo la colectomía. En pacientes ambulatorios con CUCI activa, los factores asociados con un aumento en el riesgo de colectomía incluyen: curso de la enfermedad dependiente de esteroides, niveles séricos de PCR  $\geq 20$  mg/l, gran actividad clínica de la enfermedad y CUCI moderada a grave con una duración de la enfermedad  $\leq 3$  años<sup>138</sup>. La falta de cicatrización de la mucosa un año después del tratamiento es otro factor de riesgo para una futura colectomía<sup>139</sup>.

#### 5.3.1. Tratamiento de recaídas en comparación con los casos nuevos

El tratamiento inicial de una recaída puede incluir el tratamiento que funcionó en la exacerbación anterior de la enfermedad, aunque la terapia de mantenimiento también debería optimizarse. Otros factores que deben considerarse incluyen la opinión del paciente (efectos adversos, velocidad de respuesta necesaria, conveniencia, etc.), el momento de la recaída, la terapia concomitante (si una recaída ocurrió durante un tratamiento con inmunomoduladores) y el cumplimiento con la terapia de mantenimiento.

#### 5.3.2. Recaída temprana

Los pacientes que tuvieron una recaída temprana (< 3 meses) requieren una mayor terapia de inducción, pero también deberían iniciar la administración de azatioprina o 6-mercaptopurina para reducir el riesgo de una recidiva subsecuente. Existen opiniones divididas sobre si se debe utilizar el mismo tratamiento de inducción que se utilizó antes para lograr la remisión, o bien utilizar una terapia más potente. Generalmente es innecesario reevaluar la

extensión de la enfermedad a menos que esto influya en el tratamiento médico o quirúrgico. No se recomienda utilizar una terapia médica continua que no logre una remisión libre de esteroides.

#### 5.3.3. CUCI activa, «dependiente de esteroides»

##### Declaración 5 F de la ECCO

Los pacientes con enfermedad dependiente de esteroides deberían ser tratados con azatioprina/6-mercaptopurina [EL1b, RG B]

La azatioprina es significativamente más efectiva que la mesalazina para lograr la remisión clínica y endoscópica en el tratamiento de la CUCI dependiente de esteroides. Un total de 72 pacientes fueron aleatorizados para recibir 2 mg/kg/día de azatioprina o 3.2 g/día de mesalazina oral, además de 40 mg/día de prednisona<sup>140</sup>. Esto demostró que el 53% de quienes recibieron azatioprina lograron remisión clínica y endoscópica libre de esteroides después de 6 meses, en comparación con el 21% de los que recibieron mesalazina (RM 4.78, IC del 95% 1.57-14.5). Además, un estudio abierto de cohorte observacional en 42 pacientes dependientes de esteroides reportó la remisión libre de esteroides con azatioprina a los 12, 24 y 36 meses en el 55, el 52 y el 45% de los pacientes, respectivamente<sup>141</sup>. Por lo tanto, las tiopurinas deberían ser la primera opción de terapia para los pacientes que tienen una exacerbación al suspender la administración de esteroides. Los pacientes con enfermedad activa a pesar de la terapia con esteroides requieren una terapia de inducción apropiada (sección 5.3.4), incluyendo la consideración de la terapia anti-TNF (adalimumab o IFX).

#### 5.3.4. CUCI refractaria a esteroides orales

##### Declaración 5 H

Los pacientes ambulatorios con CUCI moderada refractaria a esteroides deberían ser tratados con *terapia anti-TNF* [EL1b, RG B] o tacrolimus [EL2b, RG C], aunque también podrían considerarse las opciones quirúrgicas o la hospitalización para recibir terapia con esteroides por vía parenteral [EL5 RG D].

Para la CUCI activa que es refractaria a esteroides deberían considerarse otras causas de síntomas persistentes, incluyendo la coexistencia de citomegalovirus, *C. difficile* o cáncer. Si se confirma la CUCI activa refractaria a esteroides, se requerirá una terapia alternativa para inducir la remisión libre de esteroides. La terapia anti-TNF tiene una clara evidencia de beneficio en este grupo de pacientes. Los estudios ACT 1 y 2 incluyeron 408/728 (56%) pacientes que tomaban esteroides orales al momento del ingreso al estudio<sup>109</sup>, aunque su dosis de esteroides podría haber sido subóptima. A las 30 semanas, un número significativamente mayor de estos pacientes que recibieron IFX programado que los que recibieron placebo lograron la remisión libre de esteroides (28/130 [21%] vs 10/139 [7%];  $p=0.01$ ); al cabo

de un año (solo en ACT 1), las cifras fueron del 26 y del 9%, respectivamente ( $p = 0.006$ ). El estudio presentado recientemente UC-SUCCESS sugiere que los pacientes refractarios a esteroides con CUCI moderada no tratados previamente con terapia inmunomoduladora tienen probabilidades significativamente mayores de entrar en remisión libre de esteroides después de 16 semanas si reciben una combinación de azatioprina e IFX (terapia de inducción y mantenimiento) que con cualquiera de estos agentes solos<sup>142</sup>. Este estudio doble ciego, controlado con placebo, reportó que la remisión libre de esteroides en la semana 16 se logró en el 24% de los 70 pacientes que recibieron monoterapia con azatioprina, en el 22% de los 77 pacientes a los que se les administró monoterapia con IFX y en el 40% de los 78 pacientes que recibieron terapia combinada con IFX y azatioprina ( $p = 0.032$  para la terapia combinada vs la monoterapia con azatioprina y  $p = 0.017$  para la terapia combinada vs la monoterapia con IFX).

Adalimumab también ha mostrado un beneficio sobre el placebo para la inducción de la remisión en 390 pacientes ambulatorios con CUCI moderada<sup>143</sup>. Los pacientes aleatorizados para recibir 160/80/40 mg cada 2 semanas tuvieron una probabilidad significativamente mayor de lograr la remisión en la semana 8 que aquellos que recibieron placebo (el 18.5% en comparación con el 9.2%;  $p = 0.031$ ). Las tasas de remisión en la semana 8 para los pacientes que recibían esteroides al inicio del estudio en el grupo de 160/80/40 mg de adalimumab cada 2 semanas en comparación con el grupo de placebo fueron de 12/71 (16.9%) y 8/89 (9%), respectivamente. En un estudio separado aleatorizado, controlado con placebo de adalimumab para la inducción y mantenimiento de la remisión, que incluyó pacientes con exposición previa a IFX, el subgrupo de pacientes que recibían corticosteroides al inicio del estudio tuvo una probabilidad significativamente mayor de encontrarse en remisión libre de esteroides en la semana 52 si se le trataba con 160/80/40 mg cada 2 semanas que con placebo (13.3% vs 5.7%,  $p = 0.035$ )<sup>143</sup>. El adalimumab ya se encuentra autorizado (2012) para el tratamiento de la CUCI moderada o grave en Europa.

Un estudio único controlado con placebo de tacrolimus en 2 estrategias de dosificación diferentes en comparación con placebo en 65 pacientes incluyó 60 pacientes con enfermedad moderada o grave a pesar de recibir terapia concomitante con esteroides, de los cuales 15 pacientes eran refractarios a por lo menos 30 mg de prednisona oral durante 2 semanas<sup>93</sup>. Aunque los pacientes estaban hospitalizados en este estudio, no todos cumplían con los criterios para determinar CUCI grave sin respuesta a esteroides utilizados en la sección 1.2.5. Ningún paciente con enfermedad refractaria a esteroides al inicio del estudio logró la remisión completa a la semana 2 en algún grupo. Sin embargo, se observó una respuesta parcial en 13/19 (68%) pacientes aleatorizados a recibir tacrolimus ajustado a niveles mínimos de 10-15 ng/ml, 8/21 (38%) pacientes aleatorizados para recibir tacrolimus ajustado a niveles mínimos de 5-10 ng/ml y 2/20 (10%) pacientes que recibieron placebo ( $p < 0.01$  para la concentración alta en comparación con placebo). Después de una terapia abierta adicional de 8 semanas, hubo una reducción significativa en la dosis diaria media de prednisona, aunque no se reportan los números exactos de pacientes en cada grupo a los que se les pudieron retirar los esteroides por completo. Una subsecuente revisión sistemática de

la base de datos Cochrane que incluyó solamente este estudio concluyó que debe tenerse precaución al interpretar los datos debido a las deficiencias en el diseño del estudio y el pequeño número de pacientes incluidos<sup>144</sup>.

Debe considerarse que ninguno de los tratamientos discutidos arriba ha logrado una remisión libre de esteroides en algún punto de tiempo en la mayoría de los pacientes. Por lo tanto, deben manejarse las expectativas del paciente (y el médico) y se debe considerar la hospitalización para iniciar la terapia con esteroides i.v., así como una colectomía semielectiva. Deben tomarse en cuenta el género, la edad, la fecundidad y la extensión de la enfermedad del paciente. La secuencia (o jerarquía) de la terapia debe depender de las circunstancias individuales y de la aceptabilidad para el paciente.

### 5.3.5. CUCI refractaria a inmunomoduladores

#### Declaración 5<sub>1</sub> de la ECCO

Los pacientes con CUCI moderada refractaria a tiopurinas deben ser tratados con *terapia anti-TNF* [EL1b, RG B] o tacrolimus [EL4, RG C], aunque la colectomía también debería considerarse. No se recomiendan terapias médicas continuas que no logren un claro beneficio clínico [EL5, RG D]

La enfermedad refractaria a inmunomoduladores también se reevalúa de mejor manera por endoscopia y biopsia para confirmar el diagnóstico y excluir complicaciones. Debe discutirse con el paciente una estrategia terapéutica que incluya tener en consideración cómo se logrará y mantendrá la remisión libre de esteroides. En ausencia de contraindicaciones, la terapia anti-TNF debería considerarse (sección 5.4.3). Hay evidencia de series de casos clínicos que apoya el uso de tacrolimus<sup>145,146</sup>, pero ningún estudio clínico controlado ha incluido a este grupo de pacientes. Se requiere una discusión cuidadosa con los pacientes en cuanto a los riesgos y beneficios relativos de la terapia inmunosupresora en comparación con la colectomía, que puede ser una opción más apropiada para algunos pacientes.

Los estudios ACT 1 y 2 incluyeron 334/728 (46%) pacientes con enfermedad activa refractaria a la terapia inmunomoduladora<sup>109</sup>. El IFX en cualquiera de las dosis utilizadas (5 o 10 mg/kg) logró la remisión clínica en una proporción significativamente mayor de pacientes a la semana 8 que el placebo, aunque no se reportó la tasa de respuesta exacta para el subgrupo de pacientes refractarios a inmunomoduladores. Una revisión sistemática de la base de datos Cochrane de la eficacia de 7 estudios de IFX para el tratamiento de pacientes con CUCI moderada a grave refractaria a corticosteroides y/o inmunomoduladores concluyó que el IFX (3 infusiones intravenosas en las semanas 0, 2 y 6) era más efectivo que placebo para inducir la remisión clínica a la semana 8 (RR 3.22, IC del 95% 2.18-4.76)<sup>147</sup>. Nuevamente, esta revisión no reportó el beneficio en el subgrupo de pacientes refractarios a la terapia inmunomoduladora.

En el estudio que demostró la superioridad de adalimumab sobre placebo para la inducción de la remisión de la CUCI mencionado en la sección 1.3.4., 155 de los

390 (39.7%) pacientes estaban recibiendo inmunosupresión concomitante al inicio del estudio<sup>143,148</sup>. 16/80/40 mg de adalimumab cada 2 semanas indujeron la remisión clínica a la semana 8 en 8/53 (15.1%) pacientes en comparación con 2/52 pacientes que recibieron placebo (3.8%). Un estudio prospectivo de cohorte en un solo centro con 53 pacientes que recibieron IFX, o bien adalimumab, para CUCI moderada reportó respuesta clínica a corto plazo en el 88.7% de los pacientes, sin una diferencia significativa en las tasas de respuesta entre fármacos<sup>149</sup>. Todos los pacientes reclutados habían fracasado con la terapia inmunomoduladora o eran intolerantes a la misma, aunque solamente 5/25 pacientes tratados con adalimumab y 15/28 pacientes tratados con IFX estaban recibiendo terapia inmunomoduladora concomitante al inicio del estudio.

## 5.4. Consideraciones específicas de la terapia

El objetivo terapéutico deberá ser inducir la remisión clínica libre de esteroides, pero es esencial tener en mente cómo se mantendrá la remisión (sección 6). La estrategia de tratamiento depende principalmente de la actividad y extensión de la CUCI (sección 1.2); la presente sección considera los aspectos específicos del fármaco del tratamiento no abordados en dicha sección.

### 5.4.1. Aminosalicilatos para CUCI activa

**5.4.1.1. Eficacia de los aminosalicilatos.** Existe un amplio debate sobre cómo los diferentes sistemas de administración de los fármacos pueden influir en la respuesta, pero la evidencia proveniente de estudios comparativos diseñados apropiadamente es escasa. Los sistemas de administración de fármacos pueden dividirse en compuestos azoicos, de liberación controlada, dependientes del pH (ya sea pH 6 o pH 7) y compuestos (dependientes del pH combinados con liberación controlada). Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis concuerdan en que los aminosalicilatos son efectivos para tratar la CUCI activa<sup>20,27,28,37</sup>. La revisión sistemática más reciente cita un riesgo relativo de no remisión con 5-ASA en comparación con placebo de 0.79 (IC del 95% 0.73-0.85; NNT [número de pacientes que se requiere tratar] = 6)<sup>20</sup>. Los datos disponibles no sugieren una diferencia en la eficacia entre alguna de las preparaciones de 5-ASA para CUCI activa. Como se mencionó en la sección 1.2.2, las dosis de  $\geq 2.0$  g/día son más efectivas que  $< 2.0$  g/día para la remisión (RR = 0.91; IC del 95% 0.85-0.98)<sup>20</sup>. Varios estudios han reportado que la administración una vez al día es tan efectiva como las dosis divididas para la inducción de la remisión<sup>30,32,150,151</sup>.

Se ha demostrado que la mesalazina es tan efectiva como la sulfasalazina para inducir una respuesta o la remisión en 2 metaanálisis separados, y se tolera mejor<sup>27,152</sup>. Ha habido pocos estudios clínicos que comparen la eficacia de aminosalicilatos más nuevos para inducir la remisión. En 2 de 3 estudios de balsalazida versus mesalazina, los resultados para los criterios de valoración primarios y secundarios definidos no lograron demostrar diferencias estadísticamente significativas<sup>153-155</sup>, aunque un metaanálisis más reciente reporta una diferencia mínima, pero estadísticamente significativa<sup>156</sup>. Otro estudio comparó lpo-col, una mesalazina con liberación dependiente de pH7,

con Asacol y no encontró diferencia significativa alguna en las tasas de remisión después de 2.4 g/día durante 8 semanas<sup>157</sup>, aunque tuvo una potencia estadística insuficiente para un diseño de no inferioridad. Es importante recordar que muchos de los estudios controlados con placebo que demuestran la eficacia de diferentes preparaciones de mesalazina han utilizado diferentes definiciones de remisión. Esto es importante, ya que no es posible comparar las tasas de remisión reportadas entre estudios para determinar la eficacia relativa. Efectivamente, cuando los datos de resultados clínicos de los estudios ASCEND<sub>I/II</sub> fueron reanalizados utilizando las diferentes definiciones de remisión de otros estudios de 5-ASA, la tasa de remisión reportada varió del 22 al 50%<sup>158</sup>. Es claro que mientras más estricta sea la definición de remisión utilizada, hay más probabilidades de que el paciente mantenga esa remisión durante el seguimiento. Se ha recomendado la prescripción de patente de mesalazina<sup>159</sup>, pero para la CUCI activa la elección de 5-ASA no puede hacerse solamente con base en la eficacia. La vía de administración, la frecuencia de la dosis, el costo y la disponibilidad son factores más relevantes en la elección.

**5.4.1.2. Efectos adversos de los aminosalicilatos.** La mesalazina tiene una acción tóxica sobre las células epiteliales del colon, donde también se metaboliza. Por lo tanto, la exposición sistémica es innecesaria. Esto significa que la eficacia del fármaco no puede deducirse a partir de comparaciones farmacocinéticas, aunque es posible que la absorción influya en los eventos adversos. Se presenta intolerancia a mesalazina hasta en el 15% de los pacientes. Se ha reportado diarrea (3%), dolor de cabeza (2%), náuseas (2%), erupciones cutáneas (1%) y trombocitopenia ( $< 1\%$ ), pero una revisión sistemática ha confirmado que todos los agentes 5-ASA nuevos son seguros, con eventos adversos similares a los de placebo para mesalazina<sup>160</sup>. Un estudio clínico subsecuente no ha confirmado diferencia alguna en los eventos adversos entre Eudragit-L y compuestos de mesalazina de etilcelulosa<sup>161</sup>. La intolerancia aguda ocurre en el 3% y puede parecerse a una exacerbación de CUCI. La insuficiencia renal (incluyendo nefritis intersticial y síndrome nefrótico) es infrecuente e idiosincrática. Un estudio basado en la población encontró que el riesgo (RM 1.60, IC 1.14-2.26 en comparación con lo normal) está asociado con la enfermedad como una manifestación extraintestinal infrecuente, más que con la dosis o tipo de mesalazina<sup>162</sup>.

**5.4.1.3. Monitorización.** A los pacientes con insuficiencia renal preexistente, una comorbilidad significativa, o a aquellos que toman fármacos adicionales que son potencialmente nefrotóxicos se les debe monitorizar la función renal durante la terapia con 5-ASA. Muchos médicos consideran que deben monitorizarse la creatinina y la biometría hemática cada 3-6 meses durante la terapia con aminosalicilato, aunque no existe evidencia que favorezca a uno de los regímenes de monitorización sobre el otro.

### 5.4.2. Corticosteroides para CUCI activa

**5.4.2.1. Eficacia de los esteroides.** Ha habido solamente 2 estudios controlados con placebo de esteroides orales convencionales para pacientes ambulatorios con CUCI activa<sup>39,163</sup>, que dieron un NNT de 2 (IC del 95% 1.4-5.0)<sup>28</sup>. Un metaanálisis confirma el beneficio clínico de los glucocorticosteroides estándar sobre placebo para la remisión de

la CUCI (RR de no remisión = 0.65; IC del 95% 0.45-0.93)<sup>20</sup>. El beneficio de los esteroides i.v. para los pacientes ingresados con CUCI grave se discute en la sección 1.2.4. Los efectos adversos y la monitorización de la terapia con esteroides son los mismos que se describen en las guías del Consenso sobre enfermedad de Crohn<sup>164,165</sup>.

### 5.4.3. Terapia anti-TNF para CUCI activa

**5.4.3.1. Eficacia de infliximab.** Una revisión sistemática de la eficacia de IFX para tratar pacientes con CUCI moderada a grave refractaria a corticosteroides y/o inmunomoduladores concluyó que era efectivo para inducir remisión clínica, respuesta clínica, promover la cicatrización de la mucosa y reducir la necesidad de colectomía a corto plazo<sup>147</sup>. Incluyó 7 estudios controlados y aleatorizados y reportó que el IFX (3 infusiones en las semanas 0, 2 y 6) era más efectivo que el placebo para inducir la remisión clínica a la semana 8 (RR 3.22, IC del 95% 2.18-4.76). Una sola infusión de IFX también fue más efectiva que el placebo para reducir la necesidad de colectomía al cabo de 90 días después de la infusión (RR 0.44, IC del 95% 0.22-0.87)<sup>76</sup>. Los estudios ACT 1 y 2 son los estudios fundamentales controlados con placebo que demuestran el beneficio de IFX sobre placebo en pacientes ambulatorios con CUCI activa refractaria a una o más terapias convencionales<sup>109</sup>. ACT 1 fue un estudio con 364 pacientes que comparó 5 o 10 mg/kg de IFX con placebo en las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas durante un año. El criterio de valoración primario fue la respuesta clínica a la semana 8 ( $\geq 30\%$  y una reducción de 3 puntos en el índice Mayo de actividad, con prácticamente el cese de sangrado rectal). Esto se logró en el 37.2% (placebo), el 69.4% (5 mg/kg) y el 61.5% (10 mg/kg,  $p < 0.001$ ). Los criterios de valoración secundarios predefinidos incluyeron la remisión (14.9, 38.8 y 32.0%, respectivamente) y la cicatrización de la mucosa (33.9, 62.0 y 59.0%). El ACT 2 fue un estudio casi idéntico con 364 pacientes, que también incluyó pacientes refractarios únicamente a 5-ASA (el 26% de la población del estudio). Las tasas de respuesta (y remisión) en la semana 8 fueron del 29.3% (5.7%) para placebo, del 64.5% (33.9%) para 5 mg/kg y del 69.2% (27.5%) para 10 mg/kg ( $p < 0.001$  para los grupos que recibieron IFX en comparación con placebo). Un mayor análisis de los datos de los estudios ACT 1 y 2 reporta una incidencia acumulativa de colectomía a la semana 54 del 10% para IFX y del 17% para placebo ( $p = 0.02$ ; reducción de riesgo absoluto 7%)<sup>138</sup>.

**5.4.3.2. Eficacia de adalimumab.** Dos estudios controlados con placebo recientemente presentados han evaluado la eficacia de adalimumab en pacientes con CUCI moderada a pesar de recibir terapia convencional (uno incluyó pacientes con exposición previa a terapia anti-TNF)<sup>143-166</sup>. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo comparó dosis de 160/80/40 mg cada 2 semanas de adalimumab, 80/40 mg cada 2 semanas de adalimumab y placebo en 390 pacientes ambulatorios no tratados previamente con anti-TNF con CUCI activa<sup>143</sup>. El criterio de valoración primario de remisión clínica en la semana 8 se logró en el 18.5% de los pacientes en el grupo de 160/80 mg de adalimumab ( $p = 0.031$  vs placebo), en el 10.0% en el grupo de adalimumab 80/40 mg ( $p = 0.833$  vs placebo), en comparación con el 9.2% en el grupo de placebo. El segundo estudio incluyó 494 pacientes con CUCI activa refractaria al tratamiento

(40.3% con exposición previa a anti-TNF) aleatorizados a 160/80/40 mg cada 2 semanas de adalimumab o placebo<sup>166</sup>. Los criterios de valoración coprimarios fueron la proporción de pacientes con: a) remisión clínica en la semana 8, y b) remisión clínica en la semana 52. La remisión clínica se logró en un número significativamente mayor de pacientes que recibían adalimumab en comparación con placebo en la semana 8 (16.5 y 9.3%;  $p = 0.02$ ) y en la semana 52 (17.3 y 8.5%;  $p = 0.01$ ). Las tasas de remisión clínica con adalimumab fueron más altas en pacientes no tratados previamente con terapia anti-TNF al inicio del estudio comparados con los que tenían exposición previa tanto en la semana 8 como en la semana 52 (21.3% vs 9.2% y 22% vs 10.2%, respectivamente). Finalmente, varias series pequeñas de casos clínicos han reportado el beneficio de adalimumab en pacientes con CUCI activa expuestos previamente a IFX; hasta el 27% entraron en remisión clínica a corto plazo<sup>167-170</sup>. Más recientemente, se ha demostrado que el anticuerpo anti-TNF golimumab induce remisión clínica y cicatrización de la mucosa. El tratamiento con golimumab en un estudio controlado aleatorizado en las semanas 0 y 2 (400/200 mg, 200/100 mg o placebo,  $n = 771$ ) indujo significativamente la remisión clínica (17.8 y 18.7% vs 6.3% con placebo, respectivamente;  $p < 0.0001$ ), así como la cicatrización de la mucosa en la semana 6 (400 mg/200 mg: 45%;  $p = 0.0001$ ; 200 mg/100 mg: 43%;  $p = 0.0005$  vs placebo: 29%), sugiriendo que varios anticuerpos anti-TNF favorecen la cicatrización de la mucosa en la CUCI<sup>171</sup>.

