

# Actualización y manejo práctico de colitis ulcerosa

Macarena Gompertz G., Rocío Sedano M.

*Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, HCUCH.*

## SUMMARY

Ulcerative colitis (UC) is an autoimmune inflammatory chronic disease, which compromises the colonic mucosa continuously, affecting the rectum with a variable proximal extension to the cecum, in a relapsing and remitting way. The higher incidences and prevalence are described in Europe and North America, with no precise epidemiologic data from Chile. It usually presents in young patients with bloody diarrhea, with the diagnostic confirmation made by colonoscopic and histologic studies. There is no definitive cure for this condition, but the aim of the treatment is symptom resolution and endoscopic mucosal healing, based in the early use of 5-aminosalicylic acid drugs, steroids for a crisis, immunosuppressants, with some patients requiring biologic agents to reach remission. In some cases, colectomy is the last source for refractory disease or for treating colonic neoplasia. This review focuses on practical management of UC.

**Fecha recepción: julio 2018 | Fecha aceptación: septiembre 2018**

## INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad autoinmune que afecta al tubo digestivo, específicamente al colon, y se cataloga dentro del grupo de enfermedades inflamatorias intestinales (EII) que incluye a CU, enfermedad de Crohn (EC) y colitis indeterminada (CI)<sup>(1-5)</sup>. Se caracteriza por la presencia de inflamación crónica de la mucosa de curso recidivante que se inicia en el recto y se extiende hacia los segmentos proximales del colon. El objetivo de la terapia es inducir y mantener la remisión tanto clínica como endoscópica<sup>(1,2)</sup>. El objetivo de esta revisión es exponer de manera general las características del

cuadro clínico de CU y las bases de su tratamiento, dando un enfoque práctico para el manejo de estos pacientes.

## CARACTERÍSTICAS GENERALES DE COLITIS ULCEROSA

La CU es una enfermedad crónica que se presenta mayoritariamente en pacientes jóvenes entre 30 y 40 años, aunque se ha descrito un patrón bimodal de incidencia, es decir, con una primera aparición entre los 15 y 30 años, lo más frecuente, y un segundo *peak* entre los 50 y 70 años<sup>(4,5)</sup>. Se ha reportado un aumento en los casos de CU en los últimos años en

países del norte de Europa, Canadá y Australia y se observan tasas de incidencia que van entre 17,4 y 24,3 casos por 100.000 habitantes<sup>(5)</sup>. Respecto a estudios de prevalencia en Europa, Canadá y Estados Unidos se describen tasas de 214 a 505 casos por 100.000 habitantes<sup>(6-11)</sup>. Este fenómeno se relacionaría con factores ambientales, genéticos e inmunológicos que aún se encuentran en estudio. También se han descrito factores protectores como lactancia materna, apendicectomía a temprana edad<sup>(9)</sup> y tabaquismo en fumadores previos, lo que se ha asociado a mayor riesgo de crisis en pacientes que suspenden su uso<sup>(10-13)</sup>.

Por otra parte, la urbanización y la vida en grandes ciudades se ha asociado como factor de riesgo, lo cual estaría respaldado por la "teoría de la higiene" que propone que la falta de exposición a microorganismos en la primera infancia provocaría alteraciones a la microbiota intestinal y la función de barrera del epitelio intestinal, desencadenando un aumento de las patologías alérgicas y autoinmunes como las EII<sup>(13)</sup>. La menor exposición a ambientes naturales, el aumento de cesáreas, el uso indiscriminado de antibióticos y el aumento del uso de bactericidas, podrían explicar las mayores prevalencias descritas en países desarrollados del norte de Europa, Canadá y Australia<sup>(6-8)</sup>.

Hasta el momento no existen reportes sobre prevalencia de EII ni CU en Chile, sólo datos reportados de algunos centros. Bellolio y cols.<sup>(14)</sup> reportaron que según el total de egresos hospitalarios a nivel nacional (13.001 pacientes), el 0,067% correspondieron a pacientes con EII, de los cuales el 31,2% fueron EC y 68,8% CU. Además se describe una tendencia de aumento en la tasa anual de egresos hospitalarios por EII de 5,25 a 8,64 por 100.000 habitantes del año 2001 al 2012. Específicamente en la CU el incremento fue de 3,58 a 5,53 por cada 100.000 habitantes<sup>(14,15)</sup>.

