

EVIDENCIA CIENTÍFICA

en

Colitis ulcerosa

MANUAL DE ACTUACIÓN



EVIDENCIA CIENTÍFICA *en*

Colitis ulcerosa

MANUAL DE ACTUACIÓN

Coordinador

Dr. Francisco Toquero de la Torre
Vicesecretario OMC.

Asesor

Dr. Miguel Muñoz-Navas
Director del Servicio de Digestivo.
Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

Autores

Dr. Fernando Gomollón García
Médico Adjunto. Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.
Profesor Asociado. Facultad de Medicina. Zaragoza.

Dr. Santiago García López
Médico Adjunto. Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

© *IM&C, S.A.*

International Marketing & Communication, S.A. (IM&C)

Alberto Alcocer, 13, 1.º D

28036 Madrid

Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73

imc@imc-sa.es

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 84-689-7461-7

Dep. Legal: M-13128-2006

ÍNDICE

PRÓLOGOS	5-7
----------	-----

INTRODUCCIÓN	9
--------------	---

AGRADECIMIENTOS	11
-----------------	----

PREFACIO	13
----------	----

NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA UTILIZADOS EN ESTE TRABAJO	15
---	----

DEFINICIÓN Y CONCEPTOS	17
------------------------	----

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO	19
--	----

TRATAMIENTO	27
-------------	----

BIBLIOGRAFÍA	79
--------------	----

PRÓLOGO

Dotar a los médicos de Atención Primaria y especialistas de una herramienta de trabajo como el manual que nos ocupa es una iniciativa excelente, dada la especial incidencia de esta patología en la población que visita los dispositivos asistenciales de primer nivel, y la oportunidad única que los profesionales que en ellos trabajan tienen para intervenir precozmente tanto en el diagnóstico del proceso como en la ayuda y/o derivación a dispositivos específicos si fuese necesario.

La elaboración de un índice-guía de estas características, aportando elementos de objetividad en la evaluación del proceso de salud, contribuirá a hacer posible la armonización de la respuesta técnica a la demanda de los pacientes aquejados, en muchas ocasiones, de «síntomas clínicos» indeterminados, características comunes a diferentes patologías frecuentes en la presentación de los cuadros con contenido afectivo emocional.

La inclusión dentro de la colección «Evidencia Científica» de este nuevo trabajo ayudará al colectivo médico en su acercamiento a las demandas asistenciales de un gran número de pacientes, que por poco explícitas son de difícil consideración, permitiendo, de este modo, desde el conocimiento más profundo de la persona enferma, una propuesta de ayuda más acertada y, por tanto, una mayor eficiencia.

D. Javier Rubio Rodríguez

SUBDIRECTOR GENERAL DE ORDENACIÓN PROFESIONAL
DEL MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

PRÓLOGO

Como Presidente de la Organización Médica Colegial, quiero destacar la importancia de la realización y uso de los Manuales de Evidencia Científica que se están realizando por esta Institución.

Es necesario formar e informar al médico, siempre respetando su *lex artis*, pero estableciendo unos criterios mínimos de actuación consensuados científicamente y avalados por los especialistas en la materia, que nos permitan como profesionales de la Medicina dar la calidad asistencial que la sociedad demanda.

Tanto las GBPC como los Manuales de Evidencia Científica ayudan al médico en el ejercicio diario de su profesión, proporcionándole, de manera precisa y esquemática, opciones de actitudes diagnósticas y terapéuticas, basadas en evidencia científica y criterios exclusivamente profesionales.

Deseo que esta iniciativa logre la finalidad de facilitarle al profesional su actuación clínica sobre patologías prevalentes, unificando criterios para ser más resolutivos y dando argumentos para defender con criterios profesionales nuestro trabajo diario.

Dr. Isacio Siguero Zurdo

PRESIDENTE DEL CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE MÉDICOS

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria de la mucosa colónica de causa desconocida, caracterizada por recaídas y remisiones, con una alta incidencia en los países anglosajones. La incidencia en los países del sur de Europa, que antes se pensaba que era mucho más baja, actualmente, cuando se han realizado importantes estudios epidemiológicos, no parece tan diferente.

Este Manual de actuación sobre la colitis ulcerosa desarrolla los más actuales y consensuados conceptos sobre las manifestaciones clínicas y el diagnóstico de la enfermedad, los objetivos del tratamiento y cuáles son los medios terapéuticos disponibles. Se analiza también, desde el punto de vista de la evidencia científica, cuál debe ser el tratamiento concreto de los pacientes afectados de esta enfermedad, teniendo en cuenta los diferentes escenarios clínicos posibles.

El equipo que ha elaborado el Manual, formado por los doctores Gomollón y García, goza de un elevado prestigio dentro del campo de las enfermedades inflamatorias intestinales y ha escrito un magnífico trabajo, aceptando muy amablemente todas las sugerencias que les hemos hecho para dar mayor uniformidad al Manual.

Queremos agradecer a la Organización Médica Colegial y al Ministerio de Sanidad y Consumo la oportunidad que nos han brindado de elaborar este Manual, y al Laboratorio Ferring la esponsorización de esta monografía, por su sensibilidad e interés ante las necesidades de los médicos interesados en este tema.

Dr. Miguel Muñoz-Navas

DIRECTOR DEL SERVICIO DE DIGESTIVO.
CLÍNICA UNIVERSITARIA DE NAVARRA. PAMPLONA

AGRADECIMIENTOS

Aunque el documento está redactado por sus dos autores, sin duda refleja el trabajo continuado del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), y no habría sido posible sin Miquel Àngel Gassull, Antoni Obrador, Joaquín Hinojosa, Pilar Nos, Eugeni Domènech, María Esteve, Miquel Sans, Cristina Saro, Antonio López Sanromán y Rafael Alós: todo lo bueno de este manuscrito debe atribuirse a sus ideas, que esperamos haber plasmado sin demasiados errores. Recomendamos al lector consultar frecuentemente www.geteccu.org y www.aegastro.es, webs de libre acceso, donde se actualiza continuamente la información sobre las enfermedades inflamatorias intestinales, tanto orientada al médico como al paciente.

PREFACIO

Esta monografía es deliberadamente sintética y trata de resumir los aspectos de mayor interés práctico para el médico que cuida pacientes con colitis ulcerosa. Aunque hemos utilizado como herramientas fundamentales «revisiones sistemáticas», «meta-análisis» y «ensayos controlados», muchas veces referidos a fármacos, queremos destacar tres facetas. Nos dirigimos a médicos, que tomarán sus decisiones también en función de su propia experiencia y deben juzgar críticamente nuestras afirmaciones. Queremos cuidar de forma integral a los pacientes, y no sólo tratar su enfermedad inflamatoria, y por ello dedicamos apartados específicos a circunstancias como el embarazo o la osteoporosis. Y, por supuesto, nos dirigimos al paciente como protagonista principal de todo el proceso. Gran parte de la información está contenida en las tablas y figuras, y si se quiere profundizar en cualquiera de los puntos que discutimos, recomendamos consultar el libro *Enfermedad inflamatoria intestinal*, dirigido por Miquel Àngel Gassull, la obra de referencia en español (1). Si se dispone de poco tiempo, también existen sinopsis de gran calidad (2).

NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA

UTILIZADOS EN ESTE TRABAJO

Un alto porcentaje de las decisiones que se toman en Medicina no tienen un buen fundamento científico, lo que va en detrimento de los pacientes. La literatura científica es cada vez más abundante, lo cual dificulta enormemente para el médico abarcar todos los temas de interés y distinguir lo que es válido de aquello que no lo es. La Medicina basada en la evidencia intenta dar respuestas a distintos temas, partiendo siempre del rigor científico. Para ello, y teniendo en cuenta el tipo de diseño de los estudios de investigación (a distinto diseño, diferentes probabilidades de incurrir en sesgos que limiten su validez interna), se establece una jerarquía y una clasificación de los artículos científicos, agrupándolos según distintos **niveles de evidencia**, si bien no se ha consensuado a nivel internacional una única clasificación. Una vez determinados los niveles de evidencia, se pueden establecer distintos **grados de recomendación** para cada actuación. El grado de recomendación A (el más alto) es extremadamente recomendable, el grado de recomendación B se entiende como una recomendación favorable, el grado de recomendación C se entiende como una recomendación favorable pero no concluyente. El grado de recomendación D ni recomienda ni desaprueba la intervención que se ha de realizar. Los niveles de evidencia y grados de recomendación de este texto se basan en los publicados por el Centre of Evidence Based Medicine de Oxford, con las modificaciones que se han publicado en *Evidence-based gastroenterology and hepatology* (3).

Grado A

Nivel 1a: Evidencia de grandes ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o de revisiones sistemáticas (incluidos meta-análisis) de múltiples ensayos aleatorizados que, de forma colectiva, tienen más datos que un solo ensayo bien definido.

Nivel 1b: Evidencia de, por lo menos, un estudio de cohortes de alta calidad «*todos o ninguno*» (*todos los pacientes mue-*

ren antes de que un determinado tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere *ninguno*).

Nivel 1c: Evidencia de, por lo menos, un ECA de moderado tamaño o un meta-análisis de pequeños ensayos que unidos obtienen un número de pacientes moderado.

Nivel 1d: Evidencia de, por lo menos, un ECA.

Grado B

Nivel 2: Evidencia de, por lo menos, un estudio de alta calidad de cohortes no aleatorizadas que recibieron y no recibieron nuevos tratamientos.

Nivel 3: Evidencia de, por lo menos, un estudio de alta calidad de casos y controles.

Nivel 4: Evidencia de, por lo menos, un estudio de alta calidad de serie de casos.

Grado C

Nivel 5: Opiniones de expertos sin referencia o acceso a ningún dato anterior.

DEFINICIÓN Y CONCEPTOS

Bajo el término enfermedad inflamatoria crónica intestinal se incluyen diferentes entidades clínicas que tienen en común la existencia de inflamación en el tubo digestivo. No sin razón, son muchos los autores que utilizan el plural *enfermedades inflamatorias intestinales*. Algunos de estos procesos son de causa conocida (infecciones, radioterapia, etc.), pero en otros la desconocemos y los denominamos *enfermedad(es) inflamatoria(s) crónica(s) intestinal(es) idiopática(s)* (EICI). La *enfermedad de Crohn* (EC) y la *colitis ulcerosa* (CU) son las entidades fundamentales dentro de este grupo de enfermedades. Ambos procesos poseen características clinicopatológicas propias, pero con límites, en ocasiones, difusos que no siempre permiten diferenciarlos de forma absoluta, hablando entonces de *colitis inclasificable o indeterminada* (CI). Estas EICIs se caracterizan por la existencia de lesiones de naturaleza inflamatoria en el tubo digestivo, acompañadas ocasionalmente por manifestaciones extraintestinales. Su etiología es desconocida, aunque parece que es el resultado de la interacción de factores ambientales sólo parcialmente conocidos con varios determinantes genéticos. En su patogenia, que cada día conocemos mejor, el sistema inmune desempeña un importante papel, tanto en el daño inflamatorio intestinal como en las lesiones extradigestivas. Desde el punto de vista de la epidemiología, tanto la EC como la CU se consideraban enfermedades «raras», refiriéndose a los países del entorno mediterráneo. Sin embargo, sabemos que su incidencia y prevalencia son cada vez mayores en nuestro medio. En un reciente estudio epidemiológico realizado en España, concretamente en Asturias, la incidencia (casos nuevos por 100.000 habitantes y año) se sitúa, en el período 1994-1997 en 16,55, con una prevalencia superior a 300 casos por 100.000 habitantes (4). Estas cifras, junto a su curso clínico crónico e imprevisible, y el hecho de afectar predominantemente a la población joven y activa, explican su importancia social y económica, que ha sido analizada con detalle en un muy reciente Libro Blanco (5), elaborado conjuntamente por médicos y pacientes. Aunque tradicionalmente han permanecido en el ámbito del especialista de aparato digestivo, e incluso los casos especialmente complejos en consultas monográficas, el papel del

médico de familia en su manejo es esencial. Por una parte, puede contribuir decisivamente a un rápido diagnóstico, y, por otra, es muy importante en su tratamiento. Como en todas las enfermedades crónicas, la proximidad física y la accesibilidad al médico de familia evitan desplazamientos innecesarios y contribuyen a mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Con los adecuados conocimientos podrá llevar a cabo, en muchos casos, gran parte de las revisiones y evitará intervenciones potencialmente dañinas. Una comunicación fluida con el especialista en aparato digestivo, que no debería ser problema con la tecnología actual, facilitaría, sin duda, esta labor. La relación del médico de familia no sólo con el paciente, sino también con sus allegados, le proporciona un punto de vista privilegiado para una visión global del paciente y su enfermedad.

Refiriéndonos ya a la CU, el proceso inflamatorio se limita al colon, aunque con una extensión variable, a diferencia de lo que ocurre en la EC, que puede afectar a cualquier tramo del tubo digestivo. Por otra parte, la inflamación en la CU es preferentemente mucosa, no afectando a todas las capas de la pared intestinal (salvo en los brotes más graves), también a diferencia de lo que sucede en la EC. Como veremos más adelante, aunque la CU es mucho menos heterogénea que la EC, también podemos diferenciar en ella varios subgrupos de enfermos con características diferenciales, básicamente en función de dos parámetros: su actividad (o gravedad) y su extensión; ambas variables en el tiempo. Estos dos aspectos y su repercusión, en un paciente y momento concreto, definen los posibles escenarios frente a los que nos podemos enfrentar y permiten esquematizar las pautas de tratamiento recomendables.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

El síntoma guía de la CU es la rectorragia, casi siempre en forma de diarrea o «pseudodiarrea» (aumento en el número de deposiciones, pero de pequeño tamaño) sanguinolentas, habitualmente de forma recurrente o crónica. Se asocia con frecuencia a «síntomas rectales», como tenesmo y urgencia. Otras manifestaciones, aunque menos frecuentes, son el dolor abdominal, en general leve, y la fiebre. Ocasionalmente, se presentan, además, algunas manifestaciones extraintestinales que pueden ser muy variadas (6), afectando al sistema locomotor, la piel, los ojos, el hígado o, incluso, los pulmones. No obstante, la situación clínica de cada paciente y cada brote concreto pueden variar mucho, básicamente en función de la actividad y extensión de la enfermedad. Dada la gran variabilidad clínica entre pacientes y que ni los síntomas más comunes ni los más raros son específicos, el diagnóstico necesita en ocasiones de un alto índice de sospecha. En la tabla 1 se exponen los síntomas y signos tanto de la CU como de la EC y su frecuencia relativa (7). El curso clínico de la CU habitualmente alter-

TABLA 1. Clínica de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa: frecuencia relativa* de sus síntomas y signos**

Clínica	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Rectorragias.	Comunes.	Prácticamente siempre.
Masa abdominal.	Frecuente.	Poco frecuente.
Dolor abdominal.	Frecuente.	Poco frecuente.
Pérdida de peso.	Frecuente.	Poco frecuente.
Fiebre.	Frecuente.	Común.
Fístulas.	Comunes.	Raras.
Abscesos.	Comunes.	Raros.
Enfermedad perianal.	Común.	Rara.
Estenosis intestinal.	Frecuente.	Poco frecuente.

* Los porcentajes varían mucho según las series, por lo que se han utilizado términos descriptivos.

Raro equivale a < 5%; *común o poco frecuente*, < 25%; *frecuente*, en torno al 50%; *muy frecuente*, > 75%.

** Modificado de referencia número (7) (con permiso de los autores).

na brotes de actividad con períodos de remisión de la enfermedad. Tras el diagnóstico inicial, la tasa de recidiva a los 10 años es de aproximadamente el 95% (8). Al menos un 15% de los pacientes presentarán, en algún momento de su vida, un brote grave de la enfermedad que precisará ingreso hospitalario (9). Tras un seguimiento prolongado, más del 25% de los pacientes sufren una colectomía en algunas series (8), pero datos recientes de nuestra área geográfica sugieren que la frecuencia de colectomía es considerablemente menor, tal vez por un mejor acceso a un buen tratamiento médico en los últimos años (10).

Proceso diagnóstico

Debido a la falta de datos patognomónicos de la EICI, el diagnóstico de la CU (11) se hace de acuerdo a una *combinación de criterios* clínicos, endoscópicos, histológicos y, aunque habitualmente menos importantes, radiológicos, tal y como fue descrito por Lenard-Jones muchos años atrás (3).

Ante un paciente con sospecha clínica de CU, el proceso diagnóstico inicial debe incluir una *anamnesis y exploración física* completas, *analíticas de sangre y heces* y una serie de *pruebas complementarias*. El objetivo de estas exploraciones es obtener, por una parte, evidencia positiva de la enfermedad (lesiones morfológicas, macro y microscópicas compatibles), y, por otra, excluir razonablemente el resto de los diagnósticos diferenciales. Establecer el diagnóstico de forma consistente y firme es esencial para un adecuado tratamiento, sobre todo si nos enfrentamos al primer brote de la enfermedad (12). En el diagnóstico diferencial debemos incluir causas infecciosas de diarrea, tales como salmonelosis (muy frecuente en nuestro medio), infección por *Clostridium difficile* (sobre todo si el paciente ha sido hospitalizado y/o tratado con antibióticos recientemente), amebiasis (especialmente si el paciente ha viajado a zonas endémicas) y otros agentes infecciosos, y causas no infecciosas de colitis, como la radioterapia previa, isquemia, colitis inducidas por fármacos, síndrome de la úlcera rectal solitaria, e incluso cuadros más raros, como la enfermedad de Behçet y, por supuesto, la EC del colon. Una correcta historia clínica y la utiliza-

ción juiciosa de exploraciones complementarias permitirán alcanzar el diagnóstico correcto en la mayoría de los casos. No obstante, para evitar errores potencialmente fatales, antes de establecer el diagnóstico es obligatorio descartar procesos infecciosos, por lo que siempre requeriremos al menos dos coprocultivos, investigación de parásitos y una determinación de toxina de *Clostridium difficile* en heces negativos.

La exploración complementaria que debemos solicitar, en primer lugar, ante la sospecha de una CU (y también de una EC) es una *colonoscopia*. Es, sin duda, el método diagnóstico más importante en la mayor parte de los casos, ya que permite demostrar la existencia de lesiones macroscópicas típicas, biopsiarlas, y excluir la presencia de otras enfermedades con las que se plantea el diagnóstico diferencial. Los hallazgos endoscópicos típicos consisten en granularidad, friabilidad, pérdida del patrón vascular, erosiones y úlceras, que afectan a la mucosa de forma continua y se extienden desde el ano proximalmente hasta un nivel variable. Otras entidades, especialmente infecciosas, en ocasiones pueden producir hallazgos endoscópicos similares, prácticamente indistinguibles (13). Los *hallazgos histológicos*, adecuadamente interpretados, son cruciales en el diagnóstico diferencial (tabla 2), aunque la realidad en la práctica clínica es que con frecuencia no son definitivos. Debemos tener en cuenta que existe, además, una considerable superposición histológica entre distintas enferme-

TABLA 2. Histología de la enfermedad inflamatoria crónica intestinal: características diferenciales más importantes entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa*

Característica histológica	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Granulomas.	Frecuente.	Raro.
Inflamación discontinua.	Frecuente.	Raro.
Depleción de mucina.	Poco frecuente.	Frecuente.
Distorsión discontinua de las criptas.	Raro.	Frecuente.
Cambios neuronales.	Frecuente.	Raro.
Microabscesos crípticos.	Poco frecuentes.	Muy frecuentes.

* Modificado de referencia número (7) (con permiso de los autores).

dades inflamatorias del intestino. Una minuciosa revisión de las biopsias, teniendo en cuenta el contexto clínico, es muy importante en todos estos casos (14). El papel actual de las *exploraciones radiológicas* en el diagnóstico inicial de la CU es limitado. De hecho, ninguna de las técnicas actuales debe utilizarse con ese propósito, incluido, por supuesto, el enema opaco. Sin embargo, en el seguimiento de los pacientes, los estudios radiológicos pueden ser fundamentales. La radiografía simple de abdomen conserva su valor en la evaluación de la gravedad de los brotes, y es la técnica con la que se define la presencia de una de las complicaciones potenciales de la CU, el megacolon tóxico. La TC (tomografía computarizada) abdominal puede ser necesaria para valorar o excluir la presencia de complicaciones, como abscesos intraabdominales o incluso una posible perforación. Una gammagrafía con leucocitos marcados puede servir para estadiar la gravedad del trastorno, o para facilitar algunas decisiones terapéuticas en circunstancias de gravedad. Todas estas exploraciones nos aportarán información muy relevante acerca de la localización y actividad de la enfermedad, claves a la hora de planear la estrategia terapéutica. Merece la pena volver a recalcar, como ya se ha comentado, que en todos los pacientes que evaluamos por sospecha de CU y en la mayoría de las reagudizaciones de una CU ya conocida, debemos realizar estudios microbiológicos de las heces (coprocultivos, investigación de parásitos y determinación de la toxina del *Clostridium difficile*) para descartar una infección entérica. Además de su valor en el diagnóstico diferencial, hay considerable evidencia que demuestra que tanto el primer brote de la enfermedad como sus posteriores recidivas pueden venir precipitadas por procesos infecciosos intestinales intercurrentes. Desgraciadamente, la sensibilidad del coprocultivo para descubrir patógenos bacterianos es baja, en torno al 30-50% (14). La combinación del coprocultivo con el cultivo de las biopsias obtenidas mediante colonoscopia puede mejorar la sensibilidad (15). El diagnóstico de colitis por *Clostridium* se hace basándose en la característica imagen endoscópica, en la histología y, sobre todo, en la determinación de la toxina en heces (16). Finalmente, el diagnóstico de la infección por CMV se basa en el estudio histológico (demostración de los típicos cuerpos de inclusión confirmados por inmunohistoquímica).