**5.4.3.3. Resumen.** A pesar de los grandes estudios positivos controlados con placebo bien dirigidos tanto para IFX como para adalimumab en pacientes con CUCI activa, persiste una gran brecha terapéutica. El IFX en la inducción y en el mantenimiento logra una remisión libre de esteroides en el 21% de los pacientes a los 7 meses y en el 26% a los 12 meses (ver sección 5.3.3)<sup>109</sup>. 160/80/40 mg cada 2 semanas de adalimumab logran una remisión libre de esteroides en el 13.3% en la semana 52<sup>172</sup>. Es importante considerar estos resultados, porque el Consenso hace énfasis en la importancia de lograr la remisión libre de esteroides. Es posible que los criterios de valoración y evaluaciones rígidos utilizados en estudios clínicos oculten el verdadero impacto clínico de la terapia. Un estudio de cohorte observacional en el contexto de la vida real ha reportado tasas de respuesta clínica a corto plazo tanto para adalimumab como para IFX de más del 80%, sin diferencia entre los 2 fármacos<sup>149</sup>. La selección de pacientes y el uso de terapias concomitantes también pueden ser importantes. El estudio UC-SUCCESS recientemente presentado (sección 5.3.4) sugiere que el uso temprano de una terapia combinada de IFX y azatioprina en pacientes con CUCI activa no tratados previamente con terapia inmunomoduladora puede producir tasas de remisión libre de esteroides de hasta el 40% en la semana 16<sup>142</sup>. El beneficio de la terapia concomitante de tiopurina con IFX fue confirmado por resultados clínicos mejorados en el pequeño número de pacientes (23/121) con CUCI incluidos en un gran estudio de cohorte<sup>173</sup>. Los predictores de una pobre respuesta a IFX que se han reportado incluyen una edad mayor en la primera infusión, serotipo ANCA+ve/ASCA-ve<sup>104</sup>, un nivel mínimo de IFX indetectable<sup>174</sup> y perfiles específicos de matriz génica<sup>175</sup>. Se requieren estudios adicionales para definir la población de pacientes apropiada, los beneficios de la medicación

concomitante y cualquier diferencia en la eficacia para las terapias anti-TNF disponibles.

**5.4.3.4. Efectos adversos de la terapia anti-TNF.** El tratamiento con la terapia anti-TNF es relativamente segura si se utiliza para las indicaciones apropiadas. Los eventos adversos en los estudios ACT<sup>109</sup> no fueron diferentes de los esperados a partir de la amplia experiencia del tratamiento de la enfermedad de Crohn<sup>176,177</sup>. De forma similar, no se detectaron nuevas señales de seguridad en los estudios con adalimumab<sup>143,148,172</sup>. No obstante, hay un riesgo en común con otras terapias biológicas de infección seria, enfermedad desmielinizante y la mortalidad asociada. En el análisis combinado de 484 pacientes con CUCI que recibieron IFX en los estudios ACT hubo 8 que desarrollaron neumonía, una tuberculosis y uno histoplasmosis (que murió posteriormente), así como 4 casos de neoplasia (todos probablemente preexistentes, pero que se presentaron en el periodo del estudio) y 3 neuropatías (2 neuritis óptica, una motora multifocal), equivalente al 3.5% (17/484). En contraste, en los 244 pacientes que recibieron placebo hubo solamente un carcinoma basocelular. La terapia médica prolongada para una enfermedad potencialmente premaligna con terapia anti-TNF crea sus propias inquietudes. Puede necesitarse una vigilancia más estrecha para detectar displasias, aunque actualmente no se pueden dar recomendaciones con base en evidencias.

#### 5.4.4. Otras terapias biológicas

A pesar de la proliferación de terapias biológicas, solamente unas pocas han mostrado un beneficio en estudios clínicos de CUCI diseñados apropiadamente.

Se administró *vedolizumab* (antagonista de la integrina MLN-02- $\alpha$ 4 $\beta$ 7) a 181 pacientes con CUCI moderada<sup>178</sup>. Las tasas de remisión clínica en la semana 6 fueron del 33 y del 32% para 0.5 y 2.0 mg/kg, respectivamente, en comparación con el 14% con placebo ( $p=0.03$ ). El estudio de fase 3 para colitis ulcerosa (300 mg i.v. en los días 1 y 15;  $n=225$  vs placebo  $n=149$ ) ha reportado la remisión clínica en el 16.9% vs el 5.4% con placebo y cicatrización de la mucosa (puntuación de endoscopia Mayo <2) en la semana 6 (41% en comparación con 25% con placebo), sugiriendo que el bloqueo de las células T que se localiza en el intestino puede favorecer la cicatrización de la mucosa en la CUCI<sup>179</sup>. Se toleró bien y su mecanismo de acción innovador, así como su potencial para mantener la remisión, lo hacen muy atractivo. Las tasas de remisión aparentemente bajas con este y otros estudios recientemente reportados (por ejemplo, golimumab, arriba mencionado) son el resultado de los criterios de valoración cada vez más rigurosos para definir la remisión<sup>158</sup>.

*Visilizumab*, un anticuerpo monoclonal anti CD3 que se une a células T activadas, induce apoptosis. Un estudio de fase III en CUCI resistente a esteroides i.v. no mostró beneficios en pacientes con CUCI grave refractaria a esteroides i.v.<sup>180</sup>.

Aunque un inhibidor del receptor IL-2 (CD25), basiliximab, ha mostrado potencial en estudios abiertos para CUCI refractaria a esteroides<sup>181</sup>, otro inhibidor de CD25, daclizumab, no fue efectivo en un estudio controlado de 159 pacientes con CUCI moderada<sup>182</sup>.

*Abatacept* (CTLA4-Ig: un inhibidor del receptor coestimulador) no ha mostrado beneficios en un estudio de fase III en CUCI<sup>183</sup>.

El *interferón alfa* induce las citocinas antiinflamatorias (IL-1RA, entre otras) y regula a la baja la IL-13, dándole un papel potencial en el tratamiento de la CUCI activa. Un estudio con 60 pacientes aleatorizados a inyecciones semanales de interferón alfa pegilado de 1.0  $\mu$ g/kg, 0.5  $\mu$ g/kg o placebo durante 12 semanas no mostró diferencias consistentes entre los grupos<sup>184</sup>. Se ha publicado una revisión estadounidense-europea sobre terapia biológica para CUCI<sup>185</sup>.

Tofacitinib, un inhibidor oral de las cinasas Janus 1, 2 y 3, del que se espera que bloquee la señalización que involucra a las citocinas que contienen cadenas gamma, incluyendo las interleucinas 2, 4, 7, 9, 15 y 21, se ha evaluado en un estudio de fase 2, doble ciego, controlado con placebo con 194 adultos con CUCI moderada a grave<sup>186</sup>. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria para recibir tofacitinib a una dosis de 0.5, 3, 10 o 15 mg o placebo 2 veces al día durante 8 semanas. La respuesta clínica a las 8 semanas tuvo lugar en el 32, el 48, el 61 y el 78 de los pacientes que recibieron tofacitinib en una dosis de 0.5 mg ( $p=0.39$ ), 3 mg ( $p=0.55$ ), 10 mg ( $p=0.10$ ) y 15 mg ( $p<0.001$ ), respectivamente, en comparación con el 42% de los pacientes que recibieron placebo. La remisión clínica (definida como una puntuación Mayo  $\leq 2$ , sin subpuntuaciones > 1) en la semana 8 tuvo lugar en el 13, el 33, el 48 y el 41% de los pacientes que recibieron tofacitinib en una dosis de 0.5 mg ( $p=0.76$ ), 3 mg ( $p=0.01$ ), 10 mg ( $p<0.001$ ) y 15 mg ( $p<0.001$ ), respectivamente, en comparación con el 10% de los pacientes que recibieron placebo. Hubo un aumento dependiente de la dosis en colesterol de lipoproteínas de baja densidad y de alta densidad. Tres pacientes tratados con tofacitinib tuvieron un conteo absoluto de neutrófilos de menos de 1500. Se requieren datos sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo, ya que la potencial inmunosupresión y aumento en los lípidos puede afectar su uso a largo plazo.

#### 5.4.5. Tiopurinas

**Eficacia de azatioprina/6-mercaptopurina.** Un metaanálisis que revisó 30 estudios no controlados y analizó 7 estudios controlados ha confirmado que las tiopurinas son más efectivas que placebo para la prevención de la recaída en la CUCI, con un NNT de 5 y una reducción de riesgo absoluto del 23%<sup>187</sup>. Sin embargo, son pocos los datos sobre las tiopurinas para la CUCI activa<sup>188</sup>. Los datos del estudio bien dirigido sobre CUCI activa dependiente de esteroides<sup>140</sup> se discuten en la sección 1.3.3. Los inmunomoduladores deberían iniciarse en los pacientes dependientes de esteroides y refractarios a esteroides. Su introducción satisfactoria se asocia con supervivencia libre de colectomía en pacientes con CUCI grave tratados con ciclosporina para inducir la remisión<sup>90</sup>. El uso de terapia concomitante de tiopurina en pacientes que reciben IFX de inducción y mantenimiento se trató en la sección 5.4.3<sup>142,173</sup>. El papel de las tiopurinas para el mantenimiento de la remisión se trata en la sección 6.2.2.

#### 5.4.6. Metotrexato

**5.4.6.1. Eficacia de metotrexato.** Los estudios prospectivos sobre metotrexato para la CUCI son pequeños, utilizan dosis o vías de administración variadas y tienen resultados inconsistentes<sup>189-191</sup>. El único estudio aleatorizado

controlado con placebo que utiliza una dosis de 12.5 mg por semana de metotrexato oral en la CUCI no mostró beneficios<sup>189</sup>, y una revisión sistemática de la base de datos Cochrane concluye que hay evidencia insuficiente para apoyar su uso en la actualidad<sup>192</sup>. Una comparación aleatorizada de 15 mg/semana de metotrexato oral con 1.5 mg/kg/día de mercaptopurina y 3 g/día de 5-ASA para 72 pacientes dependientes de esteroides (34 con CUCI y 39 con enfermedad de Crohn) mostró una tasa de remisión a las 30 semanas del 79% para mercaptopurina, del 58% para metotrexato y del 25% para 5-ASA ( $p < 0.05$  vs MP, NS vs metotrexato)<sup>190</sup>. Una revisión retrospectiva también sugiere un beneficio tanto en pacientes intolerantes a tiopurina como en refractarios a tiopurina<sup>193</sup>. Sin embargo, hasta que haya datos disponibles de estudios aleatorizados controlados con placebo bien diseñados, como el estudio GETAID-ECCO Meteor, no puede considerarse una alternativa a las tiopurinas para la CUCI dependiente de esteroides (ver también la sección 6.2.5).

#### 5.4.7. Inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus)

**5.4.7.1. Eficacia de la ciclosporina.** En las secciones 5.2.4, 5.2.5, 5.3.4 y 5.3.5 se aportan detalles sobre el papel de la ciclosporina y del tacrolimus en CUCI.

**5.4.7.2. Dosis y monitorización.** La terapia de inducción de ciclosporina a dosis bajas (2 mg/kg i.v.) ha abordado en gran medida inquietudes con respecto a la toxicidad temprana. En el estudio aleatorizado de mayor tamaño de ciclosporina hasta la fecha, 73 pacientes fueron aleatorizados para recibir 2 o 4 mg/kg de ciclosporina i.v.<sup>55</sup>. Las tasas de respuesta a los 8 días fueron similares en ambos grupos (86 y 84%, respectivamente); el 9% llegaron a una colectomía en el grupo de 2 mg/kg y el 13% en el grupo de 4 mg/kg. El estudio fue demasiado pequeño para mostrar una diferencia en efectos secundarios serios, pero hubo menos hipertensión en el grupo de dosis más baja. La mayoría de los efectos secundarios de la ciclosporina son dependientes de la dosis. En la dosis de 2 mg/kg, la concentración media de ciclosporina el día 4 fue de 24,664 ng/ml, en comparación con 345,146 ng/ml con la dosis de 4 mg/kg. No se conocen los niveles objetivo adecuados para inducir la remisión, pero en los respondedores que recibieron medicación oral, los niveles mínimos en sangre de 150-250 ng/ml utilizando un radioinmunoensayo monoclonal se consideran en general satisfactorios. Se dice que los niveles pico 2 h después de la dosis dan la mejor estimación de la exposición al fármaco al correlacionarse con el área bajo la curva farmacocinética<sup>194</sup>, y un objetivo apropiado parece ser 700 ng/ml, pero esto no se ha correlacionado con eficacia para CUCI.

El tacrolimus es más efectivo cuando se administra a una dosis que alcanza una concentración mínima de 10-15 ng/ml<sup>93</sup>. La dosis oral inicial en este estudio aleatorizado con 60 pacientes refractarios a esteroides con CUCI activa fue de 0.05 mg/kg/día, incrementado de acuerdo con el nivel mínimo después de 24 h. Trece (68%) que alcanzaron este nivel mínimo respondieron al cabo de 2 semanas, en comparación con 8 (38%) que lograron un nivel mínimo menor y 2 (10%) en el grupo de placebo. Ninguno tuvo una respuesta completa. El tener polimorfismos específicos de un solo nucleótido en ACB1 puede prever la respuesta a tacrolimus dosificado apropiadamente<sup>195</sup>.

**5.4.7.3. Efectos adversos de los inhibidores de calcineurina.** La hipertensión, la parestesia o temblores y los dolores de cabeza son los eventos adversos más comunes. La hipomagnesemia, la insuficiencia renal y el malestar gastrointestinal afectan a alrededor de la mitad de los pacientes<sup>93</sup>. La ciclosporina intravenosa debería evitarse en pacientes con niveles bajos de magnesio o colesterol sérico, ya que este grupo de pacientes experimentan un aumento en los efectos secundarios neurológicos. El tacrolimus puede inducir diabetes. Las infecciones oportunistas son la preocupación principal; 3/86 pacientes (3.5%) murieron de infecciones oportunistas (uno de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) y 2 de neumonía por *Aspergillus fumigatus*) en una serie de pacientes tratados con ciclosporina de un centro especializado importante<sup>196</sup>. Las infecciones oportunistas y el valor de la quimioprofilaxis es el tema de otro Consenso de la ECCO<sup>60</sup>.

#### 5.4.8. Terapias alternativas cuyo papel aún debe establecerse

**5.4.8.1. Antibióticos.** El papel principal de los antibióticos en los pacientes con CUCI activa es el tratamiento de la infección entérica coexistente con *C. difficile*<sup>61-63</sup>. Los antibióticos como un auxiliar de los esteroides no alteran el resultado clínico de la CUCI grave (sección 5.2.4<sup>72-74,197-199</sup>). Un estudio aleatorizado controlado con placebo en 210 pacientes reportó que una combinación de 1,500 mg/día de amoxicilina, 1,500 mg/día de tetraciclina y 750 mg/día de metronidazol durante 2 semanas resultó en una respuesta clínica a los 3 meses del 44.8% en comparación con el 22.8% en el grupo de placebo ( $p = 0.0011$ )<sup>200</sup>. Un metaanálisis del beneficio de los antibióticos en pacientes con CUCI activa que solamente incluyó estudios controlados aleatorizados con grupos paralelos estudió 9 ensayos clínicos controlados aleatorizados con 662 pacientes<sup>201</sup>. Hubo un beneficio estadísticamente significativo para la inducción de la remisión por parte de los antibióticos (RR de CUCI no en remisión = 0.64; IC del 95% 0.43-0.96). Sin embargo, hubo una heterogeneidad moderada ( $I^2 = 69\%$ ) y los antibióticos evaluados fueron diferentes estrategias de antibióticos solos o combinados. Los autores concluyeron que la terapia con antibióticos puede inducir la remisión en la CUCI activa, pero el número diverso de antibióticos sometidos a prueba implica que los datos son difíciles de interpretar.

**5.4.8.2. Helmintos.** Las observaciones de que hay una incompatibilidad epidemiológica entre la CUCI y las infecciones por helmintos, junto con la evidencia experimental de que varios helmintos moderan los modelos de colitis mediados inmunológicamente, condujeron a los estudios terapéuticos con huevos de *Trichuris suis*. En un estudio aleatorizado con 54 pacientes con CUCI leve a moderada, 3/30 de los pacientes tratados con 2,500 huevos de *T. suis* cada 2 semanas durante 12 semanas lograron la remisión en comparación con 1/24 que recibieron placebo (NS), con una respuesta en el 43 y el 17%, respectivamente ( $p = 0.04$ )<sup>202</sup>. La dosis óptima, el intervalo y la duración del tratamiento requieren establecerse, y la respuesta confirmarse, en un estudio más amplio.

**5.4.8.3. Heparina.** La heparina promueve la restitución y reparación epitelial, además de sus propiedades anticoagulantes. De 2 estudios controlados pequeños de heparina

no fraccionada y 3 que utilizaron heparina de bajo peso molecular hasta en 100 pacientes, solamente el estudio más pequeño ha mostrado un beneficio para la CUCI activa (revisión en Malhotra et al.<sup>203</sup>). Un innovador sistema de administración colónica para la heparina de bajo peso molecular que utiliza tecnología de matriz múltiple (MMx) pareció seguro y efectivo en un estudio pequeño abierto<sup>204</sup>, aunque se requieren resultados de estudios controlados más amplios para confirmar su impacto terapéutico.

**5.4.8.4. Leucocitoaféresis.** La leucocitoaféresis implica el retiro extracorpóreo de leucocitos a través de un sistema adsorbente de perlas de acetato de celulosa (Adacolumn®, Otsuka Pharmaceuticals) o un filtro de fibra de poliéster (Cellsorba®, Ashai Medical Company). Las primeras retiran el 65% de los neutrófilos, el 55% de los monocitos y el 2% de los linfocitos, mientras que este último retira hasta el 100% de los neutrófilos y monocitos y el 20-60% de los linfocitos. Las sesiones duran una hora; durante ese tiempo se extraen 2-3 l de sangre de un brazo, se filtra y se infunde en el otro brazo. Típicamente, un régimen de tratamiento consta de 5-10 sesiones en intervalos de 1-2/semana. Varios estudios observacionales y aleatorizados<sup>205-212</sup> y 2 estudios aleatorizados con un diseño inusual en los que se comparó la leucocitoaféresis con prednisona<sup>211</sup> o una columna simulada han sugerido un beneficio. Un estudio clínico amplio bien diseñado que comparó la aféresis activa con aféresis simulada no ha mostrado algún beneficio significativo para el tratamiento en 168 pacientes con CUCI activa<sup>209</sup>. Una revisión sistemática subsecuente concluye que, aunque puede haber algún beneficio en determinados grupos de pacientes, los problemas metodológicos con la mayoría de los estudios publicados impidieron un metaanálisis riguroso<sup>213</sup>. Tiene una aceptación generalizada en Japón. El costo puede limitar su uso, pero el resultado de los estudios controlados regirá su futuro papel en Europa.

**5.4.8.5. Terapia probiótica.** Existe evidencia insuficiente para el uso de huevos de *T. suis*, *Saccharomyces boulardii* o bifidobacterias en el tratamiento de CUCI [EL5, RG D]. La mayoría de los estudios de probióticos para CUCI han evaluado su beneficio en el mantenimiento de la remisión<sup>214</sup>. Una revisión sistemática de la base de datos Cochrane de estudios que investigaron el beneficio terapéutico de los probióticos para la inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa activa no encontró algún estudio que reportara un beneficio sobre placebo<sup>215</sup>. Desde ese entonces un estudio controlado con placebo de VSL#3 en 144 pacientes con CUCI leve a moderada en recaída a pesar de la administración de mesalazina y/o inmunosupresores reportó un número significativamente mayor de pacientes que experimentaron una respuesta clínica con VSL#3 que con placebo<sup>216</sup>.

**5.4.8.6. Otras terapias complementarias.** Otros medicamentos complementarios han sido evaluados en estudios pequeños o en países donde los estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo no son la norma de práctica para juzgar los méritos de una terapia. Debido al tamaño de muestra, el diseño del estudio, las terapias concomitantes y una transferibilidad cuestionable, los siguientes agentes no pueden recomendarse en la actualidad para el tratamiento de CUCI, ya sea para la enfermedad activa o como mantenimiento: acupuntura<sup>217-219</sup>, resina de *Boswellia serrata*<sup>220,221</sup>, alimento probiótico de cebada germinada<sup>222-225</sup>, gel de aloe

vera<sup>226</sup> y otras medicinas a base de hierbas<sup>227</sup>. Un reporte sobre terapia de mantenimiento con curcumina (2 g diarios, añadidos a los aminosalicilatos durante 6 meses) mostró una señal de beneficio en un estudio doble ciego, controlado con placebo, en 89 pacientes<sup>228</sup>. Esto requiere confirmación e ilustra la necesidad de explorar el beneficio de medicamentos complementarios utilizando los mismos estudios clínicos rigurosos que en la terapia convencional<sup>229</sup>. En un estudio reciente, un extracto de la hierba *Andrographis paniculata* (HMPL-004) utilizada en la medicina china y que se ha demostrado que evita la colitis en modelos animales, se comparó con 4,500 mg/día de mesalazina de liberación lenta en pacientes con CUCI leve a moderada<sup>230</sup>. En este estudio clínico, 120 pacientes en 5 centros en China fueron aleatorizados. No hubo una diferencia significativa entre los 2 grupos de tratamiento que indique un efecto en el tratamiento del producto a base de hierbas. No obstante, este fue un estudio piloto. No tenía el poder estadístico suficiente para demostrar la no inferioridad. La HMP-004 es un extracto etanólico; los componentes conocidos principales son diterpenolactonas; sin embargo, la composición exacta puede variar entre lotes.

El componente efectivo se desconoce; por lo tanto, es difícil estandarizar la preparación. El estudio solamente se ha realizado en China y por ende no hay datos disponibles en pacientes caucásicos. Como se describió antes, se requiere una confirmación de los datos antes de que puedan sacarse mayores conclusiones.