### **CARACTERÍSTICAS ETIOLÓGICAS DE COLITIS ULCEROSA**

La CU afecta al colon y se manifiesta mediante tres tipos de compromiso: proctitis (30-60% de los pacientes), colitis izquierda (16-45% de los pacientes) y colitis extensa (15-35% de los pacientes)<sup>(2-4)</sup>. El intestino delgado no se compromete en la CU, a diferencia de la enfermedad de Crohn, pero se puede observar ileítis distal por reflujo entre 15 y 20% de los casos de colitis extensa<sup>(2)</sup>.

Durante la evolución de la enfermedad un tercio de los pacientes puede presentar extensión del compromiso colónico, definido como extensión proximal de proctitis a colitis izquierda, de proctitis a colitis extensa o desde colitis izquierda a colitis extensa. Los pacientes con extensión proximal de la enfermedad presentan mayor tasa de colectomía comparado con aquellos que debutan con colitis extensa (28 vs 19%)<sup>(16)</sup>.

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO**

La CU se presenta clínicamente con deposiciones líquidas con sangre y/o mucosidad, síntomas rectales como urgencia defecatoria, tenesmo (sensación de recto ocupado) y/o incontinencia fecal. Las manifestaciones clínicas estarán determinadas por la extensión del compromiso colónico y la severidad del cuadro, con predominio de diarrea en colitis extensa y los síntomas rectales en proctitis<sup>(2,3)</sup>.

Generalmente la CU se caracteriza por alternar períodos de inactividad con períodos de actividad o crisis, siendo el objetivo del tratamiento disminuir la frecuencia e intensidad de éstas e idealmente lograr remisión clínica, endoscópica e histológica. El manejo incluye dos fases, el tratamiento de las crisis (inducción de remisión) y la prevención de éstas (mantención de la remisión)<sup>(2,3)</sup>.

El tratamiento farmacológico de la CU se define en base a la extensión de la enfermedad, severidad de las crisis e historia previa de tratamientos recibidos por el paciente. La terapia incluye en forma escalonada, el uso de aminosalicilatos (mesalazina y sulfasalazina), corticoides (uso temporal en crisis), inmunomoduladores como azatioprina o 6 - mercaptopurina y fármacos biológicos principalmente anti TNF- $\alpha$ <sup>(1-3)</sup>. A continuación, se presentarán las principales manifestaciones clínicas de CU y el tratamiento recomendado.

#### **Proctitis**

El compromiso de la CU se encuentra limitado al recto. En este escenario, se ha visto que la liberación de los fármacos administrados por vía oral, en recto, es escasa<sup>(17-20)</sup> por lo que el tratamiento se basa en aminosalicilatos tópicos (supositorios de mesalazina 500 mg – 1 gr). En el tratamiento de inducción los supositorios se

utilizan en forma diaria, distanciándolos a días alternos o cada 2 días en la fase de mantención<sup>(21)</sup> (Figura 1).

### Colitis izquierda

El compromiso de la CU se extiende desde recto hasta sigmoides y/o ángulo esplénico. El tratamiento en estos pacientes se basa en el uso de aminosalicilatos, cuya formulación va a variar según la extensión del compromiso: si se trata de una proctosigmoiditis se puede utilizar espuma de mesalazina (Figura 2) y si la extensión incluye colon descendente, el tratamiento se basa en el uso de enemas de aminosalicilatos (enema de mesalazina 4 gramos) y/o aminosalicilatos orales (Figura 3)<sup>(2,3,18,19)</sup>.

### Colitis extensa

El compromiso se extiende desde el recto hasta más allá del ángulo esplénico, en forma continua, lo que podría comprometer hasta el ciego. El uso de aminosalicilatos orales es la base del manejo, logrando una buena liberación del fármaco a este nivel. En el tratamiento de la crisis la dosis a utilizar varía entre 3 a 5 gramos al día y en la fase de mantención, 2 gramos al día (dosis mínima a utilizar), que pueden ser administrados en una dosis única diaria en el caso de las formulaciones de liberación prolongada<sup>(2,3,18,19)</sup> (Figura 3).