Escenarios clínicos posibles

Los pacientes con CU pueden presentar muy diferentes situaciones clínicas. No obstante, podemos clasificar estos escenarios clínicos en grupos relativamente homogéneos en su manejo terapéutico, atendiendo a dos aspectos clave de la enfermedad ya mencionados: actividad y extensión. Ambos suelen correlacionarse, aunque no siempre es así, de forma que en ocasiones colitis no extensas pueden comportarse de forma agresiva y viceversa (17).

En primer lugar, definir de forma objetiva y cuantificable la *actividad* (gravedad) de la enfermedad es muy importante para un correcto tratamiento. Así, el brote grave de la enfermedad constituye una «urgencia médica» que debe ser advertida rápidamente para proceder al ingreso hospitalario. Por otra parte, la existencia de algunos síntomas interpretados erróneamente como causados por actividad de la enfermedad pueden llevar a someter a algunos pacientes a tratamientos innecesarios y con efectos secundarios. El primer problema con el que nos encontramos es definir el concepto de actividad en sí mismo, ya que admite perspectivas muy diversas y variables desde el punto de vista del paciente y del médico, no siempre coincidentes. Esto, unido a nuestro desconocimiento sobre los factores iniciales que ponen en marcha el proceso inflamatorio, hace que no dispongamos de ningún método único, fiable y cuantificable que mida la actividad de la CU. Por esto, estimamos la actividad de la enfermedad en función de un conjunto de parámetros clínicos, endoscópicos, analíticos, histológicos y de calidad de vida, consecuencia, todos ellos, del proceso inflamatorio agrupados en diferentes índices. Como suele suceder en estos casos, ninguno de estos índices es perfecto. En la práctica diaria, la actividad del brote se determina fundamentalmente de acuerdo a aspectos clínicos y analíticos porque son los que más rápidamente reflejan los cambios en la situación del paciente. En este sentido, el índice de Truelove y Witts (T&W) (18) (tabla 3) y sus posteriores modificaciones son ampliamente utilizados en la práctica, aunque tienen evidentes limitaciones. Por ejemplo, como podemos apreciar, no tiene en cuenta la extensión de la enfermedad. Por otra parte, muchos enfermos presentan características intermedias entre brote leve y grave, únicas categorías en el índice original, por lo que varios autores

TABLA 3. Índice de Truelove y Witts

Variables	Brote leve (1)	Brote moderado (2)	Brote grave (3)
N.º deposiciones/día.	< 4	4-6	> 6
Sangre en heces.	+/-	+	++
Temperatura (°C).	Afebril.	< 37,8°	> 37,8°
Frecuencia cardíaca (lpm).	Normal.	> 90	> 100
Hemoglobina.	Normal.	< 75% del valor normal.	Precisa transfusión.
VSG (mm/h).	≤ 30	> 30	> 30

- Inactivo < 6 puntos.
- Leve 7-10 puntos.
- Moderado 11-14 puntos.
- Grave > 14 puntos.

Índice original: Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955; 2: 1041-8 (18).

han añadido el término «moderado». Entre las exploraciones complementarias, la realización de una colonoscopia limitada aporta una valoración objetiva de la actividad que puede ser muy útil en caso de duda, además de ser segura siempre que sea realizada por personal experimentado. Puede ser complementada, en centros en que se disponga, por una gammagrafía con leucocitos marcados, que aporta información tanto sobre la actividad como sobre la extensión del proceso. La correlación entre ambas exploraciones a la hora de evaluar extensión y actividad de la enfermedad es elevada (19, 20). Incluso la radiología simple abdominal, interpretada cuidadosamente, tiene cierta utilidad para valorar la presencia de úlceras en el colon (21). En la práctica solemos utilizar para evaluar la actividad una combinación de estos datos, básicamente teniendo en cuenta aspectos clínicos y analíticos y a veces endoscópicos, tal y como refleja la modificación semicuantitativa del índice de T&W (22) (tabla 4). En algunos pacientes es posible que puedan identificarse, a lo largo de su evolución, datos concretos (clínicos o analíticos) que se relacionen, especialmente en su caso, con la actividad de la enfermedad. Además, es muy recomendable completar la evaluación de la actividad estimando el impacto de CU en la calidad de vida del enfermo. Mencionar el índice denominado IBDQ

TABLA 4. Índice modificado de Truelove y Witts*

VARIABLES	VALORACIÓN		
	Leve (1)	Moderado (2)	Grave (3)
Clínicas y analíticas			
N.º deposiciones.	< 4	4-6	> 6
Sangre en heces.	–	+	++/+++
Hemoglobina (g/dl):			
Varón.	> 14	10-14	< 10
Mujer.	> 12	10-12	< 10
Albumina (g/l).	> 33	30-32	< 30
Fiebre (°C).	< 37	37-38	> 38
Frecuencia cardiaca (lpm).	< 80	80-100	> 100
VSG.	Normal.	15-30	> 30
Leucocitos (x 1.000).	< 10	10-13	> 13
Potasio.	Normal.	3-3,8	< 3
Endoscopia.			
Úlcera.	No.	< 5 mm.	> 5 mm.
Sangrado.	No.	Con el roce.	Espontáneo.

Dependiendo de si el valor de cada parámetro corresponde a la categoría de grave, moderado o leve, se le adjudicará una puntuación de 3, 2 y 1, respectivamente. Tras la suma de los 11 parámetros se obtendrá una puntuación que corresponderá a:

- Inactivo 11-13.
- Leve 14-18.
- Moderado 19-25.
- Grave 26-33.

* Propuesto por GETECCU (doctor Hinojosa) para su uso en ensayos clínicos. Este mismo índice se puede utilizar calculándolo sin realizar endoscopia, corrigiendo las cifras finales.

(McMaster Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) (23) que ha demostrado su utilidad para medir la repercusión de la enfermedad en el paciente e incluso en las personas de su entorno. Su aplicabilidad clínica diaria requiere de la validación de instrumentos simplificados, que puedan implementarse de forma rápida y sencilla, como se ha llevado a cabo recientemente en español por el grupo de Casellas (24). Este cuestionario está disponible en www.aegastro.es.

En segundo lugar, el otro aspecto esencial a la hora de tomar decisiones terapéuticas es la *extensión* del proceso inflamatorio. Según

éste, podemos hablar de *proctitis* (sólo está afectado el recto), *colitis izquierda* (recto, sigma y descendente, no más allá del ángulo esplénico) y *colitis extensa* (afectación más proximal, hasta transversal afectado). Se utilizan comúnmente otros términos, como *proctosigmoiditis* o *pancolitis*, pero tienen dudosa utilidad práctica, por lo que el Comité de Nomenclatura de la Organización Mundial de Gastroenterología ha recomendado recientemente su abandono (25). Sin embargo, sí es útil distinguir entre *proctitis* (habitualmente sólo requiere tratamiento local, y su riesgo a largo plazo de cáncer colorrectal [CCR] es similar a la de la población general), *colitis izquierda* (se beneficia del tratamiento tópico y sistémico combinado, y significa un riesgo aumentado sólo ligeramente de CCR) y *colitis extensa* (el tratamiento lógico es el sistémico, aliviando el tópico únicamente los síntomas rectales, y el riesgo de CCR está aumentado considerablemente) (19).

Una situación clínica específica es la de aquellos pacientes operados. Las dos situaciones más habituales con las que nos podemos encontrar son: la del paciente colectomizado portador de una ileostomía definitiva, y la del paciente en que, tras la colectomía, se ha reconstruido el tránsito mediante la creación de un reservorio con anastomosis ileoanal. En la primera de las situaciones, el paciente sólo suele tener problemas derivados del estoma. Sin embargo, en los enfermos portadores de un reservorio sí pueden aparecer problemas específicos. Tras un tiempo variable, este reservorio sufre una metaplasia colónica que puede volver a sufrir un proceso inflamatorio que remeda a la colitis ulcerosa y que llamamos reservoritis (en inglés *pouchitis*) (26). Es una situación frecuente y es casi «cuestión de tiempo», presentándola hasta el 50% de los enfermos a los 40 meses de seguimiento. Su etiología es desconocida, aunque parece que la colonización bacteriana desempeña un papel esencial. Clínicamente se caracteriza por la existencia de diarrea, tenesmo, urgencia defecatoria, fiebre y rectorragia, y el diagnóstico se confirmará por los hallazgos endoscópicos e histológicos. Aunque algunos conceptos no están completamente definidos, podemos hablar de reservoritis aguda, recidivante y crónica. Otros problemas que pueden aparecer en los pacientes con un reservorio son la *cuffitis* (inflamación de la mucosa de transición ileoanal) y el reservorio irritable, caracterizado por la existencia de clínica similar, pero con mucosa del reservorio normal.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la CU es complejo, tanto por la diversidad entre los pacientes como por los múltiples tratamientos disponibles en continua evolución (27). Para explicarlo de forma comprensible y sistematizada lo dividiremos en varios apartados. En primer lugar, introduciremos el tema comentando algunos aspectos históricos que nos permitirán ver con perspectiva amplia y de futuro los rápidos cambios que se producen. Posteriormente, explicaremos los objetivos del tratamiento, relacionaremos los medios terapéuticos disponibles, médicos y cirugía, detallaremos el tratamiento específico en cada escenario clínico concreto, terminando con unas breves pinceladas sobre el futuro del tratamiento.

Introducción y perspectiva histórica

Hace poco más de 50 años, el pronóstico de estos brotes era malo, con una elevada tasa de mortalidad. El primer tratamiento médico que se mostró eficaz en estos pacientes fue la salazopirina. En 1942, la doctora Svartz observó, al tratar con este fármaco a pacientes con problemas reumatológicos y colitis asociada, que ésta mejoraba en algunos de ellos. Estudios posteriores confirmaron la eficacia de la salazopirina, demostrándose más adelante que la mesalazina era la parte farmacológicamente activa de la molécula. Numerosos trabajos han demostrado que los aminosalicilatos son superiores al placebo en el tratamiento activo de la CU, tanto cuando se usan por vía oral como cuando se utilizan por vía tópica rectal. Sin embargo, su acción es muy limitada en los brotes graves, lo que obliga a disponer de otros medios terapéuticos.

Unos años después, en los primeros años cincuenta y de forma paralela a otras enfermedades inmunológicas, la introducción del tratamiento esteroideo revolucionó el pronóstico de los brotes graves de la CU. Los corticoides demostraron, en uno de los primeros ensayos clínicos controlados con placebo publicados en Medicina (18), disminuir de forma muy importante la mortalidad en estos casos. Sin embargo, no son siempre eficaces y presentan múltiples efectos no deseados que limitan su utilidad a largo plazo.

La cirugía seguía siendo la única alternativa en los brotes graves de la CU refractarios a esteroides. El mismo grupo del profesor Truelove en Oxford, que demostró la eficacia de los corticoides, proporcionó una evidencia importantísima para toda la práctica hospitalaria, no sólo para la CU, en estudios observacionales. Así, la aplicación de una política estrictamente protocolarizada de colectomía precoz redujo inicialmente la mortalidad del brote grave de CU del 31-61% en los años cincuenta al 5-9% en 1962, siendo actualmente inferior al 1%. Evidentemente, la cirugía no es la respuesta definitiva porque es mutilante y limita la calidad de vida del paciente a largo plazo (28).

Otro avance sustancial, al que también contribuyó de forma esencial el mismo grupo, fue demostrar que si el tratamiento de la enfermedad se mantiene en la fase silente, la probabilidad de recaídas disminuye significativamente. Esto se comprobó inicialmente con salazopirina, confirmándose, posteriormente, que la mesalazina, y también la azatioprina o la mercaptopurina, pueden ser eficaces en el tratamiento de mantenimiento.

Un avance posterior se produjo con la introducción de la ciclosporina en el tratamiento del brote grave refractario a esteroides. Aunque es un fármaco no exento de inconvenientes, puede evitar algunas colectomías, siempre y cuando tras el tratamiento agudo el paciente sea sometido a una buena estrategia de mantenimiento.

En el último año han aparecido evidencias de que el infliximab es eficaz en dos circunstancias clínicas especialmente frecuentes: los brotes graves refractarios a esteroides y la esteroidedependencia en pacientes crónicamente activos. Por los datos disponibles en este momento, parece muy probable que ello represente un cambio muy importante en los algoritmos de tratamiento en el futuro.

Objetivos del tratamiento

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con CU son alcanzar la remisión y mantenerla posteriormente, previniendo nuevos brotes. Todo esto debemos conseguirlo desde la perspectiva que debe tener en mente todo clínico que trata pacientes con CU: conseguir una calidad de vida normal, utilizando para ello todos los medios a su alcance.

Medios terapéuticos disponibles

Vamos a intentar revisar, desde la perspectiva de la medicina basada en la evidencia, los tratamientos disponibles en el manejo de estos enfermos (29, 30):

- Dieta y probióticos.
- Fármacos sistémicos.
- Fármacos tópicos.

Dieta, nutrición y probióticos/prebióticos

El papel patogénico exacto de los componentes de la dieta no se conoce. Es probable que antígenos alimentarios, o quizá componentes de la flora intestinal habitual, desempeñen un papel importante en el desarrollo y evolución de la CU.

El empleo de dietas elementales o nutrición parenteral no ha mostrado beneficios en ensayos clínicos en el tratamiento de la CU, en contraste con la EC activa (29, 30). La utilización de aceites de pescado que contienen elevadas concentraciones de ácidos grasos omega-3 tampoco se ha mostrado eficaz (31). De forma análoga, no se ha demostrado que la retirada de ningún alimento de la dieta sea beneficiosa en la evolución del brote. Resulta frecuente, sin embargo, la prohibición generalizada de los productos lácteos a estos pacientes, con la asunción de que producirán diarrea por déficit de lactasa. Esto no sólo carece de fundamento científico, sino puede disminuir innecesariamente el aporte de calcio dietético, especialmente necesario en una entidad con inflamación (que induce osteopenia) y que requiere tratamiento con esteroides. Sólo en casos muy concretos puede estar justificada su restricción en la dieta de forma temporal, siendo, además, recomendable que se demuestre objetivamente la presencia de intolerancia a la lactosa. De hecho, la intolerancia a la lactosa es exactamente igual de frecuente en los pacientes con CU y en la población general, como se ha demostrado en un estudio del grupo del doctor Obrador (32).

El papel esencial de la alimentación es conseguir y mantener un adecuado estado nutricional, habitualmente comprometido en estos enfermos. Así, en pacientes desnutridos pueden estar indicados

suplementos orales e incluso, especialmente en el brote grave, la nutrición enteral completa; y sólo en caso de intolerancia, obstrucción intestinal o perforación la nutrición parenteral.

El uso terapéutico de probióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal es ya una realidad. Se define de forma amplia como probiótico a un microorganismo vivo cuya ingesta es beneficiosa para la salud. La implicación de la flora intestinal en la patogenia de la EICI es un hecho, aunque desconocemos qué gérmenes pueden facilitar el desarrollo de la enfermedad o incluso poseer potencial papel protector. Un estudio realizado en CU (33) ha puesto de manifiesto la disminución en la recidiva en pacientes tratados con ciertas cepas no patogénicas de *Escherichia coli*, con tasas de recidiva similares en pacientes aleatorizados a mesalazina o *E. coli*. Este tratamiento fue bien tolerado, y los datos han sido confirmados en un estudio más reciente y extenso (34). Aunque es indudablemente una vía terapéutica muy interesante (especialmente en la prevención de la recidiva) y que debe ser explorada, hacen falta más estudios que definan completamente su papel en el tratamiento de la CU. Además, con frecuencia los probióticos utilizados en los estudios no están todavía disponibles con carácter general, y no podemos asumir que los resultados obtenidos por un probiótico concreto serán equivalentes para otro diferente.

Fármacos sistémicos (vía oral o intravenosa)

La base del tratamiento de la colitis ulcerosa está formada por los derivados del ácido 5-aminosalicílico, corticoides e inmunomoduladores, fármacos a los que nos vamos a referir fundamentalmente. Otros tratamientos están ya mostrando su eficacia y son también una realidad en el tratamiento de la CU.

Aminosalicilatos orales

Los aminosalicilatos son aquellos fármacos que contienen en su estructura química la molécula del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA, mesalazina, mesalamina). El primero de los compuestos que apareció fue la sulfasalazina, como hemos mencionado, introducida por la doctora Svartz, en 1942, para el tratamiento de la artritis reumatoide, evidenciando mejoría sustancial de la colitis que se asocia-

ba en algunos enfermos. Posteriormente, se demostró que el componente químicamente activo de la sulfasalazina era la fracción 5-ASA, mientras que el resto de la molécula (sulfapiridina) es la responsable fundamental de los efectos adversos. Esto permitió el desarrollo de nuevas formulaciones que contienen sólo el teórico componente activo, denominados «nuevos salicilatos», con diferentes preparaciones galénicas.

El mecanismo específico de acción de los salicilatos no es totalmente conocido. Hasta hace muy poco se pensaba que era el resultado de una combinación de propiedades antiinflamatorias variadas, pero recientemente se ha sugerido que su mecanismo de acción principal es la inducción de apoptosis (muerte celular programada) (35). En cualquier caso, su efecto se ejerce de forma local.

Sulfasalazina

Esta molécula se lleva utilizando más de 50 años en la CU. Químicamente se compone de dos fracciones, unidas por un enlace tipo azo: la fracción sulfapiridina y la molécula del 5-aminosalicílico. La molécula de la sulfasalazina no se absorbe en intestino delgado, con lo que llega intacta al colon, donde, por la acción de las bacterias, se rompe el enlace azo y se liberan los dos componentes de la molécula de sulfasalazina (36). La fracción sulfapiridina se absorbe casi en su totalidad y sufre posteriormente un metabolismo hepático (n-acetilación e hidroxilación) y se elimina por vía renal. Parece que tiene escasa actividad terapéutica en la colitis ulcerosa (no obstante, la experiencia en la artritis reumatoide le concede un papel inmunomodulador), y es la responsable de gran parte de los efectos secundarios de la medicación. La molécula del 5-ASA se absorbe sólo en un 25%, permaneciendo el resto del fármaco en la luz del colon, donde ejerce su acción terapéutica.

El primer estudio que demostró su eficacia en *inducir la remisión* se publicó en 1962 (37). Después, en 1965, fue publicado el primer ensayo controlado con sulfasalazina, que demostró su eficacia en el *mantenimiento de la remisión* en la colitis ulcerosa (38). Numerosos ensayos posteriores han confirmado una eficacia superior al placebo, tanto en la inducción de la remisión como en el mantenimiento de la misma. Se observa una clara relación

dosis-respuesta entre 2 y 6 g/día para el tratamiento de la enfermedad activa, siendo menos clara esta relación en el mantenimiento de la remisión, tal vez por las mismas características de los estudios. El Grupo de Oxford estableció que 2 g/día de sulfasalazina era la dosis de mantenimiento óptima, teniendo en cuenta efecto terapéutico y efectos secundarios (39). Estos datos deben interpretarse adecuadamente: dosis superiores sí eran más eficaces, pero tenían más efectos secundarios que limitaban el uso a largo plazo. Mencionar, no obstante, que cuando hablamos de dosis óptima deberíamos tener en cuenta que no todos los pacientes pesan lo mismo y que probablemente la dosis óptima varíe individualmente.

- El tratamiento con salazopirina es eficaz en inducir la remisión en los brotes leves o moderados de colitis ulcerosa.
Nivel de evidencia A1a.
- El tratamiento continuo con salazopirina es eficaz en el mantenimiento de la remisión al menos durante un año.
Nivel de evidencia A1a.

Los efectos secundarios de la salazopirina son muy frecuentes, alcanzando hasta un 30%, e impiden lograr las dosis óptimas en un elevado porcentaje de enfermos: pocos pacientes toleran dosis superiores a 4 g/día, con lo que su eficacia queda limitada, aunque potencialmente sería mayor. La mayor parte de estos efectos negativos son reversibles y dosisdependientes (náuseas, vómitos, cefalea); pero otros, si bien infrecuentes, también limitan el uso del fármaco (efectos por hipersensibilidad, como pancreatitis, hepatitis o neumonitis) (40).

Mesalazina (mesalamina en Estados Unidos)/nuevos salicilatos

Los «nuevos salicilatos» son preparaciones sin la fracción sulfapiridina, persiguiendo un doble objetivo, disminuir los efectos adversos y aumentar su eficacia, al alcanzar concentraciones más elevadas de la fracción activa en la mucosa cólica. En los últimos años se han publicado numerosos ensayos clínicos con estos compuestos. La información de estos ensayos ha sido analizada y resumida en recientes revisiones sistemáticas (41-43). En este trabajo nos basamos, sobre todo, en la revisión sistemática de Gisbert *et al.* (41).