## 5.5. Preparación para el periodo posterior al tratamiento de la enfermedad activa

La respuesta de un paciente a la terapia de inducción de la remisión debería seguirse durante varias semanas. Si el tratamiento es efectivo, el paciente debería continuarlo hasta que se alcance la remisión sintomática o no haya una mayor mejoría. Un resultado que no sea la remisión libre de esteroides después del tratamiento de la enfermedad activa se considera inaceptable, ya sea que se utilicen o no inmunomoduladores o terapia biológica. La terapia de mantenimiento se recomienda después del tratamiento médico satisfactorio de la enfermedad activa. Si un paciente experimenta una exacerbación de la enfermedad mientras se encuentra tomando terapia de mantenimiento, se requiere una terapia de inducción apropiada para la exacerbación aguda.

## 6. Mantenimiento de la remisión

### 6.1. Generalidades

#### 6.1.1. Diseño del estudio de terapia de mantenimiento

La mayoría de los estudios de terapia de mantenimiento para CUCI han reclutado pacientes en remisión clínica y endoscópica. En dichos estudios, normalmente los esteroides no están permitidos como terapia concomitante. El criterio de valoración es la ausencia de recaída (o el fracaso en mantener la remisión clínica) después de 6 o 12 meses<sup>2</sup>. La recaída clínica se define como un aumento en la frecuencia de las deposiciones y la recurrencia del sangrado rectal, confirmado por endoscopia (sección 1.2.6). Este no es el único



enfoque para la evaluación de la terapia de mantenimiento, ya que estudios más recientes han evaluado tanto la inducción como el mantenimiento subsecuente al mismo tiempo (por ejemplo, los estudios ACT de IFX<sup>109</sup>). Utilizando este enfoque, la respuesta clínica a la semana 8 se definió como el criterio de valoración primario, y la eficacia de la terapia de mantenimiento se evaluó como un criterio de valoración secundario (sección 6.2.3). No obstante, el criterio de valoración fundamental relevante para los pacientes es la remisión clínica con la discontinuación completa de los corticosteroides en aquellos pacientes que estaban recibiendo esteroides al inicio del estudio. No obstante, la definición de remisión varía entre estudios, lo cual hace que las comparaciones sean difíciles<sup>158</sup>.

#### Declaración 6 A de la ECCO

El objetivo de la terapia de mantenimiento en la CUCI es mantener la remisión libre de esteroides, definida clínicamente [EL1, RG A] y endoscópicamente [EL2, RG B]

#### 6.1.2. Patrón de la enfermedad

Más de la mitad de los pacientes con CUCI tienen una recaída en el año posterior a una exacerbación. En estudios clínicos diseñados para el mantenimiento de la remisión en pacientes con remisión clínica al inicio del estudio, las tasas de recaída clínica entre los pacientes que reciben placebo oscilan entre el 29% y el 43% a los 6 meses y entre el 38% y el 76% a los 12 meses<sup>2,9,231</sup>. Un estudio hecho en la población del condado de Copenhague<sup>232</sup> describió el resultado clínico en 1,575 pacientes en los primeros 5 años tras el diagnóstico de CUCI entre 1962 y 2005. En el periodo más reciente, el porcentaje de pacientes que experimentaron un curso «indolente» (sin recaída durante los primeros 5 años posteriores al diagnóstico) fue del 13%, mientras que el 74% tuvieron un curso «moderado» (2 o más recidivas dentro de los 5 primeros años, pero menos de una cada año) y el 13% tuvieron un curso «agresivo» (actividad de la enfermedad por lo menos cada año durante los primeros 5 años). Esto enfatiza el uso potencialmente confuso del término «moderado» para referirse al patrón de la enfermedad, en lugar de la actividad en un punto en el tiempo (secciones 11.2, 3.2.1). Además, agrupar la actividad en periodos de 5 años parece demasiado largo para la práctica cotidiana, aunque es relevante desde una perspectiva epidemiológica. La alternativa preferida es definir la recaída como infrecuente ( $\leq 1/\text{año}$ ), frecuente ( $\geq 2$  recidivas/año) o continua (síntomas persistentes de CUCI activa sin un periodo de remisión)<sup>44</sup>.

#### 6.1.3. Impacto de la definición de remisión en el resultado clínico a largo plazo

Es posible que la ausencia de una definición estandarizada de remisión haya contribuido a un ciclo que se autoperpetúa de terapia subóptima en la CUCI<sup>158</sup>. Los estudios pronósticos a largo plazo muestran tasas bajas de remisión (<50% de los pacientes), y por lo tanto se requieren terapias nuevas y mejores (o un uso mejor de las terapias anteriores).

Solo hasta ahora se está haciendo evidente que un criterio de valoración estricto para la remisión (remisión clínica y endoscópica) se relaciona con una mayor duración de la remisión. Por ejemplo: una puntuación endoscópica de 0 (definida como la cicatrización completa de la mucosa) aplicada a análisis *post hoc* de los estudios ACT 1 y 2 reveló que los pacientes con cicatrización en la semana 8 tenían una probabilidad 4 veces mayor de remisión en la semana 30 de tratamiento con IFX<sup>233</sup>. Esto puede esperarse, pero requiere confirmación si se pretende que la práctica clínica cambie. Los pacientes evaluados después de la terapia de inducción con un índice que no incluía endoscopia tenían menos probabilidades de estar en remisión un año después que aquellos cuya remisión fue definida por criterios endoscópicos, así como clínicos<sup>234,235</sup>. Mejorar el componente endoscópico de friabilidad de la mucosa del índice Sutherland para desarrollar el más estricto UC-DAI Modificado ha afectado las tasas de remisión a largo plazo en estudios clínicos prospectivos. Utilizando el UC-DAI Modificado, los pacientes que reciben mesalazina con el sistema de matriz múltiple (MMX) lograron y mantuvieron tasas de remisión >60% en el seguimiento de 4 meses y de un año<sup>36,236</sup>.

#### Declaración 6 B de la ECCO

El tratamiento de mantenimiento se recomienda para todos los pacientes [EL1a, RG A]. La terapia intermitente es aceptable en algunos pacientes con enfermedad de extensión limitada [EL5, RG D]

#### 6.1.4. Factores de riesgo para la recaída

Pocos estudios prospectivos han evaluado factores de riesgo para una recaída en pacientes con CUCI inactiva<sup>237-241</sup>. En un estudio de 92 pacientes, una duración más corta de la remisión actual y una frecuencia de recaída más alta fueron predictores de más recaídas<sup>237</sup>. En un segundo estudio con 64 pacientes, la frecuencia de recaídas previas, las manifestaciones extraintestinales y una dieta baja en fibra eran variables independientes asociadas con un riesgo más alto de recaída<sup>238</sup>. En otro estudio con 74 pacientes que incluyó diversos biomarcadores y medidas clínicas, una edad más joven, múltiples recaídas previas (en mujeres) y plasmacitosis basal en muestras de biopsias rectales fueron predictores independientes de recaída<sup>239</sup>. Este estudio no confirmó la tasa 2 veces mayor de recaída de aquellos con inflamación activa persistente (leucocitos polimorfonucleares en la mucosa rectal) observada en 2 estudios histopatológicos previos<sup>242,243</sup>. El impacto que tienen los acontecimientos de la vida diaria en la recaída de CUCI ha sido examinado por varios estudios<sup>240,241,244</sup> con resultados contradictorios. No obstante, en el mejor estudio prospectivo hasta el momento, 704 pacientes con EII inactiva (38% con CUCI) del registro de EII de la Universidad de Manitoba tuvieron un seguimiento con cuestionarios cada 3 meses durante 12 meses<sup>245</sup>. Solamente el estrés (HR 2.46; IC del 95% 1.56-3.89), ya sea percibido, como sentimiento negativo, o por cualquier acontecimiento importante estresante; y ser soltero (RM 1.79, IC del 95% 1.03-3.13), se asociaron con un riesgo más alto de recaída en el análisis multivariado

y no el uso de AINE, antibióticos o las infecciones. El cumplimiento con la terapia médica todavía parece ser el factor dominante asociado con la recaída, ya que el riesgo de recaída fue más de 5 veces superior (RM 5.5, IC del 95% 2.3-13.0) entre 99 pacientes que recolectaron < 80% de sus prescripciones para mesalazina de mantenimiento<sup>246</sup>.

#### Declaración 6 F de la ECCO

La elección del tratamiento de mantenimiento en CUCI está determinada por la extensión de la enfermedad [EL1b, RG B], el curso de la enfermedad (frecuencia de las exacerbaciones) [EL5, RG D], el fracaso del tratamiento de mantenimiento previo [EL5, RG D], la gravedad de la exacerbación más reciente [EL5, RG D], el tratamiento utilizado para inducir la remisión durante la exacerbación más reciente [EL5, RG D], la seguridad del tratamiento de mantenimiento [EL1b, RG B] y prevención del cáncer [EL2a, RG B]

Los pacientes cuya enfermedad requiere la administración de esteroides probablemente tienen un resultado clínico diferente al de la población global de pacientes con CUCI. En un estudio hecho en la población del Condado de Olmsted, Minnesota, el resultado clínico de 183 pacientes con CUCI diagnosticada entre 1970 y 1993 fue analizado un año después de un primer régimen de esteroides<sup>247</sup>. Entre los 63/183 pacientes tratados con corticosteroides, el 49% tuvieron una respuesta prolongada, el 22% eran dependientes de esteroides y el 29% llegaron a colectomía, pero solamente 3/183 fueron tratados con AZA/6-MP (ver también sección 5.4.2).

La cicatrización de la mucosa, así como un episodio previo de CUCI grave, tienen un impacto clave en el resultado de colectomía. En un estudio hecho en la población del sur-este de Noruega, 423/519 pacientes con CUCI completaron el seguimiento de 10 años. Cincuenta y tres fallecieron y 43 de ellos se perdieron para seguimiento. La tasa acumulativa de colectomía después de 10 años fue del 9.8% (IC del 95% 7.4-12.4). La manifestación inicial con colitis extensa o CUCI grave aguda triplicó el riesgo de colectomía subsecuente (HR 3.57, IC del 95% 1.60-7.96), mientras que con una edad  $\geq$  50 años en el momento del diagnóstico el riesgo era 3 veces menor (HR 0.28, IC del 95% 0.12-0.65). La recaída de la enfermedad tuvo lugar en el 83% de los pacientes, pero la mitad (48%) de los pacientes se mantuvieron libres de recaídas durante los últimos 5 años. La cicatrización de la mucosa 12 meses después del diagnóstico se asoció con una tasa más baja de colectomía (2% vs 8% sin cicatrización de la mucosa,  $p=0.02$ )<sup>248</sup>. Ahora, 2 estudios han mostrado que la hospitalización es un factor clave que prevé la colectomía<sup>249,250</sup>. En la cohorte de Oxford de 750 pacientes, 186 tuvieron al menos un episodio de CUCI grave. La tasa global de colectomía fue del 12.4% (93/750), pero fue del 39.8% (74/186) de los pacientes con uno o más episodios de CUCI grave (ASC, por sus siglas en inglés) ( $p<0.0001$ ) y solamente del 3.4% (19/564) en aquellos sin hospitalizaciones<sup>214</sup>.

## 6.2. Fármacos para el mantenimiento de la remisión

Los detalles de la acción, la dosificación, los efectos secundarios y la monitorización de aminosalicilatos, esteroides, tiopurinas e IFX se encuentran en la sección de Enfermedad activa.

Las opciones para un escalamiento por pasos en la terapia de mantenimiento incluye el aumento escalonado de la dosis de aminosalicilatos orales/rectales [EL1, RG A], la adición de azatioprina/6-mercaptopurina [EL2, RG B] o IFX /terapia anti-TNF [EL1, RG A]. Puede requerirse el uso a corto plazo de esteroides sistémicos o tópicos cuando se necesita una respuesta rápida [EL1, RG A].

### 6.2.1. Aminosalicilatos

#### Declaración 6 D de la ECCO

Los compuestos orales que contienen 5-aminosalicilatos (5-ASA) son el tratamiento de mantenimiento de primera línea en pacientes que responden a 5-ASA o esteroides (orales o rectales) [EL1a, RG A]. El 5-ASA rectal es la primera línea en el mantenimiento para proctitis y una alternativa en colitis izquierda [EL1b, RG A]. Puede utilizarse una combinación de 5-ASA oral y rectal como tratamiento de mantenimiento de segunda línea [EL1b, RG B]

**6.2.1.1. 5-ASA oral.** La versión más reciente del metaanálisis Cochrane mostró que la razón de momios de Peto para el fracaso para *mantener* la remisión clínica o endoscópica (retiros y recidivas) de 5-aminosalicilatos (5-ASA) oral versus placebo fue de 0.47 (IC del 95% 0.36-0.62), con un número de pacientes que se requiere tratar (NNT) de 6<sup>251</sup>. En el pasado se han llevado a cabo numerosos estudios controlados aleatorizados diseñados para evaluar la eficacia de los 5-ASA (incluyendo sulfasalazina, varias formulaciones de mesalazina y olsalazina) para mantener la remisión<sup>34,235,236,252-261</sup>.

**6.2.1.2. 5-ASA rectal.** Varios estudios controlados aleatorizados han comparado mesalazina rectal en diversas formulaciones y regímenes con placebo para el mantenimiento de la remisión en CUCI distal<sup>262-267</sup>. A los 12 meses, el fracaso para mantener la remisión clínica o endoscópica fue del 20-48% en los grupos activos en comparación con el 47-89% en los grupos de placebo. En todos los estudios excepto uno, las diferencias en el fracaso para mantener la remisión entre los grupos activos y los de placebo fueron estadísticamente significativos. El único estudio controlado aleatorizado que no logró demostrar la eficacia de los supositorios con 5-ASA<sup>263</sup> siguió un régimen de 3 veces por semana; la diferencia entre los 2 grupos fue significativa en los meses 3, 6 y 9, pero no alcanzó el nivel de significación a los 12 meses. Otros estudios han demostrado eficacia con regímenes similares de 5-ASA rectal intermitente, ya sea sola o en combinación con 5-ASA oral. Un metaanálisis que incluyó los 2 estudios controlados con placebo mostró una superioridad de mesalazina rectal sobre placebo para el mantenimiento de la remisión al cabo de un año (RM 16.2, IC del 95% 4.7-55.9)<sup>268</sup>.

**6.2.1.3. Terapia combinada de 5-ASA oral y tópica.** Se han hecho 2 estudios controlados aleatorizados que compararon un tratamiento combinado con mesalazina oral más un enema de mesalazina intermitente con la administración de mesalazina oral sola para el mantenimiento de la remisión. Las tasas de remisión fueron más altas en los pacientes que recibieron la terapia combinada<sup>265,269</sup>.

Por lo tanto, es claro que la 5-ASA oral o rectal es superior a placebo en el mantenimiento de la remisión en CUCI. Los datos sugieren que la 5-ASA rectal tiene una eficacia equivalente o ligeramente superior a mesalazina oral en la CUCI distal. La combinación de mesalazina oral y 5-ASA rectal intermitente parece proporcionar un beneficio mayor. Aunque la mayoría de los autores en los estudios declararon que los pacientes consideraron el tratamiento rectal a largo plazo aceptable, una encuesta postal de pacientes del Reino Unido mostró que el 80% preferían el tratamiento oral solo<sup>270</sup>. Sin embargo, en otro estudio en España, los supositorios de 5-ASA se toleraron en general bien y se consideraron cómodos para el tratamiento de al menos un año<sup>271</sup>. La elección y las opciones deberían discutirse con los pacientes. La adición de la terapia rectal es una opción de tratamiento para los pacientes que han tenido recaída con la administración de 5-ASA oral sola, aunque el cumplimiento con la terapia prescrita debe abordarse.

#### Declaración 6 E de la ECCO

La dosis mínima efectiva de 5-ASA oral es de 1.2 g por día [EL1a, RG A]. Para el tratamiento rectal, 3 g/semana en dosis divididas es suficiente para mantener la remisión. La dosis puede ajustarse individualmente de acuerdo con la eficacia, y en algunos casos, dosis más altas ± 5-ASA tópica son útiles [EL5, RG D]. Se ha demostrado que la administración de 5-ASA una vez al día es por lo menos tan efectiva como la administración 2 o 3 veces al día, sin aumento en los efectos secundarios [EL1a, RG A]. Aunque la sulfasalazina es igual o ligeramente más efectiva [EL1a, RG A], otras preparaciones orales de 5-ASA se prefieren por motivos de toxicidad. Todas las diferentes preparaciones disponibles de 5-ASA oral son efectivas [EL1a, RG A]. No existe una evidencia sólida que apoye la elección de cualquier preparación de 5-ASA específica para mantenimiento [EL1a, RG A]

**6.2.1.4. Efecto dosis-respuesta.** No se ha establecido una dosis-respuesta para el mantenimiento de la remisión con mesalazina en dosis mayores a 0.8 g/día. En un estudio italiano, no se encontró diferencia alguna en las tasas de recaída al cabo de un año con 1.2 g de mesalazina en comparación con 2.4 g/día<sup>234</sup>. Los pacientes que tomaban la dosis más alta se mantuvieron en remisión durante más tiempo que aquellos que tomaban la dosis más baja (mediana de tiempo en remisión de 175 días vs 129 días,  $p < 0.001$ ), pero puede someterse a debate si esto es clínicamente significativo. No obstante, para aquellos pacientes con CUCI extensa el beneficio de la dosis más alta fue más marcado (143 días versus 47 días,  $p < 0.005$ ). Cuando los resultados para los pacientes en remisión a los 12 meses

fueron analizados después de estratificarlos para enfermedad con recaídas frecuentes (> 3 recaídas por año) versus recaídas menos frecuentes, 2.4 g/día también tuvieron un desempeño significativamente mejor que 1.2 g/día (75% versus 33%, respectivamente). Sin embargo, este análisis *post hoc* debe tratarse con cuidado<sup>272</sup>. Otro estudio también ha reportado una tendencia de beneficio en sujetos que reciben la dosis más altas de Pentasa de 3 g/día, en comparación con 1.5 g/día ( $p = 0.051$ )<sup>273</sup>. Como con otros estudios de dosis altas de 5-ASA, no hubo algún aumento en la frecuencia de eventos adversos. Es posible que se requieran dosis más altas de mesalazina oral de mantenimiento en algunos pacientes, tal vez en aquellos que requirieron dosis altas de 5-ASA oral para inducir la remisión o en aquellos con enfermedad con recaídas frecuentes, pero en la actualidad, no hay una evidencia sólida que apoye esto<sup>274</sup>. Tampoco hay datos que apoyen una relación dosis-respuesta con 5-ASA rectal para el mantenimiento de la remisión en CUCI distal y no se requiere más de 1 g/día.

Varios estudios<sup>235,236,260,261</sup> han comparado diferentes regímenes de dosificación para diversas formulaciones de 5-ASA. Sin excepción, todos han concluido que la administración una vez al día es, como mínimo, tan efectiva como la administración de 5-ASA 2 o 3 veces. La eficacia comparable entre los regímenes de dosificación una vez al día y dividida en el tratamiento de mantenimiento de CUCI, obtenida con diferentes formulaciones de mesalazina, sugiere que este efecto es genérico de 5-ASA más que específica del compuesto. De forma interesante, no se ha encontrado una asociación de la administración una vez al día de mesalazina con un aumento en la tasa de efectos secundarios en ninguno de los estudios. Tomados juntos, en conjunto con la probable mejoría en la conveniencia para el paciente y el cumplimiento con el tratamiento, convierte a la administración una vez al día de los compuestos de 5-ASA la primera opción en la terapia de mantenimiento en pacientes con CUCI.

**6.2.1.5. Comparación de las formulaciones de 5-ASA oral.** En un metaanálisis Cochrane<sup>251</sup> se calculó la razón de momios para el fracaso para mantener la remisión clínica o endoscópica (retiro del estudio y recaídas) para diversos estudios en los que se comparó sulfasalazina y diferentes formulaciones de 5-ASA<sup>234-236,258-260,273,275-283</sup>. La razón de momios fue 1.29 (IC del 95% 1.05-1.57), con un NNT negativo, que sugiere una mayor efectividad terapéutica para sulfasalazina. Sulfasalazina y 5-ASA tuvieron perfiles de eventos adversos similares (RM 1.16, IC del 95% 0.62-2.16 y RM 1.31, IC del 95% 0.86-1.99, respectivamente). Sin embargo, los estudios que compararon 5-ASA y sulfasalazina tienen probabilidades de haber sido parciales en favor de sulfasalazina, ya que la mayoría de los estudios reclutaron pacientes tolerantes a sulfasalazina, lo que habría minimizado los eventos adversos relacionados con sulfasalazina.

Otros estudios han abordado la cuestión acerca de si la formulación de 5-ASA influye en su eficacia como tratamiento de mantenimiento. En un estudio por Ito et al.<sup>17</sup> no se observaron diferencias entre una formulación de 5-ASA dependiente del pH y una dependiente del tiempo. En un estudio de Prantera et al., 2.4 g de mesalazina MMX una vez al día fue tan efectiva como Asacol® en el mantenimiento de la remisión de CUCI<sup>258</sup>.

**6.2.1.6. Cumplimiento al tratamiento con 5-ASA.** El cumplimiento con la terapia con 5-ASA parece ser fundamental para mejorar el resultado clínico en pacientes con CUCI. La tasa de cumplimiento en 94 pacientes ambulatorios en tratamiento con 5-ASA con CUCI clínicamente inactiva durante al menos 6 meses fue del 40%, y la mediana de la cantidad de medicación entregada por paciente fue del 71% (8-130%) de la prescrita<sup>284</sup>. La regresión logística encontró que un historial de 4 o más prescripciones o el género masculino aumentaban el riesgo de falta de cumplimiento. El estar casado, tener enfermedad extensa o haber tenido una endoscopia en los 24 meses anteriores reducía la falta de cumplimiento. En un estudio piloto, los pacientes fueron aleatorizados para recibir mesalazina, ya sea una vez al día o de la forma convencional (2 o 3 veces al día) para el mantenimiento de la remisión en CUCI<sup>285</sup>. Después de 6 meses, los pacientes en el grupo de administración una vez al día parecían más satisfechos con su régimen y consumían más medicación que aquellos en el grupo convencional (90% vs 76%;  $p=0.07$ ). Los autores concluyeron que las formulaciones de 5-ASA que se administran una vez al día probablemente eran una mejor opción terapéutica con eficacia comparable y un mejor cumplimiento. Un estudio ciego para el investigador con 362 pacientes aleatorizados para recibir Pentasa 2g una vez al día o 1g 2 veces al día, mostró una tasa de remisión un 12% mejor al cabo de un año (73.8% vs 63.6%, respectivamente) en el grupo de dosis una vez al día<sup>235</sup>. Los cuestionarios de los pacientes mostraron significativamente mayor cumplimiento ( $p<0.05$ ) y aceptabilidad ( $p<0.001$ ) en el grupo de dosis una vez al día. Considerando la eficacia comparable entre el régimen de administración una vez al día y el de dosis divididas para el tratamiento de CUCI activa con otras formulaciones de mesalazina, es probable que el efecto sea genérico en lugar de específico del compuesto<sup>235,236,260,261</sup>.

