

# Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI)

## MESA 5. Tratamiento de CUCI grave y conducta de seguimiento para evaluar el riesgo de cáncer

**Coordinador:** Dr. Francisco Bosques-Padilla

**Participantes:** Dr. Gilberto Bernal-Sánchez, Dr. Oscar Durán-Ramos, Dr. Quintín Héctor González-Contreras, Dr. Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho

### INTRODUCCIÓN

Los objetivos del tratamiento en la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI) están dirigidos a inducir y mantener la remisión de los síntomas y de la inflamación de la mucosa, con la intención de mejorar la calidad de vida, reducir la frecuencia de complicaciones, las visitas al hospital y el riesgo de desarrollar un carcinoma colorrectal.

Una vez que el diagnóstico de la CUCI se confirma, se debe evaluar la extensión anatómica mediante un examen endoscópico. La pregunta clave en este punto es si la inflamación es “distal” (hasta el ángulo esplénico y susceptible de beneficiarse de tratamiento tópico) o “extensa” (que se extiende proximal al ángulo esplénico y requiere de medicamentos sistémicos). Por lo tanto, delinear el margen proximal, si no es posible en la evaluación inicial, es deseable en algún punto del manejo de un caso cuando la condición del paciente lo permita.

La enfermedad grave se manifiesta por la presencia de seis o más evacuaciones sanguinolentas y evidencia de toxicidad demostrada por fiebre, taquicardia, anemia o elevación de la sedimentación globular.<sup>1</sup>

No obstante, algunos pacientes con las formas de CUCI más grave no muestran elevación de la sedimentación globular, siendo de utilidad en estos casos el uso de la medición de la proteína C reactiva.<sup>2</sup> El grupo de pacientes con enfermedad fulminante tienen más de 10 evacuaciones por día, sangrado continuo, toxicidad, dolor abdominal y distensión, requieren de transfusión y presentan dilatación colónica en una placa simple de abdomen.<sup>3</sup>

Además de evaluar la extensión y la actividad de la CUCI, la evaluación global del paciente debe incluir

preguntas acerca del estado general del enfermo y aspectos de su calidad de vida, así como la búsqueda de manifestaciones extraintestinales. A los pacientes se les debe preguntar acerca de la presencia de síntomas oculares, orales, articulares o de la piel, así como cambios del estado de ánimo y la evaluación mediante exámenes de laboratorio de la presencia de anemia y alteraciones de las pruebas de función hepática. Se debe buscar contestar aspectos relacionados con la calidad de vida como son su desempeño escolar o laboral, las relaciones interpersonales, apoyo emocional y social, recursos financieros y el nivel de comprensión de la enfermedad por parte del paciente.<sup>4</sup>

### Recomendación general para pacientes con CUCI grave

Se sugiere que ante la presencia de una CUCI grave se refiera a un centro especializado en la atención de estos pacientes que cuente con un grupo multidisciplinario con experiencia en el manejo médico y quirúrgico de esta entidad.

### UTILIDAD DE LOS ESTEROIDES PARENTERALES, ANTIBIÓTICOS Y APOYO NUTRICIO

El paciente que continúa con síntomas de gravedad a pesar de recibir una dosis óptima de esteroides orales (40-60 mg de prednisona diaria), aminosalicilatos (4-6 g de sulfasalazina, 4.8 g de mesalamina), y medicamentos tópicos si son tolerados, debe ser hospitalizado para recibir otros tipos de tratamiento.<sup>5-12</sup> Se debe hacer una evaluación para descartar la presencia de infecciones

sobregregadas con bacterias enteropatógenas y por *Clostridium difficile*. La piedra angular del tratamiento en este punto es el uso de esteroides intravenosos en una dosis diaria equivalente a 300 mg de hidrocortisona o de 60 mg de metilprednisolona si el paciente hubiera recibido esteroides en el mes previo o quizá ACTH intravenosa si el paciente no hubiera recibido esteroides recientemente, como lo han sugerido algunos autores, pero no en todas las series.<sup>9-11</sup>

No existe ningún beneficio de emplear una dosis mucho mayor de esteroides y sí en cambio se expone a una frecuencia mayor de efectos colaterales.<sup>12</sup> La impresión clínica de que la infusión continua es superior a la terapia en bolos no ha sido demostrada en ningún estudio clínico controlado.

Los estudios controlados con adición de antibióticos al uso de esteroides intravenosos no han demostrado ningún beneficio terapéutico, ya sea con el uso de vancomicina oral,<sup>13</sup> metronidazol intravenoso<sup>8</sup> o ciprofloxacina.<sup>14</sup> Sin embargo, la mayoría de los protocolos de manejo incorporan en el tratamiento de la CUCI grave el uso de antibióticos de amplio espectro en los pacientes con signos de toxicidad o cuando los síntomas se agravan a pesar de un tratamiento médico al máximo.<sup>5-7</sup>

### Apoyo nutricional

Existe una tendencia muy prevalente a colocar a los pacientes con CUCI grave, casi de manera rutinaria en un esquema de nutrición parenteral total (NPT). Sin embargo, los estudios controlados no han mostrado ningún beneficio de la NPT<sup>15,16</sup> como una forma de tratamiento primario para la CUCI, lo que incluso podría tener un efecto negativo en la función de los colonocitos al privarlos de los ácidos grasos de cadena corta que son vitales para su metabolismo y reparación.<sup>17</sup> No obstante, la NPT puede ser un adyuvante útil en pacientes con una depleción nutricional significativa.<sup>18</sup>

No hay estudios que hayan demostrado que los aminosalicilatos orales sean de beneficio clínico en este tipo de enfermos, de suerte que si el paciente está en ayuno se pueden suspender, pero se pueden continuar si está comiendo y tolera este medicamento. Debido a que la tasa de falla al tratamiento médico en pacientes hospitalizados con colitis ulcerativa grave es de aproximadamente un 40%,<sup>19</sup> éstos deben ser seguidos estrechamente en conjunto con un cirujano con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica.