En lo referente a la *inducción de la remisión* son más eficaces que placebo y con una eficacia similar a la salazopirina, pero con menos efectos secundarios. Se han publicado 11 estudios aleatorizados en la inducción de la remisión de la CU utilizando estos compuestos por vía oral. De estos trabajos, 7 son frente a placebo y 6 frente a sulfasalazina. En los estudios frente a placebo, 3 muestran superioridad de los salicilatos (44-46), mientras que en 4 no (47-50), muy probablemente debido al escaso número de enfermos incluidos, tal y como demuestran los meta-análisis publicados (51). En este mismo meta-análisis se pone de manifiesto la importancia de la dosis, evidenciando clara relación dosis-respuesta, que parece confirmarse por un reciente ensayo clínico multicéntrico (52). En los trabajos que comparan los nuevos salicilatos frente a sulfasalazina no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en la eficacia (53-58). No obstante, meta-análisis recientes sugieren una tendencia a la mayor eficacia de estos compuestos y que podría ser un problema de tamaño muestral, aunque de dudosa traducción práctica (42). Lo que sí es evidente es la disminución en la tasa de efectos secundarios que permiten la utilización de la droga a las dosis adecuadas en muchos más pacientes. En una reciente revisión Cochrane se confirman y extienden estos hallazgos (42). En resumen, la mesalazina es superior al placebo en la inducción de la remisión de la CU, tiende a observarse una relación dosis-respuesta, y si bien no es más eficaz que la sulfasalazina, la menor tasa de efectos negativos representa una ventaja clínicamente muy relevante.

- El tratamiento con mesalazina es eficaz en inducir la remisión en los brotes leves o moderados de colitis ulcerosa.
Nivel de evidencia A1a.
- El tratamiento con mesalazina es tan eficaz como la salazopirina en inducir la remisión en brotes leves o moderados de colitis ulcerosa, y con menos efectos negativos.
Nivel de evidencia A1a.

En el *mantenimiento de la remisión* de la CU, los aminosalicilatos también son más eficaces que el placebo. Su eficacia parece similar a la de la salazopirina, pero con muchos menos efectos secundarios. En la revisión de Gisbert *et al.* se identifican 6 estudios que comparan los nuevos salicilatos frente a placebo (59-64) y 11 estudios frente a sulfasalazina (65-75). En la comparación frente a place-

bo, 4 de los 6 trabajos ofrecen diferencias significativas a favor de los salicilatos. En la comparación frente a sulfasalazina no existieron diferencias significativas en ningún trabajo. En la reciente revisión Cochrane se estima un NNT de 6 para evitar una recaída frente al placebo, y se confirma la ausencia de diferencias entre mesalazina y salazopirina. En este sentido, los estudios son particularmente difíciles de interpretar dadas las diferencias de dosis, tiempos de seguimiento y definiciones de recaída. Es más, el principal sesgo es que sólo se incluyen pacientes que toleran la salazopirina, un escenario que no es real, y que en la práctica constituye una dificultad esencial para conseguir la adherencia al tratamiento. Podemos concluir que la mesalazina es, cuando menos, equivalente a la salazopirina también en el tratamiento de mantenimiento. Un punto a señalar es que los estudios de mantenimiento con salicilatos se han realizado, sobre todo, en poblaciones en las que la respuesta se había obtenido mediante el tratamiento con salazopirina o mesalazina del brote. Se desconoce si estos datos se pueden extrapolar directamente a los pacientes en los que la remisión se ha obtenido con esteroides y/o inmunomoduladores. Otro aspecto que apoya su uso a largo plazo es el efecto preventivo que estos fármacos parecen tener en la prevención de la aparición de cáncer colorrectal (76).

- El tratamiento con mesalazina es eficaz en el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa, al menos durante un año.
Nivel de evidencia A1a.
- El tratamiento con mesalazina podría reducir la incidencia de cáncer colorrectal en la colitis ulcerosa.
Nivel de evidencia B1c.

Mencionar que existen varias formulaciones que difieren según la preparación galénica, incluyendo las formas de liberación pH-dependiente, liberación sostenida tiempo-dependiente, y el empleo de nuevos transportadores diferentes a la sulfapiridina, y se ha sugerido que diversos compuestos podrían tener una actividad diferente según la zona preferente de liberación del fármaco. Sin embargo, los escasos estudios comparativos que consideran variables clínicamente relevantes no han mostrado diferencias clínicamente significativas. Probablemente, a igualdad de dosis, los preparados disponibles en el mercado tengan una eficacia clínicamente equi-

TABLA 1. Diferentes preparaciones comerciales de salicilatos orales utilizadas en España*

Nombre comercial	Formulación (galénica)	Dosis por unidad
Claversal [®] .	Mesalazina encapsulada con resina eudragit L.	500 mg.
Lixacol [®] .	Mesalazina encapsulada con resina eudragit S.	400 mg.
Pentasa [®] .	Microgránulos con envoltura de etilcelulosa.	1 g.
Rasal [®] .	Olsalazina.	No disponible.
Salazopirina [®] .	Sulfapiridina + mesalazina.	500 mg.

* Hay otras formas no comercializadas en España, como la balsalazida.

valente (77, 78). En la tabla 1 se mencionan los preparados comerciales de salicilatos orales disponibles actualmente en España.

Como resumen de todo lo anterior, podemos concluir que tanto la salazopirina como las diversas formulaciones de mesalazina son eficaces en el tratamiento del brote y en el mantenimiento de la CU. Con respecto a la antigua sulfasalazina, los nuevos salicilatos tienen menos efectos secundarios, aunque su eficacia no se ha mostrado superior. No se han podido demostrar de forma clara diferencias de eficacia entre las distintas formulaciones de estos nuevos salicilatos. Las dosis que debemos utilizar, tanto en la inducción de la remisión como en el mantenimiento, deben ser elevadas, posiblemente equivalentes. La seguridad de los nuevos salicilatos es muy elevada, probablemente incluso a dosis mayores que las actuales. Se están ensayando nuevas formulaciones de salicilatos que utilizan dosis más altas, que, quizá, puedan mejorar la eficacia de los preparados actuales.

A pesar de los años de investigación, quedan varios puntos de incertidumbre que sólo nuevos estudios pueden resolver:

- *¿Cuál debe ser la duración del tratamiento?* Hasta el momento, los estudios disponibles se prolongan sólo un máximo de 12 meses. En ese período de tiempo los salicilatos mantienen la eficacia. Algunos opinamos que, siendo la colitis ulcerosa una enfermedad crónica, en la mayoría de los pacientes el tratamiento debe mantenerse indefinidamente. Otros opinan que si el paciente pasa un período de 12 a 24 meses asintomático, los salicilatos podrían retirarse. Sólo teniendo en cuenta la evidencia, no hay una respuesta posible en este momento, aun-

que los estudios observacionales indican que cuando se retira el tratamiento, la recaída es muy probable.

- *¿Se deben utilizar dosis «altas» también en el mantenimiento?* La experiencia ha confirmado la escasa toxicidad de la mesalazina, y algunos datos sugieren que a mayor dosis menor probabilidad de recaída. Probablemente, en los casos con manifestaciones graves o moderadas previas, lo más prudente sea utilizar una dosis alta (3 g/día) como terapia de mantenimiento, pero sería deseable disponer de datos procedentes de estudios controlados.
- *¿Son igualmente eficaces en el mantenimiento en todos los pacientes, independientemente de cómo se haya inducido la remisión?* La mayor parte de los estudios realizados en tratamiento de mantenimiento han escogido pacientes que se encontraban asintomáticos en el momento de iniciar el tratamiento, y en los que se había inducido la remisión con mesalazina o salazopirina. Es posible que si para la inducción de la remisión se han necesitado esteroides, ciclosporina o infliximab, la evolución no sea idéntica y los salicilatos no sean tan eficaces. Se necesitan estudios de seguimiento de estos subgrupos de pacientes, bien estratificados, para poder hacer recomendaciones fundadas en las pruebas. De hecho, datos muy recientes sugieren que la azatioprina es claramente superior a la mesalazina en los pacientes con esteroidedependencia (195).

Corticoides

Indudablemente son fármacos esenciales en el tratamiento de los brotes de la CU, aunque sin eficacia en la prevención de la remisión. El primer estudio controlado que demostró la eficacia de los esteroides en el brote agudo de la CU fue publicado en su formato completo en 1955 (18). Se trata de un estudio metodológicamente muy bien realizado, aleatorizado, controlado y a doble ciego que comparó y puso de manifiesto una evidente superioridad del acetato de hidrocortisona frente a placebo. Posteriormente, otros estudios confirmaron estos datos (74).

Tras muchos años de utilización, su mecanismo de acción exacto no es bien conocido; por tanto y muy importante, también desco-

nocemos básicamente el mecanismo de resistencia. Un conjunto de acciones biológicas parecen contribuir a su eficacia antiinflamatoria e inmunomoduladora, y aunque el efecto en el metabolismo de los eicosanoides parece ser esencial, múltiples cuestiones están aún por resolver (80, 81).

Su eficacia es indiscutible en la *inducción de la remisión*. La mayoría de los pacientes con brotes moderados o graves se benefician del tratamiento esteroideo y son indudablemente los fármacos más importantes, hoy por hoy, en esta situación. En lo referente a las dosis, la prednisona oral (el fármaco más utilizado) presenta dosis respuesta entre 20 y 60 mg/día, siendo 60 mg/día sólo ligeramente más eficaz que 40 mg/día, a expensas de aumentar sus efectos secundarios (79). Dosis superiores no parecen más eficaces y sí más tóxicas. No obstante, hay muchas cuestiones por resolver en su utilización. Por ejemplo, no hay datos que comparen la eficacia de dosis orales múltiples frente a la utilización de dosis única, tampoco sabemos si la perfusión continua intravenosa es superior a la administración intermitente, ni tampoco existen estudios que comparen la eficacia y seguridad de las diferentes pautas de descenso. En este último punto sí parece demostrado, por la experiencia clínica y por algunos datos publicados, que es necesario un descenso gradual y lento de las dosis de corticoides. Resumiendo, los esteroides deben usarse sin miedo siempre que estén indicados, pero con prudencia y medida intentando prever sus complicaciones (p. ej., administrando siempre calcio junto a ellos para prevenir, en lo posible, la osteoporosis).

Sin embargo, los esteroides no son útiles en el *mantenimiento de la remisión*, como demuestran el análisis de los datos disponibles en la literatura (82) y la práctica diaria. Además, su uso a largo plazo y dosis altas supone la aparición de efectos secundarios inaceptables en prácticamente el 100% de los enfermos (véase tabla 2).

- El tratamiento con esteroides es eficaz en inducir la remisión en los brotes leves, moderados o graves de colitis ulcerosa.
Nivel de evidencia A1a.
- El tratamiento con esteroides no es eficaz en mantener la remisión en la colitis ulcerosa.
Nivel de evidencia A1a.

TABLA 2. Efectos secundarios de los corticoides

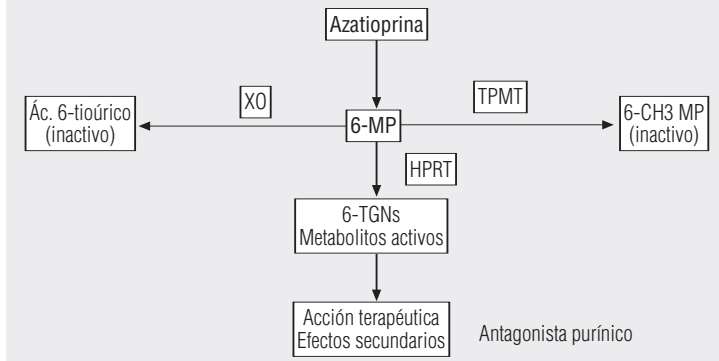
Toxicidad aguda	Toxicidad crónica
— Cara de «luna llena».	— Además de los previos...
— Acné, aumento de vello, estrías, redistribución de la grasa.	— Osteoporosis.
— Irritabilidad, insomnio.	— Necrosis de cabeza de fémur.
— Psicosis.	— Cataratas.
— HTA.	— Glaucoma.
— Hiperglucemia, hipercolesterolemia.	— Miopatía (atrofia muscular).
— Leucocitosis.	— Atrofia suprarrenal.
	— Aumento susceptibilidad a infecciones.

Inmunomoduladores

Justificado teóricamente por numerosas evidencias de anomalías inmunológicas en el curso de las enfermedades inflamatorias, el uso, primero empírico, de varios agentes inmunomoduladores (83) se ha venido extendiendo en los últimos 15 años, hasta convertirse en habitual, particularmente en dos escenarios clínicos: *a)* la corticodependencia en el curso subagudo o crónico, situación muy común que tal vez afecte a una cuarta parte de los pacientes, y *b)* la corticorresistencia en el brote grave de la enfermedad, cuya frecuencia se estima entre un 20 y un 50% según las series (84). En la corticodependencia, la azatioprina y la mercaptopurina, los dos más utilizados sin duda, han probado su eficacia, mientras que en la corticorresistencia la ciclosporina es una alternativa eficaz. Datos muy recientes (115) sugieren fuertemente que en ambas situaciones el infliximab puede ser una alternativa terapéutica clave; y otros datos más limitados indican que el tacrolimus es una buena alternativa a la ciclosporina. Revisamos a continuación estos fármacos.

Azatioprina y mercaptopurina

La azatioprina (AZA) y mercaptopurina (6-MP) son sendos análogos de las purinas: la AZA es un profármaco que es rápida y completamente convertido en 6-MP en los eritrocitos y otros tejidos, mediante un mecanismo no enzimático. Esta 6-MP puede ser metabolizada por 3 sistemas enzimáticos diferentes que compiten entre sí: la xantina oxidasa (XO); la tio-purina-metil-transferasa (TPMT), que convierten el 6-MP en metabolitos inactivos (como la 6-metil-

FIGURA 1. Metabolismo de la azatioprina**Abreviaturas:**

- Mercaptopurina (6-MP).
- Xantina oxidasa (XO).
- Tio-purina-metil-transferasa (TPMT).
- 6-metil-mercaptopurina (6-MMP).
- Hipoxantina-fosforribosil-transferasa (HXPRT).
- 6-tioguanin-nucleótidos (6-TGN).

mercaptopurina [6-MMP]), y la hipoxantina-fosforribosil-transferasa (HXPRT), seguida por otras enzimas que conducen a la formación de metabolitos probablemente más activos farmacológicamente (los 6-tioguanin-nucleótidos (85-87) (6-TGN) (figura 1). La actividad de la enzima TPMT está sujeta a una importante variabilidad genética en la población general. Aunque, quizá, la situación real sea más compleja, podemos decir que su actividad es «elevada» en alrededor del 90% de la población (los pacientes con dos alelos que codifican la enzima con elevada actividad), intermedia en las personas heterocigotas para el gen (alrededor del 9,5%), y casi ausente en el sujeto homocigoto para el alelo de baja actividad (alrededor del 0,5%) (88). Los pacientes homocigotos para el alelo de baja actividad de la TPMT, incapaces de metabolizar la droga por esta vía, pueden presentar niveles sumamente elevados de 6-TGN, con la consiguiente más que probable toxicidad. La vida media de la AZA y 6-MP en el plasma es muy corta, oscilando entre 1 y 2 horas, mientras que las vidas medias de su metabolitos son más altas, necesiándose 14-21 días de tratamiento para alcanzar con-

centraciones estables (86, 87, 89). De acuerdo a sus pesos moleculares (el peso molecular de la AZA es el 55% de la 6-MP), debemos emplear un factor de conversión de 1,82 para calcular la dosis de AZA en función de la de 6-MP (182 mg de azatioprina equivaldrían a 100 de mercaptopurina). Clásicamente se ha atribuido el efecto terapéutico de estos fármacos a un efecto antagonista de las purinas de los 6-TGN, inhibiendo la síntesis de los ácidos nucleicos y proteínas y, por tanto, la proliferación celular (de hecho se diseñaron como agentes antitumorales para conseguir este efecto). Sin embargo, aunque no puede descartarse la intervención de estos mecanismos en las EICI, estudios recientes sugieren que actúan por interferencia con la coestimulación del linfocito T (90).

Disponemos de amplia evidencia sobre su eficacia en el caso de la EC, tanto para alcanzar la remisión como para el mantenimiento (91). En el caso de la CU, aunque la evidencia científica es menos abundante, su eficacia parece similar, hecho refrendado por la práctica clínica. En lo referente a la *inducción de la remisión*, hasta el momento actual se han publicado dos ensayos controlados en pacientes con CU activa, todos ellos usando AZA (92, 93). En estos ensayos, la AZA se mostraba superior al tratamiento de referencia, pero sin alcanzar significación estadística. En el grupo de pacientes con enfermedad crónicamente activa sin respuesta a los esteroides, el beneficio de este fármaco era menos evidente en uno de los estudios. Sin embargo, numerosos datos procedentes de estudios observacionales sugieren que el problema reside en el escaso número de pacientes estudiados en los estudios controlados, y tienden siempre a confirmar la utilidad de la AZA en este escenario clínico. En lo referente al *mantenimiento de la remisión*, también disponemos de menos datos procedentes de estudios controlados que para la EC. Un ensayo multicéntrico aleatorizado y controlado con placebo estudiaba la eficacia de la AZA en este contexto (94). En este ensayo 79 pacientes con CU en remisión o esteroide-dependiente eran aleatorizados a continuar tratamiento con AZA (100 mg/día) o placebo, siendo la tasa de recaída al año de 31% para el grupo AZA frente al 61% en el grupo placebo (riesgo relativo 0,5; 95% intervalo de confianza, 0,25-1,0). Por otra parte, dos trabajos confirman que la AZA tiene un efecto ahorrador de esteroides en la CU (95, 96). Finalmente, datos procedentes de estudios observacionales, pero realizados de forma

muy correcta, confirman que la AZA es al menos tan útil en la CU como en la EC. De hecho, algunos médicos muy experimentados opinan que este fármaco es incluso más eficaz en la CU que en la EC, aspecto refrendado por algunos datos del Grupo de Oxford (97) que evidencian una mayor tasa de efectividad en el mantenimiento de la remisión en la CU frente a la EC (84% frente a 67%) en una gran cohorte de pacientes estudiada durante los últimos 30 años.

- El tratamiento con azatioprina o mercaptopurina es eficaz en mantener la remisión en los pacientes con colitis ulcerosa, particularmente en la situación de esteroide-dependencia. Nivel de evidencia A1c.

Los efectos secundarios de estos fármacos son ocasionalmente graves, aunque si la indicación es correcta pueden ser considerados como medicaciones con un adecuado perfil beneficio-riesgo (tabla 3). Podemos clasificarlos en dos categorías: las reacciones del tipo idiosincrásico, como la pancreatitis, algunos tipos de hepatitis o el cuadro alérgico propiamente dicho (exantema cutáneo, fiebre, mialgias, artralgias y diarrea), independientes de la dosis, y aquellas de mecanismo no alérgico, que probablemente son metabolismo y dosis-dependientes (náuseas, leucopenia, trombocitopenia, anemia y otros tipos de hepatitis). Las infecciones, habitualmente en el contexto de leucopenia, no son realmente frecuentes en la práctica. El efecto secundario grave más habitual, la pancreatitis aguda, al igual que el

TABLA 3. Efectos secundarios de la azatioprina y mercaptopurina

Consideraciones generales	Efectos secundarios principales
<ul style="list-style-type: none"> — Menos efectos secundarios que corticoides a largo plazo. — El 90% tolera bien tratamiento. — Muchos son de fácil control. — Algunos potencialmente graves (control riguroso al inicio). 	<p>Dosis-dependientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Náuseas-vómitos (2-3%). — Supresión medular (2%). — Infecciones (7%). — Subtipos de hepatitis. <p>Mecanismo alérgico:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Pancreatitis (3%). — Subtipos de hepatitis (0,3%). — Alergia (< 1%). <p>Otros:</p> <ul style="list-style-type: none"> — ¿Neoplasias? (linfoma).

resto de problemas de tipo idiosincrásico, suele presentarse dentro de las primeras 3-4 semanas de tratamiento. El manejo de cada efecto secundario es diferente; mientras que algunos obligan a la supresión definitiva del fármaco, otros permiten su reintroducción cuidadosa. Debemos destacar que estudios a largo plazo han mostrado una elevada seguridad de la AZA y 6-MP, sin apreciar un aumento significativo en el riesgo de presentar cáncer, o demostrando un riesgo relativo más alto de linfoma en términos poblacionales, pero con riesgos absolutos individuales muy pequeños (98, 99).

Con el fin de obtener el máximo rendimiento con el mínimo riesgo, el tratamiento debe ser individualizado y controlado por un clínico con experiencia tanto en la CU como en estos fármacos. Los detalles los hemos revisado extensamente en una publicación reciente (100). Por un parte, es precisa una vigilancia clínica y analítica de la evolución (para minimizar los riesgos), y, por otra, hay que individualizar las dosis, puesto que la respuesta puede ser muy diferente en cada paciente. Como mínimo, se debe visitar al paciente a los 15, 30, 60 y 90 días tras empezar el tratamiento, y cada tres meses a partir de ese momento. Se debe evaluar la situación clínica, la situación de la enfermedad (idealmente mediante algún índice de actividad) y la analítica. Aunque numerosos estudios indican que la determinación de los metabolitos de la AZA puede ayudar a individualizar la dosis, es un punto muy polémico y esta determinación no está disponible de manera uniforme. Sin embargo, la cifra de leucocitos puede servir no sólo para identificar la toxicidad, sino para, en caso de falta de respuesta, indicar si es factible o no un aumento de dosis.