## 6.2.2. Tiopurinas

**6.2.2.1. Eficacia de las tiopurinas para el mantenimiento de la remisión.** Se han llevado a cabo varios estudios controlados aleatorizados que evaluaron la eficacia de las tiopurinas: azatioprina (AZA) y 6-mercaptopurina (6-MP), para el mantenimiento de la remisión en CUCI<sup>140,190,286-290</sup>. En un metaanálisis Cochrane<sup>291</sup> se consideraron 6 de estos estudios con 286 pacientes. La calidad de los estudios se juzgó en general deficiente, y la evidencia para el uso de tiopurinas en la CUCI es más débil que la evidencia para la enfermedad de Crohn. Se mostró que la AZA es superior a placebo con base en 4 estudios (RM para el fracaso para mantener la remisión 0.41, IC del 95% 0.24-0.70). Los resultados fueron similares cuando los análisis estaban limitados a pacientes que tuvieron una inducción de la remisión satisfactoria (datos de 2 estudios disponibles). No hubo una evidencia clara de un efecto dosis-respuesta para AZA o para el uso de comedición con mesalazina en estos estudios. Se presentaron efectos adversos en 11/127 pacientes que recibieron AZA, incluyendo pancreatitis aguda (3 casos) y supresión de médula ósea (5 casos). Desde este metaanálisis, un estudio controlado aleatorizado adicional fue publicado por Ardizzone et al.<sup>140</sup> donde 72 pacientes con CUCI dependiente de esteroides

activa fueron aleatorizados (ciego para el investigador) a 2 mg/kg/día de AZA o 3.2 g/día de mesalazina durante 6 meses. La remisión clínica y endoscópica, libre de esteroides, se logró en el 53% de los pacientes que recibieron AZA, en comparación con el 21% de los que recibieron 5-ASA (análisis de intención de tratamiento: RM 4.78, IC del 95% 1.57-14.5). Este es el mejor estudio hasta el momento.

La evidencia que apoya el uso de tiopurinas para CUCI también proviene de cohortes observacionales en series de casos retrospectivos<sup>293-298</sup>. La mejor de estas es la cohorte de 30 años de la clínica de EII de Oxford entre 1968 y 1999<sup>293</sup>. En esta serie, la tasa global de remisión en 346 pacientes con CUCI que fueron tratados con AZA fue del 58%, pero aumentó al 87% entre los pacientes que recibieron la terapia durante más de 6 meses. La proporción de pacientes en remisión a los 5 años fue del 62% aplicando una definición estricta de recaída, o del 81% permitiendo una recaída breve con un régimen corto de corticosteroides. La mediana de tiempo transcurrido hasta la recaída tras dejar de tomar AZA fue de 18 meses.

**6.2.2.2. Tiopurinas después de ciclosporina (o tacrolimus) para la inducción de la remisión.** Los inhibidores de calcineurina son opciones de terapia de rescate para CUCI refractaria a esteroides (sección 5.2.5). Debido a que es mejor discontinuar los inhibidores de calcineurina al cabo de 6 meses debido a los efectos secundarios, estos agentes generalmente se proponen como terapia de inducción hasta que los inmunomoduladores que actúan más lentamente, tales como AZA o 6-MP, se tornen efectivos. La AZA o la 6-MP se introducen mientras el paciente aún recibe ciclosporina (CsA) o tacrolimus y los esteroides se reducen gradualmente. La justificación de las tiopurinas en este marco, incluso en pacientes sin tratamiento previo con 5-ASA, es la alta tasa de colectomía (36-69% en los 12 meses posteriores a la introducción de CsA, sección 5.2.5<sup>86,87,297,298</sup>). Series retrospectivas han sugerido que las tiopurinas reducen el riesgo de colectomía después del periodo de inducción con CsA<sup>86,87,263,299</sup>. En otra serie, 5/19 pacientes que recibieron AZA (26%) se sometieron a colectomía durante el seguimiento, en comparación con 9/11 sujetos (81%) que no recibieron mantenimiento con AZA ( $p=0.01$ )<sup>297</sup>. Se han reportado resultados similares de Chicago: de los 36/42 respondedores iniciales a CsA, 25 (69%) también recibieron 6-MP o AZA, de los cuales el 20% requirieron colectomía vs el 45% de quienes no recibieron tiopurinas durante el seguimiento de 5 años<sup>86</sup>.

Después de la CsA i.v. ocurre el cambio a la terapia oral tan pronto como se haya logrado una respuesta clínica, con la intención de que actúe como un «puente» hasta que se alcance el efecto terapéutico de la AZA. Sin embargo, la utilidad del puente de CsA oral se ha puesto a prueba. En una serie de casos retrospectiva de Barcelona, todos los respondedores a CsA i.v. fueron tratados con AZA, sin ciclosporina oral<sup>300</sup>. Las probabilidades acumulativas de recaída fueron del 42, del 72 y del 77% al cabo de 1, 3 y 5 años, y las probabilidades acumulativas de colectomía fueron respectivamente del 29, del 35 y del 42%. Estas son similares o mejores que las reportadas en la literatura, de modo que los autores concluyeron que el «paso de extrapolación» con CsA oral podría no ser necesario.

### 6.2.3. Terapia anti-TNF

#### Declaración 6F de la ECCO

La terapia con azatioprina/6-mercaptopurina se recomienda para pacientes con actividad de la enfermedad leve a moderada que han experimentado recaídas tempranas o frecuentes mientras toman 5-ASA en la dosis óptima o que son intolerantes a 5-ASA [EL5, RG D], pacientes que son dependientes de esteroides [EL1a, RG A] y pacientes que responden a la ciclosporina (o tacrolimus) para la inducción de la remisión [EL3, RG C]. En pacientes que responden a agentes anti-TNF, el mantenimiento de la remisión con azatioprina/6-mercaptopurina [EL4, RG C], así como la continuación de la terapia anti-TNF con o sin tiopurinas [EL1a, RG A], son apropiados. En pacientes con CUCI grave que responde a esteroides i.v., ciclosporina i.v. o infliximab, la azatioprina/6-mercaptopurina deben considerarse para mantener la remisión [EL2b, RG 3]. Sin embargo, para los pacientes que responden a infliximab, es apropiado continuar con la terapia con infliximab [EL4, RG C]. El fracaso previo de las tiopurinas favorece la decisión de continuar el mantenimiento con terapia anti-TNF [EL5, RG D]

**6.2.3.1. Eficacia para el mantenimiento.** Los detalles de los estudios ACT 1 y 2 se proporcionan en la sección 5.4.3<sup>109</sup>. En ambos estudios, una proporción significativamente más alta de pacientes tuvieron una respuesta clínica o remisión con IFX en las semanas 8 y 30 (y en la semana 54 en el estudio ACT 1), en comparación con placebo. En ACT 1, las tasas de remisión en la semana 54 fueron del 35% (5 mg/kg), del 34% (10 mg/kg) y del 17% (placebo). En ACT 2, las tasas de remisión en la semana 30 fueron del 26% (5 mg/kg), del 36% (10 mg/kg) y del 11% (placebo). La proporción de pacientes con una remisión clínica sostenida en todos los puntos de tiempo fue del 7% (placebo) y del 20% (5 mg/kg) después de 54 semanas en ACT 1, y del 2% (placebo) y del 15% (5 mg/kg) después de 30 semanas en ACT 2. Las tasas de remisión libre de esteroides en los 74 pacientes que recibían corticosteroides al inicio del estudio fueron muy modestas, aunque todavía estadísticamente significativas. En ACT 1, la remisión libre de esteroides en la semana 54 se logró en el 24% (5 mg/kg), el 19% (10 mg/kg) y el 10% (placebo). En ACT 2, los valores correspondientes en la semana 30 (7 meses) fueron del 18, del 27 y del 3%. Las tasas de respuesta clínica y remisión fueron similares entre las subpoblaciones de pacientes que eran «refractarias a corticosteroides» (es decir, aquellos que recibían corticosteroides al inicio del estudio) y aquellas «no refractarias a corticosteroides».

En un seguimiento a largo plazo, 121 pacientes ambulatorios con CUCI refractaria tratados con IFX fueron analizados en cuanto a supervivencia libre de colectomía. Las medidas de valoración secundarias eran la respuesta clínica sostenida y eventos adversos serios. De los 81 pacientes (67%) con una respuesta clínica inicial a IFX, el 68% tuvieron una respuesta clínica sostenida. No pudieron identificarse predictores independientes de respuesta clínica sostenida. Durante un periodo de seguimiento mediano (IQR [rango intercuartil]) de 33.0 (17.0-49.8) meses, 21 pacientes (17%)

tuvieron que ser sometidos a colectomía. Los predictores independientes de colectomía fueron la ausencia de respuesta clínica a corto plazo (proporción de riesgo 10.8, IC del 95% 3.5-32.8,  $p < 0.001$ ), un nivel basal de PCR  $\geq 5$  mg/l (HR 14.5, CI de 95% 2.0-108.6,  $p = 0.006$ ) y tratamiento i.v. previo con corticosteroides y/o ciclosporina (HR 2.4, CI de 95% 1.1-5.9,  $p = 0.033$ )<sup>301</sup>. Se ha demostrado independientemente que la cicatrización completa de la mucosa está asociada con una menor tasa de colectomía (el 95% libre de colectomía en la semana 54, en comparación con el 80% con una subpuntuación endoscópica de la Clínica Mayo de 3,  $p = 0.0004$ )<sup>233</sup>.

Dos estudios controlados aleatorizados también han demostrado la eficacia del anti-TNF adalimumab (ADA) para el mantenimiento de la remisión en pacientes con CUCI moderada a grave<sup>148-166</sup>. En un estudio de Reinisch et al.<sup>148</sup>, los pacientes podían ingresar a una extensión abierta del estudio de 52 semanas de duración para recibir 40 mg de ADA cada 2 semanas como terapia de mantenimiento después de un periodo de inducción aleatorizado, controlado con placebo, de 8 semanas con adalimumab o placebo. De 390 pacientes en la población de análisis primario, 360 recibieron ADA en periodo abierto cada 2 semanas, y a 117 se les aumentó la administración de ADA una vez a la semana. Las tasas de remisión en la semana 52 fueron del 25.6% (NRI, o imputación de no respondedor) y 29.5% (mNRI). No se reportaron muertes ni casos de tuberculosis<sup>148</sup>. En otro estudio<sup>166</sup> sobre eficacia y seguridad de ADA para la inducción y mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con CUCI moderada a grave, pacientes adultos con CUCI fueron aleatorizados a placebo o ADA (160/80 mg, después 40 mg cada 2 semanas). Se permitió la entrada de pacientes que hubieran utilizado terapia anti-TNF previa. En este estudio, un número significativamente mayor de pacientes tratados con ADA alcanzaron remisión clínica, respuesta clínica y cicatrización de la mucosa en la semana 8, la semana 52 y en las semanas 8 y 52 juntas, en comparación con placebo. Entre los pacientes con uso de corticosteroides al inicio del estudio, un número significativamente más alto de pacientes tratados con ADA descontinuaron los corticosteroides antes de la semana 52 y lograron la remisión clínica en la semana 52, en comparación con placebo (13.3% vs 5.7%).

**6.2.3.2. Combinación de IFX e inmunomoduladores.** Al igual que en la enfermedad de Crohn<sup>302</sup>, la combinación de IFX y un análogo de tiopurina o corticosteroides está probablemente justificada para disminuir la inmunogenicidad, que es fuente de reacciones a la infusión y de pérdida de respuesta<sup>303</sup>. Se investigó la eficacia de IFX, AZA o IFX más AZA en un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego de 16 semanas (estudio UC-SUCCESS) en pacientes sin tratamiento previo con medicamento biológico con CUCI moderada a grave. Una proporción significativamente mayor de pacientes lograron la remisión libre de esteroides en la semana 16 en el grupo de IFX+AZA en comparación con el grupo de AZA o el grupo de monoterapia con IFX. La respuesta clínica y la cicatrización de la mucosa fueron más altas en ambos grupos con IFX en comparación con el grupo de AZA sola<sup>142</sup>. Debido a que los anticuerpos a IFX se presentan de manera temprana en el tratamiento, la cuestión de descontinuar el inmunomodulador ha sido abordada para la enfermedad de Crohn por el grupo Leuven. Los resultados de un estudio de retirada, aleatorizado, abierto, de un

solo centro sugieren que el inmunomodulador puede suspenderse después de 6 meses sin pérdida de respuesta al IFX en el transcurso de 2 años<sup>304</sup>.

Un seguimiento de 2 años de pacientes que recibieron terapia de rescate con IFX para CUCI refractaria a esteroides i.v. mostró que 13/16 pacientes que recibieron AZA evitaron la colectomía (con o sin 5-ASA oral) en comparación con 5/8 que recibieron solamente 5-ASA<sup>131</sup>.

#### 6.2.4. Probióticos

Declaración 6 G de la ECCO  
*E. coli* Nissle es una alternativa efectiva a 5-ASA para el mantenimiento [EL1b, RG A]

**6.2.4.1. Cepa Nissle 1917 de *Escherichia coli*.** Tres estudios controlados aleatorizados han comparado la cepa Nissle 1917 de *E. coli* con mesalazina para el mantenimiento de la remisión en CUCI. En el primer estudio, 120 pacientes ambulatorios en un estudio multicéntrico, doble ciego, recibieron 1.5 g/día de 5-ASA o 100 mg/día de la cepa Nissle de *E. coli* (correspondiente a  $25 \times 10^9$  bacterias viables de *E. coli*) durante 4 días y luego 200 mg/día<sup>305</sup>. No se permitieron medicaciones concomitantes. Después de 12 semanas, el 11% de los pacientes que recibieron 5-ASA y el 16% de los que recibieron el probiótico tuvieron recaída. La potencia estadística se vio limitada por la corta duración del estudio, ya que relativamente pocos pacientes sufrieron una recaída. Además, una tasa de recaída del 11-16% en 3 meses parece más bien alta. Subsecuentemente, 116 pacientes con CUCI activa fueron aleatorizados para recibir 2.4 g/día de 5-ASA, reduciendo a 1.2 g/día después de la remisión, o 200 mg/día de la cepa Nissle de *E. coli*<sup>306</sup>. Todos los pacientes recibieron también un régimen inicial de 7 días de gentamicina oral y esteroides rectales u orales en dosis variables. La tasa de remisión fue del 75% en el grupo de corticosteroides más 5-ASA y del 68% en el grupo de corticosteroides más *E. coli* (NS). Durante el seguimiento de un año, la recaída ocurrió en el 73% del grupo de 5-ASA y en el 67% del grupo de *E. coli* (NS) después de retirar gradualmente los esteroides. Esta es una tasa de recaída muy alta por motivos que no son claros, pero el probiótico no fue menos efectivo que 5-ASA. Finalmente, se llevó a cabo un estudio de equivalencia<sup>307</sup>. Un total de 327 pacientes con CUCI en remisión durante no más de 12 meses fueron tratados con 1.5 g/día de 5-ASA, o bien con *E. coli* Nissle 1917 durante un año. La tasa de recaída fue del 45% en el grupo de *E. coli* vs el 36% en el grupo de mesalazina. Se concluyó que la cepa Nissle 1917 de *E. coli* no es inferior a 5-ASA estándar establecido para mantenimiento de la remisión en CUCI, aunque la tasa de recaída en este estudio aún es más alta de lo esperado.

Además de estos estudios controlados aleatorizados, un estudio piloto abierto más reciente investigó el beneficio clínico de *E. coli* Nissle (EcN) 1917 para terapia de mantenimiento en pacientes jóvenes con CUCI. Treinta y cuatro pacientes con CUCI en remisión, en edades de entre 11 y 18 años, fueron asignados ya sea a EcN (2 cápsulas al día, n=24) o 5-ASA (mediana de 1.5 g/día, n=10) y observados durante un año. Este estudio claramente no tiene potencia

estadística suficiente para mostrar cualquier diferencia o equivalencia, pero la tasa de recaída fue de 6/24 en el grupo de EcN y de 3/10 en el grupo de 5-ASA. Los datos sobre la salud global y el desarrollo de los pacientes fueron favorables y no se reportaron eventos adversos serios<sup>308</sup>.

**6.2.4.2. Otros probióticos.** Todavía no se ha reportado evidencia alguna de que cualquier otro probiótico sea efectivo para el mantenimiento de la remisión en pacientes con CUCI<sup>309,310</sup>. En cuanto a la mezcla probiótica VSL#3, un estudio doble ciego, controlado con placebo, de un año de duración evaluó su eficacia para la inducción y mantenimiento de la remisión en niños con CUCI activa<sup>311</sup>. Un total de 29 pacientes consecutivos con CUCI recientemente diagnosticada fueron aleatorizados para recibir VSL#3 o placebo en conjunto con inducción con esteroides concomitantes y mantenimiento con mesalazina. Los 29 pacientes respondieron a la terapia de inducción. La remisión (de acuerdo con su definición) se logró en 13/14 pacientes (93%) tratados con VSL#3 y terapia para EII y en 4/11 pacientes tratados con placebo y terapia para EII (análisis de acuerdo con el protocolo,  $p < 0.001$ ). Durante el seguimiento, 3/14 (21%) pacientes tratados con VSL#3 y terapia para EII, y 11/15 (73%) pacientes tratados con placebo y terapia para EII sufrieron una recaída dentro del año posterior al seguimiento. No se pueden obtener conclusiones sobre la eficacia.

#### 6.2.5. Otros tratamientos

**6.2.5.1. Antibióticos.** Se ha investigado el beneficio potencial de añadir ciprofloxacino a la terapia convencional<sup>312</sup>. En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se administró ciprofloxacino (1-1.5 g/día) o placebo durante 6 meses a 83 pacientes referidos con CUCI activa refractaria al tratamiento convencional. Todos los pacientes fueron tratados inicialmente con dosis altas, que se disminuyeron gradualmente, de prednisona y 5-ASA. La tasa de fracaso del tratamiento fue del 21% en el grupo tratado con ciprofloxacino y del 44% en el grupo de placebo ( $p=0.02$ ). El diseño del estudio era más apropiado para un estudio de inducción que para un estudio de mantenimiento, y se han criticado sus criterios de inclusión, definición de respuesta clínica y terapias concomitantes<sup>313</sup>. En consecuencia, el ciprofloxacino no debería considerarse efectivo para el mantenimiento de la remisión en CUCI. En otro estudio aleatorizado, doble ciego, se comparó metronidazol (0.6 g/día) y sulfasalazina (2 g/día) para el mantenimiento de la remisión en 40 pacientes con CUCI en remisión durante menos de 12 meses<sup>314</sup>. Después de un año, se encontró que el metronidazol era ligeramente más efectivo que la sulfasalazina. No se observaron efectos secundarios significativos, y en particular no se reportó parestesia. Estos datos fueron considerados insuficientes por el Consenso para recomendar antibióticos para el mantenimiento de la remisión en CUCI.

**6.2.5.2. Metotrexato.** Los datos sobre metotrexato (MTX) para el mantenimiento de la remisión en CUCI son escasos. El único estudio controlado aleatorizado fue diseñado principalmente para la inducción de la remisión en CUCI activa refractaria y utilizó una dosis de 12.5 mg oral/semana, que probablemente es subterapéutica<sup>189</sup>. Las proporciones de pacientes que tuvieron una recaída después de la primera remisión (MTX 64% vs placebo 44%) no fueron significativamente diferentes. Un estudio abierto comparó

6-mercaptopurina (6-MP), MTX y 5-ASA en 72 pacientes con EI dependiente de esteroides, incluyendo 34 con CUCI<sup>190</sup>. Los pacientes que tomaban prednisona fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:2:1 para recibir 1 mg/kg de 6-MP, 15 mg oralmente/semana de MTX o 3 g/día de 5-ASA. Todos los pacientes que lograron la remisión para la semana 30 fueron incluidos en un estudio de mantenimiento durante 76 semanas. Una proporción significativamente más alta de pacientes lograron la remisión en el grupo de 6-MP (79%) que en el grupo de 5-ASA (25%), sin diferencias estadísticas en comparación con el grupo de MTX (58%). Para el mantenimiento de la remisión, la tasa más alta se encontró en el grupo de 6-MP (64%) en comparación con el de MTX (14%) y 5-ASA (0%).

Se han publicado varias series retrospectivas<sup>193,315</sup>. La mayoría de los pacientes incluidos habían tenido fracaso al tratamiento con azatioprina o eran intolerantes a la misma y fueron tratados con MTX a diversas dosis y vías de administración. Las tasas de respuesta o remisión variaron del 30 al 80%, cuando el fármaco se administró por vía parenteral en dosis de entre 20 y 25 mg, sugiriendo que algunos pacientes con CUCI pueden responder a MTX. El MTX (dosis oral mediana: 20 mg/semana) fue tolerado por 27/31 (87%) pacientes que no habían podido tolerar AZA. De los que fueron tratados con MTX después del fracaso con AZA, 5/11 pacientes tuvieron una colectomía, en comparación con 5/31 pacientes intolerantes a AZA<sup>315</sup>. En otro estudio, el MTX indujo una respuesta en el 65% (15/23) de aquellos que previamente eran intolerantes y en el 78% (7/9) de aquellos que tuvieron fracaso previamente con tiopurinas<sup>193</sup>. Los resultados son heterogéneos, y es posible que la dosis de MTX sea un factor determinante importante de la eficacia, pero el Consenso consideró que actualmente existe evidencia insuficiente para recomendar MTX para la CUCI. Una revisión sistemática Cochrane llegó a la misma conclusión<sup>192</sup>.

### 6.3. Duración de la terapia de mantenimiento

#### Declaración 6H de la ECCO

La recomendación general es continuar el tratamiento de mantenimiento con 5-ASA a largo plazo [EL3b, RG C], ya que esto puede reducir el riesgo de cáncer de colon [EL4, RG D]

#### 6.3.1. Aminosalicilatos

Se publicaron 2 estudios en Suecia y en el Reino Unido para evaluar si la sulfasalazina todavía era efectiva en la prevención de la recaída en pacientes con CUCI con una larga duración en la remisión. En el estudio sueco, los autores no encontraron un beneficio significativo en mantener el tratamiento con sulfasalazina en pacientes que habían estado libres de síntomas tomando sulfasalazina durante más de un año<sup>254</sup>. No obstante, el número de pacientes era pequeño, la duración del seguimiento fue de solamente 6 meses y los pacientes fueron seleccionados por síntomas clínicos sin criterios endoscópicos ni histológicos. En el estudio del Reino Unido se utilizó sigmoidoscopia y biopsia rectal al ingreso<sup>253</sup>.