El uso de mesalazina y sulfasalazina es equivalente en cuanto a su acción intestinal, recomendándose reservar la indicación de sulfasalazina para aquellos pacientes con manifestaciones extraarticulares en el contexto del mayor potencial de intolerancia asociado al componente sulfa de este fármaco<sup>(1-3,17)</sup>.

### Corticodependencia

Para manejo de la crisis de CU, luego de descartar infecciones intercurrentes, se utiliza la terapia con corticoides orales, habitualmente prednisona en dosis de 0,75– 1 mg/kg con descenso gradual hasta la suspensión en un período de 8-10 semanas<sup>(1-3)</sup>.

Los pacientes que se reactivan al descender la dosis de prednisona  $\leq 15$  mg al día o presentan crisis dentro de los tres primeros meses de suspendidos los corticoides, se catalogan como corticodependientes. En este caso la indicación es iniciar tratamiento inmunomodula-

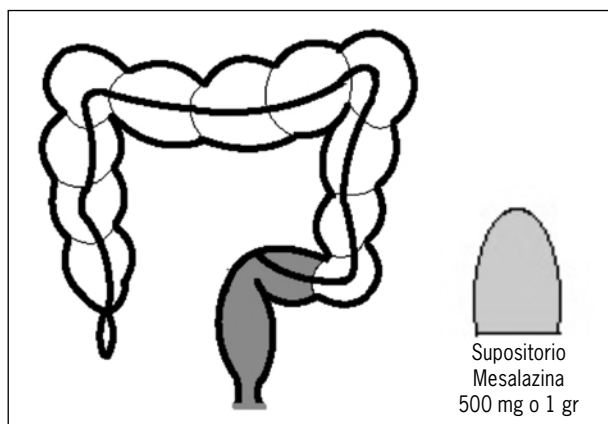


Figura 1. Colitis distal. El tratamiento es tópico con supositorios de mesalazina

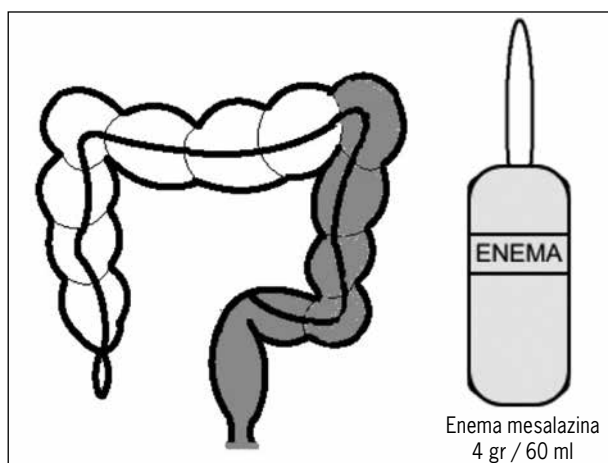


Figura 2. Colitis izquierda. El tratamiento se basa en enemas de mesalazina.



Figura 3. Colitis extensa. El tratamiento es con mesalazina oral + tratamiento tópico

dor con tiopurínicos (azatioprina 2 a 2,5 mg/kg/día o 6-mercaptopurina 1 a 1,5 mg/kg/día). El inicio de acción de estos fármacos es lento, por lo que se debe esperar un período de al menos 12 semanas para evaluar la respuesta al tratamiento<sup>(1-3)</sup>. Los principales efectos

adversos asociados a tratamiento con tiopurínicos son náuseas, leucopenia, alteración de pruebas hepáticas, pancreatitis aguda, riesgo de infecciones principalmente virales y mayor incidencia de cáncer de piel no melanoma y linfoma<sup>(22)</sup>.

### **Fracaso a tratamiento inmunomodulador**

En pacientes que fracasan a terapia con aminosalicilatos e inmunomoduladores, se debe escalar el tratamiento a fármacos biológicos. Los biológicos más utilizados en CU son los anti TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab) y anti integrina  $\alpha 4\beta 7$  como vedolizumab; sin embargo, este último no se encuentra disponible en Chile hasta el momento<sup>(23-26)</sup>.