Resumiendo, las indicaciones del tratamiento en la CU con AZA y 6-MP son la esteroide-dependencia, el mantenimiento de la remisión en pacientes en los que ha fracasado previamente el 5-ASA, en enfermos con efectos adversos graves del tratamiento esteroideo (101, 102), o cuando la remisión de la enfermedad se ha obtenido con el empleo de ciclosporina (103), y probablemente el brote moderado resistente a esteroides (aunque en este último caso sean preferibles alternativas más rápidas en su acción, como la ciclosporina o el infliximab). Si es eficaz, debe mantenerse durante largo período de tiempo, posiblemente de forma indefinida. La monitorización del paciente, y especialmente de su hemograma, debe mantenerse mientras dure el tratamiento (100). La determinación de la actividad de la TPMT

y los niveles de metabolitos activos de la AZA pueden optimizar el tratamiento. El nivel óptimo 6-TGN se encuentra entre 180 y 230 pmol/8 x 10 log. 8 eritrocitos. Debemos recordar que los aminosalicilatos y el metotrexato inhiben la actividad de la enzima TPMT y pueden aumentar los niveles de 6-TGN. Parece claro que estos fármacos están todavía infrautilizados en estos pacientes y su correcto uso podría mejorar la calidad de vida de muchos de nuestros enfermos.

Ciclosporina

En el brote grave corticorresistente, la AZA (o la 6-MP) no es el fármaco adecuado porque sus efectos clínicos sólo se aprecian varias semanas después de iniciado el tratamiento: la situación de estos pacientes requiere medidas de acción urgente. La ciclosporina A es un polipéptido cíclico formado por 11 aminoácidos, de carácter hidrofóbico, derivado del hongo *Tolypocladium inflatum* gams. Es un potente inhibidor, relativamente selectivo del sistema inmunocompetente celular, fundamentalmente inhibiendo la producción de interleucina 2 (IL-2), y su receptor por los linfocitos T-helper, interfiriendo así con la inducción y amplificación de la respuesta inmune en las fases iniciales. El efecto biológico de estas acciones es casi inmediato y, por tanto, la respuesta clínica se puede apreciar en horas o días. Utilizada primero como inmunosupresor en los trasplantes de órganos sólidos, posteriormente se fue introduciendo en el tratamiento de diversas enfermedades inmunológicas. En 1984 aparecen las primeras evidencias de su posible utilidad en la EICI (104). Tras algunas observaciones y series clínicas, se publicó un ensayo clínico controlado (105), que tuvo que ser interrumpido porque la eficacia fue mucho mayor en el grupo activo que en el control. Posteriormente, numerosos estudios observacionales y un número más limitado de estudios controlados, han confirmado que la ciclosporina es eficaz en el tratamiento del brote grave resistente a esteroides de colitis ulcerosa, situación en la que la respuesta a placebo es prácticamente nula, y como media el 60-70% de los pacientes responden a la ciclosporina. Estos datos han sido detallados *in extenso* en una reciente revisión Cochrane (106) y también en sendas revisiones sistemáticas por nosotros (107) y otros autores (108). La eficacia del fármaco es incuestionable, pero sus limitaciones son varias e importantes. En primer lugar, para mantener la respuesta a largo plazo es preciso utili-

zar en el paciente otros inmunomoduladores, y en algunos estudios se encuentra una tasa de colectomías muy alta cuando se evalúan los pacientes al año. Por otra parte, la toxicidad de la inmunosupresión con ciclosporina no es en absoluto despreciable (aunque el uso de dosis de 2 mg/kg/día, igualmente eficaces a las anteriormente estándar de 4 mg/kg/día, reduce la toxicidad) (109), teniendo en cuenta que se mantiene, además, el tratamiento con esteroides durante las primeras semanas. Por tanto, si bien el uso juicioso de ciclosporina puede evitar una colectomía, no es una alternativa ideal, y algunos especialistas se sienten incómodos con su utilización clínica.

- El tratamiento con ciclosporina (4 mg/kg/día, iv) es eficaz en el brote moderado o grave de colitis ulcerosa, refractario a esteroides.
Nivel de evidencia A1a.
- El tratamiento con ciclosporina (2 mg/kg/día) es tan eficaz como el mismo fármaco a dosis de 4 mg/kg/día en el brote grave esteroide resistente, con menor toxicidad.
Nivel de evidencia A1b.

Otros inmunomoduladores: tacrolimus, metotrexato

El *tacrolimus* tiene un mecanismo de acción muy similar a la ciclosporina, y varios estudios observacionales sugieren una eficacia similar, que parece confirmarse en un ensayo controlado recientemente comunicado (todavía no publicado) (110). Sus ventajas teóricas (mayor facilidad en el control de la dosificación, por ejemplo) por el momento no compensan la experiencia limitada con el fármaco. No obstante, en algunos centros los clínicos lo prefieren claramente a la ciclosporina.

El *metotrexato* ha demostrado ser eficaz en la enfermedad de Crohn, tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión. Los datos son muy escasos y controvertidos en la colitis ulcerosa, aunque, quizá, podría considerarse su utilización en casos de dependencia a esteroides e intolerancia a la azatioprina (111). Se requiere más información antes de emitir una opinión firme sobre este fármaco en esta indicación.

Antibióticos (112)

El posible papel patogénico de la flora digestiva como estímulo en el proceso inflamatorio inmunomediado ha conducido al estudio

de los antibióticos en la EICI. A diferencia de los datos disponibles para la EC, los antibióticos estudiados, sobre todo el ciprofloxacino y el metronidazol, no parecen tener efecto en la CU. Su papel en esta entidad se reserva, en general, al paciente con riesgo de perforación (colitis grave o megacolon tóxico) y, por supuesto, al tratamiento de la reservoritis, en el que sí hay datos controlados, aunque no muy abundantes, que demuestran su eficacia.

Infliximab y otras «terapias biológicas»

En los últimos años se ha acuñado el concepto de «terapias biológicas» para una serie de fármacos diseñados específicamente para interferir en el proceso de la inflamación. Se han ensayado numerosas moléculas que están en diversas fases del proceso de desarrollo clínico. Sólo nos referiremos al infliximab, porque es el único fármaco de este grupo que previsiblemente va a poder utilizarse en la CU en el próximo futuro.

El *infliximab* es un anticuerpo monoclonal quimérico (un 25% de su composición es proteína de origen murino), dirigido frente al TNF-alfa, importante mediador de la respuesta inflamatoria, sobreexpresado en la EICI en las fases activas. En un modelo patogénico clásico y teórico en el que la EC sería una enfermedad predominantemente Th1 y la CU Th2, el infliximab debería ser eficaz en la EC (El TNF-alfa es un mediador mucho más importante en la respuesta Th1) e ineficaz en la CU. De hecho, el fármaco se ha desarrollado para su uso en la EC, y está aprobado por la EMEA y la FDA desde 1999 para su tratamiento en situaciones concretas (básicamente refractariedad al tratamiento convencional y/o patrón fistulizante). Sin embargo, evidencias, incluso no muy recientes, sugieren que el TNF-alfa también desempeña un papel importante en la inflamación en la CU (113) y en los últimos años han aparecido múltiples datos que demuestran que el modelo simplista Th1-Th2 no es real. No sólo los acontecimientos son mucho más complejos, sino incluso variables a lo largo del proceso de la inflamación (114).

Hasta ahora disponíamos de muy pocos datos sobre el uso de infliximab en la CU, casi todos observacionales y con resultados muy dispares: en algunos se informaba de eficacia sorprendente, y en

otros de ineficacia. En el mes que redactamos este manuscrito (octubre de 2005) se espera la publicación de los resultados de dos grandes ensayos controlados denominados ACT 1 y ACT 2 (115, 116), recientemente comunicados, en los que se ha intentado comprobar la eficacia del infliximab en la CU. Se evalúa su eficacia básicamente en dos situaciones: la inducción de la remisión de la CU, sobre todo en pacientes esteroiderresistentes y en el mantenimiento, especialmente en la situación de esteroidedependencia. Juntando los dos estudios, más de 700 pacientes fueron asignados a 3 grupos: placebo e infliximab a dosis de 5, e infliximab a dosis de 10 mg/kg. Los resultados de estos dos trabajos son muy consistentes entre sí (de hecho son prácticamente superponibles) y muestran que el infliximab es claramente superior al placebo en la inducción de la remisión y en el mantenimiento, al menos durante 12 meses. Globalmente, como ocurre en la EC, parece que la dosis de 5 mg/kg es tan eficaz como la de 10 mg/kg. En estos estudios se utiliza el infliximab de forma similar a la estandarizada en la EC (117), es decir, 3 dosis de inducción en los días 0, 14 y 42; y posteriormente, dosis de mantenimiento cada 2 meses. Casi simultáneamente, se ha publicado un estudio controlado en el que pacientes con un brote grave de CU, en hospitales donde no se utiliza de forma sistemática la ciclosporina, cuando se consideraba indicada muy probablemente una colectomía eran randomizados a infliximab (una única dosis de 4-5 mg/kg) o placebo: el infliximab fue claramente superior al placebo en todas las comparaciones, especialmente en la tasa de colectomías a los 90 días (118).

Tras la publicación de los estudios ACT1, ACT2 y el estudio del Grupo de Järnerot, la FDA ha aprobado el uso de infliximab en la CU, y la EMEA ya ha emitido una primera opinión positiva para su autorización final en esta indicación. A la espera de los resultados definitivos de estos trabajos, de la aparición de nuevos datos controlados y de la experiencia en abierto, pensamos que este fármaco muy probablemente cambiará el tratamiento de estos pacientes, como sugieren otros autores (119). Los datos de estos estudios permiten afirmar que el infliximab es una alternativa clara en los casos de esteroidedependencia, y tal vez también en la esteroiderresistencia, aunque en este último punto su posición con respecto a la ciclosporina está por definir.

- El tratamiento con infliximab es eficaz en inducir la remisión en los brotes leves o moderados, y probablemente los graves de colitis ulcerosa.
Nivel de evidencia A1a.
- El tratamiento con infliximab es eficaz en los pacientes con colitis ulcerosa y dependencia a esteroides.
Nivel de evidencia A1a.
- El tratamiento con infliximab es eficaz en los pacientes con brotes graves esteroide-resistentes de colitis ulcerosa.
Nivel de evidencia A1c.

Hay otras terapias biológicas en investigación, entre las que cabe destacar el *visilizumab* (120) (anticuerpo humanizado frente al receptor CD3 linfocitario), que se está investigando para su utilización en los brotes graves, con buenos resultados en cuanto a eficacia, pero todavía con reticencias en cuanto a la toxicidad; o el *alicaforfen* (121), una molécula antisentido que, aunque ha fracasado en su formulación intravenosa, ha demostrado ser claramente superior al placebo en el control de la inflamación cuando se administra en forma de enema. Sólo son dos entre una gran cantidad de moléculas en investigación, cuya relevancia clínica real se dilucidará en los próximos años.

«Otros» tratamientos

Heparina

A pesar de algunos informes observacionales esperanzadores, la heparina intravenosa a dosis terapéuticas no mejora los resultados de los corticoides, como demostró un ensayo clínico controlado de GETECCU coordinado por el doctor Panés (122), aumentando, además, significativamente el riesgo de hemorragia. Sin embargo, la heparina de bajo peso molecular a dosis profiláctica debe formar parte del tratamiento de todos los brotes de actividad de CU que requieran ingreso hospitalario. Los fenómenos tromboembólicos son una importante causa de mortalidad en la EII grave, y deben ser prevenidos (123).

Nicotina

Numerosos datos demuestran que el tabaco se asocia con un menor riesgo de CU, e incluso que el continuar fumando protege de una evolución agresiva de la enfermedad. La mayoría de los datos epidemiológicos, experimentales y clínicos disponibles indican que

la nicotina es, entre las más de 4.000 sustancias identificadas en el tabaco, la más probable responsable del efecto, posiblemente a través de la modulación vagal de la respuesta inmunológica intestinal (124). Existen al menos tres estudios controlados que evalúan el efecto de la nicotina. Dos de ellos, doble ciego y controlados con placebo, mostraban eficacia de la nicotina transdérmica en pacientes con CU activa, aunque a expensas de una tasa no despreciable de efectos secundarios sistémicos (125, 126). Sin embargo, el tercer estudio, también aleatorizado y ciego, frente a prednisona, mostró una tasa de eficacia inferior a las dosis menores de prednisona, con una tasa mayor de efectos secundarios (127). La nicotina no parece eficaz en mantener la remisión.

Métodos de aféresis

A partir de estudios, sobre todo japoneses, se ha propuesto que diversos tipos de aféresis, particularmente la granulocitoaféresis (128), podrían ser eficaces en el tratamiento de diversas enfermedades inmunológicas, especialmente la artritis reumatoide y las EICI. Aunque los datos controlados disponibles son muy escasos, varios estudios observacionales sugieren que, especialmente en las situaciones de esteroidedependencia, hasta un 70% de los pacientes podría responder a esta terapéutica, que presentaría la ventaja de su escasa toxicidad, y la desventaja de su coste. Aunque la evidencia científica es todavía insuficiente, es un tratamiento a considerar en aquellos pacientes esteroidedependientes en los que ha fracasado la AZA, con el fin de evitar una colectomía. El consenso de los expertos es que la aféresis podría tener un papel terapéutico en la CU en varias circunstancias clínicas, pero la posición de esta técnica en los algoritmos de tratamiento está pendiente de que dispongamos de mayor información (129).

Tratamiento tópico (vía rectal)

La administración por vía rectal consigue una elevada concentración del fármaco activo en el área de mucosa inflamada con menores efectos sistémicos. Esto hace al tratamiento tópico una alternativa terapéutica muy útil, bien como tratamiento aislado (en presentaciones distales de la CU) o en combinación con la vía oral (en las formas extensas).

Mesalazina

En lo referente a la *inducción de la remisión*, en una reciente revisión sistemática (24) se identifican 8 estudios randomizados que comparan los salicilatos frente a placebo, 4 de ellos con enemas y 4 con supositorios (130-133). En todos los ensayos los salicilatos fueron superiores al placebo. Un meta-análisis reciente confirma esta superioridad (134), con un OR de 7,4 (4,7-11,5) para la mejoría clínica, y de 10 (5,7-17,6) para la mejoría endoscópica. En cuanto a la dosis, los datos son relativamente escasos. Parece que no hay clara dosis respuesta y que 1 g al día es suficiente (135). Sí parece muy importante mantenerlos el tiempo necesario y se evidencia tiempo-respuesta. No hay datos comparativos suficientes para escoger entre las diversas formulaciones galénicas (supositorios, espuma, enemas), aunque la longitud del segmento afectado es un criterio esencial: el supositorio será eficaz en unos 10 a 15 cm, la espuma en 30-40 y el enema (dependiendo del volumen) puede alcanzar incluso el ángulo esplénico. La tolerancia individual al tratamiento es variable, y en los momentos de mayor actividad inflamatoria la distensibilidad rectal está claramente reducida, por lo que, al menos transitoriamente, el paciente puede tolerar sólo pequeños volúmenes de fármaco.

En lo referente al *mantenimiento de la remisión*, en la misma revisión se identifican 4 estudios que comparan mesalazina tópica frente a otros tratamientos en el mantenimiento de la remisión de la CU. Tres de ellos son frente a placebo tópico y el cuarto frente a sulfasalazina oral. Los 3 estudios frente a placebo encuentran diferencias significativas y el estudio frente a SFS oral no. En 2 meta-análisis que analizan la eficacia de los salicilatos en el mantenimiento de la CU se concluye que son más eficaces que placebo, con un OR de 16,2 (4,5-55,9) y de eficacia similar a los salicilatos orales (136).

Corticoides

El tratamiento con esteroides tópicos se ha mostrado eficaz en la *inducción de la remisión* de los brotes leves/moderados de colitis distal como tratamiento único (137), y como tratamiento adyuvante de las colitis extensas cuando los síntomas rectales son preponderantes. Sin embargo, no han probado su eficacia en el mantenimiento de la remisión. Se dispone de información con enemas de hidrocortisona, prednisolona, betametasona y budesonida; y

en España se utiliza a menudo un preparado de triamcinolona al que hay que extrapolar la información disponible de otros esteroides. Globalmente, los enemas de esteroides son claramente más eficaces que el placebo. Desde un punto de vista teórico, al menos, serían preferibles los esteroides con menor biodisponibilidad sistémica, con el objeto de mantener la eficacia local mientras se disminuyen los efectos tóxicos sistémicos. No se dispone de estudios comparativos entre varios esteroides. La revisión sistemática citada muestra que los esteroides no son superiores a la mesalazina, y globalmente son incluso inferiores. Si sólo se incluyen los estudios con enemas de budesonida, no se encuentran diferencias con la mesalazina, pero el coste de la budesonida es considerablemente mayor; por lo que, teniendo en cuenta eficacia, riesgos y costes, son de elección, en primer lugar, los preparados tópicos de mesalazina. Existe un único estudio, con un número muy limitado de pacientes, que demuestra que en la inducción de la remisión la combinación de un esteroide (betametasona en este caso) y mesalazina es superior a cualquiera de los dos fármacos por separado. Aunque los datos son limitados, esto sugiere que en casos refractarios a uno de los fármacos, la combinación podría tener éxito.

«Otros» tratamientos tópicos (138)

Existen estudios controlados que demuestran que el *alicaforsen* rectal es claramente superior al placebo en la inducción y el mantenimiento de la remisión; sin embargo, el fármaco no está comercializado y no se dispone de información sobre su coste, presumiblemente elevado, lo que restringiría su uso a los fracasos del tratamiento más tradicional. Asimismo, se ha demostrado que enemas que incluyen como principio activo *factor de crecimiento epidérmico* son superiores al placebo, pero la duda teórica de un posible estímulo de la proliferación celular constituye, hoy por hoy, un freno para su uso generalizado. Un estudio controlado con enemas de *butirato* no mostró eficacia.

Además, se ha informado en estudios no controlados de la eficacia potencial de muchas otras sustancias, como *anestésicos locales*, *ácidos grasos de cadena corta*, *bismuto* (en este caso hay un estudio comparativo con mesalazina con resultados equivalentes, pero no hay rama placebo), y otras sustancias, de las que no se dispone de información suficiente.

Tratamiento quirúrgico

La colectomía es un recurso terapéutico muy eficaz para tratar la CU, aunque no se disponga de ningún estudio controlado para probarlo. No sólo está indicada en el brote grave refractario al tratamiento médico o en presencia de complicaciones que ponen en riesgo la vida del paciente (megacolon, hemorragia, perforación); sino que en algunas ocasiones el curso crónico de la enfermedad o el riesgo de cáncer (detección de displasia en los programas de vigilancia) justifican plenamente la colectomía. Es esencial escoger el momento correcto para la indicación quirúrgica, para lo que la colaboración entre el médico, el cirujano y un paciente bien informado es esencial.

La colectomía total puede seguirse de una ileostomía definitiva, o acompañarse de un procedimiento de reconstrucción creando un «reservorio» que permite establecer una anastomosis ileoanal. En ocasiones, con muy escasa afección rectal, puede plantearse una anastomosis ileorrectal, aunque para esta indicación hay que ser muy selectivo. La ventaja esencial teórica de la colectomía, que en condiciones de cirugía electiva tiene una mortalidad cercana a 0, es que se trata de un tratamiento definitivo. Sin embargo, esto no siempre es cierto, porque entre un 20 y un 40% de los pacientes en los que se proceda a una anastomosis ileoanal desarrollarán un proceso inflamatorio en el reservorio (*reservoritis* o *pouchitis*) que puede llegar a ser grave. Es evidente, además, que, incluso sin aparecer complicaciones, la colectomía afectará a la calidad de vida del paciente. Por todo ello, el médico debe recordar siempre que existe esta posibilidad, y en las circunstancias clínicas adecuadas discutirlo abiertamente con el paciente; pero sin olvidar que la mejor calidad de vida la tendrá el paciente con su propio colon si conseguimos la remisión.

Tratamiento concreto de los diferentes escenarios clínicos

Como hemos podido apreciar, el médico dispone de muy diversos recursos terapéuticos para aplicar en los diversos escenarios clínicos potenciales. Es imposible reproducir todas las posibilidades, pero sí podemos sintetizar las más comunes. Antes de recomendar un determinado tratamiento, el médico debe seguir un esquema

de actuación en el que son fundamentales varios pasos (que deben seguirse en el orden indicado):

- Repasar la historia clínica del paciente, para recordar las particularidades de cada caso (alergias, respuesta previa al tratamiento, efectos negativos previos de los fármacos). Así, si un paciente ha sufrido un episodio psicótico al utilizar esteroides y padece un brote grave, las alternativas serán la ciclosporina o el infliximab, si bien en la gran mayoría de los pacientes la mejor opción serían los esteroides.
- Confirmar que el diagnóstico de colitis ulcerosa está correctamente establecido.
- Excluir las enfermedades infecciosas (que pueden estar detrás de una aparente recaída de la enfermedad) es un aspecto de suma importancia y no sólo hay que tenerlo en cuenta al principio.
- Evaluar la gravedad del brote: es muy recomendable utilizar unos criterios de gravedad, como el índice de Truelove y Witts y sus modificaciones, para evitar decisiones subjetivas. La gravedad se clasifica en silente (en remisión), leve, moderado y grave. Otros términos no son útiles ni prácticos y deben abandonarse (como colitis fulminante).
- Definir, en lo posible, la extensión del brote para facilitar la elección del tratamiento. Este punto no es trascendente en el brote grave, pero sí en los leves o moderados, puesto que a menudo el tratamiento tópico es incluso más eficaz que el sistémico en estas circunstancias.
- Informar detalladamente al paciente de todas las posibilidades terapéuticas.