Los autores encontraron que el tratamiento de mantenimiento con 2 g/día de sulfasalazina continuó teniendo un efecto importante en la reducción de recaídas, incluso en el subgrupo de pacientes que habían tomado sulfasalazina durante más de 3 años. Veintiséis años después, un estudio controlado aleatorizado de interrupción de medicamento doble ciego italiano incluyó 112 pacientes con CUCI en remisión clínica, endoscópica e histológica que habían tomado sulfasalazina o 5-ASA durante al menos un año<sup>316</sup>. Los pacientes fueron aleatorizados a 1.2 g/día de mesalazina oral o placebo por un año. A pesar de los números pequeños, los pacientes fueron estratificados de acuerdo con la duración de la remisión de la enfermedad previamente a la aleatorización. En pacientes con remisión de la enfermedad por 1-2 años, la mesalazina pareció significativamente más efectiva que placebo para la prevención de la recaída a los 12 meses (mesalazina 23% y placebo 49%,  $p=0.035$ ). Sin embargo, para los pacientes que habían estado en remisión durante más de 2 años no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre las tasas de recaída (5/28 vs 6/23, o 18% vs 26%, respectivamente), pero los números eran muy pequeños. Los resultados de este estudio deberían considerarse con precaución, no solamente debido a la baja potencia estadística, sino también porque la tendencia era en favor de continuar la administración de mesalazina.

#### Declaración 6I de la ECCO

Debido a la evidencia limitada, no se puede dar recomendación alguna para la duración del tratamiento con azatioprina o infliximab, aunque puede considerarse el uso prolongado de estos medicamentos si es necesario [EL4, RG D]

#### 6.3.2. Tiopurinas

Existen pocos datos sobre los factores que prevén la respuesta a azatioprina (AZA) y la incertidumbre en relación con la duración óptima del tratamiento. En un análisis retrospectivo con 622 pacientes con enfermedad de Crohn (EC) o CUCI, las tasas de remisión en el sexto mes fueron del 64 y del 87%, respectivamente. Las proporciones de pacientes que continuaban en remisión al cabo de uno, 3 y 5 años fueron de 0.95, 0.69 y 0.55, respectivamente. No hubo diferencia en las tasas de recaída entre EC y CUCI. Después de suspender AZA, la proporción de pacientes que continuaban en remisión al cabo de uno, 3 y 5 años fueron de 0.63, 0.44 y 0.35 (222 pacientes), respectivamente. La duración del tratamiento con AZA no afectó la tasa de recaída después de la suspensión del tratamiento ( $p=0.68$ )<sup>293</sup>.

#### 6.3.3. Terapia anti-TNF

Varios estudios, la mayoría de los cuales no fueron prospectivos ni aleatorizados, han reportado datos de eficacia a largo plazo de en CUCI [revisado en Oussalah et al.<sup>317</sup>]. Un estudio prospectivo reportó el resultado clínico a largo plazo del IFX en CUCI menos grave<sup>318</sup>. Se reportó el efecto a largo plazo del IFX en la actividad de la enfermedad, en el uso de corticosteroides y en la calidad de vida en pacientes que habían completado los estudios ACT 1 y 2 y habían respondido al IFX,

que después habían sido reclutados en el estudio de extensión del ACT (n=229). De estos 229 pacientes, 181 habían tenido un seguimiento durante un año y 92 durante 2 años. Las tasas de poca o ninguna actividad en las semanas 56 y 104 desde el inicio del estudio de extensión del ACT fueron del 92 y del 97%, respectivamente. Las tasas de 2 años de remisión libre de corticosteroides fueron del 75 y del 98%, respectivamente. Los datos sobre adalimumab más allá de un año para CUCI aún quedan por reportarse, pero el mantenimiento del efecto en aquellos que mantienen la respuesta a la terapia anti-TNF después de un año puede esperarse con el tratamiento continuo. No se ha reportado algún estudio de interrupción de terapia anti-TNF en la CUCI.

## 7. Cirugía

### 7.1. Generalidades

La cirugía para CUCI se ha perfeccionado para ofrecer a los pacientes que requieren colectomía una mejor calidad de vida. Hasta principios de los años ochenta, el tratamiento de referencia para la cirugía era la proctocolectomía con una ileostomía, además del uso esporádico de la anastomosis ileorrectal. La ileostomía continente de Kock fue introducida a finales de los años sesenta, pero nunca logró una aceptación universal, aunque el beneficio para la calidad de vida en comparación con la proctocolectomía con un estoma convencional parecía bastante clara<sup>319</sup>. En los últimos 20 años la proctocolectomía restauradora con anastomosis ileoanal con reservorio (IPAA) se ha convertido en el nuevo tratamiento de referencia, que ofrece a los pacientes una imagen corporal sin modificaciones sin un estoma y una preservación de la vía de defecación anal<sup>320</sup>. Sin embargo, la función intestinal no se restablece a la normalidad, y tanto el resultado clínico funcional como la calidad de vida después de la IPAA deben aún compararse con la vida con una ileostomía<sup>321</sup>.

Esta sección trata sobre algunos aspectos de la cirugía para CUCI. La IPAA es probablemente uno de los procedimientos descritos con más frecuencia en la cirugía colorrectal. Ha habido un vasto número de publicaciones (498 artículos, 58 revisiones), pero a pesar de esto, las evidencias de buena calidad en términos de estudios aleatorizados es escasa (5 sobre diferentes aspectos de la cirugía de reservorio), como muy frecuentemente es el caso en cirugía. Las indicaciones y el momento oportuno de la cirugía para CUCI se encuentran en las secciones apropiadas (CUCI grave, sección 5.2.4; CUCI refractario, sección 5.2.5; displasia o cáncer, sección 9.5).

### 7.2. Consideraciones técnicas

#### 7.2.1. Cirugía para CUCI grave

##### Declaración 7 A de la ECCO

La demora en la cirugía apropiada se asocia con un aumento en el riesgo de complicación quirúrgica [EL4, RG C]

Un procedimiento en etapas (colectomía primero) se recomienda en casos agudos cuando los pacientes no responden a la terapia médica [EL 4, RG C], o si un paciente ha estado tomando 20mg diarios o más de prednisona durante más de 6 semanas [EL 4, RG C]

Si se dispone de las facilidades para realizar laparoscopia, es posible un enfoque mínimamente invasivo que puede conllevar algunas ventajas [EL4, RG C]

La atención conjunta entre cirujanos y gastroenterólogos continúa siendo esencial para el manejo seguro de la CUCI grave. Mientras que la terapia médica es efectiva en muchos casos, hay una clara evidencia de que demorar la cirugía apropiada perjudica los resultados clínicos de los pacientes<sup>51</sup>. Una proctocolectomía en etapas (colectomía subtotal primero) se considera un primer paso sensato en el tratamiento quirúrgico de la CUCI grave o si los pacientes están saturados de esteroides. Una colectomía subtotal con una ileostomía curará al paciente de las manifestaciones de CUCI, permitiéndole recuperar la salud general y normalizar la nutrición, y le dará tiempo al paciente para considerar cuidadosamente la opción de una IPAA o quizás la ileostomía permanente. Una colectomía subtotal preliminar también permite que se esclarezca la patología y se excluya la enfermedad de Crohn. La colectomía subtotal es un procedimiento relativamente seguro aun en el paciente críticamente enfermo<sup>322-324</sup>, y si se encuentra disponible la pericia apropiada, está surgiendo evidencia de que es seguro llevar a cabo cirugía mínimamente invasiva o laparoscópica<sup>325,326</sup>.

#### 7.2.2. Manejo del remanente rectal

##### Declaración 7 B de la ECCO

Al llevar a cabo una colectomía para CUCI en circunstancias de emergencia, el recto completo y la arteria mesentérica inferior deberían preservarse. Esto facilita la subsecuente cirugía de reservorio [EL 4, RG C]. El cirujano debe decidir si preservar colon rectosigmoide adicional y cómo manejar el cierre del intestino.

Hay algunos aspectos técnicos acerca de cómo ocuparse del recto al realizar una colectomía subtotal de emergencia. Estos pueden tener relevancia en la tasa de complicaciones y tener implicaciones cuando el paciente acude a una proctectomía e IPAA posterior. Dejar tan poco recto como sea posible (es decir, dividir el recto medio dentro de la pelvis) no se recomienda, porque esto hará que la proctectomía subsecuente resulte difícil, con un probable aumento en el riesgo de lesión del nervio pélvico. Las alternativas son dividir el recto a nivel del promontorio (es decir, en la unión rectosigmoidea apropiada) o dejarlo además de la parte distal del colon sigmoide. Esto permite que el intestino se fije en la pared abdominal anterior, facilitando la subsecuente identificación y disección, o elevar el intestino a través de la fascia abdominal, ya sea cerrado en la grasa subcutánea o llevado hacia adelante como una fístula mucosa. Esta última opción se considera muy segura, porque no se deja intestino cerrado dentro del abdomen, pero la fístula mucosa le da al paciente



otro estoma que no se maneja fácilmente<sup>327</sup>. Cerrar el muñón y dejarlo dentro de la grasa subcutánea es igualmente seguro, aunque probablemente es mejor dejar que la piel cicatrice por segunda intención, a fin de evitar la infección de la herida<sup>328</sup>. No hay estudios que den información sobre el riesgo de inflamación o sangrado subsecuente después de dejar diferentes longitudes del recto o del colon rec-tosigmoide. Cuando el recto se corta transversalmente dentro de la cavidad abdominal a nivel del promontorio, se aconseja un drenaje rectal transanal durante algunos días, para evitar la rotura del muñón debido a la retención de mucosa.

### 7.2.3. Lugar de la anastomosis para la proctocolectomía restauradora

#### Declaración 7C de la ECCO

Al realizar la cirugía de reservorio, la longitud máxima de mucosa anorrectal entre la línea dentada y la anastomosis no debería exceder de 2 cm [EL 4, RG C]

Una complicación común de utilizar una técnica de cierre con grapas para realizar la anastomosis ileoanal es dejar un remanente de la mucosa anorrectal por encima de la línea dentada. Esto puede causar inflamación persistente («cuffitis» o inflamación de la mucosa al nivel de la anastomosis), con disfunción del reservorio y riesgo de displasia o —muy rara vez— cáncer<sup>329</sup>. Una técnica quirúrgica cuidadosa aun con una pelvis masculina estrecha debería impedir que esto ocurra. Bien realizada, la anastomosis cerrada con grapas parece tener mejores resultados clínicos, particularmente con respecto al escape involuntario de heces, pérdida fecal y restricción social<sup>330,331</sup>.

### 7.2.4. Técnica anastomótica para la proctocolectomía restauradora

#### Declaración 7D de la ECCO

Al realizar una IPAA es obligatorio que el equipo quirúrgico también sea capaz de realizar una mucosectomía y una anastomosis suturada a mano en caso de que la anastomosis cerrada con grapas fracase [EL5, RG D]

No obstante, la técnica de engrapado ocasionalmente falla, es imposible o inapropiada. No hay lugar para un reen-grapado y la única manera de evitar un estoma permanente es suturar a mano la anastomosis.

### 7.2.5. Lugar de la anastomosis para CUCI complicada con neoplasia

#### Declaración 7E de la ECCO

Cuando la indicación para la cirugía es cáncer o displasia y se realiza una proctocolectomía restauradora, una anastomosis cerrada con grapas tiene tasas igualmente bajas de cáncer subsecuente que la anastomosis suturada a mano [EL4, RG C]

La sugerencia de que una anastomosis cerrada con grapas deja mucosa y por lo tanto es menos segura que hacer una mucosectomía y una anastomosis suturada a mano en pacientes que han tenido cáncer o displasia en el colon o recto extirpado, no parece ser cierta. La literatura reporta cáncer tanto en pacientes con una anastomosis cerrada con grapas como en aquellos que han tenido una mucosectomía, y existe evidencia de que una mucosectomía no necesariamente elimina todos los remanentes de mucosa<sup>332</sup>. Además, hay evidencia de que la técnica de cierre con grapas es igual de segura bajo estas circunstancias que la técnica de sutura a mano<sup>333</sup>. La cantidad de cáncer reportado es limitado (< 30 decenas de miles de IPAA realizadas a nivel mundial) y en la actualidad no es motivo de preocupación<sup>334,335</sup>.

### 7.2.6. Papel de la ileostomía de protección para la proctocolectomía restauradora

#### Declaración 7F de la ECCO

Al realizar una proctocolectomía restauradora para CUCI, generalmente se recomienda un asa de protección de ileostomía, pero puede no hacerse en determinados casos [EL 3 b, RG C]

Una de las complicaciones principales de la cirugía IPAA, y también la complicación que tiene más probabilidades de comprometer el resultado clínico y funcional, es una filtración en las líneas de sutura de la anastomosis o el reservorio. Todavía se debate si las consecuencias de una filtración pueden mejorarse por medio de una ileostomía de protección<sup>336,337</sup>. Sin embargo, están surgiendo evidencias de que desfuncionalizar la anastomosis distal bien podría reducir la incidencia de una filtración<sup>338</sup>. No obstante, en la cirugía de reservorio a veces es claro en el momento de la cirugía que la morbilidad asociada con un estoma no justificará su uso, como cuando hay una pared abdominal gruesa y un mesenterio del intestino delgado corto, siempre y cuando no haya habido problemas al construir la anastomosis<sup>339-341</sup>. Algunos autores han tratado incluso de construir nomogramas en un intento por predecir quién se beneficiará más de la desfuncionalización<sup>342</sup>.

### 7.2.7. Número de procedimientos para mantener la aptitud

#### Declaración 7G de la ECCO

Los reservorios deben realizarse en centros de derivación especializados. Existe evidencia de que los pacientes que se someten a cirugía de reservorio en centros de gran capacidad tienen mejores resultados que en unidades no especializadas de menor capacidad. Esto parece ser el resultado de una reducción en las complicaciones y un mejor rescate del reservorio ante una complicación [EL 4 RG C]

Al llevar a cabo procedimientos quirúrgicos completos que también exigen una atención perioperatoria sofisticada,

se ha demostrado que las instituciones que realizan mayores números de operaciones tienen mejores resultados clínicos que las que operan en tales casos de forma ocasional<sup>343</sup>. Actualmente hay evidencias que apoyan este punto de vista en instituciones que realizan la cirugía de reservorio<sup>344</sup>. Además, esto se extiende más allá de la aptitud para realizar el propio procedimiento, y es claro que las instituciones de alta capacidad manejan mejor los eventos adversos, y esto conduce a un mejor rescate del reservorio ante las complicaciones<sup>345</sup>. Por lo tanto, parece lógico y apropiado que, de ser posible, la cirugía de reservorio ileoanal debería realizarse en instituciones especializadas de alta capacidad. Claramente, los números que se requieren para establecer una «unidad especializada de alta capacidad» quedan por debatirse.

### 7.2.8. Cirugía de rescate para reservorios

#### Declaración 7 H de la ECCO

La cirugía de rescate para las complicaciones de la IPAA debería llevarse a cabo únicamente en centros especializados con un equipo adecuadamente calificado y un número razonable de procedimientos realizados al año [EL5, RG D]

Las tasas de falla durante la vida del individuo para la IPAA probablemente se encuentren alrededor del 15%. Una falla implica que el paciente tenga una ileostomía en un periodo indefinido, con o sin la retirada del reservorio. Las fallas se deben usualmente a complicaciones sépticas o a la disfunción persistente del reservorio, pero en ocasiones el motivo es haber pasado por alto un diagnóstico de enfermedad de Crohn con fistulación o una pouchitis refractaria. Antes de decidir que un reservorio ha fallado, tiene que considerarse la opción de la cirugía de rescate, ya sea como un procedimiento correctivo o para rehacerlo completamente. El paciente invariablemente tendrá una opinión al respecto, y solamente debería ser realizada por cirujanos colorrectales especializados en esa área. Series reportadas de cirugías de rescate del reservorio describen una tasa de rescate superior al 50% y un resultado funcional todavía aceptable<sup>346-349</sup>. Si la cirugía de reservorio es suficientemente compleja para recomendar una carga de casos mínimos al año para una unidad, parece apropiado que una cirugía de rescate, que es todavía más desafiante, se realice solamente en unidades especializadas y con un volumen de casos significativos, aunque es imposible cuantificar un «número razonable».

## 7.3. Seguimiento

### 7.3.1. Seguimiento general del reservorio

#### Declaración 7 I de la ECCO

El seguimiento debe ser individualizado y enfocarse en aquellos pacientes que presentan signos de inflamación crónica en su mucosa [EL5, RG D]

El seguimiento general de pacientes con una IPAA es materia de debate. No existen datos que sugieran que la falta de seguimiento cause algún riesgo para el paciente, sin tomar en cuenta el riesgo de cáncer. Una proporción de pacientes (tal vez 20-30%) desarrollarán pouchitis, que podría ser recurrente o persistente. Estos pacientes requerirán una atención especializada continua, ya que los médicos de atención primaria o médicos generales no tendrán la destreza necesaria para su tratamiento. La IPAA cerrada con grapas, en la que hay una longitud variada de mucosa por debajo de la anastomosis (ver Declaración 3 C, antes), plantea un problema adicional, ya que en principio estos pacientes no han tenido un procedimiento curativo. No obstante, la mucosa restante representa una fracción mínima en comparación con el colon original y no supone un problema clínico para la mayoría de los pacientes<sup>334</sup>.

### 7.3.2. Vigilancia del reservorio

#### Declaración 7 J de la ECCO

No hay datos suficientes para dar una recomendación general sobre la vigilancia de los reservorios en cuanto a alteraciones relacionadas con tumores malignos. Sin embargo, los pacientes con características de alto riesgo, tales como colangitis esclerosante primaria (CEP) o tumores malignos o displasia previos, deben someterse a una vigilancia a largo plazo para detectar displasias en el reservorio o reservorio-ano [EL5, RG D]

El riesgo de alteraciones relacionadas con tumores malignos que surgen de la mucosa del reservorio como resultado de la metaplasia de colon en el reservorio ha generado un gran debate. Se han reportado aproximadamente 30 casos de cáncer de reservorio, casi todos en pacientes operados con displasia o cáncer ya presente en la muestra en la cirugía primaria. Si pretendemos dar un seguimiento regular a pacientes con IPAA, por consiguiente parece sensato concentrarse en aquellos con riesgo más alto<sup>350-352</sup>. La frecuencia de cáncer de intestino delgado en la población de trasfondo es muy baja, y es probable que el riesgo de desarrollar un cáncer de reservorio *de novo* sea igualmente infrecuente, pero aún no se ha definido<sup>353</sup>.

## 7.4. Fertilidad y parto en pacientes con una proctocolectomía restauradora

### 7.4.1. Impacto de la cirugía pélvica sobre la fecundidad

#### Declaración 7 K de la ECCO

En pacientes de sexo femenino debería hablarse acerca de opciones quirúrgicas alternativas, tales como colectomía subtotal e ileostomía terminal o anastomosis ileorrectal, ya que tras una IPAA se pone en riesgo la fecundidad [EL3b, RG B]

Se ha demostrado de forma convincente en 3 estudios de cohorte que la fecundidad o fertilidad femenina se reduce

luego de la IPAA<sup>354-357</sup>. Lo más probable es que el motivo de ello sean adherencias que afectan las trompas de Falopio<sup>358</sup>. La magnitud de este problema se encuentra en debate: un estudio muestra una reducción > 70% y los otros demuestran una reducción en la fecundidad de alrededor del 30%. Sin embargo, hay buenas evidencias provenientes de un estudio en pacientes con poliposis adenomatosa familiar, en el que se compara a mujeres con una anastomosis ileorrectal (IRA) con aquellas con una IPAA, mostrando que no hay una reducción en la fecundidad asociada con una IRA<sup>359,360</sup>. Esto parece deberse a que una IRA no induce adherencias pélvicas en el mismo grado que una IPAA. Además, existe evidencia de que la IRA aporta un resultado clínico seguro y funcionalmente aceptable<sup>361,362</sup>. No todas las mujeres son candidatas para este abordaje. Los síntomas son menores cuando se realiza una colectomía, ya que se extrae el colon inflamado, pero puede esperarse que la inflamación en el recto continúe. El riesgo persistente de tumores malignos rectales se discute en la sección 7.5.4. Por otra parte, la IRA no afecta la función del esfínter, a diferencia de la IPAA; no perjudica la fecundidad y puede discutirse como una opción para ganar tiempo.

#### 7.4.2. Tipo de parto para pacientes con proctocolectomía restauradora

##### Declaración 7L de la ECCO

No hay evidencia suficiente para recomendar un tipo de parto en particular en mujeres embarazadas que tienen un reservorio. El tratamiento debe ser individualizado, tras una discusión apropiada con el paciente, el cirujano colorrectal y un obstetra [EL5, RG D]

El parto vaginal tiene un riesgo del 0.5-3.5% de causar a la madre rupturas significativas del esfínter<sup>363,364</sup>. El riesgo es más alto en el primer parto. Por otro lado, se ha demostrado que los partos múltiples prolongan la latencia motora terminal del nervio pudiendo<sup>365,366</sup>. Las personas con una IPAA tienen un margen muy limitado para mantener la continencia fecal en comparación con la población general. Esto se debe a que muchos factores que se consideran importantes para la continencia normal, tales como deposiciones sólidas, sensación rectal, interacción nerviosa rectoanal a través de un reflejo inhibitorio rectoanal, que están ausentes en personas con una IPAA. Por consiguiente, dependen en gran medida en su esfínter para mantener la continencia. Fundamentándose principalmente en ello, muchos cirujanos recomiendan que sus pacientes se sometan a una cesárea en lugar de tener un parto vaginal. No obstante, la literatura es aún controvertida. En un estudio de cohorte, así como en un metaanálisis, el parto vaginal parece seguro y no afecta la continencia temprana<sup>367-369</sup>. Otros autores, tanto de Europa como de Estados Unidos, apoyan la recomendación del nacimiento por cesárea<sup>285,370</sup>. Puede revisarse mayor información en el Consenso de la ECCO sobre el embarazo en pacientes con EI<sup>371</sup>.

## 7.5. Opciones quirúrgicas además de la proctocolectomía restauradora

### 7.5.1. Edad

##### Declaración 7M de la ECCO

Mientras que una mayor edad puede conducir a un resultado clínico más pobre, no se puede recomendar un límite de edad definido para realizar una IPAA [EL5, RG D]

A pesar de la evidencia de que hay niveles más altos de comorbilidad en pacientes mayores de 65 años que se someten a una IPAA, el procedimiento parece ser seguro y efectivo en este grupo de edad<sup>372</sup>. No obstante, se ha reportado un aumento en la frecuencia de complicaciones a largo plazo, tales como pouchitis o estenosis anastomótica en pacientes mayores que se sometieron a IPAA<sup>373</sup>. El deterioro en la función del reservorio a medida que aumenta la edad se aplica a todos los pacientes que se someten a IPAA e incontinencia fecal en particular, con evidencia de que posiblemente sea más marcado en los pacientes de edad avanzada<sup>374,375</sup>. Sin embargo, parece que a pesar de esta dificultad de la disminución de la continencia, los pacientes mayores de 65 años con IPAA aún conservan una buena calidad de vida<sup>376</sup>. Por lo tanto, las decisiones respecto a cuál cirugía se debe realizar en este grupo de mayor edad se deben adaptar a cada individuo.