### **ANTI TNF- $\alpha$**

Los fármacos anti TNF- $\alpha$  se unen a esta molécula, interrumpiendo el proceso de señalización intracelular y bloqueando las actividades biológicas del TNF- $\alpha$  como producción de citoquinas IL-1 e IL-6, migración leucocitaria, expresión de moléculas de adhesión de leucocitos y células endoteliales, activación de neutrófilos y síntesis de prostaglandinas, mediante lo cual controlan esta vía de inflamación<sup>(27,28)</sup>.

El infliximab (IFX) corresponde a un anticuerpo monoclonal quimérico (75% humano y 25% ratón) de la clase IgG1 de uso endovenoso. Se utiliza en una fase de inducción (semanas 0, 2 y 6) y luego una fase de mantención cada ocho semanas en dosis de 5 mg/kg de masa corporal. La tasa de respuesta de IFX es cercana al 70%, con un 30% de no respuesta a la terapia de inducción (falla de respuesta primaria) y un 13 a 25% de pérdida de respuesta por año (falla de respuesta secundaria)<sup>(29,30)</sup>. En pacientes con pérdida de respuesta, la terapia se ajusta en base a la clínica del paciente, medición de niveles séricos del fármaco (rango 3 - 7  $\mu\text{g/mL}$ ) y detección de anticuerpos anti IFX. En pacientes con niveles séricos bajos de IFX y anticuerpos negativos, la terapia se ajusta aumentando la dosis del fármaco (7,5 a 10 mg/kg/dosis) o acortando el intervalo de administración de éste (cada 4 ó 6 semanas)<sup>(1-3)</sup>.

El estudio UC-SUCCESS<sup>(31)</sup> evaluó eficacia de IFX asociado a azatioprina vs monoterapia con IFX, de-

mostrando que la terapia combinada logra remisión clínica libre de esteroides y curación mucosa en mayor proporción que la monoterapia con IFX a la semana 16<sup>(32-35)</sup>.

Adalimumab (ADA) es un anticuerpo humanizado de la clase IgG1 de administración subcutánea. En pacientes con CU moderada a severa que han fallado previamente a terapias con 5-ASA e inmunomoduladores, ha demostrado mayor efectividad que placebo tanto en inducción y mantención de remisión clínica a las semanas 8 y 52 (estudios clínicos ULTRA 1 y ULTRA 2)<sup>(25-27)</sup>. Golimumab es un anti TNF- $\alpha$  de la clase IgG1 de uso subcutáneo que ha demostrado efectividad frente a placebo en inducción y mantención de respuesta clínica en CU moderada a severa durante el primer año de uso (ensayo PURSUIT), así como también logra inducir y mantener curación mucosa a las semanas 30 y 54 de tratamiento<sup>(28)</sup>. En la Tabla 1 se resumen las alternativas terapéuticas según el escenario clínico en colitis ulcerosa.

### **Crisis severa**

La crisis severa de CU se define como aquel episodio de al menos seis deposiciones líquidas con sangre al día, asociado al menos a uno de los siguientes: frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto, temperatura  $> 37,8^{\circ}\text{C}$ , hemoglobina  $< 10,5 \text{ g/dL}$ , o VHS  $> 30 \text{ mm/hr}$ . El índice de Truelove-Witts es una herramienta útil para definir la severidad de una crisis de CU (Tabla 2).

El paciente debe ser hospitalizado para estudio y manejo, dada la morbilidad asociada de al menos 1%. El tratamiento se inicia con hidratación, corrección de alteraciones hidroelectrolíticas, profilaxis antitrombótica con heparina y corticoides endovenosos (hidrocortisona o metilprednisolona). Se debe descartar infecciones intercurrentes, particularmente *Clostridium difficile* mediante PCR en deposiciones e infección por citomegalovirus (CMV) en biopsias tomadas mediante rectosigmoidoscopia (estudio con inmunohistoquímica y/o PCR para CMV en tejido colónico). El manejo debe ser con un enfoque multidisciplinario y discutirse en conjunto con el equipo de cirugía dada la eventual necesidad de colectomía en pacientes que se complican con megacolon tóxico o perforación<sup>(36)</sup>.