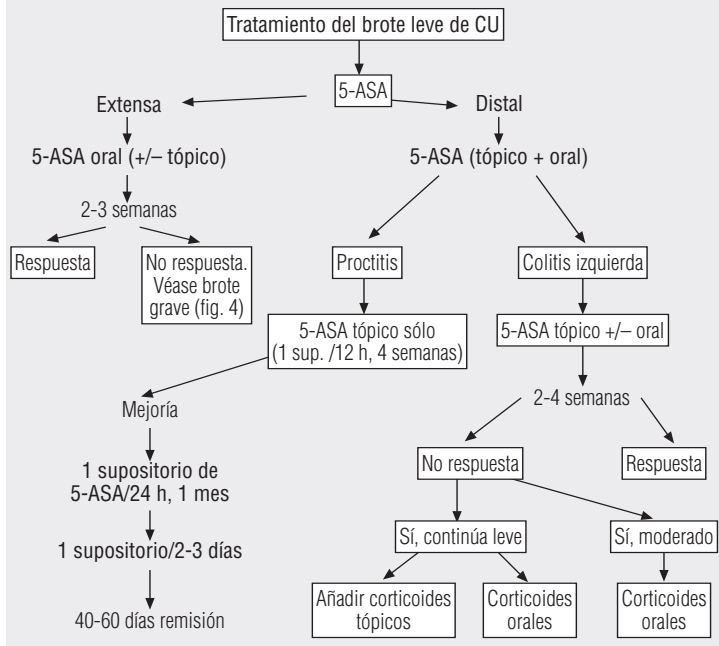
Tratamiento del brote agudo de colitis ulcerosa

Brote leve (figura 2)

Colitis extensa

La base del tratamiento son los salicilatos orales, asociando terapia tópica si hay clínica rectal. El uso de la vía oral es imprescindible, dado que cuando la inflamación se extiende más allá del ángulo

FIGURA 2. Manejo del brote leve de colitis ulcerosa



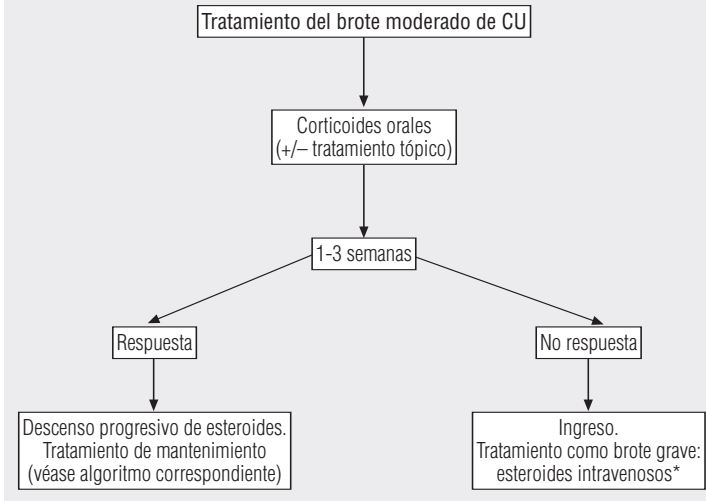
lo esplénico, la administración rectal no alcanza toda la mucosa inflamada. Podemos utilizar tanto sulfasalazina (en dosis de hasta 4 g/día, obteniendo la dosis máxima progresivamente) o mesalazina (en dosis de 3 a 6 g/día). Muchos clínicos prefieren, por la escasa incidencia de efectos negativos, utilizar mesalazina; pero ambas opciones son igualmente válidas de acuerdo con la evidencia disponible. Tras instaurar el tratamiento, se debe evaluar la respuesta en 2 a 3 semanas, indicando, además, al paciente que si se produce un empeoramiento debe ponerse en contacto antes con el médico. Si en la visita de control se detecta una clara mejoría, se mantendrá ese tratamiento hasta obtener la remisión (habitualmente, 8 a 16 semanas) y posteriormente se procederá a la terapia de mantenimiento (véase más adelante). Si no hay respuesta, o hay empeoramiento, el paciente debe ser tratado como si se tratara de un brote moderado.

Colitis distal

En este caso, el tratamiento tópico es, a menudo, la parte esencial del manejo. En el caso de las *proctitis leves*, la administración tópica aislada suele ser eficaz sin requerir tratamiento oral. Lo razonable es empezar con supositorios de mesalazina (1 a 3 supositorios diarios), añadiendo esteroides tópicos si en un plazo razonable (2 semanas, por ejemplo) no se observa respuesta. En la *colitis izquierda leve*, por el contrario, se debe empezar con una combinación de mesalazina oral y tópica (139). Las dosis de salicilatos orales recomendadas son las mismas que en el caso de la colitis extensa. La formulación de mesalazina tópica elegida en este caso (supositorios, espuma o enema) dependerá inicialmente de la extensión de la afectación inflamatoria: el supositorio será eficaz en unos 10 a 15 cm, la espuma en 30-40 y el enema (dependiendo del volumen) puede alcanzar incluso el ángulo esplénico. No obstante, la tolerancia individual a cada tratamiento también condicionará esta elección. Esta tolerancia es variable entre pacientes y en el tiempo: en los momentos de mayor actividad inflamatoria, dado que la distensibilidad rectal está claramente reducida, algunos enfermos toleran sólo volúmenes pequeños de la terapia tópica, al menos transitoriamente. En cuanto a la dosis, parece que 1 g al día es suficiente, puesto que estudios comparativos no demuestran una clara superioridad de dosis mayores. En caso de fracaso terapéutico, y si la situación se mantiene como leve, se pueden añadir esteroides tópicos, preferiblemente la budesonida. Es recomendable marcar plazos fijos en los que se evalúa la respuesta, y no posponer demasiado los cambios terapéuticos cuando fracase el tratamiento. Si en 2 a 4 semanas no hay respuesta, lo más práctico es emplear el esquema de tratamiento del brote moderado.

Brote moderado (figura 3)

Independientemente de la extensión, en estos casos debemos iniciar tratamiento con esteroides orales, salvo contraindicación absoluta. Se asociará, además, si se trata de una colitis distal o hay clínica rectal en una colitis extensa, terapia tópica con las recomendaciones ya descritas. La dosis aconsejable de esteroides es de 1 mg/kg de peso de prednisona o equivalente. Recomendamos estas dosis «completas» por varios motivos: a) la dosis total

FIGURA 3. Manejo del brote moderado de colitis ulcerosa

* En algunos casos, incluso sin reunir los criterios de brote grave, un clínico experto puede valorar el uso de infliximab o ciclosporina ya en este escenario clínico. Se ha sugerido también la posible utilidad de la aféresis en esta circunstancia.

que recibe el paciente suele ser menor que si empezamos por dosis «bajas» y se aumentan progresivamente; *b*) parece que el uso paulatino de dosis crecientes puede favorecer el desarrollo de esteroide-dependencia, y *c*) es más fácil definir un brote como refractario, puesto que si en las primeras 2-4 semanas de tratamiento con dosis altas orales no se ha obtenido respuesta, ya podemos definir la existencia de un brote moderado refractario sin tener dudas sobre una posible insuficiencia de la dosis. El paciente será citado para su evaluación en 1 a 3 semanas (según las circunstancias clínicas y la historia previa se decidirá el momento de la remisión), con las mismas salvedades que en el brote leve. Si se ha producido una clara respuesta, se debe iniciar el descenso de los corticoides (10 mg/semana hasta los 20 mg, 5 mg/semana hasta suspenderlos) (véase ejemplo en tabla 4), para después iniciar la terapia de mantenimiento. Si el paciente no mejora, debe ser tratado como un brote grave, aunque no cumpla criterios estrictos. Al utilizar pred-

TABLA 4. Ejemplo práctico de disminución de dosis de esteroides

Dosis de esteroides (mg/día)	Tiempo que debe tomarse
60; por ejemplo, 30/12 horas.	Hasta considerar como fracaso o respuesta clínica (véase algoritmos).
50; por ejemplo, 30 y 20 (mañana/tarde).	1 semana.
40; por ejemplo, 30 y 10 (mañana/tarde).	1 semana.
30; por ejemplo, 30 por la mañana o 15/12 horas.	1 semana.
20; dosis única matutina.	1 semana.
15; dosis única matutina.	1 semana.
10; dosis única matutina.	1 semana.
5; dosis única matutina.	1 semana.
SUSPENDER.	

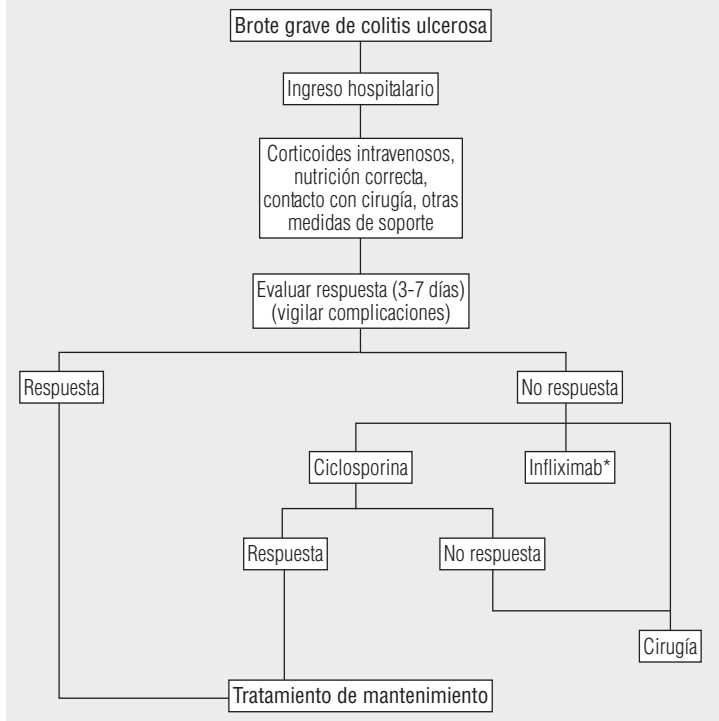
Notas:

- El descenso propuesto es a razón de 10 por semana (retirándolo de la dosis de la tarde), hasta 20 mg/día y a partir de entonces, a razón de 5 mg/semana.
- Es muy recomendable asociar todo el tiempo que tome esteroides calcio y vitamina D en cualquiera de sus presentaciones.
- Es sólo un ejemplo y otras pautas son igualmente aceptables (p. ej., descensos más lentos en pacientes que han tomado esteroides mucho tiempo o en los que ha sido «complicado» alcanzar la remisión).

nisona, el paciente debe recibir calcio y vitamina D para minimizar los efectos negativos sobre la masa ósea de un tratamiento esteroideo, desde el primer día. Es posible que el paciente requiera otros tratamientos complementarios que hay que valorar en cada caso, el más frecuente: el hierro oral. El uso de corticoides se combina con los salicilatos, y al suspender los esteroides, el paciente debe continuar el tratamiento con salicilatos como mantenimiento.

Brote grave (figura 4)

Desde el punto de vista clínico, se incluyen como pacientes en brote grave aquellos que reúnen los criterios de gravedad del índice de Truelove y Witts, además de aquellos que, si bien podrían ser incluidos en el grupo de brote moderado, presentan un fracaso del tratamiento estándar, habitualmente incluyendo esteroides orales a dosis plenas en períodos de 1 a 3 semanas. No sólo el sentido común, sino también la evidencia publicada disponible sugiere que en estos casos lo prudente es llevar a cabo una asistencia

FIGURA 4. Tratamiento del brote grave de colitis ulcerosa

* La opción de tratamiento con infliximab es todavía discutida e implica uso compasivo, al no estar autorizada por la EMEA, aunque sí por la FDA, pero los datos sugieren fuertemente que será utilizado en el próximo futuro.

protocolarizada. Aunque en parte basados en el consenso o en evidencias preliminares, creemos recomendables los siguientes pasos:

- Ingreso hospitalario.
- Evaluación inmediata de la situación incluyendo:
 - Historia clínica: son datos esenciales la duración previa de la enfermedad, respuesta previa a tratamientos, datos de vigilancia endoscópica, etc.
 - Exploración física.

- Hemocultivos, cultivos de heces y determinación de toxina de *Clostridium difficile*.
 - Radiografía simple de abdomen (opcionalmente gammagrafía con leucocitos).
 - Rectoscopia con toma de biopsias.
- Definición de la actividad con índice de Truelove y Witts y datos analíticos complementarios, especialmente proteína C reactiva.
- Tratamiento con dosis plenas de esteroides intravenosos (1 mg/kg/día de prednisona o equivalente).
- Heparina de bajo peso molecular subcutánea.
- Considerar antibióticos si existe síndrome tóxico. (Prácticamente todos los autores los recomiendan en caso de megacolon, a pesar de la falta de evidencia.)
- Nutrición adecuada del paciente (oral, enteral, que es la requerida en la mayor parte de los brotes graves, o parenteral, en dependencia de las circunstancias clínicas).
- Controlar los síntomas rectales con tratamiento tópico.
- Ponerse en contacto con el cirujano responsable de la EICI en el centro. Hasta un tercio de estos pacientes requieren finalmente cirugía, que en el momento en el que está indicada no debe diferirse. El cirujano debe participar, desde el principio, del cuidado de estos pacientes.

El paciente debe ser evaluado al menos diariamente. Tradicionalmente se ha considerado que un período adecuado de tratamiento sería de 7 a 10 días, antes de considerar otras medidas terapéuticas, clásicamente la cirugía o la ciclosporina. Sin embargo, varios estudios han demostrado que se puede prever la mala evolución con bastante exactitud al tercer día de tratamiento (140, 141). Por ello, recomendamos evaluar al paciente tras 72-96 horas de tratamiento completo y, junto con los datos de las exploraciones disponibles (incluida la biopsia rectal), tomar en ese momento la decisión terapéutica. Descartada la presencia de ninguna complicación infecciosa, existen básicamente dos posibilidades: una buena respuesta clínica y una mala respuesta (o presencia de complicación). Si el paciente ha respondido clínicamente, continuaremos con tratamiento esteroideo, mante-

niéndose el ingreso hospitalario hasta comprobar que se consolida la respuesta, hay tolerancia a la alimentación oral y los esteroides mantienen la respuesta al pasarlos a vía oral. En ese caso, el paciente será dado de alta con una pauta descendente de corticoides, iniciando el tratamiento de mantenimiento (véase más adelante).

En caso de no observar una respuesta clínica adecuada, el clínico puede recomendar al paciente una de las tres alternativas: infliximab, ciclosporina (en algunos centros tacrolimus) o cirugía. La decisión debe ser individualizada según las circunstancias concretas de cada caso, junto con la opinión del paciente correctamente informado. Así, la presencia de una infección bacteriana activa contraindicaría el infliximab, y una historia clínica muy prolongada con numerosos ingresos previos favorecería la cirugía. Resumimos el protocolo aceptado en la mayoría de los centros, recomendado en las Guías de Práctica Clínica disponibles (American College y British Society) en el momento actual (142, 143):

- Tratamiento con ciclosporina intravenosa, a una dosis de 2 mg/kg de peso, siguiendo una guía estricta de actuación (144). Se valorará la respuesta en 5 a 7 días: si se produce mejoría significativa (la actividad remite o al menos el paciente se encuentra en situación de brote leve), se procede a iniciar el descenso de corticoides, pasando la ciclosporina a vía oral, e iniciando tratamiento con azatioprina. Al combinar los tres inmunomoduladores, lo cual suele suceder sólo durante algunos días, debe valorarse la utilización de profilaxis de infección por *Pneumocystis carinii* con trimetopin sulfametoxazol, indicación que debe establecerse o no en dependencia de circunstancias locales (prevalencia de la infección en inmunodeprimidos). En los casos en los que la evolución es claramente positiva, el paciente puede ser dado de alta a los 10-14 días, para continuar tratamiento domiciliario con esteroides (en pauta descendente) y azatioprina. El tratamiento con ciclosporina no es sencillo; no está exento de riesgos y requiere un conocimiento profundo del fármaco, la enfermedad, el paciente concreto y las circunstancias locales (145).
- En casos individuales (historia muy prolongada con alto riesgo de carcinoma, toxicidad previa de la ciclosporina, etc.) puede estar indicada directamente la cirugía; además, hay pacientes, e incluso clínicos, que prefieren la actitud quirúrgica, sin el uso

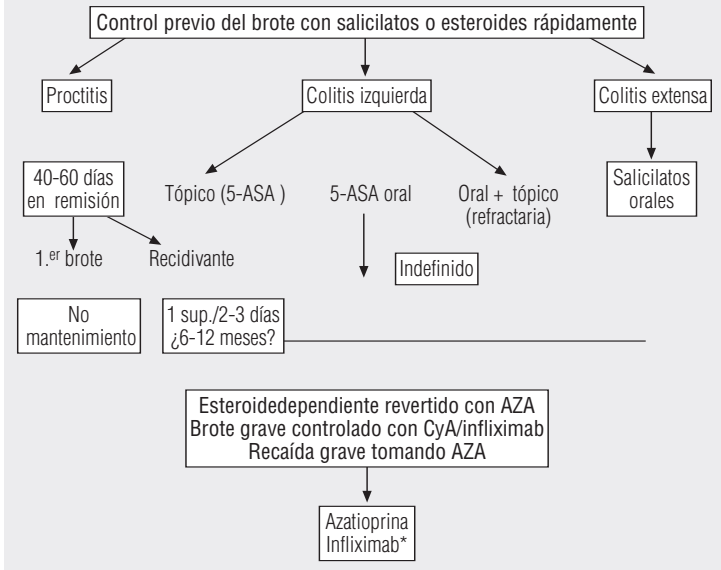
previo de ciclosporina. En cualquier caso, si tras 7 días de tratamiento con ciclosporina no se objetiva una clara respuesta, la colectomía es la mejor opción para el paciente. Por supuesto, en presencia de algunas complicaciones como perforación, hemorragia masiva o megacolon tóxico que no responde tras 24-72 horas de tratamiento, la cirugía es la opción.

No obstante, como hemos comentado previamente, los datos recientemente comunicados y publicados sobre infliximab sugieren a muchos expertos que este esquema terapéutico puede cambiar en el próximo futuro, aunque es un tema muy polémico (119, 146). Aunque todavía no disponemos de datos suficientes, dado el mejor perfil de seguridad del infliximab y su mayor capacidad para mantener la remisión una vez alcanzada, en opinión de los autores, este fármaco probablemente se convertirá en un escalón previo a la ciclosporina en el tratamiento de la CU grave. Sin embargo, otros autores opinan que la evidencia es, hoy por hoy, insuficiente, y que debe preferirse la alternativa clásica de la ciclosporina: sólo nuevos estudios proporcionarán una respuesta a este dilema.

No es nuestro objetivo revisar en detalle este aspecto, pero hemos de mencionar que durante el brote grave se pueden producir complicaciones, como una hemorragia grave o una perforación, que pueden requerir tratamiento quirúrgico. Vale la pena, también, señalar que en los casos de inflamación más grave se puede producir un megacolon tóxico (147), situación que requiere un control intensivo, con la colaboración del cirujano en la mayor parte de las ocasiones. Si existe un megacolon o se estima que el riesgo de perforación es importante, la mayoría de los autores recomiendan añadir antibióticos al tratamiento, a pesar de que en algunos ensayos clínicos no se ha conseguido probar definitivamente su utilidad. En caso de utilizar antibióticos, existen varias opciones razonables: ampicilina con aminoglucósido y metronidazol (o clindamicina); ciprofloxacina con metronidazol; cefotaxima y metronidazol, o imipenem, son cuatro opciones a considerar en dependencia de las circunstancias locales y de los antecedentes concretos del paciente.

La falta de respuesta terapéutica durante el brote grave debe obligar a considerar la posibilidad de una infección por citomegalovirus, algo que debe valorarse específicamente y ser tratado en consecuencia (148).

FIGURA 5. Mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa



* Es probable que el infliximab (sólo o combinado con azatioprina) se utilice en el mantenimiento de aquellos casos en los que se ha conseguido la remisión con este fármaco. También es probable que en un subgrupo de estos pacientes la granulocitoféresis sea una alternativa si así lo confirman estudios controlados.

Mantenimiento de la remisión (figura 5)

La colitis ulcerosa es una enfermedad crónica, y existe un cúmulo muy importante de evidencia que demuestra que el tratamiento de mantenimiento disminuye las recaídas de un modo muy significativo. Prácticamente todos los pacientes deberían recibirlo (la excepción serían los enfermos con un único brote de proctitis leve). Aunque los estudios abarcan sólo períodos de 12 meses (máximo 24), la experiencia clínica sugiere que en la mayoría de los casos lo prudente es mantenerlo indefinidamente. El tratamiento indicado (fármacos y vía de administración) dependerá de la evolución previa de la CU (básicamente condiciona el fármaco a utilizar) y de su extensión. Los salicilatos son los fármacos utilizados de forma más

amplia en este contexto, aunque en algunos enfermos será necesario el uso de inmunomoduladores.