## CONCLUSIÓN

1. El paciente con CUCI grave refractaria al tratamiento con prednisona, aminosalicilatos orales y medicamentos tópicos o en pacientes que presentan toxicidad, se les debe hospitalizar para recibir un curso de tratamiento con esteroides intravenosos. *Nivel de Evidencia 2. Grado de recomendación A.*
2. La falta de respuesta para mejorar en un plazo de 7 a 10 días estando hospitalizado es una indicación para realizar una colectomía. *Nivel de Evidencia 3. Grado de recomendación B.*
3. El uso de la nutrición parenteral total (NPT) no ha mostrado ningún beneficio como una forma de tratamiento primario para la CUCI, incluso podría tener un efecto negativo en la función de los colonocitos. No obstante, la NPT puede ser un adyuvante útil en pacientes con una depleción nutricional significativa. *Nivel de Evidencia 1. Grado de recomendación A.*

## ¿SE JUSTIFICA EL EMPLEO DE CICLOSPORINA, TACROLIMUS, MICOFENOLATO Y OTROS?

### Ciclosporina

Los pacientes con CUCI fulminante o grave que no mejoren después de 7 a 10 días de tratamiento intravenoso con esteroides deberán ser considerados para la administración de ciclosporina intravenosa a dosis de 2 a 4 mg/kg/día.<sup>20-23</sup> Antes de la administración de la ciclosporina se deberá determinar la concentración de colesterol y magnesio séricos debido al elevado riesgo de crisis convulsivas. La duración del manejo debe ser de tres a seis meses y se debe monitorizar la tensión arterial, citología hemática, función renal y niveles de ciclosporina en las semanas basal 1 y 2, y posteriormente cada mes.

Los eventos adversos menores se presentan con una frecuencia de 31 a 51%, estos incluyen hipercalcemia, cefalea, alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, hipertensión, hipertricosis e hiperplasia gingival.<sup>24</sup> Los eventos adversos graves se presentan hasta en 17% e incluyen la nefrotoxicidad, infecciones oportunistas y crisis convulsivas.

Se recomienda iniciar el uso concomitante con azatioprina o 6 mercaptopurina, ya que esto disminuye la tasa de colectomía en 76% de los pacientes tratados así, comparado con 23% de los que no recibieron algún inmunomodulador.<sup>23,25-27</sup>

Existe evidencia de que la tasa de complicaciones postoperatorias no se incrementa de manera substancial con el uso de ciclosporina<sup>28</sup> en comparación al uso de esteroides, en los que sí existe un aumento de la tasa de infecciones postoperatorias.<sup>29</sup>

### Tacrolimus

Se ha explorado la utilidad y seguridad del tacrolimus en pacientes con CUCI refractarios a tratamiento convencional. En dos estudios publicados se ha demostrado que a una dosis de 0.01 mg/kg/día por vía intravenosa y de 0.1 mg/kg/día por vía oral, se observa mejoría clínica entre 68.5% a 78% vs. 10% del grupo placebo. El objetivo es mantener una concentración sérica que oscila entre 8 a 15 ng/mL. Los eventos adversos ocurrieron en alrededor de 10% de los pacientes, los que incluyeron temblor, aumento de creatinina, parestesias, hipercalemia, hipertensión e infecciones.<sup>30,31</sup>

### Mofetil micofenolato

Algunos ensayos piloto han estudiado el uso de mofetil micofenolato en pacientes con CUCI a dosis de 20 mg/kg/día con tasas de remisión alcanzadas en más de 60% de los pacientes. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea, náusea y artralgias. Se necesitan estudios clínicos controlados para evaluar la eficacia y seguridad de este tratamiento en la CUCI grave.<sup>32,33</sup>

## CONCLUSIÓN

1. La falta de respuesta en un plazo de tres a cinco días de un tratamiento con hidrocortisona IV en base al número de evacuaciones y el nivel de proteína C reactiva, es una indicación para iniciar ciclosporina endovenosa. *Nivel de Evidencia 1. Grado de recomendación A.*
2. En este tipo de pacientes se puede incrementar de manera significativa la tasa de remisión con la adición de 6-Mercaptopurina o Azatioprina para el mantenimiento a largo plazo. *Nivel de Evidencia 3. Grado de recomendación .*
3. Existe poca evidencia que justifique el uso de tacrolimus y micofenolato en CUCI grave. *Nivel de Evidencia 3. Grado de recomendación C.*

## LA TERAPIA BIOLÓGICA.

### ¿DEBEMOS UTILIZAR INFlixIMAB?

El Infliximab (Remicade®) es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el factor de necrosis tumo-

ral alfa (TNF $\alpha$ ). En el 2006 este fármaco fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en la inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con CUCI basada en los resultados de dos estudios clínicos controlados (ACT 1, ACT 2).<sup>34</sup> La dosis recomendada es de 5 o 10 mg/kg por infusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6 para el periodo de inducción y cada ocho semanas para el periodo de mantenimiento durante un año. En nuestro medio, recomendamos utilizar Infliximab en el subgrupo de pacientes que presentan una respuesta inadecuada o bien intolerancia al tratamiento convencional, así como en los casos de dependencia al uso de esteroides. La evidencia del uso de Infliximab en pacientes con CUCI grave es escasa y no se recomienda en este momento para este tipo de pacientes. Dadas las características de este medicamento se proponen las siguientes recomendaciones para iniciar el uso de Infliximab:

1. Realizar intradermorreacción a la tuberculina (PPD) y tomar una radiografía de tórax previa a la administración de Infliximab. En aquellos pacientes con prueba de PPD positivo se deberá iniciar tratamiento profiláctico con Isoniazida 300 mg/día por al menos dos semanas antes de iniciar el Infliximab y completar el tratamiento por un periodo de seis a nueve meses.
2. En parejas en edad fértil se recomienda utilizar métodos anticonceptivos, al menos hasta seis meses después de haber finalizado el tratamiento.
3. No deben realizarse vacunaciones con virus vivos atenuados hasta tres meses después de haber finalizado el tratamiento con Infliximab.<sup>35</sup>

### Contraindicaciones para el uso de infliximab

Incluyen cualquier tipo de infección activa, tuberculosis, reacción alérgica grave al medicamento, insuficiencia cardíaca avanzada (clase III/IV según la clasificación de la New York Heart Association), embarazo, enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple, neuritis óptica o retrobulbar así como neuropatía periférica) y la presencia de cualquier tipo de neoplasia. Los eventos adversos más frecuentes son las reacciones de hipersensibilidad, las que se presentan de 4 a 27% y se caracteriza por rubefacción, sensación disneica, cefalea, dolor torácico, los cuales desaparecen al reducir o suspender la infusión.<sup>36-38</sup> De forma global, entre 20 a 60% de pacientes tratados con infliximab desarrollan anticuerpos anti-infliximab (ATI).<sup>39,40</sup>