**Tabla 1. Resumen de terapias disponibles para el manejo de CU**

Terapias	Inducción remisión	Mantención remisión	Tratamiento intensificado	Tiempo para lograr eficacia
<b>5-ASA</b>	<b>Proctitis:</b> 1 g/día <b>Colitis izq o extensa:</b> > 2-4 g/día	<b>Proctitis:</b> 3g/semana <b>Colitis izq o extensa:</b> 2 g (día)	4 g/día (más efectivo en enfermedad moderada)	4-8 semanas
<b>Corticoides</b>	<b>Crisis moderada:</b> 0,75-1 mg/kg/día, esquema de descenso en 6 a 12 semanas <b>Crisis severa:</b> Hidrocortisona 100 mg cada 6-8 hrs EV	No indicado	No indicado	<b>Enfermedad moderada:</b> 2-4 semanas <b>Enfermedad severa:</b> 3 días
<b>Azatioprina</b>	2,5 mg/kg/día	2,5 mg/kg/día	Optimizar dosis según metabolitos	3 meses
<b>6-Mercaptopurina</b>	1-1,5 mg/kg/día	1-1,5 mg/kg/día	Optimizar dosis según metabolitos	3 meses
<b>Infliximab</b>	5 mg/kg 0-2-6 semanas	5 mg/kg/ cada 8 semanas	Hasta 10 mg/kg cada 4 semanas	14 semanas
<b>Adalimumab</b>	160 mg semana 0, 80 mg semana 2, 40 mg semana 4	40 mg cada 2 semanas	40 mg semanal	14 semanas
<b>Golimumab</b>	200 mg semana 0, 100 mg semana 2	< 80 kg: 50 mg cada 4 semanas > 80 kg: 100 mg cada 4 semanas	100 mg cada 4 semanas	14 semanas

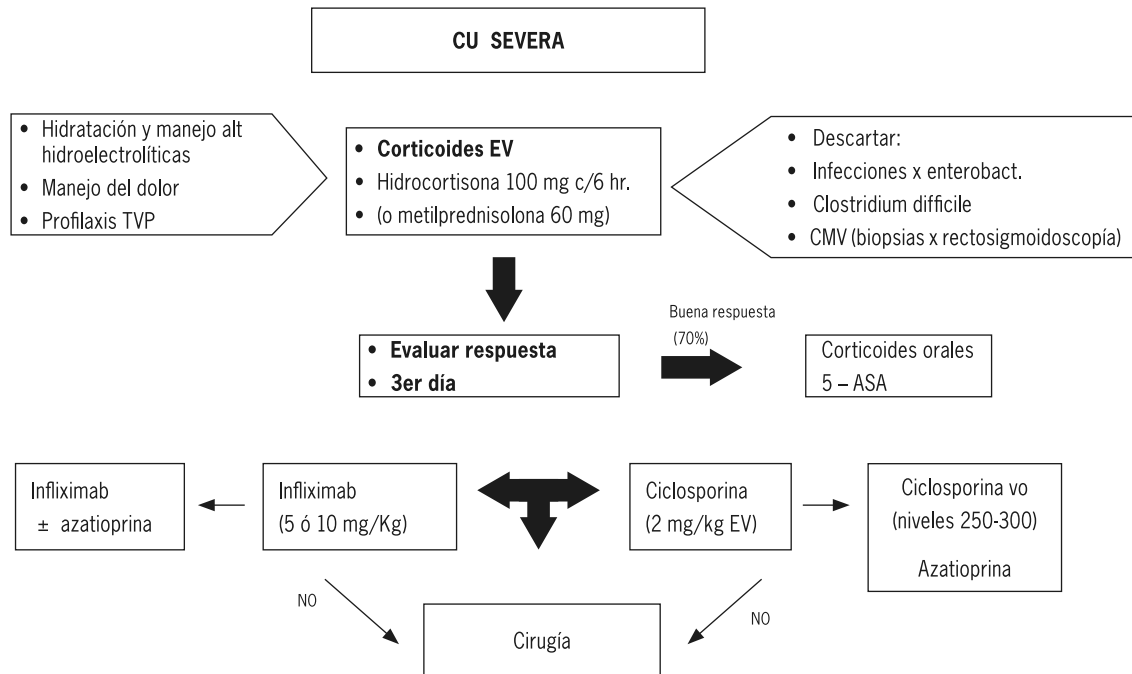
**Tabla 2. Índice de Truelove-Witts modificado**