### 7.5.2. Ileostomía continente

##### Declaración 7N de la ECCO

La ileostomía continente todavía es una opción viable que puede utilizarse cuando no hay posibilidad alguna de realizar una anastomosis anal con reservorio ileal o cuando la IPAA falla por cualquier motivo que no sea pouchitis, o cuando el paciente solicita específicamente esta solución [EL4, RG C]

La ileostomía continente («reservorio de Kock») fue el precursor de la IPAA. Es un procedimiento complejo con un alto riesgo de reoperación. Sin embargo, los pacientes motivados con una ileostomía continente funcional reportan una excelente calidad de vida con una imagen corporal prácticamente normal<sup>348,377-380</sup>. Además, un reservorio pélvico que ha fallado todavía puede convertirse en una ileostomía continente, que puede devolver una buena calidad de vida<sup>378,379,381</sup>.

### 7.5.3. Anastomosis ileorrectal

##### Declaración 7O de la ECCO

La anastomosis ileorrectal debe considerarse únicamente en casos especiales (por ejemplo, por motivos de fertilidad). Se recomienda una vigilancia a largo plazo del recto conservado [EL4, RG C]

Una anastomosis ileorrectal no solamente no es curativa, sino que los pacientes que se someten a ella tienen la probabilidad de presentar síntomas persistentes causados por inflamación rectal refractaria y un riesgo de cáncer latente. Aun así, series recientes muestran una mejor durabilidad que la esperada, ya que la mitad de los pacientes vivían aún con una IRA después de 10 años<sup>362,382,383</sup>. Su papel en el tratamiento de mujeres que se enfrentan a la cirugía antes de haber satisfecho su paridad se discute arriba (sección 7.4.1). A pesar de la reducción en el riesgo de displasia o tumores subsecuentes relacionados con CUCI después de la colectomía, se recomienda aún la vigilancia del recto conservado<sup>384</sup>.

#### 7.5.4. Vigilancia de cáncer del remanente rectal después de la colectomía

##### Declaración 7P de la ECCO

Para pacientes que se someten a una colectomía e ileostomía, es apropiada la vigilancia del recto conservado, que puede dejarse *in situ* si así lo desea el paciente [EL5, RG D]

La literatura no ofrece una guía directa sobre esta cuestión. El equilibrio es entre una mala calidad de vida y el riesgo de cáncer de un muñón rectal y los riesgos quirúrgicos de una proctectomía. La extirpación del recto es una cirugía mayor con potencial de morbilidad quirúrgica, incluyendo una cicatrización lenta de la herida y el riesgo de disfunción sexual tanto en hombres como en mujeres<sup>385,386</sup>. Alternativamente, la conservación del recto puede conducir a una reducción significativa en la calidad de vida<sup>387</sup>. La cuestión del riesgo de cáncer en la mucosa conservada también permanece sin resolverse. Si bien el riesgo parecería ser bajo, si existen reportes de cáncer rectal, y por ello la recomendación debería ser que los muñones rectales conservados se sometan a una vigilancia periódica similar a la de pacientes con CUCI<sup>388,389</sup>.

#### 7.5.5. Retiro del reservorio después de su falla

##### Declaración 7Q de la ECCO

En un paciente en el cual el reservorio ha fallado y no hay posibilidad de reestablecer la vía anal de defecación, no hay suficientes datos para realizar alguna recomendación con respecto a si el reservorio debería retirarse [EL5, RG D]

Los pacientes con falla del reservorio se enfrentan a un problema similar, equilibrando estos riesgos y la mala calidad de vida que se asocia con la conservación del reservorio, con el riesgo de la cirugía para retirar el reservorio que falló. La poca evidencia que existe sugeriría que la calidad de vida tanto para pacientes que conservan el reservorio como para aquellos a quienes les retiraron el reservorio es similar. Sin embargo, los hombres a quienes se retiró el reservorio tenían una probabilidad mayor de padecer disfunción sexual. Además, no se observaron alteraciones displásicas

o relacionadas con tumores malignos en aquellos pacientes que conservaron el reservorio en un seguimiento de 12 años<sup>390,391</sup>.

#### 7.5.6. Cirugía laparoscópica de reservorio

##### Declaración 7R de la ECCO

La proctocolectomía restauradora laparoscópica con una IPAA es una operación técnicamente complicada, pero realizable. No hay evidencia de un beneficio adicional, además del cosmético, para el paciente [EL2a, RG B]

En la actualidad hay abundancia de datos que sugieren que un enfoque laparoscópico para la IPAA es tanto practicable como seguro. Aún no se ha publicado ningún estudio aleatorizado; no obstante, hay algunos beneficios potenciales del enfoque laparoscópico, incluyendo una recuperación más rápida, mejor resultado cosmético, una reducción en la carga de adherencias y, por lo tanto, mejoría en la fecundidad<sup>392-401</sup>. Hasta ahora, el único análisis objetivo de datos ha sido una revisión Cochrane, y las conclusiones del autor sugirieron que hasta el momento había poca ventaja a corto y mediano plazo, pero que se requerían grandes estudios aleatorizados de calidad<sup>402</sup>.

#### 7.5.7. Cirugía de reservorio para colitis indeterminada o EII no clasificada

##### Declaración 7S de la ECCO

En una colitis indeterminada o en una EII no clasificada se puede ofrecer una IPAA con la información de que hay un aumento en el riesgo de complicaciones y falla del reservorio [EL4, RG C]

Aproximadamente el 10% de los pacientes con colitis no tendrán un diagnóstico definitivo de colitis que distinga entre enfermedad de Crohn y CUCI. La terminología se trata en la sección 1 de este Consenso. Existen reportes de resultados clínicos menos favorables al realizar una cirugía de reservorio en pacientes con colitis indeterminada, aunque otros no encuentran diferencias significativas<sup>393,403</sup>. En la mayoría de las series que reportan el resultado clínico después de una cirugía de reservorio, aquellos con un diagnóstico secundario de enfermedad de Crohn sufren tasas muy altas de complicaciones y falla. Aunque un grupo ha reportado resultados clínicos equivalentes a aquellos con CUCI para los pacientes con un diagnóstico preoperatorio de enfermedad de Crohn, ninguno tenía enfermedad perianal o del intestino delgado preoperatorio<sup>404</sup>. En pacientes con un diagnóstico definitivo de enfermedad de Crohn no puede recomendarse la cirugía de reservorio. Para aquellos en quienes se considera una opción, es apropiado tener una discusión muy cuidadosa con el paciente en relación con el aumento del riesgo de sepsis y falla del reservorio.

## 7.6. Cirugía y tratamiento médico

### 7.6.1. Prednisona perioperatoria

#### Declaración 7T de la ECCO

20 mg diarios de prednisona o un equivalente durante más de 6 semanas es un factor de riesgo para complicaciones quirúrgicas [EL3b, RG C]. Por lo tanto, los corticosteroides deben retirarse gradualmente si es posible

Series no controladas o retrospectivas indican que los pacientes que toman >20 mg de prednisona durante >6 semanas tienen un aumento en el riesgo de complicaciones quirúrgicas<sup>110,405-409</sup>. Cualquier recomendación sobre la tasa de reducción de esteroides después de una colectomía para CUCI grave es arbitraria, pero el objetivo es evitar una crisis aguda por suspensión de esteroides («addisoniana»), que se caracteriza por hipotensión, hiponatremia e hipoglucemia en su forma más grave. Síntomas más leves pueden enmascarse como una recuperación de la cirugía «más lenta de lo normal». Hay pocos conocimientos sobre la suspensión de esteroides, y parece razonable reducir la dosis de esteroides inmediatamente después de la colectomía al límite superior de la producción fisiológica diaria de cortisol, que es de aproximadamente 25 mg. De modo que una dosis diaria de 25-30 mg de cortisol (hidrocortisona) o de 5-7.5 mg de prednisona parece apropiada (2 tercios de la dosis en la mañana y un tercio en la tarde). La tasa de la subsecuente reducción gradual por semana de los esteroides depende de la dosis y duración de los esteroides antes de la cirugía. Para los pacientes que recibieron esteroides durante más de 6 meses, una reducción en la dosis de 1 mg/semana por un periodo de varios meses puede ser aconsejable.

### 7.6.2. Azatioprina perioperatoria

#### Declaración 7U de la ECCO

La terapia con tiopurinas perioperatoria no aumenta el riesgo de complicaciones postoperatorias [EL3b, RG C]. La colectomía para CUCI inmediatamente después o a mediano plazo después del uso de ciclosporina parece no tener una tasa más alta de complicaciones postoperatorias [EL3b, RG C]. El uso preoperatorio de IFX puede aumentar el riesgo de complicaciones postoperatorias [EL2a, RG B]

La azatioprina/6-mercaptopurina no parece aumentar el riesgo de complicaciones postoperatorias después de una colectomía<sup>410-412</sup>. Mientras que varios estudios no describen un aumento de riesgo postoperatorio asociado con la ciclosporina<sup>51,410-413</sup>, los datos para tacrolimus son muy limitados<sup>413</sup>.

#### Declaración 7v de la ECCO

El uso perioperatorio de infliximab no parece aumentar el riesgo de complicaciones infecciosas. Sin embargo, puede haber un aumento en complicaciones quirúrgicas a corto plazo [EL3a, RG C]

### 7.6.3. Infliximab perioperatorio

El TNF- $\alpha$  es un componente decisivo de la respuesta inmunitaria, y su inhibición mediante IFX u otros agentes podría conducir potencialmente a complicaciones postoperatorias serias. Hay un creciente número de estudios que investigan el riesgo de complicaciones postoperatorias asociado con IFX que llevan a resultados contradictorios. Un metaanálisis recientemente publicado<sup>114</sup> incluyó 5 estudios con 706 pacientes<sup>98,110,414-416</sup>. El uso preoperatorio de IFX aumentó el número total de complicaciones postoperatorias a corto plazo (30 días) (RM 1.80, IC del 95% 1.12-2.87). Sin embargo, el análisis subgrupal no tuvo potencia estadística suficiente para evaluar la naturaleza de estas complicaciones, pero muestra una tendencia hacia un aumento en la infección postoperatoria (RM 2.24, IC del 95% 0.63-7.95), mientras que las complicaciones no infecciosas se incrementaron (RM 0.85, IC del 95% 0.50-1.45). Estudios publicados después del metaanálisis no describieron un aumento en la tasa de complicaciones después de la proctocolectomía asociado con IFX<sup>417-419</sup>. Considerando que casi todos los datos provienen de estudios de observación y no de estudios controlados aleatorizados, probablemente un sesgo significativo podría tener influencia en los resultados. En un estudio de la Clínica Mayo que evaluó el resultado clínico de la IPAA después de IFX, las filtraciones anastomóticas y las complicaciones específicas del reservorio e infecciosas fueron más comunes en pacientes tratados con IFX que en aquellos que no recibieron IFX<sup>98,414</sup>. Después del ajuste para terapia concomitante y gravedad de la colitis, el IFX fue el único factor independientemente asociado con complicaciones infecciosas. Sin embargo, los pacientes que recibían IFX eran significativamente más jóvenes que los pacientes que no recibían IFX, reflejando probablemente la inquietud de que todas las opciones médicas se exploraran antes de la cirugía.

La gravedad de la enfermedad y el uso secuencial de ciclosporina también pueden tener influencia en el riesgo postoperatorio asociado con el tratamiento preoperatorio con IFX. Los pacientes con enfermedad menos activa y un nivel bajo de PCR, respectivamente, parecen beneficiarse más de la terapia con IFX<sup>98,174,301,420</sup>, y hay una inquietud particular de que la colectomía de emergencia a unas cuantas semanas de la administración de IFX puede estar asociada con más complicaciones sépticas. Sin embargo, no hay datos disponibles que se relacionen solamente con colectomía de emergencia para pacientes con CUCI aguda grave tratada con IFX antes de la cirugía.

Varios estudios reportan la eficacia y la seguridad de la ciclosporina y el IFX como terapia de último rescate secuencial en pacientes con CUCI refractaria a esteroides<sup>115,415,421,422</sup>. Hasta un tercio de los pacientes lograron remisión a corto plazo, y hasta 2 tercios lograron evitar la colectomía a corto plazo<sup>421,422</sup>. Estas tasas parecen similares para los pacientes que reciben IFX después de

tener fracaso con ciclosporina, así como para los pacientes que reciben ciclosporina después de tener fracaso con IFX. Sin embargo, ocurrieron eventos adversos serios hasta en 16% de los pacientes, incluyendo sepsis con un resultado letal y esofagitis herpética<sup>115,421</sup>. No hay una evidencia clara sobre si el riesgo de complicaciones infecciosas depende de la secuencia de las medicaciones. Sin embargo, la semivida corta de la ciclosporina es una ventaja potencial en comparación con el IFX si la ciclosporina se administra primero. Aunque algunos de los estudios sugieren tasas de complicaciones similares a aquellas que se reportaron con IFX o ciclosporina solos<sup>421-423</sup>, la proporción riesgo/beneficio de la terapia de rescate secuencial tiene que considerarse cuidadosamente solamente en determinados pacientes y no puede recomendarse de forma rutinaria debido al alto riesgo de complicaciones. Esto parece ser especialmente verdadero si la ciclosporina se administra como segunda terapia de rescate después del fracaso con IFX.

## Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Al Dr. Jesus K. Yamamoto-Furusho (Presidente de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation- PANCCO) por todo su esfuerzo y dedicación para la traducción y supervisión de estas guías ECCO al idioma español.

Agradecemos en particular a la Sra. Sylke Weidmann y Anna Saelter, de Frankfurt, por su asistencia secretarial, y a la Sra. Julia Gabriel y Nicole Eichinger, de la oficina de ECCO, por su importante contribución a la coordinación y asimilación del Consenso. Agradecemos a aquellos que expresaron un interés y compromiso con el proceso del Consenso de la ECCO (procedimientos estándar en [www.ecco-ibd.eu](http://www.ecco-ibd.eu)).

## Anexo 1. Miembros de los grupos de trabajo para la actualización 2011/2012

### Tratamiento médico de UC activa

Axel Dignass (Alemania)  
Geert d'Haens (Bélgica)  
James Lindsay (Reino Unido), Presidente  
Gerassimos Mantzaris (Grecia)  
Walter Reinisch (Austria)  
Eduard Stange (Alemania)

### Mantenimiento de la remisión

Matthieu Allez (Francia)  
Miquel Sans (España)  
Andreas Sturm (Alemania), Presidente  
Simon Travis (Reino Unido)  
Gert van Assche (Bélgica)

### Cirugía para UC

André d'Hoore (Bélgica)

Gottfried Novacek (Austria)

Tom Øresland (Noruega)

Alastair Windsor (Reino Unido), Presidente

*Los colaboradores en el consenso fueron:*

M. Allez, Hôpital Saint-Louis, París, Francia

L. Beaugerie, Hôpital Saint-Antoine, París, Francia

B. Bokemeyer, Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis, Minden, Alemania

Y. Chowers, Centro Médico Rambam, Haifa, Israel

J.-F. Colombel, Hospital Huriez, Lille, Francia

S. Danese, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milán, Italia

G. d'Haens, Centro médico académico, Amsterdam, Holanda

A. d'Hoore, Hospital Universitario Gasthuisberg, Leuven, Bélgica

A. Dignass, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt, Alemania

R. Eliakim, Centro Médico Sheba, Tel Hashomer, Israel

P. Gionchetti, Università di Bologna, Bolonia, Italia

F. Gomollón García, Hospital Clínico Universitario, Zaragoza, España

W. Häuser, Klinikum Saarbrücken, Saarbrücken, Alemania

K. Herrlinger, Asklepios Klinik Nord-Heidelberg, Hamburgo, Alemania

J. Lindsay, Barts y el Fondo del Servicio Nacional de Salud de Londres, Londres, Reino Unido

C. Maaser, Klinikum Lüneburg, Lüneburg, Alemania

F. Magro, Sao Joao Hospital, Porto, Portugal

G. Mantzaris, Evangelismos Hospital, Atenas, Grecia

G. Moser, Hospital Universitario de Viena, Viena, Austria

G. Novacek, Universidad médica de Viena, Viena, Austria

B. Oldenburg, Centro Médico Universitario UMC Utrecht, Utrecht, Holanda

T. Øresland, Hospital Universitario Akershus, Lorenskog, Noruega

J. Panes, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

F. Portela, Hospital Universitario de Coimbra, Coimbra, Portugal

W. Reinisch, Hospital Universitario de Viena, Viena, Austria

G. Rogler, Hospital Universitario de Zúrich, Zúrich, Suiza

M. Sans, Centro Médico Teknon, Barcelona, España

E. Stange, Robert Bosch Krankenhaus, Stuttgart, Alemania

J. M. Stein, Centro de enfermedad de Crohn y colitis, Frankfurt, Alemania

A. Sturm, Krankenhaus Waldfriede, Berlín, Alemania

H. Tilg, Bezirkskrankenhaus Hall in Tirol, Hall in Tirol, Austria

S. Travis, Hospital John Radcliffe, Oxford, Reino Unido

G. van Assche, Hospital Universitario Gasthuisberg, Leuven, Bélgica

S. Vermeire, Hospital Universitario Gasthuisberg, Leuven, Bélgica

A. Windsor, Hospital Universitario de Londres, Londres, Reino Unido

*Los colaboradores de la reunión de consenso por país fueron:*

Alemania: Bokemeyer, Dignass, Häuser, Herrlinger, Maaser, Stange, Stein, Sturm

Austria: Moser, Novacek, Reinisch, Tilg

Bélgica: D'Haens, D'Hoore, Franchimont, van Assche, Vermeire

Bulgaria: Kotzev, Spassova

Croacia: Cukovic Cavka, Vucelic

República Checa: Bortlik, Doua

Dinamarca: Dahlerup, Kjeldsen

Eslovaquia: Gregus, Huorka

Eslovenia: Stabuc

España: Casellas Jorda, Gomollón Garcia, Panes, Sans

Finlandia: Färkkilä

Francia: Allez, Beaugerie, Carbonnel, Colombel

Grecia: Karagiannis, Mantzaris, Tsianos

Holanda: Fidder, Weersma

Hungría: Lakatos

Irlanda: Egan, O'Morain

Israel: Eliakim, Odes

Italia: Danese, Gionchetti, Cottone, Kohn

Lituania: Kriukas, Kupcinskas

Noruega: Berset, Øresland, Jahnsen

Polonia: Rydzewska

Portugal: Magro, Portela

Reino Unido: Lindsay, Travis, Windsor

Rumania: Cijevschi Prelipcean, Diculescu

Rusia: Belousova, Potapov

Serbia: Tarabar

Suecia: Hertervig

Suiza: Rogler, Michetti, Seibold

Turquía: Ferhat Celik, Törüner

Ucrania: Dorofeyev, Zviagintseva

## Bibliografía

- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, 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 Suppl A:5-36.
- 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.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2:1041-8.
- Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: A systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:103-10.
- Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut.* 1996;38:905-10.
- Torres J, Billioud V, Sachar DB, et al. Ulcerative colitis as a progressive disease: The forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1356-63.
- Torres J, Billioud V, Peyrin-Biroulet L, et al. Ulcerative colitis as a sole mucosal disease: Another misunderstanding? *Gut.* 2012;61:633.
- Munkholm P, Michetti P, Probert CS, et al. Best practice in the management of mild-to-moderately active ulcerative colitis and achieving maintenance of remission using mesalazine. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:912-6.
- Su C, Lewis JD, Goldberg B, et al. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007;132:516-26.
- Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010. CD004115-CD004115.
- Van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J, et al. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10:327-32.
- Andus T, Kocjan A, Müser M, et al. Clinical trial: A novel high-dose 1 g mesalazine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1947-56.
- Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalazine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis Sci.* 2011;56:513-22.
- Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut.* 1997;40:775-81.
- Regueiro M, Loftus EV Jr, Steinhart AH, et al. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: Critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:979-94.
- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum.* 1998;41:93-7.
- Ito H, Iida M, Matsumoto T, et al. Direct comparison of two different mesalazine formulations for the induction of remission in patients with ulcerative colitis: A double-blind, randomized study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1567-74.
- Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalazine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1867-71.
- Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, et al. 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.
- Ford AC, Achkar J-P, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:601-16.
- Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: A randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut.* 2005;54:960-5.
- Pimpo MT, Galletti B, Palumbo G, et al. Mesalazine vanishing time from rectal mucosa following its topical administration. *J Crohns Colitis.* 2010;4:102-5.
- Frieri G, Pimpo M, Galletti B, et al. Long-term oral plus topical mesalazine in frequently relapsing ulcerative colitis. *Dig Liver Dis.* 2005;37:92-6.
- Cortot A, Maetz D, Degoutte E, et al. Mesalazine foam enema versus mesalazine liquid enema in active left-sided ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:3106-14.
- Eliakim R, Tulassay Z, Kupcinskas L, et al. Clinical trial: Randomized-controlled clinical study comparing the efficacy and safety of a low-volume vs. a high-volume mesalazine foam in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1237-49.
- 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.
- Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006. CD000543.
- Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for ulcerative colitis? *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:143-9.

29. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:95–102.
30. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007;132:66–75.
31. Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR, et al. MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: A combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:205–15.
32. Kruis W, Kiudelis G, Racz I, 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.
33. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, 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.
34. Lichtenstein GR, Ramsey D, Rubin DT. Randomised clinical trial: Delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day vs. 2.4 g/day in endoscopic mucosal healing—ASCEND I and II combined analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:672–8.
35. Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800-mg tablet) is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2009;137:1934–43 [1934e1-3-1943e1-3].
36. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Effect of extended MMX mesalamine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1–8.
37. Kane SV, Bjorkman DJ. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: A systematic review. *Rev Gastroenterol Disord.* 2003;3:210–8.
38. Truelove SC, Watkinson G, Draper G. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br Med J.* 1962;2:1708–11.
39. Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, et al. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut.* 1960;1:217–22.
40. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, et al. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J.* 1962;2:441–3.
41. Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH, et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010. CD007698-CD007698.
42. Campieri M, Adamo S, Valpiani D, 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.
43. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX(R) extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis—results from the CORE I study. *Gastroenterology.* 2012;143:1218–26.e1-2.
44. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut.* 1963;4:299–315.
45. Hardy TL, Bulmer E. Ulcerative colitis: A survey of ninety-five cases. *Br Med J.* 1933;2:812–5.
46. Rice-Oxley JM, Truelove SC. Ulcerative colitis course and prognosis. *Lancet.* 1950;255:663–6.
47. Jakobovits SL, Travis SP. Management of acute severe colitis. *Br Med Bull.* 2005;75-76:131–44.
48. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut.* 2011;60:130–3.
49. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet.* 1974;1:1067–70.
50. Roberts SE, Williams JG, Yeates D, et al. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: Record linkage studies. *BMJ.* 2007;335:1033–6.
51. Randall JSB, Warren BF, Travis SP, et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg.* 2010;97:404–9.
52. Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 1990;12:40–1.
53. Bossa F, Fiorella S, Caruso N, et al. Continuous infusion versus bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: A randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:601–8.
54. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2001;120:1323–9.
55. Van Assche G, d'Haens G, Noman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003;125:1025–31.
56. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: An update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2363–71.
57. Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2137–42.
58. Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: Prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol.* 2004;53:1155–60.
59. Domenech E, Vega R, Ojanguren I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: A prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1373–9.
60. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2009;3:47–91.
61. Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1432–42.
62. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:345–51.
63. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, et al. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1443–50.
64. Jen MH, Saxena S, Bottle A, et al. Increased health burden associated with *Clostridium difficile* diarrhoea in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1322–31.
65. Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, et al. Combination immunomodulator and antibiotic treatment in patients with inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:981–7.
66. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: A population-based nationwide study. *Gut.* 2011;60:937–43.
67. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: A cohort study. *Lancet.* 2010;375:657–63.
68. Gonzalez-Huix F, Fernandez-Banares F, Esteve-Comas M, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:227–32.



69. McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, et al. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut*. 1986;27:481–5.
70. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:196–202.
71. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, et al. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:963–70.
72. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1986;27:1210–2.
73. Mantzaris GJ, Hatzis A, Kontogiannis P, et al. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:43–6.
74. Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, et al. A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36:971–4.
75. Travis S, Satsangi J, Lemann M. Predicting the need for colectomy in severe ulcerative colitis: A critical appraisal of clinical parameters and currently available biomarkers. *Gut*. 2011;60:3–9.
76. Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1997;112:1845–53.
77. Ho GT, Nimmo ER, Tenesa A, et al. Allelic variations of the multidrug resistance gene determine susceptibility and disease behavior in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2005;128:288–96.
78. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, et al. Assessment of severity in colitis: A preliminary study. *Gut*. 1975;16:579–84.
79. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, et al. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10:831–5.
80. Benazzato L, d’Inca R, Grigoletto F, et al. Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: Effect of intensive medical treatment. *Dig Liver Dis*. 2004;36:461–6.
81. Chew CN, Nolan DJ, Jewell DP. Small bowel gas in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1991;32:1535–7.
82. Almer S, Bodemar G, Franzen L, et al. Use of air enema radiography to assess depth of ulceration during acute attacks of ulcerative colitis. *Lancet*. 1996;347:1731–5.
83. Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci*. 1994;39:1550–7.
84. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: Development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:1079–87.
85. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994;330:1841–5.
86. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: A five-year experience. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1587–92.
87. Moskovitz DN, van Assche G, Maenhout B, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:760–5.
88. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, et al. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005. CD004277.
89. Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: A long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:79–84.
90. Cheifetz AS, Stern J, Garud S, et al. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:107–12.
91. Bamba S, Tsujikawa T, Inatomi O, et al. Factors affecting the efficacy of cyclosporin A therapy for refractory ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:494–8.
92. Walch A, Meshkat M, Vogelsang H, et al. Long-term outcome in patients with ulcerative colitis treated with intravenous cyclosporine A is determined by previous exposure to thiopurines. *J Crohns Colitis*. 2010;4:398–404.
93. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55:1255–62.
94. Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, et al. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8:317–24.
95. Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AU. Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1273–81.
96. Hogenauer C, Wenzl HH, Hinterleitner TA, et al. Effect of oral tacrolimus (FK 506) on steroid-refractory moderate/severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:415–23.
97. Baumgart DC, Pintoffl JP, Sturm A, et al. Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease—a long-term follow-up. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1048–56.
98. Järnerot G, Hertvig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128:1805–11.
99. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: A pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7:83–8.
100. Lees CW, Heys D, Ho GT, et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:411–9.
101. Gustavsson A, Järnerot G, Hertvig E, et al. Clinical trial: Colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis—3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:984–9.
102. Regueiro M, Curtis J, Plevy S. Infliximab for hospitalized patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:476–81.
103. Jakobovits SL, Jewell DP, Travis SP. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: Outcomes in Oxford from 2000 to 2006. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:1055–60.
104. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:123–8.
105. Jürgens M, Laubender RP, Hartl F, et al. Disease activity, ANCA, and IL23R genotype status determine early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1811–9.
106. Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: Short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:747–56.
107. Sjöberg M, Walch A, Meshkat M, et al. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: A retrospective observational study. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;18:212–8.
108. Laharie D, Bourreille A, Branche A, et al. Cyclosporin versus infliximab in severe acute ulcerative colitis refractory to

- intravenous steroids: A randomized study (CYSIF). *J Crohns Colitis*. 2011;5.
109. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462–76.
  110. Ferrante M, d'Hoore A, Vermeire S, et al. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1062–70.
  111. Hyde GM, Jewell DP, Kettlewell MG, et al. Cyclosporin for severe ulcerative colitis does not increase the rate of perioperative complications. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:1436–40.
  112. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:878–83.
  113. Kunitake H, Hodin R, Shellito PC, et al. Perioperative treatment with infliximab in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis is not associated with an increased rate of postoperative complications. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:1730–6 [discussion 1736–1737].
  114. Yang Z, Wu Q, Wu K, et al. Meta-analysis: Pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:486–92.
  115. Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, et al. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1112–6.
  116. Leblanc S, Allez M, Seksik P, et al. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in severe ulcerative colitis (UC). *Am J Gastroenterol*. 2011;106:771–7.
  117. Herrlinger KR, Barthel DN, Schmidt KJ, et al. Infliximab as rescue medication for patients with severe ulcerative/indeterminate colitis refractory to tacrolimus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1036–41.
  118. Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, et al. Efficacy and safety of infliximab as rescue therapy for ulcerative colitis refractory to tacrolimus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:886–91.
  119. Panos MZ, Wood MJ, Asquith P. Toxic megacolon: The knee-elbow position relieves bowel distension. *Gut*. 1993;34:1726–7.
  120. Bojic D, al-Ali M, Jewell DP, et al. Pattern and outcome of severe ulcerative colitis: 15 year data. *Gut*. 2005;54:A155.
  121. Cacheux W, Seksik P, Lemann M, et al. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:637–42.
  122. Lakatos PL, Lakatos L. Ulcerative proctitis: A review of pharmacotherapy and management. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9:741–9.
  123. Hebden JM, Blackshaw PE, Perkins AC, et al. Limited exposure of the healthy distal colon to orally-dosed formulation is further exaggerated in active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:155–61.
  124. Järnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1985;89:1005–13.
  125. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Schroeder KW, et al. A placebo-controlled trial of cyclosporine enemas for mildly to moderately active left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1994;106:1429–35.
  126. Lawrance IC, Copeland TS. Rectal tacrolimus in the treatment of resistant ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1214–20.
  127. 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.
  128. Bouguen G, Roblin X, Bourreille A, et al. Infliximab for refractory ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1178–85.
  129. Breuer RI, Soergel KH, Lashner BA, et al. Short chain fatty acid rectal irrigation for left-sided ulcerative colitis: A randomised, placebo controlled trial. *Gut*. 1997;40:485–91.
  130. Scheppach W. Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas. A placebo-controlled trial. German-Austrian SCFA Study Group. *Dig Dis Sci*. 1996;41:2254–9.
  131. Saibil FG. Lidocaine enemas for intractable distal ulcerative colitis: Efficacy and safety. *Gastroenterology*. 1998;114:A1073.
  132. Sinha A, Nightingale J, West KP, et al. Epidermal growth factor enemas with oral mesalamine for mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis or proctitis. *N Engl J Med*. 2003;349:350–7.
  133. Guslandi M, Frego R, Viale E, et al. Distal ulcerative colitis refractory to rectal mesalamine: Role of transdermal nicotine versus oral mesalamine. *Can J Gastroenterol*. 2002;16:293–6.
  134. Forbes A, Britton TC, House IM, et al. Safety and efficacy of acetarsol suppositories in unresponsive proctitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1989;3:553–6.
  135. Lawrance IC. Topical agents for idiopathic distal colitis and proctitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:36–43.
  136. Bolin TD, Wong S, Crouch R, et al. Appendectomy as a therapy for ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2476–82.
  137. Brunel M, Penna C, Tiret E, et al. Restorative proctocolectomy for distal ulcerative colitis. *Gut*. 1999;45:542–5.
  138. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*. 2009;137:1250–60 [quiz 1520–1250–1260; quiz 1520].
  139. Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: Results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133:412–22.
  140. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55:47–53.
  141. Chebli LA, Chaves LDM, Pimentel FF, et al. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:613–9.
  142. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Infliximab, azathioprine or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis. The UC SUCCESS trial. *J Crohns Colitis*. 2011;5:13.
  143. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, 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.
  144. Baumgart DC, Macdonald JK, Feagan B. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. CD007216.
  145. Benson A, Barrett T, Sparberg M, et al. Efficacy and safety of tacrolimus in refractory ulcerative colitis and Crohn's disease: A single-center experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:7–12.
  146. Yamamoto S, Nakase H, Mikami S, et al. Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:589–97.
  147. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD005112.
  148. Reinisch W, Sandborn WJ, Kumar A, et al. 52-week clinical efficacy with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *J Crohns Colitis*. 2011;5:10.
  149. Gies N, Kroeker KI, Wong K, et al. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: Long-term follow-up of a single-centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:522–8.

150. Leifeld L, Pfutzer R, Morgenstern J, et al. Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis—pooled analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1115–22.
151. Lichtenstein GR, Kamm MA, Sandborn WJ, et al. MMX mesalazine for the induction of remission of mild-to-moderately active ulcerative colitis: Efficacy and tolerability in specific patient subpopulations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:1094–102.
152. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, et al. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2009;54:1157–70.
153. Green JR, Lobo AJ, Holdsworth CD, et al. Balsalazide is more effective and better tolerated than mesalamine in the treatment of acute ulcerative colitis. The Abacus Investigator Group. *Gastroenterology.* 1998;114:15–22.
154. Levine DS, Riff DS, Pruitt R, et al. A randomized, double blind, dose-response comparison of balsalazide (6.75 g), balsalazide (2.25 g), and mesalamine (2.4 g) in the treatment of active, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1398–407.
155. Pruitt R, Hanson J, Safdi M, et al. Balsalazide is superior to mesalamine in the time to improvement of signs and symptoms of acute mild-to moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:3078–86.
156. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, et al. Comparison of mesalazine and balsalazide in induction and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: A meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2009;54:712–21.
157. Forbes A, al-Damluji A, Ashworth S, et al. Multicentre randomized-controlled clinical trial of Ipcol, a new enteric-coated form of mesalazine, in comparison with Asacol in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:1099–104.
158. Travis SPL, Higgins PDR, Orchard T, et al. Review article: Defining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:113–24.
159. Forbes A, Cartwright A, Marchant S, et al. Review article: Oral, modified-release mesalazine formulations—proprietary versus generic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1207–14.
160. Loftus EV Jr, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: Short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:179–89.
161. Gibson PR, Fixa B, Pekárková B, et al. Comparison of the efficacy and safety of Eudragit-L-coated mesalazine tablets with ethylcellulosecoated mesalazine tablets in patients with mild to moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1017–26.
162. Van Staa TP, Travis S, Leufkens HG, et al. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: A large British epidemiologic study. *Gastroenterology.* 2004;126:1733–9.
163. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1954;2:375–8.
164. Travis SP, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Gut.* 2006;55, i16–35.
165. Dignass A, van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010;4:28–62.
166. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;142:257–65 [e1-3].
167. Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Roblin X, et al. Adalimumab induction therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: An open-label study. *World J Gastroenterol.* 2007;13:2328–32.
168. Oussalah A, Laclotte C, Chevaux JB, et al. Long-term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: A single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:966–72.
169. Afif W, Leighton JA, Hanauer SB, et al. Open-label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1302–7.
170. Taxonera C, Estellés J, Fernández-Blanco I, et al. Adalimumab induction and maintenance therapy for patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:340–8.
171. Sandborn WJ, Feagan B, Marano C, et al. A phase 2/3 randomized, placebo-controlled double-blind study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous golimumab induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Pursuit SC. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S161.
172. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Induction and maintenance of clinical remission by adalimumab in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2011;5:68.
173. Sokol H, Seksik P, Carrat F, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut.* 2010;59:1363–8.
174. Seow CH, Newman A, Irwin SP, et al. Trough serum infliximab: A predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut.* 2010;59:49–54.
175. Arijs I, Li K, Toedter G, et al. Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2009;58:1612–9.
176. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:621–30.
177. Caspersen S, Elkjaer M, Riis L, et al. Infliximab for inflammatory bowel disease in Denmark 1999–2005: Clinical outcome and follow-up evaluation of malignancy and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1212–7.
178. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med.* 2005;352:2499–507.
179. Feagan BG, Rutgeerts PJ, Sands BE, et al. Vedolizumab induction therapy for ulcerative colitis: Results of GEMINI I, a randomized placebo-controlled double-blind multicenter phase 3 trial. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1. S160-1.
180. Sandborn WJ, Colombel JF, Frankel M, et al. Anti-CD3 antibody visilizumab is not effective in patients with intravenous corticosteroid-refractory ulcerative colitis. *Gut.* 2010;59:1485–92.
181. Creed TJ, Probert CS, Norman MN, et al. Basiliximab for the treatment of steroid-resistant ulcerative colitis: Further experience in moderate and severe disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1435–42.
182. Van Assche G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Daclizumab, a humanised monoclonal antibody to the interleukin 2 receptor (CD25), for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: A randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging trial. *Gut.* 2006;55:1568–74.
183. Sandborn WJ, Colombel JF, Sands BE, et al. Abatacept for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;143:62–9 [e4].
184. Tilg H, Vogelsang H, Ludwiczek O, et al. A randomised placebo controlled trial of pegylated interferon alpha in active ulcerative colitis. *Gut.* 2003;52:1728–33.
185. Hanauer SB, Rutgeerts P, Clark M, et al. AGA Institute Consensus development conference on the use of biologics in the

- treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2007;133:312–39.
186. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012;367:616–24.
  187. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, et al. Meta-analysis: The efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:126–37.
  188. Ghosh S, Chaudhary R, Carpani M, et al. Is thiopurine therapy in ulcerative colitis as effective as in Crohn's disease? *Gut*. 2006;55:6–8.
  189. Oren R, Arber N, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: A double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology*. 1996;110:1416–21.
  190. Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, et al. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12:1227–33.
  191. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, et al. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med*. 1989;110:353–6.
  192. El-Matary W, Vandermeer B, Griffiths AM. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD007560.
  193. Wahed M, Louis-Auguste JR, Baxter LM, et al. Efficacy of methotrexate in Crohn's disease and ulcerative colitis patients unresponsive or intolerant to azathioprine/mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:614–20.
  194. Grant D, Kneteman N, Tchervenkov J, et al. Peak cyclosporine levels (Cmax) correlate with freedom from liver graft rejection: Results of a prospective, randomized comparison of neoral and sandimmune for liver transplantation (NOF-8). *Transplantation*. 1999;67:1133–7.
  195. Herrlinger KR, Koc H, Winter S, et al. ABCB1 single-nucleotide polymorphisms determine tacrolimus response in patients with ulcerative colitis. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89:422–8.
  196. Arts J, d'Haens G, Zeegers M, et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:73–8.
  197. Dickinson RJ, O'Connor HJ, Pinder I, et al. Double blind controlled trial of oral vancomycin as adjunctive treatment in acute exacerbations of idiopathic colitis. *Gut*. 1985;26:1380–4.
  198. Burke DA, Axon AT, Clayden SA, et al. The efficacy of tobramycin in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1990;4:123–9.
  199. Perencevich M, Burakoff R. Use of antibiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:651–64.
  200. Ohkusa T, Kato K, Terao S, et al. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: A double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1820–9.
  201. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:661–73.
  202. Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, et al. Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2005;128:825–32.
  203. Malhotra S, Bhasin D, Shafiq N, et al. Drug treatment of ulcerative colitis: Unfractionated heparin, low molecular weight heparins and beyond. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5:329–34.
  204. Pastorelli L, Saibeni S, Spina L, et al. Oral, colonic-release low-molecular-weight heparin: An initial open study of Parnaparin-MMX for the treatment of mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:581–8.
  205. Dignass AU, Eriksson A, Kilander A, et al. Clinical trial: Five or ten cycles of granulocyte-monocyte apheresis show equivalent efficacy and safety in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1286–95.
  206. Kruijs W, Dignass A, Steinhagen-Thiessen E, et al. Open label trial of granulocyte apheresis suggests therapeutic efficacy in chronically active steroid refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2005;11:7001–6.
  207. Oxelmark L, Hilleras P, Dignass A, et al. Quality of life in patients with active ulcerative colitis treated with selective leukocyte apheresis. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:406–7.
  208. Sandborn WJ. Preliminary data on the use of apheresis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12 Suppl 1:S15–21.
  209. Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, et al. A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2008;135:400–9.
  210. Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, et al. Leukocytapheresis in ulcerative colitis: Results of a multicenter double-blind prospective case-control study with sham apheresis as placebo treatment. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1362–9.
  211. Sawada K, Muto T, Shimoyama T, et al. Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharm Des*. 2003;9:307–21.
  212. Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, et al. Granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in the treatment of active distal ulcerative colitis: A prospective, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:783–92.
  213. Thanaraj S, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review: Granulocyte/monocyte adsorptive apheresis for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1297–306.
  214. Hedin C, Whelan K, Lindsay JO. Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: A review of clinical trials. *Proc Nutr Soc*. 2007;66:307–15.
  215. Mallon P, McKay D, Kirk S, et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. CD005573-CD005573.
  216. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2218–27.
  217. Wu H, Chen H, Hua X, et al. Clinical therapeutic effect of drug-separated moxibustion on chronic diarrhea and its immunologic mechanisms. *J Tradit Chin Med*. 1997;17:253–8.
  218. Zhang X. 23 cases of chronic nonspecific ulcerative colitis treated by acupuncture and moxibustion. *J Tradit Chin Med*. 1998;18:188–91.
  219. Yang C, Yan H. Observation of the efficacy of acupuncture and moxibustion in 62 cases of chronic colitis. *J Tradit Chin Med*. 1999;19:111–4.
  220. Gupta I, Parihar A, Malhotra P, et al. Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with ulcerative colitis. *Eur J Med Res*. 1997;2:37–43.
  221. Holtmeier W, Zeuzem S, Preiss J, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of *Boswellia serrata* in maintaining remission of Crohn's disease: Good safety profile but lack of efficacy. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:573–82.
  222. Bamba T, Kanauchi O, Andoh A, et al. A new prebiotic from germinated barley for nutritional treatment of ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:818–24.
  223. Krag A, Israelsen H, von Ryberg B, et al. Safety and efficacy of Profermin® to induce remission in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2012;18:1773–80.
  224. Hanai H, Kanauchi O, Mitsuyama K, et al. Germinated barley foodstuff prolongs remission in patients with ulcerative colitis. *Int J Mol Med*. 2004;13:643–7.

225. Kanauchi O, Mitsuyama K, Homma T, et al. Treatment of ulcerative colitis patients by long-term administration of germinated barley foodstuff: Multi-center open trial. *Int J Mol Med.* 2003;12:701–4.
226. Langmead L, Feakins RM, Goldthorpe S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral aloe vera gel for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:739–47.
227. Jiang GT, Chen BT, Kong BY, et al. Treatment of mucous membrane diseases of the digestive tract with jing jie lian qiao tang—therapeutic effect in 168 cases. *J Tradit Chin Med.* 1989;9:287–9.
228. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1502–6.
229. Langmead L, Rampton DS. Review article: Complementary and alternative therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:341–9.
230. Tang T, Targan SR, Li ZS, et al. Randomised clinical trial: Herbal extract HMPL-004 in active ulcerative colitis—a double-blind comparison with sustained release mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:194–202.
231. Meyers S, Janowitz HD. The ‘natural history’ of ulcerative colitis: An analysis of the placebo response. *J Clin Gastroenterol.* 1989;11:33–7.
232. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: A population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:481–9.
233. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2011;141:1194–201.
234. Paoluzi OA, Iacopini F, Pica R, et al. Comparison of two different daily dosages (2.4 vs. 1.2 g) of oral mesalazine in maintenance of remission in ulcerative colitis patients: 1-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:1111–9.
235. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:762–9.
236. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut.* 2008;57:893–902.
237. Leo S, Leandro G, di Matteo G, et al. Ulcerative colitis in remission: It is possible to predict the risk of relapse? *Digestion.* 1989;44:217–21.
238. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, et al. Why do patients with ulcerative colitis relapse? *Gut.* 1990;31:179–83.
239. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2001;120:13–20.
240. Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: A longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2203–8.
241. Vidal A, Gomez-Gil E, Sans M, et al. Life events and inflammatory bowel disease relapse: A prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:775–81.
242. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, et al. Microscopic activity in ulcerative colitis: What does it mean? *Gut.* 1991;32:174–8.
243. Wright R, Truelove SR. Serial rectal biopsy in ulcerative colitis during the course of a controlled therapeutic trial of various diets. *Am J Dig Dis.* 1966;11:847–57.
244. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: A prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1213–20.
245. Bernstein CN, Singh S, Graff LA, et al. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1994–2002.
246. Kane S, Huo D, Aikens J, et al. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med.* 2003;114:39–43.
247. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology.* 2001;121:255–60.
248. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: Results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol.* 2009;44:431–40.
249. Ananthakrishnan AN, Issa M, Beaulieu DB, et al. History of medical hospitalization predicts future need for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:176–81.
250. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis.* 2010;4:431–7.
251. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD000544.
252. Misiewicz JJ, Lennard-Jones JE, Connell AM, et al. Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. *Lancet.* 1965;285:185–8.
253. Dissanayake AS, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphasalazine (Salazopyrin). *Gut.* 1973;14:923–6.
254. Riis P, Anthonisen P, Wulff HR, et al. The prophylactic effect of salazosulphapyridine in ulcerative colitis during long-term treatment. A double-blind trial on patients asymptomatic for one year. *Scand J Gastroenterol.* 1973;8:71–4.
255. Sandberg-Gertzen H, Jarnerot G, Kraaz W. Azodisal sodium in the treatment of ulcerative colitis. A study of tolerance and relapse-prevention properties. *Gastroenterology.* 1986;90:1024–30.
256. Miner P, Hanauer S, Robinson M, et al. Safety and efficacy of controlled-release mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Pentasa UC Maintenance Study Group. *Dig Dis Sci.* 1995;40:296–304.
257. Hawkey CJ, Dube LM, Rountree LV, et al. A trial of zileuton versus mesalazine or placebo in the maintenance of remission of ulcerative colitis. The European Zileuton Study Group For Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 1997;112:718–24.
258. Prantera C, Kohn A, Campieri M, et al. Clinical trial: Ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: A 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:908–18.
259. Kruis W, Judmaier G, Kayasseh L, et al. Double-blind dose-finding study of olsalazine versus sulphasalazine as maintenance therapy for ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7:391–6.
260. Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, et al. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2010;138:1286–96 [1296 e1-3].
261. Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, et al. Randomised clinical trial: A comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:313–22.
262. Mantzaris GJ, Hatzis A, Petraki K, et al. Intermittent therapy with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas maintains remission in ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum.* 1994;37:58–62.
263. Marteau P, Crand J, Foucault M, et al. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: A randomised double