## Eventos adversos con el uso de Infliximab

Las reacciones de hipersensibilidad retardada aparecen entre 1 a 14 días después de la infusión de Infliximab. También han recibido la denominación de reacciones graves retardadas o en inglés *serum sickness-like disease*. Su incidencia varía de 1.1 a 15.3%, según las series y no se suele observar en niños.<sup>41,42</sup> Su desarrollo parece estar relacionado cuando hay un intervalo prolongado (> 20 semanas) entre las dos últimas infusiones de infliximab, independientemente del tratamiento concomitante con inmunomoduladores.<sup>38,42</sup> Se requiere la administración de esteroides sistémicos en la mayoría de las ocasiones. Por otro lado, diversos estudios han demostrado que, si bien de 20-36% de los pacientes tratados con Infliximab pueden desarrollar anticuerpos antinucleares (ANA), sólo una pequeña proporción de ellos desarrollará anticuerpos contra ADN de doble hebra (adNADs) y una proporción todavía menor presentará lupus medicamentoso.<sup>36,43,44</sup> De hecho, en los pacientes con ANA positivos, ya sea de forma basal o tras las primeras infusiones de Infliximab, los valores se mantienen estables o incluso decrecen durante el tratamiento en más de 70% de los casos.<sup>43,44</sup> Los pocos casos descritos de lupus secundario a Infliximab no han cursado con afectación renal ni neurológica y se han resuelto tras la suspensión del fármaco y/o con el tratamiento con esteroides. Otro aspecto relevante es el hecho de que el uso de infliximab predispone el desarrollo de procesos infecciosos y la frecuencia llega hasta 10% de los pacientes tratados y en series amplias, se ha comunicado que de 3 a 5% de los pacientes tratados presentan infecciones consideradas como graves, que son, en algunos casos, la causa del fallecimiento.<sup>38,45</sup> Además, se ha comentado el posible desarrollo de neoplasias, especialmente de linfomas,<sup>46</sup> del que se han detectado al menos cinco casos de linfoma en un total de 717 pacientes, en las dos series más amplias de seguimiento de pacientes tratados con Infliximab publicadas hasta el momento.<sup>38,45</sup> Sin embargo, esto no ha podido ser confirmado y las series más amplias al respecto no demuestran que el tratamiento con agentes anti-TNF $\alpha$  se asocie a una incidencia de linfomas superior a la esperada en la población general.

## Tratamiento concomitante

Se recomienda el tratamiento concurrente con fármacos inmunomoduladores (azatioprina o 6-mercaptopurina) especialmente cuando éstos se inician meses antes de comenzar el tratamiento con infliximab,<sup>40,47-49</sup> así como

cuando se ha tenido que administrar más de dos infusiones de Infliximab en las primeras ocho semanas<sup>47</sup> o en los casos en los que se usa el tratamiento de manera sistemática cada ocho semanas,<sup>48</sup> conducta que se ha asociado a una menor incidencia de ATI; asimismo, la administración de un bolo de hidrocortisona previo a la infusión de IFX ha demostrado también ser de utilidad al conseguir valores menores de ATI en los individuos que los desarrollan.<sup>47</sup>

## CONCLUSIÓN

1. Se recomienda el uso de Infliximab en pacientes con CUCI moderada a grave que no han respondido o han tenido intolerancia al tratamiento convencional a dosis máxima en el que se incluya inmunomoduladores, así como en el paciente dependiente de esteroides. *Nivel de Evidencia 1. Grado de recomendación A.*
2. El uso de terapia biológica deberá ser llevado a cabo por médicos especialistas familiarizados con su uso. *Nivel de Evidencia 4. Grado de recomendación B.*

## EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. INDICACIONES Y RESULTADOS

### Indicaciones absolutas

#### Fracaso de la terapia médica

La tasa de éxito de la terapia médica es en términos generales buena. A raíz de los avances modernos en el desarrollo de nuevos medicamentos, la tasa de remisión en los casos de enfermedad leve llega a ser de hasta un 92% y en los casos de enfermedad moderada de hasta un 77%. En los casos de enfermedad grave, la efectividad de la farmacoterapia es menor, presentando una tasa de falla que puede oscilar entre un 20% hasta un 60%.<sup>2,50-54</sup>

### Complicaciones de la CUCI

Dentro de las diversas complicaciones encontramos la colitis fulminante, el megacolon tóxico, la perforación y el sangrado. Es importante que el médico de primer contacto sepa reconocerlas para orientar un tratamiento adecuado.<sup>55</sup> Dichas complicaciones representan emergencias quirúrgicas y conllevan una morbilidad considerable y afortunadamente, contrario a lo que antes sucedía, una mortalidad cada vez menor. Cada una requiere de un abordaje diferente, dependiendo de la edad del paciente, la duración de la enfermedad, la presencia

de comorbilidades y las expectativas del paciente y los familiares. Se requiere de un abordaje multidisciplinario que comprenda tanto a gastroenterólogos y cirujanos, como a radiólogos, un servicio de apoyo nutricional y personal capacitado en el manejo de estomas.<sup>56</sup>

### Colitis fulminante

La colitis fulminante se presenta en aproximadamente un 10% de los pacientes con CUCI y en hasta 30% de ellos ocurre como el inicio de la enfermedad; en general, estos pacientes requieren de un abordaje agresivo tanto farmacológico como nutricional. Si en 24 o 48 horas no se presenta algún progreso o las condiciones se deterioran, se deberá considerar la cirugía como paso inmediato.<sup>50</sup>

### Megacolon tóxico

Cuando la distensión del colon transversal supera los 6 cm de diámetro y se asocia con toxicidad sistémica, se habla de megacolon tóxico.<sup>56-58</sup> El megacolon tóxico es una complicación potencialmente letal que puede aparecer como manifestación inicial en el paciente o como complicación en el paciente con una enfermedad fulminante. Usualmente se presenta en pacientes con pancolitis y se acompaña generalmente de dilatación del colon transversal, pero no se debe descartar si solamente está afectado el lado izquierdo u otro segmento del colon.