Síntomas	1 punto	2 puntos	3 puntos
Deposiciones	< 4	4-6	>6
Sangre en deposiciones	-	+	+++
Frecuencia cardiaca	<80	80-100	>100
Temperatura	<37°	37-38°	>38°
Hemoglobina (g/L)	>12	10-12	<10
VHS	<15	15-30	>30
Leucocitos	<10.000	10-13.000	>13.000
Potasio	>3.8	3-3.8	<3.0
Albúmina (g/L)	>33	30-32	<30

Según el puntaje, se califica como inactivo: < 11 puntos; crisis leve: 11-15 puntos; crisis moderada: 16-21 puntos y crisis grave: >21 puntos.

En pacientes con crisis severa se debe evaluar en forma diaria el estado general del paciente, frecuencia de deposiciones y sangrado. Al tercer día se evalúa la respuesta a corticoides con el objetivo de reconocer los casos corticorresistentes y definir precozmente el manejo a seguir. Los pacientes que mantienen >8 deposiciones al día o entre 3 a 8 deposiciones al día asociado a proteína C-reactiva >45 mg/l (criterios de Travis) tienen un riesgo de colectomía de 85%. En estos casos se debe descartar la presencia de complicaciones que requieran manejo quirúrgico y plantear el inicio de tratamiento con infliximab o ciclosporina según disponibilidad y experiencia del centro<sup>(37-39)</sup>. El tratamiento con IFX ha demostrado respuesta clínica significativa, mediante remisión clínica y curación mucosa, en pacientes con crisis de CU moderada a severa, al ser comparado con placebo (estudios ACT 1 y ACT 2)<sup>(40)</sup>. El manejo de la crisis severa se detalla en la Figura 4.

**Figura 4. Esquema terapéutico de manejo en crisis de CU severa**



### Cirugía

El riesgo de colectomía en CU se estima en 11,6% y 15,6% a 5 y 10 años del diagnóstico respectivamente. Los factores de riesgo más frecuentemente asociados a colectomía son: menor de 40 años al diagnóstico, mayor extensión de la enfermedad, parámetros inflamatorios elevados y necesidad de uso de terapia esteroidea<sup>(41)</sup>. Las indicaciones de cirugía se resumen en la Tabla 3<sup>(42,43)</sup>.

La cirugía más comúnmente realizada en CU es la proctocolectomía total con ileorrecto anastomosis (IPAA). Esta técnica puede realizarse en 2 ó 3

**Tabla 3. Indicaciones de colectomía en colitis ulcerosa**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad o crisis severa refractaria a tratamiento médico</li> <li>• Hemorragia digestiva baja masiva no controlada</li> <li>• Perforación intestinal</li> <li>• Carcinoma colorrectal o lesión displásica no extirpable vía endoscópica</li> </ul>
--

tiempos según el escenario clínico. En una primera etapa se realiza colectomía total y confección de ileostomía. En una segunda etapa se confecciona el *pouch* o reservorio ileal, asociado a ileostomía protectora para disminuir el riesgo de complicaciones de la anastomosis (filtración, infecciones pélvicas). Finalmente en un tercer tiempo se realiza el cierre de la ileostomía, quedando reconstituido el tránsito<sup>(44,45)</sup>. Se describe que hasta 33% de los pacientes desarrollan complicaciones postquirúrgicas tales como obstrucción intestinal o estenosis de la anastomosis, presentando falla del *pouch* hasta en 5% de los casos<sup>(44-46)</sup>. La complicación postquirúrgica más frecuentemente descrita es la pouchitis o reservoritis que constituye la inflamación del *pouch* ileal<sup>(47)</sup>, describiéndose al menos un episodio en hasta un 46% de los pacientes sometidos a un IPAA.