En aquellos *pacientes en los que se ha obtenido la remisión del brote previo con salicilatos*, éstos deben mantenerse después como tratamiento continuo. También son los fármacos de elección para el mantenimiento de la remisión en los *enfermos que han precisado esteroides sistémicos para el control del brote si se ha obtenido de forma rápida*. Si utilizamos sulfasalazina, la dosis de mantenimiento más habitual es de 2 g/día, aunque en algunos enfermos, básicamente según su peso, puede ser mayor. En el caso de la mesalazina, la dosis mínima es de 2 g/día, y, aunque no puede afirmarse con certeza, es probable que dosis mayores sean más eficaces sin aumentar de forma significativa los efectos negativos. De hecho, actualmente se tiende a utilizar dosis equivalentes a las de la fase de inducción. Es muy importante hacer esfuerzos para conseguir la mejor adherencia posible al tratamiento, porque gran parte de los fracasos del tratamiento de mantenimiento se deben, sin duda, a fallos en la adherencia (149). Si se trata de una *colitis distal*, puede utilizarse el tratamiento oral o el tópico. En el caso de la *proctitis*, aunque podría usarse la vía oral, la tópica es la más eficaz, sin duda. En ambos casos, una vez obtenida la remisión, las dosis de terapia tópica se deben disminuir paulatinamente (en el caso de la proctitis hasta un supositorio 2 ó 3 veces a la semana). Es recomendable utilizar una pauta descendente lenta, para evitar recaídas tempranas. Aquellos pacientes con un solo brote de proctitis leve, quizá, no requieran tratamiento de mantenimiento.

En los *pacientes esteroide-dependientes en los que se consiguió la retirada de esteroides con azatioprina* o en aquellos *esteroide-resistentes en los que se consiguió la remisión con azatioprina* y en los *brotes graves controlados con ciclosporina*, la azatioprina es la alternativa de elección (150). En los *enfermos que presentan una recaída importante, a pesar de un tratamiento correcto con dosis plenas de mesalazina*, puede considerarse el uso de azatioprina como terapia de mantenimiento.

Si la respuesta ha sido inducida con infliximab, este mismo fármaco puede ser eficaz en el mantenimiento, como se ha demostrado en ensayos controlados, aunque la conducta tras alcanzar la remisión con este fármaco está por definirse. Los datos de que dispo-

nemos muestran que la administración de infliximab cada 8 semanas, al igual que hacemos en la EC, es eficaz para mantener inactiva la enfermedad, al menos durante 12 meses. Aunque no disponemos de datos suficientes, parece interesante intentar en estos casos un tratamiento de mantenimiento con AZA, como se lleva a cabo en la enfermedad de Crohn.

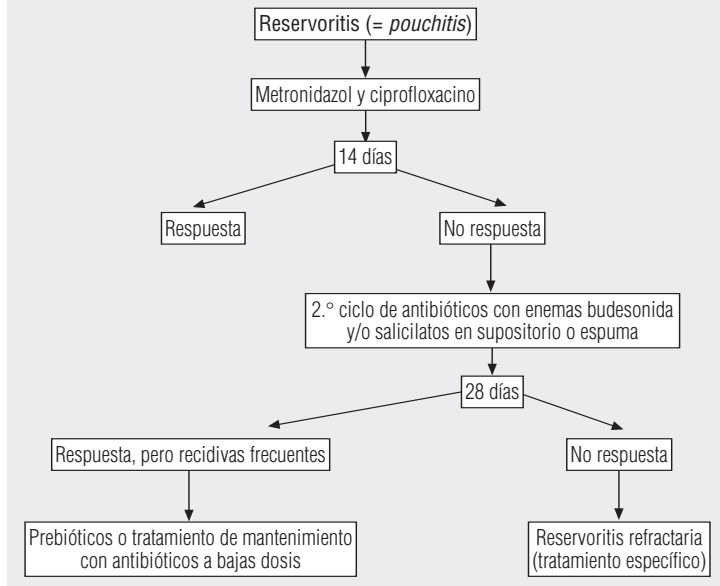
Manejo de la reservoritis (*pouchitis*)

Como hemos visto, la reservoritis es una complicación frecuente en los pacientes que han sido sometidos a una proctocolectomía total con anastomosis ileoanal con reservorio en «J», operación de elección en la mayoría de los pacientes, hoy en día, colectomizados que portan un reservorio. Sin embargo, habitualmente se controla con tratamiento médico, y sólo un 5% de ellos llegan a requerir la exéresis del reservorio. Tampoco debemos olvidar que en un pequeño porcentaje de los casos, la afectación del reservorio puede incluso ser por una enfermedad de Crohn no diagnosticada previamente.

Disponemos de pocos datos controlados sobre su tratamiento e incluso el diagnóstico no se basaba en criterios firmes hasta hace poco.

En lo referente al diagnóstico, ante un paciente portador de un reservorio tras cirugía por CU que presenta diarrea, rectorragia, tenesmo y urgencia, incontinencia y fiebre, entre otros, lo más probable es que tenga una reservoritis. No obstante, el diagnóstico diferencial también debe considerar la «cuffitis» y la disfunción del reservorio. Por tanto, se recomienda realizar una endoscopia del reservorio con toma de biopsias antes de iniciar un tratamiento.

El tratamiento de primera línea de la *pouchitis* son los antibióticos, especialmente el metronidazol, sobre el que disponemos de mayor evidencia. El trabajo más importante es aleatorizado y controlado con placebo, y muestra una tasa de respuesta inicial en pacientes con reservoritis activa y crónica del 73 y 9%, respectivamente. Otros antibióticos, como el ciprofloxacino (sobre el que también se dispone de otro estudio controlado) y la amoxicilina con ácido clavulánico, también se han mostrado eficaces y pueden utilizarse en caso de fallo o intolerancia al metronidazol. Si los antibióticos no son eficaces o la respuesta es incompleta, utilizaremos budesonida tópica (sobre la que también disponemos de evidencia acerca de su uti-

FIGURA 6. Tratamiento de la reservoritis

lidad en brotes agudos) y/o salicilatos tópicos o sistémicos (no existen datos controlados sobre su eficacia, pero es muy probable y carece de efectos secundarios, por lo que su uso parece razonable). En caso de refractariedad indicaremos esteroides orales, y si todo ello falla, debemos utilizar azatioprina o 6-MP. El papel de los probióticos, básicamente en la prevención de la aparición de la reservoritis y en el tratamiento de las formas crónicas, es muy prometededor, aunque la evidencia es todavía limitada. El estudio más importante incluye a 40 pacientes con *pouchitis* crónica en ese momento en remisión que son tratados con probióticos (VSL-3) o con placebo. Se evalúa la tasa de recaídas, con un NNT de 2 a favor de los probióticos. Otros tratamientos han sido empleados, pero no han mostrado su utilidad hasta el momento. Es el caso de la terapia tópica con enemas de bismuto, supositorios de glutamina o butirato. Recomendamos la lectura de la revisión de Cochrane sobre el tratamiento de la reservoritis (151). En la figura 6 se esquematiza de forma sencilla el tratamiento de la reservoritis.

Recomendaciones ante «otras situaciones específicas»

Osteopenia/osteoporosis

La osteoporosis se caracteriza por una disminución de la masa ósea acompañada de un deterioro de la arquitectura del tejido óseo, que conduce a un aumento de la fragilidad del hueso y, consecuentemente, a un incremento en el riesgo de fracturas. En su génesis intervienen una serie de factores, tanto genéticos como ambientales, cuya complejidad se está empezando a conocer. En la población general es más frecuente en la mujer, y su importancia radica en la mayor incidencia de fracturas, tanto vertebrales como de cadera, siendo enorme su repercusión sociosanitaria y económica. Los criterios diagnósticos establecidos por la OMS se basan en parámetros densitométricos, preferiblemente utilizando la DXA (*dual X-ray absorptiometry*) (152). Si la masa ósea del paciente, medida en zona lumbar y femoral, es inferior a $-2,5$ desviaciones estándares de la media para un adulto joven (*t-score*), presenta osteoporosis. Si dicha masa ósea está entre -1 y $-2,5$, hablaremos de osteopenia. La medición en huesos periféricos podría ser útil en el cribado de la enfermedad, aunque no está adecuadamente validada.

Se conoce que la EICI constituye un importante factor de riesgo para la aparición de osteopenia y osteoporosis, y debemos tenerlo presente. Probablemente son al menos 3 los factores implicados: a) el propio proceso inflamatorio crónico (variable según el curso de la enfermedad en cada caso); b) eventuales problemas nutricionales, y c) el uso frecuente de glucocorticoides en el tratamiento (que pueden ser por sí solos causa de osteoporosis). De esta forma, tras el diagnóstico de CU, el médico debe valorar, de acuerdo con las circunstancias personales del paciente, cuándo indicar una densitometría ósea y una evaluación radiológica de la columna. Si el enfermo ha recibido tratamientos prolongados con esteroides, se trata de una mujer posmenopáusica, la enfermedad ha sido muy activa o se identifican otros factores de riesgo, probablemente la densitometría es necesaria en el momento que atendemos al paciente. El gastroenterólogo y el médico de familia deben ser conscientes de la importancia de este problema en estos pacientes y deben actuar en 4 líneas para minimizarlo: a) controlando lo mejor posi-

ble la actividad inflamatoria de la enfermedad mediante un tratamiento adecuado; b) usando los esteroides de forma juiciosa y siempre acompañados de calcio y vitamina D; c) estimulando en todos los pacientes hábitos de ejercicio y proponiendo programas activos de abandono del tabaquismo, y d) indicando selectivamente densitometrías y estudios radiológicos para iniciar el tratamiento de la osteopenia o la osteoporosis si están presentes. En las tablas 5 y 6 mostramos las recomendaciones esenciales al respecto, tanto diagnósticas como terapéuticas (véanse referencias 153-155).

TABLA 5. Indicaciones de densitometría en la EICI

Mujer posmenopáusica.
 Varón > 50-55 años.
 Uso de esteroides > meses en una o varias tandas.
 Fractura patológica o ante mínimo trauma.

TABLA 6. Recomendaciones terapéuticas básicas en los pacientes con EICI en relación a la prevención y tratamiento de la osteoporosis

Definiciones	T-Score	Conducta/tratamiento
Masa ósea normal.	Superior a -1 DS.	Prevención: adecuada toma de calcio y vitamina D, ejercicio, dejar tabaco, minimizar alcohol, uso juicioso de los esteroides.
Osteopenia.	Entre -1 y -2,5 DS.	Prevención y repetir DXA en 2 años. Si continuara esteroides, considerar bisfosfonatos y repetir DXA en 1 año.
Osteoporosis.	Inferior a -2,5 DS.	Descartar otras causas: estudio metabolismo óseo y en varones determinar testosterona. Tratamiento: Varones: bisfosfonatos (testosterona si hay déficit). Mujeres: bisfosfonatos o terapia hormonal sustitutiva.

DS: desviación estándar.

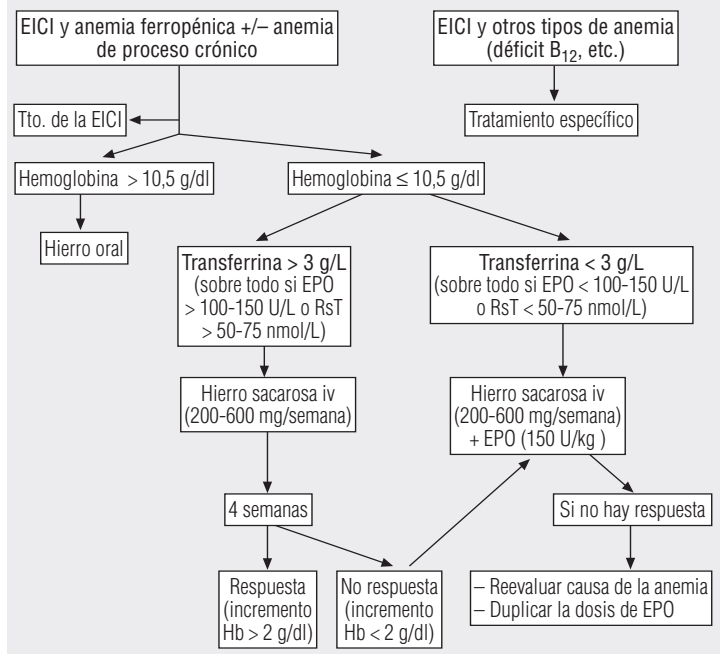
En todas las tandas de esteroides se debe indicar suplementos de calcio y vitamina D.

Anemia

Un número importante de pacientes con EICI padecen anemia, problema al que no siempre se le presta la atención debida, pero que afecta gravemente a la calidad de vida del enfermo. En la CU las dos causas más frecuentes son el déficit de hierro, consecuencia de las hemorragias que ocasiona la enfermedad, y la propia actividad inflamatoria de la misma (anemia de proceso crónico). No obstante, el proceso diagnóstico no siempre es fácil, y hay que tener en cuenta todas las posibilidades (156). En la tabla 7 exponemos las determinaciones a realizar y su interpretación para controlar la anemia; por tanto, el médico debe actuar en 3 frentes simultáneamente: *a)* el más eficaz, que es controlando la actividad de la enfermedad; *b)* administrando hierro siempre que éste sea deficitario, y *c)* corregir cualquier otro déficit nutricional. Aunque la mayor parte de las veces se puede controlar utilizando el hierro por vía oral, cabe recordar que se dispone de una formulación de hierro sacarosa para su administración intravenosa muy eficaz y con escasos riesgos. En los brotes agudos pueden ser precisas las transfusiones, y en la colitis con actividad crónica continua, excepcionalmente, puede ser útil el uso de eritropoyetina. En la figura 7 se muestra el tratamiento de la anemia en estos pacientes con EICI.

TABLA 7. Valoración del tipo/patogenia de la anemia en los pacientes con EICI

	Anemia ferropénica «pura»	Anemia de proceso crónico	Anemia mixta (proceso crónico y ferropenia)
Hierro.	Disminuido.	Disminuido.	Disminuido.
Transferrina.	Aumentada.	Disminuida o normal.	Disminuida.
Saturación de transferrina.	Disminuida.	Disminuida.	Disminuida.
Ferritina.	Disminuida.	Aumentada.	Normal.
Receptor soluble de transferrina.	Aumentado.	Normal.	Aumentado o normal.
Eritropoyetina (EPO).	Aumentada.	Normal o poco elevada para el grado de anemia.	Aumentada o normal.

FIGURA 7. Recomendaciones para el tratamiento de la anemia en los pacientes con EICI

EPO: eritropoyetina.

RsT: receptor soluble de la transferrina.

Embarazo y CU

Dada la edad de presentación de la CU y su carácter crónico, los aspectos relacionados con la reproducción son importantes en la práctica clínica. El gastroenterólogo debe saber contestar adecuadamente los interrogantes que plantea a estas parejas el deseo de tener descendencia y conocer las particularidades del manejo diagnóstico y terapéutico de la CU en el embarazo y lactancia. Los aspectos esenciales se reflejan en la tabla 8 y pueden ser consultados de forma exhaustiva en varias revisiones (157).

Mencionaremos algunos aspectos que pueden surgir antes de que el embarazo tenga lugar. En primer lugar, las parejas con un miem-

TABLA 8. Aspectos clave sobre el embarazo y la EICI**EICI y embarazo: puntos clave**

- La mayoría de las mujeres con EICI tendrán un embarazo y parto normal, sobre todo si la enfermedad está inactiva en el momento de la concepción. Por ello, el embarazo debe ser «programado» en lo posible.
- Algunos fármacos deben ser suspendidos al menos 3 meses antes de la concepción, siempre de acuerdo con el gastroenterólogo. La toma de suplementos vitamínicos que incluyan ácido fólico es muy recomendable durante esos meses.
- En cuanto la paciente sepa que está embarazada, debe ponerse en contacto con el médico que controla su EICI, así como con el ginecólogo. Una comunicación fluida entre ambos es fundamental para que todo discurra adecuadamente. Ante el más mínimo dato de inicio de un brote, es esencial contactar con el médico para un rápido y correcto tratamiento si es necesario. Los salicilatos y los esteroides pueden ser utilizados sin riesgo significativo durante el embarazo. En el extremo opuesto, el metotrexato y la talidomida no deben ser empleados.
- Si se tienen presentes estas consideraciones, habitualmente todo suele ir bien durante el embarazo.

bro afectado de CU deben conocer que el riesgo de que su descendencia la padezca es algo mayor que el de la población en general, pero limitado (por término medio 1,5% aproximadamente, 8% si ambos padres la padecen). En cuanto a la posibilidad de tener hijos, se considera que los pacientes con una CU, tanto varones como mujeres de EICI, tienen la misma fertilidad que la población general. Incluso en pacientes con colectomía total y formación de reservorio, la fertilidad suele conservarse. Sí es frecuente la oligospermia transitoria en el curso de tratamiento con sulfasalazina. En lo referente al efecto de los anticonceptivos orales, aunque la evidencia es limitada y no se puede ser concluyente, los preparados utilizados actualmente parecen seguros y podemos emplearlos básicamente de la misma forma que en las mujeres sanas. Sólo si han precipitado un brote previamente, deberían evitarse. Su utilización está plenamente justificada en pacientes con afecciones ginecológicas que así lo requieran bajo criterio del ginecólogo. Su eficacia como método anticonceptivo no se afecta habitualmente por la enfermedad intestinal, y pueden considerarse como un método seguro. Por supuesto, no deben prescribirse si la paciente tiene antecedentes de trombosis previas o cáncer ginecológico y con

mucha precaución si es hipertensa, diabética o muy obesa. Un aspecto esencial es que el embarazo tenga lugar en un momento de inactividad de la enfermedad; debe ser, por tanto, «programado». Durante esos meses previos a intentar la concepción, es muy importante que la futura madre no haya tomado fármacos potencialmente teratogénicos. El más peligroso es el metotrexato, aunque también debe evitarse el uso de metronidazol y ciprofloxacino. Por contra, habitualmente no deben ser retiradas la AZA ni la 6-MP. Los datos disponibles también sugieren que el infliximab es seguro durante el embarazo, aunque son todavía limitados. Las modificaciones del tratamiento de la CU que aconsejemos durante el período previo a la concepción y sus porqués deben ser explicados a la paciente de forma comprensible.

En cuanto a la influencia de la gestación sobre la CU, recordaremos los aspectos más relevantes. Básicamente, su curso durante la gestación se correlaciona con la actividad que tenía en el momento de la concepción. Si la CU se encontraba inactiva en el momento de la concepción, la probabilidad de presentar un brote durante el embarazo es la misma que si la paciente no estuviera embarazada: aproximadamente un tercio de las mujeres presentarán una recaída durante el embarazo o el puerperio, quizá más frecuente durante el primer trimestre de la gestación. Si el brote ocurre y se controla adecuadamente, suele mantenerse bien durante el resto del embarazo. Por el contrario, si la enfermedad está activa en el momento de la concepción, tiende a permanecer activa durante el resto de embarazo y a veces a empeorar, sobre todo si se demora el tratamiento. De todas formas, incluso en esos casos, lo más probable es que el niño nazca sano. Finalmente, no es infrecuente que una CU debute inicialmente en una mujer embarazada. En el caso concreto de mujeres intervenidas previamente, los problemas añadidos que pueden presentarse varían según factores individuales, pero son habitualmente poco graves. Las pacientes con proctocolectomía total y reservorio suelen mantener un adecuado funcionamiento del mismo durante el embarazo, y si aparece cierta disfunción, suele ser moderada y desaparecer tras el parto. Si se ha realizado una proctocolectomía total con ileostomía, el 60% presenta alguna alteración de su función, pero habitualmente también poco importante.

Por lo que respecta al manejo de un brote durante el embarazo, destacaremos también los aspectos esenciales. En cuanto a las exploraciones complementarias, evitaremos la realización de una colonoscopia completa, aunque, si fuera preciso, se puede practicar sin problemas una rectosigmoidoscopia en cualquier momento del embarazo (158, 159). Los procedimientos que radien están contraindicados, excepto en aquellas situaciones en las que sean imprescindibles para la toma de decisiones terapéuticas, como en el caso de sospecha de megacolon tóxico o de perforación. En cuanto al tratamiento de un brote durante el embarazo, el principio esencial que debemos tener presente es que la actividad de la enfermedad es mucho más peligrosa para el feto que la gran mayoría de los tratamientos utilizados. Muchos de estos fármacos pasan la barrera placentaria y acceden al embrión/feto, aunque en diferente proporción. Los salicilatos, tanto la sulfasalazina como los nuevos salicilatos, son seguros en el embarazo (160-168). Los corticoides también son relativamente seguros, y así lo demuestra la experiencia acumulada tanto en mujeres con EICI (169, 170) como en otras muchas enfermedades, y cuando están indicados sus beneficios superan con creces a sus riesgos. En cuanto al uso de ciprofloxacino y metronidazol, los datos son contradictorios y deben ser evitados en el primer trimestre y por períodos prolongados (171-177). En lo que respecta a la AZA y la 6-MP, aunque su uso durante el embarazo ha sido controvertido durante mucho tiempo, hay suficiente evidencia, tanto en mujeres trasplantadas embarazadas (178, 179) como en la EICI (180, 181), que nos muestra la seguridad de estos fármacos antes y durante la gestación, y especialmente de lo peligroso que resulta suprimirlos para el curso de la enfermedad. No debemos aconsejar su retirada si la paciente en tratamiento con este fármaco se ha quedado embarazada. Una adecuada información, correctamente administrada, aunque no oculte las lagunas de nuestro conocimiento, ayudará a la madre a tomar la decisión correcta. El metotrexato está contraindicado antes y durante el embarazo porque es altamente teratógeno (especialmente alteraciones en el desarrollo del tubo neural por su inhibición de la dihidrofolato reductasa) (182). Es importante mencionar que mientras la loperamida y la codeína parecen seguros, el difenoxilato, los anticolinérgicos y los antiespasmódicos deben ser evitados en el primer trimestre (183). En las tablas 9 y 10 se refleja la seguridad de los distintos trata-

TABLA 9. Seguridad del uso de fármacos en la gestación y lactancia, según la clasificación de la FDA (Food and Drug Administration)

Fármaco	Grupo*	Recomendación
Salicilatos (salazopirina y mesalazina).	B	Seguro en la gestación. Evitar en la lactancia.
Corticoides.	B	Seguro en la gestación y lactancia.
Metronidazol.	B	Seguro en la gestación. Evitar en la lactancia.
Ciprofloxacino.	C	No usar en la gestación. No usar en la lactancia.
Azatioprina.	D	En la gestación riesgo probable, pero inferior al beneficio. Evitar lactancia materna.
Ciclosporina, Tacrolimus.	D	No usar en la gestación. No usar en la lactancia.
Infliximab.	X	No hay datos suficientes.