El megacolon tóxico se manifiesta clínicamente como una afección grave del estado general, presencia de dolor abdominal, hiperalgesia, aumento de las evacuaciones, fiebre, taquicardia y leucocitosis. Sin embargo, el uso de esteroides puede hacer menos obvia la dilatación. La cirugía estará indicada cuando exista deterioro clínico manifestado por taquicardia persistente, hipotensión e incremento en el dolor abdominal, aun a pesar del tratamiento médico adecuado en las primeras 48 a 72 h. La tasa de mortalidad alcanza 4%; sin embargo, cuando se asocia con perforación ésta se puede elevar hasta un 40%, implicando la necesidad de una intervención quirúrgica temprana. Otros factores identificados que se asocian con incremento de la mortalidad son una mayor duración de la enfermedad, pH y niveles de bicarbonato séricos bajos y concentraciones de potasio, calcio, fósforo y beta-globulinas séricas disminuidos. Los resultados en estos pacientes reflejan la importancia del manejo adecuado de las alteraciones electrolíticas y metabólicas, ya que éstas representan un factor de riesgo importante; establecen además que la terapia de reposición de líquidos intensa es un punto crucial para el éxito del tratamiento.<sup>57</sup>

### Perforación y hemorragia

La asociación entre colitis tóxica y perforación ocurre en aproximadamente 2% de los pacientes con CUCI y se asocia con tasas de mortalidad considerables, que pueden llegar a ser de 27% a 57%, mismas que se incrementan conforme se prolonga el tiempo entre la perforación y la intervención quirúrgica; de igual manera, aquellos pacientes que son intervenidos antes de que se presente la perforación presentan mejores resultados.

La perforación también puede estar asociada a la vigilancia colonoscópica de la mucosa del intestino grueso, subrayando la importancia de que dichos estudios se hagan con el máximo cuidado. El diagnóstico puede ser enmascarado debido a la terapia con altas dosis de esteroides que pudieran ocultar los datos de peritonitis. Siempre debe existir un alto índice de sospecha ante cualquiera de las presentaciones clínicas. Ante la sospecha de perforación, el paciente debe ser reanimado inmediatamente y preparado para entrar a la sala de operaciones. Las medidas necesarias para preparar al paciente incluyen pruebas de sangre cruzadas, citometría hemática completa, electrolitos séricos, pruebas de coagulación y radiografías de abdomen en búsqueda de dilatación o aire libre. No se deben dejar de lado la profilaxis con antibióticos de amplio espectro y usar dosis de esteroides de estrés si el paciente se encontraba bajo tratamiento antes del evento actual.<sup>56</sup>

La hemorragia grave es un evento afortunadamente raro, que ocurre desde un 0% hasta un 6% del total de los casos y representa 10% de todas las colectomías realizadas de urgencia. Puede presentarse a cualquier edad y en cualquier momento durante la enfermedad, siendo la población mayormente afectada la de los pacientes jóvenes, lo cual se debe principalmente al gran número de individuos pertenecientes a este grupo que se ven afectados y no a las características de la enfermedad *per se*. Normalmente el sangrado es difuso y es debido a las grandes áreas de mucosa ulcerada. Para que éste sea importante, los pacientes presentarán la mayoría de las veces una colitis extensa y prácticamente todos pancolitis y su gravedad dependerá de la extensión y la severidad de la enfermedad.<sup>56</sup> La cirugía sigue siendo la piedra angular en el tratamiento, ésta deberá indicarse en los pacientes en quienes la hemorragia no disminuya después de cuatro a seis unidades de concentrados eritrocitarios transfundidos, con hemorragia recurrente o en presencia de otras indicaciones para resección intestinal. La preparación mecánica del intestino bajo estas circunstancias está proscrita.

### Cirugía de urgencia

Las alternativas quirúrgicas en los casos de urgencia están encaminadas a restaurar la salud del paciente, minimizando los riesgos y tratando de mantener abierta la posibilidad de una cirugía restauradora en el futuro. La colectomía subtotal con ileostomía terminal y la realización de una bolsa de Hartmann o una fístula mucosa, son abordajes seguros y efectivos, en algunos casos se prefiere colocar el muñón cerrado de manera extrafascial para disminuir las complicaciones sépticas y facilitar la disección pélvica posterior. La pieza quirúrgica extraída debe ser sometida a un análisis histopatológico adecuado para confirmar la presencia de CUCI o en un caso dado, enfermedad de Crohn, ya que el diagnóstico inicial puede cambiar después de la cirugía. Después de un tiempo considerable, periodo que varía entre tres y seis meses, lo que depende de que el paciente se encuentre en buenas condiciones nutricionales y de ser posible con una dosis mínima de esteroides o mejor aún sin ellos, la siguiente cirugía es una proctectomía con íleo-ano anastomosis más reservorio ileal en "J" en "S" o "W" prefiriendo el primero de ellos.<sup>55</sup> A pesar de no existir estudios controlados, hay una tendencia acerca del abordaje laparoscópico cuando éste es factible, ya que puede disminuir la magnitud del sangrado, la estancia hospitalaria y la tasa de complicaciones.

### Cirugía electiva

Tradicionalmente el abordaje se ha realizado por la vía abierta, pero a raíz de la publicación de Peters y cols. en 1992, se demostró que el abordaje laparoscópico es una alternativa viable dependiendo del entrenamiento del cirujano; en este estudio las principales limitantes el costo y tiempo quirúrgico. Más recientemente, un estudio de Delaney y cols. demostró que el abordaje laparoscópico logra también una disminución en los costos. Un estudio realizado por González y cols. del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, actualmente publicado en versión electrónica en la revista *Surgical Endoscopy*,<sup>59</sup> demostró que el tiempo quirúrgico fue similar al abordaje abierto, por lo que parece ser que ambas preocupaciones van quedando atrás una vez superada la curva del aprendizaje. La proctocolectomía restauradora con reservorio ileal se ha convertido en el procedimiento de elección. Este procedimiento puede ser realizado en una sola etapa cuando el paciente se encuentra bien nutrido y fuera de esteroides por al menos

seis meses; no obstante, la mayoría de las veces la cirugía se realiza en dos etapas, es decir, se practica la proctocolectomía restaurativa con un ileostomía en asa de protección, la que se cierra dos a tres meses después del primer evento quirúrgico. Los pacientes intervenidos de urgencia requieren de tres cirugías, colectomía subtotal e ileostomía, posteriormente proctectomía restaurativa e ileostomía en asa y finalmente cierre de ileostomía. Actualmente se prefiere la técnica de doble engrapado para la anastomosis íleo-anal, evitando la mucosectomía y anastomosis manual, con el objetivo de disminuir el daño del esfínter, una menor incidencia de estenosis y menor tiempo quirúrgico. La proctocolectomía con ileostomía terminal tipo Brooke o continente tipo Koch se consideran todavía como procedimientos de primera elección en pacientes que no desean un procedimiento restaurativo y en aquéllos que tienen riesgo de presentar falla del reservorio, como los pacientes con funcionamiento anormal de los músculos esfíntéricos, con enfermedad ano-perineal previa, o una reserva fisiológica limitada, condicionada por comorbilidades, así como una edad mayor o igual a los 50 años. Existen ciertas complicaciones asociadas a la resección del recto, principalmente disfunción urinaria y sexual y en algunos casos infertilidad; algunos estudios demuestran que éstas llegan a ser más frecuentes en la proctocolectomía restauradora, recomendándose emplear una técnica quirúrgica depurada, con la finalidad de disminuir el daño de los nervios hipogástricos. Los resultados funcionales en términos de mejoría en la calidad de vida han sido demostrados en diversas publicaciones en los cuales existe una satisfacción del paciente en porcentajes tan altos como 90%, con una baja incidencia de incontinencia fecal e impotencia sexual.