### Seguimiento

El seguimiento de los pacientes se basa en control clínico, perfil bioquímico (hemograma, VHS, PCR) y calprotectina fecal. No se recomienda realizar colonoscopia de rutina, sino guiado según objetivos de tratamiento. En pacientes en remisión

clínica se sugiere realizar colonoscopia en caso de calprotectina fecal elevada (>150 µg/gr de deposición) en dos mediciones consecutivas o en caso de crisis intercurrente. Los pacientes con colitis izquierda y colitis extensa tienen mayor riesgo de cáncer de colon<sup>(48)</sup> por lo que se debe realizar colonoscopia a los 8 a 10 años de diagnóstico, idealmente cromoendoscopia (colonoscopia con tinción de todo el colon con índigo carmín) con biopsias dirigidas y luego cada 3 años para evaluar presencia de displasia. En caso de asociación de CU y colangitis esclerosante primaria el control debe ser anual desde el diagnóstico<sup>(49)</sup>. Los pacientes con proctitis no tienen mayor riesgo de cáncer de colon que la población general<sup>(50)</sup>.

## CONCLUSIÓN

La CU es una enfermedad de origen autoinmune que compromete al colon con episodios de actividad y remisión. El objetivo de tratamiento es disminuir el riesgo y severidad de las crisis, buscando idealmente la remisión clínica y endoscópica para favorecer una calidad de vida normal. El tratamiento se basa en aminosalicilatos, corticoides, inmunomoduladores y biológicos según la extensión y severidad de la enfermedad. En el caso de las crisis severas el manejo debe ser multidisciplinario, definiendo precozmente aquellos pacientes refractarios a corticoides de manera de escalar a terapia con ciclosporina o anti-TNF, reservando la cirugía para pacientes que evolucionan con complicaciones no susceptibles de manejo médico.

## REFERENCIAS

1. Panés J, Alfaro I. New treatment strategies for ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:963-73.
2. Ungaro R, Mehandru S, Patrick B Allen, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389:1756-70.
3. Ricart E. Colitis ulcerosa. Hospital Clínic. Barcelona. IDIBAPS y CIBERehd. Disponible en: [www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/32\\_Colitis\\_ulcerosa.pdf](http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/32_Colitis_ulcerosa.pdf)
4. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, Mackenzie A, Koehoorn M, Jackson M *et al.* The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1559-68.
5. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G *et al.* Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54.
6. Cosmes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785-94.
7. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:205-17.
8. Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29:357-62.
9. Sahami S, Kooij IA, Meijer SL, Van den Brink GR, Buskens CJ, Te Velde AA. The link between the appendix and ulcerative colitis: clinical relevance and potential immunological mechanisms. *Am J Gastroenterol* 2016;111:163-9.
10. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1462-71.
11. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2113-16.
12. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:848-59.
13. Rautava S, Ruuskanen O, Ouwehand A, Isolauri E. The hygiene hypothesis of atopic disease an extended version. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:378-88.
14. Bellolio F, Gómez J, Cerda J. Increase in hospital discharges for inflammatory bowel diseases in Chile between 2001 and 2012. *Dig Dis Sci* 2017;62:2311-7.