* Grupo:

- B: estudios animales sin riesgo fetal, o bien con riesgo en animales, pero no confirmado en mujeres durante el primer trimestre.
- C: estudios animales con efectos adversos en el feto, sin datos en humanos.
- D: evidencia de riesgo fetal, pero los beneficios pueden ser aceptables.
- X: no se dispone de evidencia suficiente.

mientos durante el embarazo, basada esencialmente en opiniones de expertos y en las recomendaciones de la Food and Drug Administration (FDA) americana. Ciertas discrepancias entre las tablas son producto de la ausencia de evidencia científica firme. En lo referente a la cirugía de la CU durante la gestación, comentaremos sólo los aspectos más relevantes. Su indicación es irrefutable ante la aparición de una complicación grave, básicamente perforación y hemorragia masiva. Por el contrario, es más complicada la decisión de operar a una paciente embarazada con un brote moderado refractario a tratamiento médico. Cualquier decisión requiere el consenso entre el gastroenterólogo, el cirujano, el obstetra y, sobre todo, la paciente y sus allegados.

TABLA 10. Seguridad del tratamiento farmacológico durante el embarazo (basado en recomendaciones de grupos de expertos)

Seguros (si están indicados)	Probablemente seguros (escasos datos sobre su seguridad; utilizar sólo si son necesarios)	Contraindicados
Sulfasalazina.	Metronidazol ² .	Talidomida.
5-ASA (oral o tópica).	Azatioprina y 6-MP ³ .	Metotrexato.
Corticoides.	Ciclosporina.	Difenoxilato.
Loperamida ¹ .	Infliximab.	Tacrolimus.
NPT, NE.	Ciprofloxacino ⁴ .	

NPT: nutrición parenteral total; NE: nutrición enteral.

¹ Aunque seguro, se aconseja evitarlo en el primer trimestre. Utilizarlo sólo en casos de diarrea no debida a actividad de la enfermedad no controlable con dieta y suplemento de fibra.

² Probablemente seguro si se utiliza en tratamientos cortos y evitando el primer trimestre del embarazo.

³ Aunque no hay datos concluyentes, hay bastante evidencia sobre su seguridad, y los beneficios de mantenerla cuando está indicada superan con creces a sus riesgos.

⁴ Relativamente seguro en tratamientos cortos.

Con respecto a la influencia de la CU en la gestación y en el feto, la mayoría de las series publicadas reflejan un curso del embarazo y desarrollo del feto superponible al de la población sana. Los diferentes trabajos no evidencian en las embarazadas con CU mayor tasa de eclampsia u otros problemas específicos de la gestación que en la población general. Sólo algunos trabajos observan tasas de parto pretérmino y de recién nacido de bajo peso, superiores a la media, en relación con la actividad de la enfermedad durante la gestación. Esto es especialmente cierto en el caso de que la paciente presente su primer brote de CU durante el embarazo. Finalmente, no hay evidencia real que sugiera una mayor tasa de malformaciones fetales en los nacidos de madres con CU. Por todo esto, actualmente el embarazo en mujeres con CU no se considera como de alto riesgo si la enfermedad no está activa.

En lo referente al parto, en la mayoría de las mujeres con CU el parto podrá realizarse por vía vaginal. Sin embargo, en las pacientes previamente intervenidas, la situación es más compleja. En el caso de las pacientes con proctocolectomía e ileostomía, el parto vía vaginal suele ser normal. Si la cirugía previa es una proctocolectomía total con

TABLA 11. Seguridad del tratamiento farmacológico durante la lactancia (basado en recomendaciones de grupos de expertos)

Seguros (si están indicados)	Probablemente seguros (escasos datos sobre su seguridad; utilizar sólo si son necesarios)	Contraindicados
Sulfasalazina. 5-ASA oral o tópica. Corticoides ¹ .	Azatioprina y 6-MP ² . Infliximab ³ .	Metronidazol. Ciprofloxacino. Ciclosporina. Metotrexato. Loperamida. Difenoxilato. Tacrolimus.

¹ Se aconseja separar la toma del fármaco por parte de la madre de la toma de leche y utilizar preferiblemente prednisona.

² Aconsejable, quizá, la lactancia artificial en estos casos.

³ Muy pocos datos, por lo que debe, en general, evitarse.

formación de reservorio, la situación es más controvertida, por temor a una disfunción del mismo. Con frecuencia se opta por programar una cesárea para evitar lesiones esfinterianas que puedan provocar eventuales problemas posteriores de continencia. Sin embargo, hay estudios que muestran que el parto vía vaginal es posible, y los datos a largo plazo no objetivan disfunción del reservorio (184-185).

Para finalizar, en lo referente a la lactancia, mencionar que la mayor parte de fármacos utilizados en el tratamiento de la EICI pasan a la leche materna en mayor o menor medida, y la decisión de aconsejar lactancia materna o artificial depende del caso concreto. Las pautas generales que reflejamos a continuación se basan esencialmente en opiniones de expertos y en las recomendaciones de la FDA, más que en evidencia científica firme (tablas 10 y 11). De forma resumida, podemos emplear con seguridad durante la lactancia los salicilatos y los corticoides, aunque en este último caso es recomendable distanciar al menos 4 horas la toma del medicamento por parte de la madre de la toma del bebé. El resto de medicamentos, tanto antidiarreicos como metronidazol, ciprofloxacino y, por supuesto, el metotrexato, deben evitarse, porque pueden ser dañinos

para el niño o por no disponer de evidencia sobre su seguridad. Probablemente, algo similar suceda con la azatioprina, aunque no está totalmente demostrado, y en ellas parece más recomendable la lactancia artificial que la suspensión de la medicación para evitar riesgos innecesarios para madre e hijo.

CU en la infancia

Las EICI debutan en la edad pediátrica en un 20% de los casos y cada día son más frecuentes entre los niños. Su comportamiento clínico es similar al de la población adulta, con la particularidad de la larga evolución previsible y, por tanto, la evidente probabilidad de aparición de complicaciones en algún momento. En el caso concreto de la CU, clínicamente suele presentarse como diarrea con sangre, de la misma forma que en el adulto. A diferencia de lo que sucede en la EC, la prevalencia de retraso del crecimiento en el momento del diagnóstico es baja, pero sí puede presentarse posteriormente si la evolución no es favorable. También puede aparecer osteoporosis, tanto en relación con el curso de la enfermedad como con el uso de esteroides. Éste es un punto esencial sobre el que debemos actuar, ya que del pico de masa ósea que se alcance al final del período de crecimiento dependerá en gran medida el desarrollo posterior de osteoporosis. El diagnóstico es exactamente igual que en el caso del adulto. Para el control evolutivo, técnicas poco invasivas como la gammagrafía con leucocitos marcados se han mostrado útiles y seguras. En cuanto al tratamiento, también es muy similar al descrito en el caso del adulto. Los esteroides son útiles en el brote agudo, pero no en el mantenimiento. Se debe evitar su uso a largo plazo y se deben suplementar con calcio. La AZA y el 6-MP también son útiles y seguros, con las mismas indicaciones que en el adulto, aunque es evidente que la seguridad a tan largo plazo no está completamente establecida. La ciclosporina probablemente tiene eficacia similar, aunque con las mismas limitaciones ya descritas previamente. Los escasos datos disponibles con infliximab (extrapolados de la enfermedad de Crohn) sugieren que en la infancia la respuesta es similar o mejor que en adultos. El soporte nutricional, aunque no tiene eficacia primaria, es al menos tan importante como en los adultos, para evitar el retraso del crecimiento. Finalmente, las indicaciones de la cirugía son la colitis grave refractaria o aque-

lla esteroide dependiente que no responde a los inmunomoduladores. La aparición de displasia es muy infrecuente en esta época de la vida y, por tanto, no constituye en los niños una indicación habitual. Sí es un riesgo en el futuro y debemos controlar a estos pacientes e incluirlos en los programas de prevención de CCR. La EIC en la edad pediátrica se explica con detalle en numerosas revisiones y libros de texto que pueden ser consultados (186).

Prevención del cáncer colorrectal

Estudios epidemiológicos muestran que los enfermos con CU tienen un mayor riesgo que la población general de desarrollar cáncer colorrectal, aunque este riesgo no está bien cuantificado, parece ser pequeño y varía entre los distintos trabajos. Sin embargo, casi todos los estudios coinciden en señalar la extensión y los años de evolución de la enfermedad como factores de riesgo determinantes. El riesgo parece claramente superior en los pacientes con pancolitis y más de 10 años de evolución. Un estudio bien realizado de Ekbohm mostró una incidencia de cáncer de colon 5,7 veces superior a la esperada, tras 35 años de seguimiento. En este trabajo, los pacientes con proctitis tenían una tasa de incidencias prácticamente igual a la esperada (1,7; 95% I. C., 1,8-3,2), mientras que los enfermos con pancolitis tenían una incidencia 14,8 veces superior (18,8; 95% I. C., 11,4-18,9) (187). Un extenso meta-análisis de toda la literatura confirmó que el riesgo es real (188), aunque puedan existir variaciones geográficas. Existen varias revisiones recientes magníficas sobre el tema (189, 190).

Algunos datos recientes (191) sugieren que el tratamiento de mantenimiento con salicilatos podría reducir el riesgo de cáncer de colon, hecho que apoyaría aún más su utilización como terapia de mantenimiento. Además, también parece probable que las dietas ricas en ácido fólico y calcio podrían ejercer un papel protector en el desarrollo de cáncer de colon.

Un aspecto importante es la necesidad o no de establecer un programa de seguimiento endoscópico de estos pacientes para prevenir el cáncer de colon. Es un tema muy controvertido, por la ausencia de evidencias definitivas. Sin embargo, con los datos disponibles actualmente (que sugieren que la detección precoz

TABLA 12. Grados de recomendación y niveles de evidencia*

Fármaco	Indicación	NE	GR
Salazopirina.	Inducción remisión (brote leve/moderado).	1a	A
Mesalazina (oral).	Inducción remisión (brote leve/moderado).	1a	A
Mesalazina (tópica).	Inducción remisión (colitis distal).	1a	A
Esteroides (oral/IV).	Inducción remisión.	1a	A
Esteroides (tópicos).	Inducción remisión (colitis distal).	1a	A
Salazopirina.	Mantenimiento remisión.	1a	A
Mesalazina (oral).	Mantenimiento remisión.	1a	A
Mesalazina (tópica).	Mantenimiento remisión (distal).	1a	A
Ciclosporina (IV).	Tratamiento brote grave.	1a	A
Ciclosporina (IV).	Tratamiento brote corticorresistente.	1b	A
Azatioprina.	Mantenimiento remisión (esterodependencia).	1c	A
Infliximab.	Tratamiento brote moderado/grave.	1a	A
Infliximab.	Tratamiento brote corticorresistente.	1c	B
Infliximab.	Tratamiento esteroidedependencia.	1a	A
Aféresis.	Tratamiento esteroidedependencia.	1c	B

* Modificado y ampliado de Domènech E, Casellas F. Colitis Ulcerosa. En: Ponce J, editor. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 2.^a ed. En prensa. Los datos de infliximab sólo están publicados parcialmente en el momento de escribir esta monografía.

del CCR o de las lesiones preneoplásicas es adecuada incluso en la población general) se debe establecer un programa de vigilancia, adecuado a las circunstancias de cada paciente, de acuerdo con las recomendaciones de la Guía de Prevención del CCR de la AEG-SEMFYC (disponible en www.guiasgastro.net). Parece que las nuevas técnicas de cromosendoscopia y magnificación pueden tener un considerable impacto en la eficacia de los programas de detección de la displasia, al menos teniendo en cuenta los datos muy recientemente publicados (192, 193).

Perspectivas de futuro

El avance en el conocimiento de la patogenia de la EICI, con el descubrimiento de las funciones e interacciones entre los diferentes mecanismos inmunológicos implicados y el fenómeno inflamatorio asociado, permitirá, en un futuro no muy lejano, el desarrollo de fár-

macos especialmente diseñados para el tratamiento de estas enfermedades, con mayor potencia y menos efectos secundarios que los disponibles actualmente (194). Un claro ejemplo, todavía para el caso de la EC, es el desarrollo del infliximab y otros fármacos biológicos.

En opinión de los autores es probable que, en el futuro, el tratamiento sea más individualizado, utilizando los recursos terapéuticos de forma diferente en cada persona, con el objetivo doble de conseguir una buena situación clínica que permita una buena calidad de vida, y también una ausencia completa de lesiones en la mucosa. Es probable que utilicemos cada vez más los inmunomoduladores, más precozmente y en grupos más amplios de pacientes, con lo cual se requerirán menos colectomías. En cuanto a la técnica quirúrgica, son necesarios avances en dos sentidos, al menos: una mayor implantación de las cirugías menos invasivas y con corta estancia y una mejor solución a la funcionalidad del reservorio ileoanal que permita una mejor calidad de vida del paciente. El avance en el conocimiento de la etiopatogenia de estas enfermedades será posiblemente clave en el diseño de nuevas terapias que modifiquen el tratamiento y el pronóstico. Sin embargo, ya en el momento actual, un uso ponderado, pero generoso, de los medios disponibles permite que la gran mayoría de los pacientes tengan una calidad de vida normal.

Queremos, finalmente, destacar que para que los avances en el tratamiento lleguen rápidamente a los pacientes es preciso un esfuerzo coordinado de los grupos de trabajo cooperativos de profesionales, los investigadores básicos, las autoridades sanitarias y los propios pacientes. En este sentido, las asociaciones de pacientes pueden y deben impulsar iniciativas de todo tipo para conseguir que los pacientes con colitis ulcerosa tengan una calidad de vida normal.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA COMENTADA

En las siguientes referencias el lector podrá encontrar muy ampliada toda la información resumida en esta monografía.

Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal. 2.ª ed. Madrid: Ergon; 2002.

— Texto de referencia en español, con 41 capítulos que revisan todos los aspectos de las enfermedades inflamatorias intestinales. Se ha publicado una actualización (Update 2004. Madrid: Adalia) que revisa en cinco capítulos algunos tópicos muy actuales.

Satsangi J, Lloyd RS, editors. Inflammatory Bowel Diseases. London: Churchill Livingstone; 2003.

— Texto de referencia internacional, que en 49 capítulos revisa también prácticamente todos los aspectos de las EII. Quizás, el más recomendable entre los textos internacionales.

Hinojosa J, Nos P, coordinadores. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria intestinal. Madrid: Adalia; 2003.

— Manual práctico que contiene toda la información que el clínico necesita diariamente en el manejo de estos pacientes en un formato de bolsillo.

Bayless T, Hanauer S, editors. Advanced Therapy of Inflammatory Bowel Disease. Hamilton: BC Decker; 2001.

— Un excelente libro dirigido a los problemas concretos con los que se enfrenta, día a día, el clínico que trata pacientes con EII, desde una perspectiva a la vez muy práctica y muy crítica: contiene capítulos brillantes.

Korelitz B, Sohn N, editors. Management of Inflammatory Bowel Disease. New York: Mosby; 1992.

— Un clásico de lectura obligada, que refleja la enorme experiencia del Mount Sinai de New York y la brillante generación de clínicos que desarrollaron muchos de los conceptos clásicos de las EII.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 2.^a ed. Madrid: Ergon; 2002.
2. Domènech E, Gassull MA. Colitis Ulcerosa. En: Ponce J, editor. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 2.^a ed. Barcelona: AEG. Doyma; 2006. p. 251-60.
3. McDonald JWD, Burroughs AK, Feagan BG. Evidence-based gastroenterology and hepatology. 2nd edition. London: Blackwell; 2004.
4. Saro C, Lacort M, Argüelles G, Antón J, García R, Navascués C, et al. Incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en Gijón (Asturias). Gastroenterol Hepatol 2000; 23: 322-7.
5. Costes sociales y económicos de la enfermedad inflamatoria intestinal. Estudio Prospectivo Delphi. Madrid: Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief; 2005.
6. Mendoza JL, Lana, García-Paredes J. Colitis ulcerosa: manifestaciones extraintestinales. Gastroenterología y Hepatología Continuada 2003; 6: 246-9.
7. Gomollón F, Gisbert J, García-López S. Diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal. Tiempos Médicos 2003; 602: 7-13.
8. Debinski H, Kamm MA. Natural History of Ulcerative Colitis. En: Allan RJ, Rhodes JM, Hanauer SB, editors. Inflammatory Bowel Diseases. 3th edition. London: Churchill Livingstone; 1997. p. 463-74.
9. Farmer GR, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history and progression of ulcerative colitis. Dig Dis Sci 1993; 38: 1137-46.
10. Sicilia B, Vicente R, Arroyo MT, Arribas F, Gomollón F. La colitis extensa (pancolitis) predice la necesidad de colectomía: estudio de una cohorte incidente de pacientes con colitis ulcerosa en Aragón (España). Gastroenterol Hepatol 2005; 28: 55-9.
11. Cabré E. Colitis ulcerosa: diagnóstico y diagnóstico diferencial. Gastroenterología y Hepatología Continuada 2003; 2: 241-5.
12. Leiper K, London IJ, Rhodes JM. Management of the first presentation of severe acute colitis. Ballière Clin Gastroenterol 1997; 11: 129-51.
13. Wright CL, Ridell RH. Acute infectious colitis: diagnostic dilemmas. En: Allan RN, Rhodes JM, Hanauer SB, editors. Inflammatory Bowel Diseases. 3th edition. London: Churchill Livingstone; 1997. p. 359-68.

14. Ridell RH. Histopathology of ulcerative colitis. En: Allan RN, Rhodes JM, Hanauer SB, editors. *Inflammatory Bowel Diseases*. 3th edition. London: Churchill Livingstone; 1997. p. 291-309.
15. Matsumoto T, Lida M, Kimura Y, Fujishima M. Culture of colonoscopically obtained biopsy specimens in acute infectious colitis. *Gastrointestinal Endoscopy* 1994; 40: 184-7.
16. Settle CD, Wilcox MH. Antibiotic induced *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 835-41.
17. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over the years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3-11.
18. Truelove JC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-8.
19. Gibson P, Lichtenstein M, Salehi N, Hebbard G, Andrews J. Value of positive technecium-99m leucocyte scans in predicting intestinal inflammation. *Gut* 1991; 32: 1502-7.
20. De Lima Ramos PA, Martin-Comin J, Prats E, Da Costa M, Guerrero L, Roca M, Muñoz A, Garcia F, Abos M, Banzo J. Scintigraphic assessment of the severity of inflammatory bowel disease using Tc 99m exametazime-labeled leukocytes. *Rev Esp Med Nucl* 1998; 17(5): 351-7.
21. Almer S, Bodemar G, Franzén L, Lindström E, Nyström PO, Ström M. Use of air enema radiography to assess depth of ulceration during acute attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1996; 347: 1731-5.
22. Spence DT, Mayberry JF. Clinical indices in inflammatory bowel disease. En: Allan RN, Rhodes JM, Hanauer SB, editors. *Inflammatory Bowel Diseases*. 3th edition. London: Churchill Livingstone; 1997. p. 335-41.
23. Guyatt G. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 804-10.
24. Alcalá MJ, Casellas F, Fontanet G, Prieto M, Malagelada JR. Shortened questionnaire on quality of life for inflammatory bowel disease. *Inflammat Bowel Dis* 2004; 10: 383-91.
25. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein Ch, Brandt SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular, and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 5A-36A.
26. Gionchetti P, Rizello F, Campieri M. Pouchitis. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editores. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. Madrid: Ergon; 2002: 177-86.