### CONCLUSIÓN

1. Las indicaciones absolutas para cirugía son la hemorragia masiva, perforación y la evidencia documentada o bien la sospecha de un carcinoma de colon. **Nivel de Evidencia 3. Grado de recomendación A.**
2. Otra indicación para cirugía es la colitis grave con o sin megacolon tóxico que no responde al tratamiento convencional y en aquellos pacientes con una enfermedad menos grave pero médicamente intratable o por la presencia de efectos colaterales serios del manejo médico. **Nivel de Evidencia 3. Grado de recomendación A.**

## RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA BURSITIS (POUCHITIS)

Los pacientes que se someten a una proctocolectomía restauradora con reservorio ileal pueden desarrollar una inflamación idiopática denominada “bursitis” o “pouchitis”, la cual típicamente se presenta con un aumento de la frecuencia de evacuaciones, sangrado rectal, dolor cólico abdominal, urgencia rectal, tenesmo, incontinenia, fiebre y la aparición de manifestaciones extraintestinales.<sup>60</sup> El diagnóstico puede hacerse con base en la clínica y se asocia a la presencia de hallazgos endoscópicos e histológicos característicos;<sup>61</sup> no obstante, los síntomas no siempre correlacionan con estos hallazgos.<sup>62</sup> La demostración endoscópica sin toma de biopsia vs. el tratamiento empírico con metronidazol ha mostrado ser una estrategia más eficiente respecto a su costo.<sup>63</sup> La pouchitis ocurre en hasta 50% de los pacientes durante un seguimiento de 40 meses<sup>64</sup> y ocurre más frecuentemente en pacientes con colangitis esclerosante primaria u otras manifestaciones extraintestinales.<sup>65</sup> En raras ocasiones la pouchitis refractaria o recurrente ocurre debido a la presencia de un diagnóstico inadvertido de enfermedad de Crohn<sup>66</sup> y la excisión de la bolsa se hace necesaria en menos de 5% de los pacientes. Algunos sujetos experimentan un aumento en la frecuencia de evacuaciones o tienen cólico abdominal; sin embargo, los hallazgos endoscópicos e histológicos son normales, condición que se denomina “bolsa irritable” y pueden responder al uso de anticolinérgicos, anti-depresivos y antidiarreicos. Otros pacientes pueden tener la inflamación limitada a un pequeño manguito o segmento de mucosa rectal retenida (“cuffitis”) y pueden responder al manejo tópico con hidrocortisona o mesalamina.<sup>67</sup> Los estudios clínicos controlados con fármacos para el tratamiento de la pouchitis son muy limitados.<sup>68,69</sup> El uso de metronidazol 400 mg tres veces al día fue efectivo en el tratamiento de la pouchitis crónica activa,<sup>69</sup> en tanto que otros estudios que emplean ciprofloxacina 500 mg dos veces al día<sup>70</sup> o budesonida en enemas 2 g al día arrojan tasas semejantes de eficacia que el metronidazol.<sup>71</sup> Una formulación de probióticos denominada VSL-3 (que contiene lactobacilos, bifidobacterias y *Streptococcus salivarius*), fue efectiva en la prevención de la pouchitis por hasta un año después de la cirugía,<sup>72</sup> así como en la prevención de la recurrencia de la pouchitis.<sup>73</sup>

## CONCLUSIÓN

1. Los pacientes que desarrollan síntomas típicos de bursitis después de una anastomosis íleo-anal deben ser

tratados con un curso corto de antibióticos con metronidazol 250 mg tres veces al día o ciprofloxacina 500 mg dos veces al día. **Nivel de Evidencia 2. Grado de recomendación B.**

2. El uso de formulaciones con probióticos (que contengan una mezcla de lactobacilos, bifidobacterias y *Streptococcus salivarius*), ha sido efectiva en la prevención del desarrollo de la bursitis un año después de la cirugía, así como en la prevención de los cuadros de bursitis recurrente. **Nivel de Evidencia 1. Grado de recomendación A.**

## EL SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO: LA UTILIDAD DEL TRATAMIENTO PROFILÁCTICO CON 5-ASA Y DEL ESCRUTINIO ENDOSCÓPICO PARA INVESTIGAR DISPLASIA-CÁNCER

Los pacientes con CUCI tienen un riesgo elevado de desarrollar cáncer colorrectal; el grado de riesgo está relacionado con la duración de la enfermedad y la extensión anatómica de la colitis.<sup>74,75</sup> En los pacientes con enfermedad universal, después de 10 años, el riesgo de cáncer está en el rango de 0.5-1% por año.<sup>74-78</sup> Incluso en los pacientes con colitis del lado izquierdo llegan a niveles acumulados de riesgo similares después de 3-4 décadas de enfermedad;<sup>75,79,80</sup> en tanto que los pacientes con proctitis o proctosigmoiditis no tienen incrementado el riesgo de cáncer. A pesar de que algunos datos sugieren un inicio más tardío del cáncer cuando el padecimiento está ubicado en el lado izquierdo que en los casos de enfermedad más extensa,<sup>74</sup> esta evidencia no es lo suficientemente fuerte para justificar adoptar diferentes guías de vigilancia en estos dos grupos de pacientes. La determinación de la extensión anatómica para evaluar el riesgo de cáncer se ha basado históricamente en la imagen macroscópica y no tanto en la inflamación histológica. Por otro lado, la curación macroscópica y microscópica puede ocurrir, pero toda vez que se ha documentado una colitis extensa, el riesgo de cáncer se debe asumir que correlaciona con la extensión determinada inicialmente. Algunos,<sup>81,82</sup> pero no todos los grupos<sup>83</sup> han encontrado que los pacientes con CUCI y la presencia concurrente de colangitis esclerosante primaria (CEP) tienen un riesgo elevado de cáncer colorrectal. Independientemente de que esta observación refleje un fenómeno biológico verdadero o bien un artificio estadístico donde los pacientes tienen una colitis de mayor duración que la apreciada, es prudente iniciar la vigilancia colonoscópica tan pronto como se diagnosti-