15. Simian D, Fluxa D, Flores L, Lubascher J, Ibáñez P, Figueroa C *et al.* Inflammatory Bowel Disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol* 2016;22:5267-75.
16. Sahami S, Konté K, Buskens CJ, Tanis PJ, M Löwenberg, CJ Ponsioen *et al.* Risk factors for proximal disease extension and colectomy in left-sided ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J* 2017;5:554-62.
17. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, GI Leontiadis *et al.* Clinical practice guidelines for the medical management of non-hospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015;148:1035-58.
18. De Vos M, Verdievel H, Schoonjans R, Praet M, Bogaert M, Barbier F. Concentrations of 5-ASA and Ac-5-ASA in human ileocolonic biopsy homogenates after oral 5-ASA preparations. *Gut* 1992;33:1338-42.
19. Lichtenstein GR, Kamm MA. 5-aminosalicylate formulations for the treatment of ulcerative colitis—methods of comparing release rates and delivery of 5-aminosalicylate to the colonic mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:663-73.
20. Frieri G, Pimpo MT, Palumbo GC, Onori L, Viscido A, Latella G *et al.* Rectal and colonic mesalazine concentration in ulcerative colitis: oral vs. oral plus topical treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1413-7.
21. Cohen RD, Dalal SR. Systematic review: rectal therapies for the treatment of distal forms of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1719-36.
22. Abbas AM, Almukhtar RM, Loftus EV, Lichtenstein GR, Khan N. Risk of melanoma and non-melanoma skin cancer in ulcerative colitis patients treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1781-93.
23. Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2013;369:754-62.
24. Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A *et al.* Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: Definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohn's Colitis* 2010;4:355-66.
25. Reinisch W, WJ Sandborn, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S *et al.* Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60:780-7.
26. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC *et al.* Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257-65.
27. Eder P, Linke K, Witowski J. Update on the mechanisms of action of anti-TNF- $\alpha$  antibodies and their clinical implications in inflammatory bowel disease. *Pol Arch Med Wewn* 2016;126:772-80.
28. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for Adalimumab dose intensification in crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011;106:674-84.
29. Eder P, Linke K, Witowski J. Update on the mechanisms of action of anti-TNF- $\alpha$  antibodies and their clinical implications in inflammatory bowel disease. *Pol Arch Med Wewn* 2016;126:772-80.
30. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for Adalimumab dose intensification in crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011;106:674-84.
31. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Khalif I, Flint L *et al.* Infliximab, azathioprine, or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: the UC SUCCESS trial. *J Crohns Colitis* 2011;5:S1:S8.
32. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J *et al.* Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:96-109.
33. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of response to anti-TNFs: definition, epidemiology, and management. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7:e135.



34. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A *et al.* Influence of Immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2003;348:601–8.
35. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L *et al.* Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392–400.
36. Hernández-Rocha C, Ibáñez P, Molina ME, Klaasen J, Valenzuela A, Candia R *et al.* Diagnóstico y manejo de colitis ulcerosa grave. Una mirada actualizada. *Rev Med Chile* 2017;145: 96-105.
37. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J *et al.* Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial *Lancet* 2012;380:1909–15.
38. Duijvis NW, Ten Hove AS, Ponsioen CI, van den Brink GR, Buskens CJ, Bemelman WA *et al.* Similar short- and long-term colectomy rates with ciclosporin and infliximab treatment in hospitalised ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis* 2016;10:821–7.
39. Farkas K, Molnar T, Szepes Z. Ability of different rescue therapies to save the bowel in acute, severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8:695-702.
40. 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.
41. Solberg IC, Høivik ML, Cvancarova M, Moum B, IBSEN Study Group. Risk matrix model for prediction of colectomy in a population-based study of ulcerative colitis patients (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol* 2015;50:1456–62.
42. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501–23.
43. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, Soetikno R *et al.* SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;148:639–51.
44. Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, Windsor A, Ferrante M *et al.* European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015;9:4–25.
45. Burns EM, Bottle A, Aylin P, Clark SK, Tekkis PP, Darzi A *et al.* Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 2011;98:408–17.
46. Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, Coffey JC, Heneghan HM, Kirat HT *et al.* Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Ann Surg* 2013;257:679–85.
47. Biancone L, Michetti P, Travis S, Escher JC, Moser G, Forbes A *et al.* European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: special situations. *J Crohns Colitis* 2008;2:63–92.
48. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2015; 372:1441–52.
49. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C *et al.* European evidence-based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis* 2015;9:945–65.
50. Annese V, Dapberno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuy P, East J *et al.* European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:982–1018.

#### CORRESPONDENCIA



Dra. Macarena Gompertz Geldres  
 Sección de Gastroenterología,  
 Departamento de Medicina  
 Hospital Clínico Universidad de Chile  
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago  
 Fono: 562 2978 8350  
 E-mail: macagompertz@yahoo.es