27. Nos P, Bastida G. Colitis ulcerosa: tratamiento. *Gastroenterología y Hepatología Continuada* 2003; 2: 251-5.
28. Truelove SC. Medical management of ulcerative colitis and indications for colectomy. *World J Surg* 1988 Apr; 12 (2): 142-7.
29. Hanauer SB. Medical therapy in ulcerative colitis. En: Kirsner JB, Shorter RG, editors. *Inflammatory bowel disease*, 4th edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 664-94.
30. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 204-11.
31. Stenson Wf, Cort D, Rodgers J, Burakoff R, DeSchryver-Kecskemeti K, Gramlich TL, Beeken W. Dietary supplementation with fish oils in ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1992; 116: 609-14.
32. Ginard D, Riera J, Bonet L, Barranco L, Reyes J, Escarda A, Obrador A. Malabsorción de lactosa en la colitis ulcerosa. Un estudio caso-control. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 469-74.
33. Kruis W, Schutz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(5): 853-8.
34. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M, 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.
35. Doering J, Begue B, Lentze Mj, Rieux-Laucat F, Goulet O, Schmitz J, et al. Induction of T lymphocyte apoptosis by sulphasalazine in patients with Crohn's disease. *Gut* 2004; 53: 1632-8.
36. Greenfield SM, PUNCHARD NA, Teare JP, Thomson RP. The mode of action of the aminosalicylates in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 369-83.
37. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE, Jones FA. Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. *Lancet* 1962; i: 1094-6.
38. Misiewicz JJ, Lennard-Jones JE, Connell AM, Baron JH, Avery-Jones F. Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. *Lancet* 1965; i: 185-8.
39. Azad-Khan AK, Howes DT, Piris J, Truelove SC. An optimum dose of sulfasalazine for maintenance treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1980; 21: 232-40.
40. Baker DE, Kane S. The short and long-term safety of 5-aminosalicylate products in the treatment of ulcerative colitis. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4: 86-91.

41. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 471-88.
42. Sutherland L, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD000543.
43. Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD000544.
44. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625-9.
45. Sninsky CA, Cort DH, Shanahan F, Powers BJ, Sessions JT, Pruitt RE, Jacobs WH, Lo SK, Targan SR, Cerda JJ. Oral mesalamine (Asacol) for mildly to moderately active ulcerative colitis. A multicenter study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 350-5.
46. Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, Roufail W, Arora S, Cello J, Safdi M. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: Results of a controlled trial. Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1188-97.
47. Hetzel DJ, Shearman DJ, Labrooy J, Bochner F, Imhoff DM, Gibson GE, Fitch RJ, Hecker R, Rowland R. Olsalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a placebo controlled clinical trial and assessment of drug disposition. *Scand J Gastroenterol* 1988; 148: 61-9.
48. Feurle GE, Theuer D, Velasco S, Barry BA, Wordehoff D, Sommer A, Jantschek G, Kruis W. Olsalazine versus placebo in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis: A randomised double blind trial. *Gut* 1989; 30: 1354-61.
49. Zinberg J, Molinas S, Das KM. Double-blind-placebo-controlled study of olsalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 562-66.
50. Sutherland L, Robinson M, Onstad G, Peppercorn M, Greenberger N, Goodman M, Martin F. A double-blind, placebo-controlled, multicentre study of the efficacy and safety of 5-aminosalicylic acid tablets in the treatment of ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol* 1990; 4: 463-67.
51. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: A meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 540-9.

52. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, Katz S, Safdi M, Woogen S, et al. Delayed-Release oral mesalamine at 4,8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: The Ascend II trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2478-83.
53. Munakata A, Yoshida Y, Muto T, Tsuchiya S, Fukushima T, Hiwatashi N, Kobayashi K, Kitano A, Shimoyama T, Inoue M. Double-blind comparative study of sulfasalazine and controlled-release mesalazine tablets in the treatment of active ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1995; 30 (Suppl 8): 108-11.
54. Fleig WE, Laudage G, Sommer H, Wellmann W, Stange EF, Riemann J. Prospective, randomized, double-blind comparison of benzalazine and sulfasalazine in the treatment of active ulcerative colitis. *Digestion* 1988; 40: 173-80.
55. Willoughby CP, Cowan RE, Gould SR, Machell RJ, Stewart JB. Double-blind comparison of olsalazine and sulphasalazine in active ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1988; 148 (Suppl): 40-4.
56. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Herd ME, Dutt S, Turnberg LA. Comparison of delayed release 5 aminosalicylic acid (mesalazine) and sulphasalazine in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis relapse. *Gut* 1988; 29: 669-74.
57. Rao SS, Dundas SA, Holdsworth CD, Cann PA, Palmer KR, Corbett CL. Olsalazine or sulphasalazine in first attacks of ulcerative colitis? A double blind study. *Gut* 1989; 30: 675-9.
58. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: A randomised trial. *BMJ* 1989; 298: 82-6.
59. Miner P, Hanauer S, Robinson M, Schwartz J, Arora S. 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.
60. Hawkey CJ, Dube LM, Rountree LV, Linnen PJ, Lancaster JF. 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.
61. 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.
62. Wright JP, O'Keefe EA, Cuming L, Jaskiewicz K. Olsalazine in maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1837-42.

63. Hanauer S, Sninsky C, Robinson M, Powers B, McHattie J, Mayle J, et al. An oral preparation of mesalamine as longterm maintenance therapy for ulcerative colitis. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 204-11.
64. Ardizzone S, Petrillo M, Imbesi V, Cerutti R, Bollani S, Bianchi Porro G. Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission? *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 373-9.
65. Dew MJ, Hughes P, Harries AD, Williams G, Evans BK, Rhodes J. Maintenance of remission in ulcerative colitis with oral preparation of 5-aminosalicylic acid. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285: 1012.
66. Dew MJ, Harries AD, Evans N, Evans BK, Rhodes J. Maintenance of remission in ulcerative colitis with 5-amino salicylic acid in high doses by mouth. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 23-4.
67. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Herd ME, Dutt S, Turnberg LA. Comparison of delayed-release 5-aminosalicylic acid (mesalazine) and sulfasalazine as maintenance treatment for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1383-9.
68. Mulder CJ, Tytgat GN, Weterman IT, Dekker W, Blok P, Schrijver M, Van der Heide H. Double-blind comparison of slow-release 5-aminosalicylate and sulfasalazine in remission maintenance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 95: 1449-53.
69. McIntyre PB, Rodrigues CA, Lennard-Jones JE, Barrison IG, Walker JG, Baron JH, Thornton P. Balsalazide in the maintenance treatment of patients with ulcerative colitis, a doubleblind comparison with sulphasalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 1988; 2: 237-43.
70. Ireland A, Mason C, Jewell D. Controlled trial comparing olsalazine and sulphasalazine for the maintenance treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1988; 29: 835-7.
71. Killeerich S, Ladefoged K, Rannem T, Ranlov PJ. Prophylactic effects of olsalazine v sulphasalazine during 12 months maintenance treatment of ulcerative colitis. The Danish Olsalazine Study Group. *Gut* 1992; 33: 252-5.
72. Rijk MC, Van Lier HJ, Van Tongeren JH. Relapse-preventing effect and safety of sulfasalazine and olsalazine in patients with ulcerative colitis in remission: A prospective, doubleblind, randomized multicenter study. The Ulcerative Colitis Multicenter Study Group. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 438-44.
73. Nilsson A, Danielsson A, Lofberg R, Benno P, Bergman L, Fausa O, et al. Olsalazine versus sulphasalazine for relapse prevention in ulcerative colitis: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 381-7.

74. Rutgeerts P. Comparative efficacy of coated, oral 5-aminosalicylic acid (Claversal) and sulphasalazine for maintaining remission of ulcerative colitis. *International Study Group. Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3: 183-91.
75. Ardizzone S, Petrillo M, Molteni P, Desideri S, Bianchi Porro G. 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.
76. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1354-6.
77. Green JR, Lobo AJ, Holdsworth CD, Leicester RJ, Gibson JA, Kerr GD, 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.
78. Kruis W, Brandes JW, Schreiber S, Theuer D, Krakamp B, Schutz E, et al. Olsalazine versus mesalazine in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 707-15.
79. Baron JH, Connell AM, Kanaghini TJ, Lennard-Jones JE, Jones AF. Outpatient treatment of ulcerative colitis: comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 1992; 2: 441-3.
80. Kornbluth AA, Salomon P, Sacks HS, Mitty R, Janowitz HD. Meta-analysis of current drug therapy of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 215-8.
81. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353: 1711-23.
82. Stein RB, Hanauer SB. Medical treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1999; 28: 297-321.
83. Esteve M, Panés J. Terapia inmunomoduladora en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. En: Ponce J, editor. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. AEG. Doyma; 2001. p. 237-43.
84. Esteve M, Gassull MA. Corticorresistencia y corticodependencia en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editores. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Madrid: Ergon; 2002. p. 315-26.
85. Weinshilboum RM, Sladeck SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *American Journal of Human Genetics* 1980; 32: 651-62.
86. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1992; 43: 329-39.

87. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau Ph, Gendre JP, Bonaz B, et al. Genotyping analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during Azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000; 118: 1025-30.
88. Gisbert JP, Gomollón F, Cara C, Luna M, González-Lama Y, Pajares JM, et al. Actividad de la tiopurinmetiltransferasa en la enfermedad inflamatoria intestinal. Estudio en 7.046 pacientes españoles. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 281-5.
89. Bergam S, Rugstad HE, Bentdal O, Endresen L, Stokke O. Kinetics of mercaptopurine and thioguanine nucleotides in renal transplant recipients during Azathioprine treatment. *Therapeutic Drug Monitoring* 1994; 16: 13-20.
90. Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003; 111: 1133-45.
91. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000545. Review.
92. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on a controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1974; 2: 627-30.
93. Caprilli R, Carratu R, Babbini M. A double-blind comparison of the effectiveness of Azathioprine and sulfasalazine in idiopathic proctocolitis. Preliminary report. *Dig Dis* 1975; 20: 115-20.
94. Hawthorne AB, Logan RFA, Hawkey CJ, Foster PN, Agston ATR, Swarbrick ET, et al. Randomized controlled trial of Azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992; 305: 20-2.
95. Rosenberg JL, Wall AJ, Levine B, Binder HJ, Kirsner JB. A controlled trial of Azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1975; 69: 96-9.
96. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of Azathioprine in chronic ulcerative colitis. *BMJ* 1982; 284: 1291-2.
97. 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.
98. Connell WL, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Richtie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; 343: 1249-52.
99. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short and long term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 111: 641-9.

100. Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Preguntas y respuestas sobre el papel de la azatioprina y la 6-mercaptopurina en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 401-5.
101. Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Enhanced bioavailability of Imuran therapy in IBD: Correlations with treatment efficacy. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2669.
102. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: Azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 423-33.
103. Fernández-Bañares F, Bertrán X, Esteve M, Cabré E, Menacho M, Humbert P, et al. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2498-9.
104. Gupta S, Keshavarzian A, Hodgson HJF. Cyclosporin in ulcerative colitis. *Lancet* 1984; i: 1277-8.
105. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelnert I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-5.
106. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD004277.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004277.pub2.
107. Garcia S, Gisbert JP, Gomollon F. Cyclosporin in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 607-14.
108. Durai D, Hawthorne AB. Review article: how and when to use cyclosporin in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 907-12.
109. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporin in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1025-31.
110. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Lida M, Takazoe M, Suzuki Y, Hibi T. Remission-induction and steroid-sparing efficacy by oral tacrolimus (FK506) therapy against refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2005; 128: 4 (Suppl 2).
111. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilke KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989; 110: 353-6.

112. Kruis W. Review article: antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl 4): 75-8.
113. Reinecker HC, Steffen M, Witthoef T, Pflueger I, Schreiber S, MacDermott RP, et al. Enhanced secretion of tumour necrosis factor- α , IL-6, and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 174-81.
114. Bamias G, Martin C, Mishina M, Ross WG, Rivera-Nieves J, Marini M, Cominelli F. Proinflammatory effects of Th2 cytokines in a murine model of chronic small intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2005; 128: 654-66.
115. Rutgeerts P, Feagan BG, Olson A, Johans J, Travers S, Present D, et al. A randomized placebo-controlled trial of infliximab therapy for active ulcerative colitis: ACT I. *Gastroenterology* 2005; 128: 4 (Suppl 2).
116. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinish W, Olson A, Johaus J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
117. Domènech E, Esteve M, Gomollón F, Hinojosa J, Panés J, Obrador A, Gassull MA. Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa. Recomendaciones de GETECCU 2005 para el uso de infliximab (Remicade) en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2005 Mar; 28 (3): 126-34.
118. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.
119. D'Haens G. Infliximab for ulcerative colitis: finally some answers. *Gastroenterology* 2005; 128: 2161-6.
120. Ross AS, Cohen RD. Medical therapy for ulcerative colitis: the state of the art and beyond. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 488-95.
121. Barish CF. Alicaforfen therapy in inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: 1387-91.
122. Panes J, Esteve M, Cabre E, Hinojosa J, Andreu M, Sans M, et al. Comparison of heparin and steroids in the treatment of moderate and severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 903-8.
123. Twig G, Zandman-Goddard G, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Systemic thromboembolism in inflammatory bowel disease: mechanisms and clinical applications. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 166-73.

124. Sandler RS. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease. En: Targan RS, Shanahan F, editors. *Inflammatory bowel disease: from bench to bedside*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p. 5-30.
125. Pullan RD, Rodees J, Ganesh S, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1994; 330 (12): 811-5.
126. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP, Lawson GM, McKinney JA, Tremaine WJ, et al. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial (see comments). *Ann Intern Med* 1997; 126 (5): 364-71.
127. Thomas GA, Rhodes J, Rangunath K, Mani V, Williams GT, Newcombe RG, et al. Transdermal nicotine compared with oral prednisolone therapy for active ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8 (8): 769-76.
128. Kanke K, Nakano M, Hiraishi H, Terano A. Clinical evaluation of granulocyte/monocyte apheresis therapy for active ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 811-7.
129. Domenech E, Hinojosa J, Esteve-Comas M, Gomollon F, Herrera JM, Bastida G, et al. Granulocytapheresis in steroid-dependent inflammatory bowel disease: a prospective, open, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1347-52.
130. Ngo Y, Gelinet JM, Ivanovic A, Kac J, Schenowitz G, Vilotte J, Rambaud JC. Efficacy of a daily application of mesalazine (Pentasa) suppository with progressive release, in the treatment of ulcerative proctitis. A double-blind versus placebo randomized trial. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16: 782-6.
131. Williams CN, Haber G, Aquino JA. Double-blind, placebo-controlled evaluation of 5-ASA suppositories in active distal proctitis and measurement of extent of spread using 99mTc-labeled 5-ASA suppositories. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 71S-75S.
132. Campieri M, De Franchis R, Bianchi Porro G, Ranzi T, Brunetti G, Barbara L. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) suppositories in the treatment of ulcerative proctitis or distal proctosigmoiditis. A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 663-8.
133. Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, Brignola C, Tampieri M, Ianno P, et al. Topical treatment with 5-aminosalicylic acid in distal ulcerative colitis by using a new suppository preparation. A double-blind placebo-controlled trial. *Int J Colorectal Dis* 1990; 5: 79-81.
134. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: A meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 293-300.

135. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1263-76.
136. Trallori G, Messori A, Scuffi C, Bardazzi G, Silvano R, D'Albasio G, Pacini F. 5-Aminosalicylic acid enemas to maintain remission in left-sided ulcerative colitis: A meta- and economic analysis. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 257-9.
137. Friedman LS, Richter JM, Kirkham SE, De Monaco HJ, May RJ. 5-Aminosalicylic acid enemas in refractory distal ulcerative colitis: A randomized, controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 412-8.
138. Gionchetti P, Rizello F, Morselli C, Campieri M. Review article: problematic proctitis and distal colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl 4): 93-6.
139. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassull MA, Tan TG, Dignass A, 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.
140. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, Jewell DP. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905-10.
141. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, Fennerl JM, Shah NB, Prescott RJ, Satsangi J. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1079-87.
142. Kornbluth A, Sachar DB. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 9: 1371-85.
143. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004 Sep; 53 (Suppl 5): V1-16.
144. Kornbluth A, Present DH, Lichtiger S, Hanauer S. Cyclosporin for severe ulcerative colitis: a user's guide. *Am J Gastroenterol* 1997 Sep; 92(9): 1424-8.
145. Arts J, D'Haens G, Zeegers M, Van Assche G, Hiele M, D'Hoore A, et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 73-8.

146. Hanauer SB. Infliximab or cyclosporine for severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2005 Oct; 129 (4): 1358-9.
147. Casellas F. Megacolon tóxico. *Gastroenterología y Hepatología Continuada* 2003; 2: 256-60.
148. Hommes DW, Sterringa G, Van Deventer SJ, Tytgat GN, Weel J. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 245-50.
149. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med* 2003; 114: 39-43.
150. Domenech E, García-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Cabre E, Fluvia L, 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.
151. Sandborn W, McLeod R, Jewell D. Pharmacotherapy for inducing and maintaining remission in pouchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001176.
152. Department of Health. Report of the advisory group on osteoporosis. London: HMSO; 1994.
153. Scott EM, Gaywood I, Scott BB for the British Society of Gastroenterology. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000 Jan; 46 (Suppl 1): i1-8.
154. AGA Technical Review on Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases. *Gastroenterology* 2003; 124: 795-841.
155. García-Planella E, Domènech E. Osteopenia y osteoporosis en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 417-24.
156. García López S, Gomollón F, Ortega-Zayas M. Uso terapéutico del hierro intravenoso en la patología digestiva. *Gastroenterología y Hepatología Continuada* 2004; 3: 25-9.
157. Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 323-40.
158. Cappell MS, Sidhom O. Multicenter, multiyear study of safety and efficacy of flexible sigmoidoscopy during pregnancy in 24 females with follow-up of fetal outcome. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 472-9.
159. Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study at 10 medical centers of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonosco-

pies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2353-61.

160. Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut* 1980; 21: 469-74.

161. Woolfson K, Cohen Z, McLeod RS. Crohn's disease and pregnancy. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 869-73.

162. Kornfeld D, Cnattingius S, Ekbohm A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 942-6.

163. Porter RJ, Stirrat GM. The effects of inflammatory bowel disease on pregnancy: a case-controlled retrospective analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1124-31.

164. Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3165-70.

165. Bell CM, Habal FM. Safety of topical 5-aminosalicylic acid in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2201-2.

166. Hui G, Greenberg GR. Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: safety and clinical course. *Gastroenterology* 1993; 105: 1057-60.

167. Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lemman M, Cosnes J. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1101-8.

168. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, Polachek H, Bologna M, Pastuszak A, Koren G. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998; 114: 23-8.

169. Mogadam M, Korelitz BI, Ahmed SW, Dobbins WO, Baiocco PJ. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum. *Am J Gastroenterol* 1981; 75: 265-9.

170. Warrell D, Taylor R. Outcome for the foetus of mothers receiving prednisolone during pregnancy. *Lancet* 1968; 1: 117-8.

171. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 322-7.

172. Greenberg F. Possible metronidazole teratogenicity and clefting. *Am J Med Genet* 1985; 22: 825.

173. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Eirnarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 525-29.
174. Caro-Paton T, Carvajal A, Diego IM, Martin-Arias LH, Alvarez Requejo A, Rodriguez-Pinilla E. Is metronidazole teratogenic? A metaanalysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 179-83.
175. Diav-Citrin O, Shechtman S, Gotteiner T, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. *Teratology* 2001; 63: 186-92.
176. Linseman DA, Hampton LA, Branstetter DG. Quinolone-induced arthropathy in the neonatal mouse: morphological analysis of articular lesions produced by piperimidic acid and ciprofloxacin. *Fundamental Applied Toxicol* 1995; 28: 59-64.
177. Berkovitch M, Pastuszak A, Gasrzarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 535-8.
178. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, Jarrell BE, Moritz MJ, Burke JF. National Transplantation Pregnancy Registry: outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994; 57: 502-6.
179. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. Questions and answers on the role of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 401-15.
180. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 443-6.
181. Francella A, Dayan A, Rubin P, Chapman M, Present DH. 6-Mercaptopurine (6-MP) is safe therapy for child bearing patients with inflammatory bowel disease (IBD): a case controlled study. *Gastroenterology* 1996; 110: A909.
182. Goldenberg M, Bider D, Admon D, Mashiach S, Oelsner G. Methotrexate therapy of tubal pregnancy. *Human Reprod* 1993; 8: 660-6.
183. Einarson A, Mastroiacovo P, Arnon J, Ornoy A, Addis A, Malm H, Koren G. Prospective, controlled multicenter study of loperamide in pregnancy. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 185-7.
184. Olsen KO, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterol* 2002; 122: 15-9.
185. Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 1984; 25: 52-6.

186. Griffiths AM. Enfermedad inflamatoria intestinal en la edad pediátrica: peculiaridades y objetivos específicos. En: Gasull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. 2.^a ed. Madrid: Ediciones Ergon; 2002. p. 359-71.
187. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228-33.
188. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-35.
189. Eaden J. Review article: colorectal carcinoma and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl 4): 24-30.
190. Obrador A, Escudero M, Reyes J. Aspectos actuales del cáncer colorectal en la colitis ulcerosa. En: Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. Madrid: Adalia; Update 2004. p. 19-30.
191. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1345-53.
192. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, Forbes A, Price AB, Talbot IC. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53: 256-60.
193. Hurlstone DP, McAlindon ME, Sanders DS, Koegh R, Lobo AJ, Cross SS. Further validation of high-magnification chromoscopic-colonoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 376-8.
194. Gomollón F. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal: perspectivas de futuro*. *Gastroenterología y Hepatología* 2005 (en prensa).
195. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 47-53.

Patrocinado por:



www.ferring.com



GRUPO ESPAÑOL DE TRABAJO
EN ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ÚLCEROSA