ca la coexistencia de CUCI y CEP.<sup>83,84</sup> Un estudio reciente prospectivo aleatorizado controlado con placebo, demostró que el ácido ursodeoxicólico administrado en una dosis dividida de 13-15 mg/kg, reduce significativamente el riesgo de desarrollar carcinoma colorrectal en pacientes con coexistencia de CUCI y CEP.<sup>85</sup> Por otro lado, los pacientes con CUCI que tienen una historia familiar de cáncer colorrectal tienen un incremento en el riesgo cinco veces mayor comparado con controles apareados.<sup>86</sup> Asimismo, los datos de estudios basados en la observación de cohortes de pacientes con CUCI, sugieren también que la ingesta de al menos 2 g/día de aminosalicilatos reduce el riesgo relativo de cáncer colorrectal,<sup>87,88</sup> o bien, cuando el paciente visita a su médico dos veces al año.<sup>87</sup> Cuando se compara el cáncer colorrectal que se observa en población sin CUCI, se aprecia que en los pacientes con cáncer asociado a colitis éste es más frecuente que sea múltiple, infiltrante, anaplásico y se presenta de manera indistinta en cualquier sitio del colon, además de que se origina de una mucosa plana, sin seguir la secuencia habitual de adenoma – cáncer.<sup>75,80,89</sup> Además, el cáncer colorrectal asociado a CUCI ocurre frecuentemente en una población más joven que el cáncer observado en la población general.<sup>75,77</sup>

Dicho de manera simple, el objetivo de un programa de vigilancia de cáncer en CUCI es prevenir el cáncer y salvar vidas. No hay estudios aleatorizados que hayan comparado los diferentes protocolos de vigilancia o, en ese sentido, la vigilancia vs. no vigilancia. Sin embargo, en la actualidad la mejor recomendación práctica para pacientes que son candidatos a cirugía, basados en la series de vigilancia de displasia proponen realizar exámenes de colonoscopia anual o semestral, evitando llevarla a cabo en los periodos de recurrencia clínica, tomando múltiples biopsias a intervalos de 10 cm.<sup>90-92</sup> Un examen cada segundo año podría reducir los costos a cambio de reducir la posibilidad de detección de un cáncer temprano,<sup>90</sup> especialmente en pacientes con una enfermedad de larga duración, en donde la frecuencia aumenta con el tiempo.<sup>93,94</sup> Sin importar qué esquema de vigilancia se escoja, es importante subrayar el papel que tiene el apego del paciente al programa establecido. En los pacientes con CUCI de largo tiempo de evolución se les puede ofrecer la opción de una proctocolectomía total profiláctica; sin embargo, los pacientes en remisión rara vez optan por esta propuesta.

La estandarización de displasia de “alto grado” y de “bajo grado” publicada por el Grupo de Morfología y Displasia en Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBD-DMG) ha sido ampliamente adoptadas y ha servido para hacer el

diagnóstico de displasia más estricto.<sup>95</sup> Cuando se identifica un cáncer colorrectal la necesidad de cirugía es obvia; cuando en una biopsia colonoscópica se diagnostica displasia de alto o bajo grado en una mucosa plana indica con frecuencia la presencia concurrente o futura de cáncer y es una indicación absoluta para llevar a cabo una colectomía en los pacientes con displasia de alto grado<sup>96,97</sup> y debe plantearse también el llevar a cabo una colectomía en los pacientes con displasia de bajo grado. El hallazgo de displasia de bajo grado en una lesión de tipo masa<sup>98</sup> que no remeda un adenoma esporádico típico o ante la presencia de una estenosis sintomática o que no es posible franquearla durante una colonoscopia<sup>99,100</sup> especialmente en una enfermedad de larga evolución, ambas circunstancias se observan en conjunción con un cáncer colorrectal y es recomendable realizar una colectomía. El hallazgo de displasia de bajo grado en una mucosa plana puede ser también una indicación de colectomía debido a que en el análisis de 10 series prospectivas de vigilancia de displasia que incluyeron a 1,225 pacientes, se encontró cáncer en la pieza de colectomía en 19% de los pacientes, la que se realizó inmediatamente después de que biopsias tomadas en la colonoscopia fueran reportadas como displasia de bajo grado,<sup>101</sup> además de que el valor predictivo a cinco años del hallazgo de displasia de bajo grado para desarrollar posteriormente displasia de alto grado o cáncer es tan alta como de 54%.<sup>102-104</sup>

Es esencial el obtener la confirmación mediante la revisión patológica de las biopsias que distinga entre una displasia o neoplasia y la atipia regenerativa debida a inflamación y reparación.

Por otro lado, los intentos para demostrar de manera reiterada, mediante estudios endoscópicos repetidos, la presencia de displasia antes de recomendar una colectomía, no se deben realizar sin que, tanto el paciente como el médico estén conscientes del alto riesgo de tener ya un cáncer concomitante o el permitir el desarrollo subsecuente de una neoplasia avanzada. Por otro lado, en el paciente en quien las biopsias son interpretadas como displasia “indefinida”, éstas se deben enviar para su revisión por un patólogo experto en padecimientos gastrointestinales y se debe someter a un programa de vigilancia colonoscópica en intervalos más cortos,<sup>95</sup> debido a que estos pacientes tienen un riesgo más elevado de progresar de manera subsecuente a una displasia definida.<sup>105</sup>

## CONCLUSIÓN

1. Después de 8-10 años de padecer CUCI, se debe realizar una colonoscopia de vigilancia anual o bianual



con la toma de múltiples biopsias, siendo deseable el uso de cromoscopia y usar endoscopios con amplificación. **Nivel de Evidencia 2. Grado de recomendación B.**

2. El hallazgo de displasia de alto grado en una mucosa plana, confirmada por un patólogo experto, es una indicación para realizar una colectomía. **Nivel de Evidencia 2. Grado de recomendación B.**
3. El encontrar displasia de bajo grado en una mucosa plana en pacientes con CUCI de larga evolución puede ser también una indicación para una colectomía para prevenir la progresión a una displasia de alto grado. **Nivel de Evidencia 3. Grado de recomendación B.**
4. Existen datos basados en estudios de cohorte que sugieren que la ingesta de al menos 2 g por día de aminosalicilatos tiene un efecto quimioprotector que reduce el riesgo relativo del cáncer. **Nivel de Evidencia 2. Grado de recomendación B.**