- blind placebo controlled multicentre study. *Gut*. 1998;42:195–9.
264. D'Albasio G, Paoluzi P, Campieri M, 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.
265. D'Albasio G, Pacini F, Camarri E, 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.
266. D'Albasio G, Trallori G, Ghetti A, et al. Intermittent therapy with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas for maintaining remission in ulcerative proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum*. 1990;33:394–7.
267. Miner P, Daly R, Nester T, et al. The effect of varying dose intervals of mesalamine enemas for the prevention of relapse in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1994;106:A736.
268. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: A meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9:293–300.
269. Yokoyama H, Takagi S, Kuriyama S, 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.
270. Moody GA, Eaden JA, Helyes Z, et al. Oral or rectal administration of drugs in IBD? *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11:999–1000.
271. Casellas F, Vaquero E, Armengol JR, et al. Practicality of 5-aminosalicylic suppositories for long-term treatment of inactive distal ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology*. 1999;46:2343–6.
272. Travis S. What is the optimal dosage of mesalazine to maintain remission in patients with ulcerative colitis? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:564–5.
273. Fockens P, Mulder CJ, Tytgat GN, et al. Comparison of the efficacy and safety of 1.5 compared with 3.0 g oral slow-release mesalazine (Pentasa) in the maintenance treatment of ulcerative colitis. Dutch Pentasa Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7:1025–30.
274. Hanauer SB. Review article: High-dose aminosalicylates to induce and maintain remissions in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24 Suppl 3:37–40.
275. Ardizzone S, Petrillo M, Molteni P, et al. Coated oral 5-aminosalicylic acid (Claversal) is equivalent to sulfasalazine for remission maintenance in ulcerative colitis. A double-blind study. *J Clin Gastroenterol*. 1995;21:287–9.
276. Hanauer S, Sninsky CA, Robinson M, et al. An oral preparation of mesalamine as long-term maintenance therapy for ulcerative colitis. *Ann Intern Med*. 1996;124:204–11.
277. Azad Khan AK, Howes DT, Piris J, et al. Optimum dose of sulphasalazine for maintenance treatment in ulcerative colitis. *Gut*. 1980;21:232–40.
278. Ireland A, Mason CH, Jewell DP. Controlled trial comparing olsalazine and sulphasalazine for the maintenance treatment of ulcerative colitis. *Gut*. 1988;29:835–7.
279. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, et al. Comparison of delayed-release 5-aminosalicylic acid (mesalazine) and sulfasalazine as maintenance treatment for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1988;94:1383–9.
280. Mulder CJ, Tytgat GN, Weterman IT, et al. Double-blind comparison of slow-release 5-aminosalicylate and sulfasalazine in remission maintenance in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1988;95:1449–53.
281. McIntyre PB, Rodrigues CA, Lennard-Jones JE, et al. Balsalazide in the maintenance treatment of patients with ulcerative colitis, a double-blind comparison with sulphasalazine. *Aliment Pharmacol Ther*. 1988;2:237–43.
282. Kiilerich S, Ladefoged K, Rannem T, et al. Prophylactic effects of olsalazine v sulphasalazine during 12 months maintenance treatment of ulcerative colitis. The Danish Olsalazine Study Group. *Gut*. 1992;33:252–5.
283. Kruijs W, Schreiber S, Theuer D, et al. Low dose balsalazide (1.5 g twice daily) and mesalazine (0.5 g three times daily) maintained remission of ulcerative colitis but high dose balsalazide (3.0 g twice daily) was superior in preventing relapses. *Gut*. 2001;49:783–9.
284. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, et al. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2929–33.
285. Kane S, Huo D, Magnanti K. A pilot feasibility study of once daily versus conventional dosing mesalamine for maintenance of ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1:170–3.
286. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ*. 1992;305:20–2.
287. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: Final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J*. 1974;4:627–30.
288. Sood A, Kaushal V, Midha V, et al. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 2002;37:270–4.
289. Sood A, Midha V, Sood N, et al. Azathioprine versus sulfasalazine in maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol*. 2003;22:79–81.
290. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: Outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2760–7.
291. Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD000478.
292. George J, Present DH, Pou R, et al. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1711–4.
293. 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.
294. Ardizzone S, Molteni P, Imbesi V, et al. Azathioprine in steroid-resistant and steroid-dependent ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1997;25:330–3.
295. Lobo AJ, Foster PN, Burke DA, et al. The role of azathioprine in the management of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 1990;33:374–7.
296. Khan ZH, Mayberry JF, Spiers N, et al. Retrospective case series analysis of patients with inflammatory bowel disease on azathioprine. A district general hospital experience. *Digestion*. 2000;62:249–54.
297. Actis GC, Fadda M, David E, et al. Colectomy rate in steroid-refractory colitis initially responsive to cyclosporin: A long-term retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2007;7:13.
298. Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: Short-term and long-term responses. *Dig Dis Sci*. 1996;41:2471–6.
299. Fernandez-Banares F, Bertran X, Esteve-Comas M, et al. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:2498–9.
300. Domenech E, Garcia-Planella E, Bernal I, et al. Azathioprine without oral ciclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous ciclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:2061–5.

301. Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2008;2:219–25.
302. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:601–8.
303. Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1248–54.
304. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, d'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: A randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;134:1861–8.
305. Kruis W, Schutz E, Fric P, et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11:853–8.
306. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: A randomised trial. *Lancet*. 1999;354:635–9.
307. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004;53:1617–23.
308. Henker J, Muller S, Laass MW, et al. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: An open-label pilot study. *Z Gastroenterol*. 2008;46:874–5.
309. Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, et al. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr*. 2003;22:56–63.
310. Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, et al. Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1567–74.
311. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, et al. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:437–43.
312. Turunen UM, Farkkila MA, Hakala K, et al. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: A prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1998;115:1072–8.
313. Present DH. Ciprofloxacin as a treatment for ulcerative colitis not yet. *Gastroenterology*. 1998;115:1289–91.
314. Gilat T, Leichtman G, Delpre G, et al. A comparison of metronidazole and sulfasalazine in the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1989;11:392–5.
315. Kono T, Nomura M, Kasai S, et al. Effect of ecabet sodium enema on mildly to moderately active ulcerative proctosigmoiditis: An open-label study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:793–7.
316. Ardizzone S, Petrillo M, Imbesi V, et al. Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission? *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:373–9.
317. Oussalah A, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of TNF antagonists beyond one year in adult and pediatric inflammatory bowel diseases: A systematic review. *Curr Drug Targets*. 2010;11:156–75.
318. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: The ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:201–11.
319. Berndtsson I, Lindholm E, Ekman I. Thirty years of experience living with a continent ileostomy: Bad restrooms—not my reservoir—decide my life. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2005;32:321–6 [quiz 327–8].
320. Richards DM, Hughes SA, Irving MH, et al. Patient quality of life after successful restorative proctocolectomy is normal. *Colorectal Dis*. 2001;3:223–6.
321. Berndtsson I, Oresland T. Quality of life before and after proctocolectomy and IPAA in patients with ulcerative proctocolitis—a prospective study. *Colorectal Dis*. 2003;5:173–9.
322. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, et al. Subtotal colectomy for severe acute colitis: A 20-year experience of a tertiary care center with an aggressive and early surgical policy. *J Am Coll Surg*. 2003;197:379–85.
323. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, et al. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg*. 2002;184:45–51.
324. Hyman NH, Cataldo P, Osler T. Urgent subtotal colectomy for severe inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:70–3.
325. Holubar SD, Larson DW, Dozois EJ, et al. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: A reasonable approach? *Dis Colon Rectum*. 2009;52:187–92.
326. Marceau C, Alves A, Ouaiissi M, et al. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: A case-matched study in 88 patients. *Surgery*. 2007;141:640.
327. McKee RF, Keenan RA, Munro A. Colectomy for acute colitis: Is it safe to close the rectal stump? *Int J Colorectal Dis*. 1995;10:222–4.
328. Carter FM, McLeod RS, Cohen Z. Subtotal colectomy for ulcerative colitis: Complications related to the rectal remnant. *Dis Colon Rectum*. 1991;34:1005–9.
329. Annibaldi R, Oresland T, Hulten L. Does the level of stapled ileoanal anastomosis influence physiologic and functional outcome? *Dis Colon Rectum*. 1994;37:321–9.
330. Lovegrove RE, Constantinides VA, Heriot AG, et al. A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: A meta-analysis of 4183 patients. *Ann Surg*. 2006;244:18–26.
331. Kirat HT, Remzi FH, Kiran RP, et al. Comparison of outcome after hand-sewn versus stapled ileal pouch-anal anastomosis in 3,109 patients. *Surgery*. 2009;146:723–9.
332. Heppell J, Weiland LH, Perrault J, et al. RWJ Beart. Fate of the rectal mucosa after rectal mucosectomy and ileoanal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 1983;26:768–71.
333. Al-Sukhni W, McLeod RS, MacRae H, et al. Oncologic outcome in patients with ulcerative colitis associated with dysplasia or cancer who underwent stapled or handsewn ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2010;53:1495–500.
334. Scarpa M, van Koperen PJ, Ubbink DT, et al. Systematic review of dysplasia after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Br J Surg*. 2007;94:534–45.
335. Borjesson L, Willen R, Haboubi N, et al. The risk of dysplasia and cancer in the ileal pouch mucosa after restorative proctocolectomy for ulcerative proctocolitis is low: A long-term term follow-up study. *Colorectal Dis*. 2004;6:494–8.
336. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, et al. One- or two-stage procedure for restorative proctocolectomy: Rationale for a surgical strategy in ulcerative colitis. *Ann Surg*. 2001;234:788–94.
337. Garcia-Botello SA, Garcia-Armengol J, Garcia-Granero E, et al. A prospective audit of the complications of loop ileostomy construction and takedown. *Dig Surg*. 2004;21:440–6.
338. Weston-Petrides GK, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. Comparison of outcomes after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy. *Arch Surg*. 2008;143:406–12.
339. Hainsworth PJ, Bartolo DC. Selective omission of loop ileostomy in restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis*. 1998;13:119–23.

340. Galandiuk S, Wolff BG, Dozois RR, et al. Ileal pouch-anal anastomosis without ileostomy. *Dis Colon Rectum*. 1991;34:870–3.
341. Gignoux BM, Dehni N, Parc R, et al. Ileal pouch-anal anastomosis without protective ileostomy. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26:671–4.
342. Lovegrove RE, Tilney HS, Remzi FH, et al. To divert or not to divert: A retrospective analysis of variables that influence ileostomy omission in ileal pouch surgery. *Arch Surg*. 2011;146:82–8.
343. Tekkis PP, Fazio VW, Lavery IC, et al. Evaluation of the learning curve in ileal pouch-anal anastomosis surgery. *Ann Surg*. 2005;241:262–8.
344. Burns EM, Bottle A, Aylin P, et al. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. *Br J Surg*. 2011;98:408–17.
345. Raval MJ, Schnitzler M, O'Connor BI, et al. Improved outcome due to increased experience and individualized management of leaks after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg*. 2007;246:763–70.
346. Tulchinsky H, Hawley PR, Nicholls J. Long-term failure after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Ann Surg*. 2003;238:229–34.
347. Karoui M, Cohen R, Nicholls J. Results of surgical removal of the pouch after failed restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:869–75.
348. Borjesson L, Oresland T, Hulten L. The failed pelvic pouch: Conversion to a continent ileostomy. *Tech Coloproctol*. 2004;8:102–5.
349. Baixauli J, Delaney CP, Wu JS, et al. Functional outcome and quality of life after repeat ileal pouch-anal anastomosis for complications of ileoanal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:2–11.
350. Das P, Johnson MW, Tekkis P, et al. Risk of dysplasia and adenocarcinoma following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Dis*. 2007;9:15–27.
351. McLaughlin SD, Clark SK, Thomas-Gibson S, et al. Guide to endoscopy of the ileo-anal pouch following restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis; indications, technique, and management of common findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1256–63.
352. Hernandez JD, Jimenez-Huyke C, Rosado K, et al. Surveillance for dysplasia in patients with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: An interim analysis. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2332–6.
353. Hulten L, Willen R, Nilsson O, et al. Mucosal assessment for dysplasia and cancer in the ileal pouch mucosa in patients operated on for ulcerative colitis—a 30-year follow-up study. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:448–52.
354. Olsen KO, Joelsson M, Laurberg S, et al. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br J Surg*. 1999;86:493–5.
355. Ording OK, Juul S, Berndtsson I, et al. Ulcerative colitis: Female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology*. 2002;122:15–9.
356. Gorgun E, Remzi FH, Goldberg JM, et al. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: A study of 300 patients. *Surgery*. 2004;136:795–803.
357. Johnson P, Richard C, Ravid A, et al. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1119–26.
358. Oresland T, Palmblad S, Ellstrom M, et al. Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis*. 1994;9:77–81.
359. Mortier PE, Gambiez L, Karoui M, et al. Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006;30:594–7.
360. Olsen KO, Juul S, Bulow S, et al. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 2003;90:227–31.
361. Borjesson L, Lundstam U, Oresland T, et al. The place for colectomy and ileorectal anastomosis: A valid surgical option for colitis? *Tech Coloproctol*. 2006;10:237–41.
362. Da Luz Moreira A, Kiran RP, Lavery IC. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg*. 2010;97:65–9.
363. Zetterstrom J, Lopez A, Holmstrom B, et al. Obstetric sphincter tears and anal incontinence: An observational follow-up study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82:921–8.
364. Walsh CJ, Mooney EF, Upton GJ, et al. Incidence of third-degree perineal tears in labour and outcome after primary repair. *Br J Surg*. 1996;83:218–21.
365. Snooks SJ, Swash M, Mathers SE, et al. Effect of vaginal delivery on the pelvic floor: A 5-year follow-up. *Br J Surg*. 1990;77:1358–60.
366. Snooks SJ, Setchell M, Swash M, et al. Injury to innervation of pelvic floor sphincter musculature in childbirth. *Lancet*. 1984;2:546–50.
367. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, et al. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: Immediate and long-term consequences and outcomes. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1127–35.
368. Remzi FH, Gorgun E, Bast J, et al. Vaginal delivery after ileal pouch-anal anastomosis: A word of caution. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1691–9.
369. Cornish JA, Tan E, Teare JP, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: A systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1128–38.
370. Polle SW, Vlug MS, Slors JF, et al. Effect of vaginal delivery on long-term pouch function. *Br J Surg*. 2006;93:1394–401.
371. Van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4:493–510.
372. Pinto RA, Canedo J, Murad-Regadas S, et al. Ileal pouch-anal anastomosis in elderly patients: Is there a difference in morbidity compared with younger patients? *Colorectal Dis*. 2011;13:177–83.
373. Chapman JR, Larson DW, Wolff BG, et al. Ileal pouch-anal anastomosis: Does age at the time of surgery affect outcome? *Arch Surg*. 2005;140:534–40.
374. Church JM. Functional outcome and quality of life in an elderly patient with an ileal pouch-anal anastomosis: A 10-year follow up. *Aust N Z J Surg*. 2000;70:906–7.
375. Delaney CP, Dadvand B, Remzi FH, et al. Functional outcome, quality of life, and complications after ileal pouch-anal anastomosis in selected septuagenarians. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:890–4.
376. Kiran RP, el-Gazzaz G, Remzi FH, et al. Influence of age at ileoanal pouch creation on long-term changes in functional outcomes. *Colorectal Dis*. 2011;13:184–90.
377. Little VR, Barbour S, Schrock TR, et al. The continent ileostomy: Long-term durability and patient satisfaction. *J Gastrointest Surg*. 1999;3:625–32.
378. Nessar G, Fazio VW, Tekkis P, et al. Long-term outcome and quality of life after continent ileostomy. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:336–44.
379. Castillo E, Thomassie LM, Whitlow CB, et al. Continent ileostomy: Current experience. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1263–8.
380. Ecker KW, Haberer M, Feifel G. Conversion of the failing ileoanal pouch to reservoir-ileostomy rather than to ileostomy alone. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:977–80.
381. Lian L, Fazio VW, Remzi FH, et al. Outcomes for patients undergoing continent ileostomy after a failed ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:1409–14.



382. Leijonmarck CE, Lofberg R, Ost A, et al. Long-term results of ileorectal anastomosis in ulcerative colitis in Stockholm County. *Dis Colon Rectum*. 1990;33:195–200.
383. Elton C, Makin G, Hitos K, et al. Mortality, morbidity and functional outcome after ileorectal anastomosis. *Br J Surg*. 2003;90:59–65.
384. Lepisto A, Järvinen HJ. Fate of the rectum after colectomy with ileorectal anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J Surg*. 2005;94:40–2.
385. May RE. Sexual dysfunction following rectal excision for ulcerative colitis. *Br J Surg*. 1966;53:29–30.
386. Johnson WR, McDermott FT, Hughes ES, et al. The risk of rectal carcinoma following colectomy in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 1983;26:44–6.
387. Böhm G, O'Dwyer ST. The fate of the rectal stump after subtotal colectomy for ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22:277–82.
388. Lavery IC, Jagelman DG. Cancer in the excluded rectum following surgery for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. 1982;25:522–4.
389. Winther KV, Bruun E, Federspiel B, et al. Screening for dysplasia and TP53 mutations in closed rectal stumps of patients with ulcerative colitis or Crohn disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:232–7.
390. Das P, Smith JJ, Lyons AP, et al. Assessment of the mucosa of the indefinitely diverted ileo-anal pouch. *Colorectal Dis*. 2008;10:512–7.
391. Das P, Smith JJ, Tekkis P, et al. Quality of life after indefinite diversion/pouch excision in ileal pouch failure patients. *Colorectal Dis*. 2007;9:718–24.
392. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, et al. Hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: A randomized trial. *Ann Surg*. 2004;240:984–91 [discussion 991–2].
393. Pishori T, Dinnewitzer A, Zmora O, et al. Outcome of patients with indeterminate colitis undergoing a double-stapled ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:717–21.
394. Ouassi M, Lefevre JH, Bretagnol F, et al. Laparoscopic 3-step restorative proctocolectomy: Comparative study with open approach in 45 patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2008;18:357–62.
395. Goede A, Reeves A, Dixon A. Laparoscopic restorative proctocolectomy: A 10-year experience evolving technique. *Colorectal Dis*. 2011;13:1153–7.
396. Marcello PW, Milsom JW, Wong SK, et al. Laparoscopic restorative proctocolectomy: Case-matched comparative study with open restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:604–8.
397. Lefevre JH, Bretagnol F, Ouassi M, et al. Total laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis: Prospective series of 82 patients. *Surg Endosc*. 2009;23:166–73.
398. Zhang H, Hu S, Zhang G, et al. Laparoscopic versus open proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2007;16:187–91.
399. Larson DW, Dozois EJ, Piotrowicz K, et al. Laparoscopic-assisted vs. open ileal pouch-anal anastomosis: Functional outcome in a case-matched series. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1845–50.
400. Fajardo AD, Dharmarajan S, George V, et al. Laparoscopic versus open 2-stage ileal pouch: Laparoscopic approach allows for faster restoration of intestinal continuity. *J Am Coll Surg*. 2010;211:377–83.
401. Birnbaum DJ, Berdah SV, Eyre-Brooke I, et al. Very low stapling of the anal canal in laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2010;53:1093–6.
402. Ahmed Ali U, Keus F, Heikens JT, et al. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;21:CD006267.
403. Delaney CP, Remzi FH, Gramlich T, et al. Equivalent function, quality of life and pouch survival rates after ileal pouch-anal anastomosis for indeterminate and ulcerative colitis. *Ann Surg*. 2002;236:43–8.
404. Regimbeau JM, Panis Y, Pocard M, et al. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis for colorectal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:769–78.
405. Lake JP, Firoozmand E, Kang JC, et al. Effect of high-dose steroids on anastomotic complications after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. *J Gastrointest Surg*. 2004;8:547–51.
406. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, et al. Corticosteroids and immunomodulators: Postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003;125:320–7.
407. Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8:311–6.
408. Subramanian V, Saxena S, Kang JY, et al. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2373–81.
409. Pugliese D, Armuzzi A, Rizzo G, et al. Effect of anti-TNF-alpha treatment on short-term post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2010;59 Suppl III:A13.
410. Subramanian V, Pollok RC, Kang JY, et al. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *Br J Surg*. 2006;93:793–9.
411. Zmora O, Khaikin M, Pishori T, et al. Should ileoanal pouch surgery be staged for patients with mucosal ulcerative colitis on immunosuppressives? *Int J Colorectal Dis*. 2007;22:289–92.
412. Patton D, Gupta N, Wojcicki JM, et al. Postoperative outcome of colectomy for pediatric patients with ulcerative colitis. *JPGN*. 2010;51:151–4.
413. Hait EJ, Bousvaros A, Schuman M, et al. Pouch outcomes among children with ulcerative colitis treated with calcineurin inhibitors before ileal pouch anal anastomosis surgery. *J Pediatr Surg*. 2007;42:31–4.
414. Selvasekar CR, Cima RR, Larson DW, et al. Effect of infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis. *J Am Coll Surg*. 2007;204:956–62.
415. Schluender SJ, Ippoliti A, Dubinsky M, et al. Does infliximab influence surgical morbidity of ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis? *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1747–53.
416. Mor IJ, Vogel JD, da Luz Moreira A, et al. Infliximab in ulcerative colitis is associated with an increased risk of postoperative complications after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:1202–7.
417. Coquet-Reinier B, Berdah SV, Grimaud JC, et al. Preoperative infliximab treatment and postoperative complications after laparoscopic restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis: A case-matched study. *Surg Endosc*. 2010;24:1866–71.
418. Bordeianou L, Kunitake H, Shellito P, et al. Preoperative infliximab treatment in patients with ulcerative and indeterminate colitis does not increase the rate of conversion to emergent and multistep abdominal surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25:401–4.
419. Rizzo G, Armuzzi A, Pugliese D, et al. Anti-TNF-alpha therapies do not increase early postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease. An Italian single-center experience. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26:1435–44.

420. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*. 2009;137:1250–60 [quiz 1520].
421. Leblanc S, Allez M, Seksik P, et al. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:771–7.
422. Mañosa M, López San Román A, Garcia-Planella E, et al. Infliximab rescue therapy after cyclosporin failure in steroid-refractory ulcerative colitis. *Digestion*. 2009;80:30–5.
423. Manosa M, Lopez San Roman A, Garcia-Planella E, et al. Infliximab rescue therapy after cyclosporin failure in steroid-refractory ulcerative colitis. *Digestion*. 2009;80:30–5.