#### REFERENCIAS

1. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-5.
2. Cohen LJ, Strong AS, Hyman HN, Buie WD, et al. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(11): 1997-2009.
3. Hanauer S. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 841-8.
4. Tremaine WJ, Sandborn WJ, Loftus EV, et al. A prospective cohort study of practice guidelines for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 2401-6.
5. Truelove SC, Jewell D. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974; 1: 1067-70.
6. Truelove SC, Willoughby CP, Lee G, et al. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1978; 2: 1086-8.
7. Jarnerot G, Rolny P, Saulbergh-Gertzen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985; 89: 1005-13.
8. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in ulcerative colitis. *Gut* 1986; 27: 1210-2.
9. Meyers S, Sachar DB, Goldberg JD, et al. Corticotropin vs hydrocortisone in the intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1983; 85: 351-7.
10. Kaplan HP, Portnoy B, Binder HJ, et al. A controlled evaluation of intravenous adrenocorticotropic hormone and hydrocortisone in the treatment of acute colitis. *Gastroenterology* 1975; 69: 91-5.
11. Powell-Tuck J, Bucknell NA, Lennard-Jones JE. A controlled comparison of corticotropin and hydrocortisone in the treatment of severe proctocolitis. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 971-5.
12. Rosenberg W, Ireland A, Jewell D. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 40-1.
13. Dickinson RJ, O'Connor HJ, Pinder I, et al. Double blind controlled trial of oral vancomycin as adjunctive treatment in acute exacerbations of idiopathic colitis. *Gut* 1985; 26: 1380-4.
14. Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, et al. A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute severe ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 971-4.
15. Dickinson RJ, Ashton MG, Axon ATR, et al. Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as an adjunct to the routine therapy of acute colitis. *Gastroenterology* 1980; 79: 1199-2004.
16. McIntyre DB, Powell-Tuck J, Wood SR. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut* 1986; 27: 481-5.
17. Roediger WE. The starved colon-diminished mucosal nutrition, diminished absorption and colitis. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 858-62.
18. Koretz RL, Lipman TO, Klein S. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001; 121: 970-1001.
19. Kornbluth A, Marion J, Bharuca S, et al. The treatment of severe ulcerative and Crohn's colitis. A critical analysis of the defined trials. *J Clin Gastroenterol* 1995; 18: 242-6.
20. Jarnerot G, Rolny P, Saulbergh-Gertzen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985; 89: 1005-13.
21. Meyers S, Sachar DB, Goldberg JD, et al. Corticotropin vs hydrocortisone in the intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1983; 85: 351-7.
22. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-5.
23. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg IV cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2002; 122: A668.
24. Sternthal M, George J, Kornbluth A, et al. Toxicity associated with the use of cyclosporin in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1996; A1019.
25. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporine in ulcerative colitis: A 5-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1587-92.
26. Yoon C, Kornbluth A, George J, et al. Is cyclosporine as effective in chronic ulcerative colitis as in severe ulcerative colitis? *Gastroenterology* 1998; 114: G4586.
27. Andreoli A, Falasco G, Mangiaropti R, et al. Efficacy of long-term oral 6-mercaptopurine therapy in maintaining remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999; 116: G2883.
28. Hyde GM, Jewell DP, Kettlewell MG, et al. Cyclosporine for severe ulcerative colitis does not increase the rate of perioperative complications. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1436-40.
29. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, et al. Corticosteroids and immunomodulators: Postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003; 125: 320-7.
30. Baumgart DC, Pintosoff JP, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU. Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease--a long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1048-56.
31. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, Hibi T. A randomized dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1255-62.
32. Skelly MM, Logan RF, Jenkins D, Mahida YR, Hawkey CJ. Toxicity of mycophenolate mofetil in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 93-7.
33. Orth T, Peters M, Schlaak JF, Krummenauer F, Wanitschke R, Mayet WJ, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients with chronic active ulcerative colitis: a 12-month pilot study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1201-7.
34. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
35. Sands BE, Cuffari C, Katz J, Kugathasan S, Onken J, Vitek C, et al. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 677-92.
36. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Che WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.

37. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the longterm efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-8.
38. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19-31.
39. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593-610.
40. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the longterm efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-8.
41. Crandall WV, Mackner LM. Infusion reactions to infliximab in children and adolescents: frequency, outcome and a predictive model. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 75-84.
42. Kugathasan S, Levy MB, Saeian K, Vasilopoulos S, Kim JP, Prajapati D, et al. Infliximab retreatment in adults and children with Crohn's disease: risk factors for the development of delayed severe systemic reaction. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1408-14.
43. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Steen K, Esters N, et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125: 32-9.
44. Garcia-Planella E, Doménech E, Esteve-Comas M, Bernal I, Cabré E, Boix J, et al. Development of antinuclear antibodies and its clinical impact in patients with Crohn's disease treated with chimeric monoclonal anti-TNF alpha antibodies (infliximab). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1-4.
45. Ljung T, Karlén P, Schmidt D, Hellström PM, Lapidus A, Janczewska I, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004; 53: 849-53.
46. Bickston SJ, Lichtenstein GR, Arseneau KO, Cohen RB, Cominelli F. The relationship between infliximab treatment and lymphoma in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 1433-7.
47. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 917-24.
48. Sandborn WJ. Preventing antibodies to infliximab in patients with Crohn's disease: optimize not immunize. *Gastroenterology* 2003; 124: 1140-5.
49. Miele E, Markowitz JE, Mamula P, Baldassano RN. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 502-8.
50. Ruf G. Surgical therapy of complicated inflammatory bowel disease. *Schweiz Rundsch Med Pract* 2005; 94(43): 1681-5.
51. Siegmund B, Zeitl M. Ulcerative colitis? Guidelines 2004. *Schweiz Rundsch Med Pract* 2005; 94(41): 1599-604.
52. Almogy G, Sachar DB, Bodian CA, Greenstein AJ. Surgery for ulcerative colitis in elderly persons: changes in indications for surgery and outcome over time. *Arch Surg* 2001; 136(12): 1396-400.
53. Tsujikawa T, Andoh A, Sakaki M, Ishizuka I, Araki Y, Koyama S, Fujiyama Y. Operative indications for patients with refractory or severe ulcerative colitis. *HepatoGastroenterology* 2005; 52(65): 1470-3.
54. Garcia-Lopez S, Gomollon-Garcia F, Perez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: systematic review. *Gastroenterol-Hepatol* 2005; 28(10): 607-14.
55. Sholmerich J. Complications of chronic inflammatory bowel disorders: treatment. *Schweiz Rundsch Med Pract* 2005; 94(43): 1671-9.
56. Berg DF, Bahadursingh MA, Kaminski LD, Longo EW. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 2002; 184: 45-51.
57. Caprilli R, Vernia P, Colaneri O, Frieri G. Risk factors in toxic megacolon. *Dig Dis Sci* 1980; 25(11): 817-822.
58. Hartong WA, Arvanitakis C, Skibba RM, Klotz AP. Treatment of toxic megacolon a comparative review of 29 patients. *Dig Dis Sci* 1977; 22(3): 195-200.
59. Gonzalez QH, Lopez F, Muro LJ, Tapia H, Vergara O, Ramos R, Laparoscopic total proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: initial experience in Mexico. *Surg Endosc* 2007; DOI 10.1007/s00464-007-9523-2.
60. Mahadevan U, Sandborn WJ. Diagnosis and management of pouchitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 1638-50.
61. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, et al. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: A pouchitis disease activity index. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 409-15.
62. Shen B, Achkar JP, Lashner B, et al. Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 261-7.
63. Shen B, Shermock KB, Fazio VW, et al. A cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2460-7.
64. Hurst RD, Molinari M, Chung TP, et al. Prospective study of incidence, timing, and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy. *Arch Surg* 1996; 131: 497-502.
65. Penna C, Dozois R, Tremaine W, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 234-9.
66. Subramani K, Harpaz N, Billotta J, et al. Refractory pouchitis: Does it reflect underlying Crohn's disease? *Gut* 1993; 34: 1539-42.
67. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. Irritable pouch syndrome: A new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 972-7.
68. Sandborn W, McLeod R, Jewell D. Pharmacotherapy for inducing and maintaining remission in pouchitis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software; 2000.
69. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 301-5.
70. Madden MV, McIntyre AS, Nicholls RJ. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1193-6.
71. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, et al. Budesonide enema in pouchitis-A double-blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 27-34.
72. Gionchetti P, Rizello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A randomized placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305-9.
73. Gionchetti P, Rizello F, Venturi A, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: A double-blind placebo controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124.
74. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, et al. Cancer in ulcerative and left-sided ulcerative colitis. Factors determining risk. *Gastroenterology* 1979; 77: 290-4.
75. Sugita A, Sachar DB, Bodian C, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: Influence of anatomical extent and age at onset on colitis-cancer interval. *Gut* 1991; 32: 167-9.
76. Gilat T, Fireman Z, Grossman A, et al. Colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. A population study in central Israel. *Gastroenterology* 1988; 94: 870-7.
77. Sachar DB. Cancer risk in inflammatory bowel disease: Myths and metaphors. In: Riddell RH (ed.). Dysplasia and cancer in colitis. New York: Elsevier; 1991, p. 5-9.
78. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-35.
79. Greenstein AJ, Sachar DB, Pucillo A, et al. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis. Clinical and pathological features. *Mt Sinai J Med* 1979; 46: 25-32.
80. Gyde SN, Prior P, Allan RN, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis. A cohort study of primary referrals from three centers. *Gut* 1988; 29: 206-17.

81. Shetty K, Rybicki L, Brzezinski A, et al. The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1643-9.
82. Broome U, Lofberg R, Veress B, et al. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: Evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995; 22: 1404-8.
83. Nuako KW, Ahlquist DA, Sandborn WJ, et al. Primary sclerosing cholangitis and colorectal carcinoma in patients with chronic ulcerative colitis, a case-control study. *Cancer* 1998; 82: 822-6.
84. Loftus E, Sandborn WJ, Tremaine WJ, et al. Cumulative risk factors associated with colorectal neoplasia in 184 patients with primary sclerosing cholangitis with and without ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 432-40.
85. Pardi DS, Loftus EV, Kremers WK, et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 889-93.
86. Askling J, Dickman PW, Karlen P, et al. Family history as a risk factor on colorectal cancer in IBD. *Gastroenterology* 2001; 120: 1356-62.
87. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, et al. Colorectal cancer prevention: A case control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145-53.
88. Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al. Preventing neoplasia progression in ulcerative colitis: Role of mesalamine (abstract). *Gastroenterology* 2003; 124: A242.
89. Greenstein AJ, Slater G, Heimann TM, et al. Comparison of multiple synchronous colorectal cancers in ulcerative colitis, familial polyposis coli, and de novo cancer. *Ann Surg* 1986; 203: 123-8.
90. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 934-44.
91. Vemulapalli R, Lance P. Cancer surveillance in ulcerative colitis: More of the same or progress? *Gastroenterology* 1994; 107: 1196-9.
92. Bernstein CN. Cancer surveillance in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 1999; 496-504.
93. Lashner BA, Silverstein MD, Hanauer SB. Hazard rates for dysplasia and cancer in ulcerative colitis. Results from a surveillance program. *Dig Dis Sci* 1989; 10: 1536-41.
94. Eaden JA, Abrams K, Mayberry JS. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta analysis. *Gut* 2001; 48: 526-35.
95. Melville DM, Jass JR, Morson BC, et al. Observer study of the grading of dysplasia in ulcerative colitis: Comparison with clinical outcome. *Hum Pathol* 1989; 20: 1008-14.
96. Rosenstock E, Farmer RG, Petras R, et al. Surveillance for colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985; 89: 1342.
97. Nugent FW, Haggitt RC, Gilpin PA. Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1241-8.
98. Blackstone M, Riddell RW, Rogers BHG, et al. Dysplasia associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in longstanding ulcerative colitis: An indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981; 80: 366-74.
99. Gumaste V, Sachar DB, Greenstein AJ. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut* 1992; 33: 938-41.
100. Reiser JR, Waye JD, Janowitz HD, et al. Adenocarcinoma in strictures of ulcerative colitis without antecedent dysplasia by colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 119-22.
101. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994; 343: 71-4.
102. Woolrich AJ, DaSilva MD, Korelitz BI. Surveillance in the routine management of ulcerative colitis: The predictive value of low grade dysplasia. *Gastroenterology* 1992; 103: 431-8.
103. Ullman TA, Loftus EV, Kakar S, et al. The fate of low grade dysplasia in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 922-7.
104. Ullman TA, Croog V, Harpaz N, et al. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1311-9.
105. Niraj J, Kornbluth A, Croog V, et al. The fate of indefinite dysplasia in ulcerative colitis (abstract). *Gastroenterology* 2003; 124: A649.