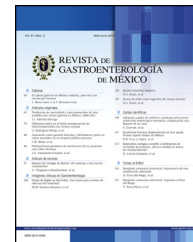




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



GUÍAS Y CONSENSOS

Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática



J.K. Yamamoto-Furusho^{a,*}, Y. Gutiérrez-Grobe^a, J.G. López-Gómez^b,
F. Bosques-Padilla^c, J.L. Rocha-Ramírez^d y Grupo del Consenso Mexicano de Colitis
Ulcerosa Crónica Idiopática[◇]

^a Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^b Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México

^c Servicio de Gastroenterología, Facultad de Medicina UANL y Hospital Universitario Dr. José E., González Monterrey NL, México

^d Grupo Académico y de Investigación sobre Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática de México, Ciudad de México, México

Recibido el 29 de mayo de 2017; aceptado el 29 de agosto de 2017

PALABRAS CLAVE

Colitis ulcerosa
crónica idiopática;
Diagnóstico;
Tratamiento;
Epidemiología;
Colectomía;
Pouchitis

Resumen Estas guías constituyen una actualización de las guías publicadas en 2007. Desde ese año, los conocimientos acerca de la fisiopatología, así como las opciones terapéuticas, han evolucionado rápidamente, con la aprobación de nuevos agentes, la aparición de nuevos blancos terapéuticos y nuevas estrategias para mejorar los abordajes disponibles previamente.

El objetivo de este consenso es promover una actualización y perspectiva mexicana sobre la epidemiología, el diagnóstico así como el tratamiento médico y quirúrgico de la colitis ulcerosa crónica idiopática.

Los enunciados fueron finalmente votados y se realizaron las modificaciones finales en la junta de consenso. La evaluación de la evidencia por la clasificación GRADE se realizó al momento del consenso.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Tlalpan, C.P. 14080 Ciudad de México, México. Tel.: +52 55 55733418. fax: +52 55 56550942.

Correo electrónico: kazuofurusho@hotmail.com (J.K. Yamamoto-Furusho).

◇ Los componentes del Grupo del Consenso Mexicano de Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática se relacionan en el [Anexo](#).

KEYWORDS

Ulcerative colitis;
Diagnosis;
Treatment;
Epidemiology;
Colectomy;
Pouchitis

The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis

Abstract The guidelines presented herein are an updated version of the recommendations published in 2007. Since then, there has been a rapid advance in the knowledge about the pathophysiology of ulcerative colitis and its therapeutic options. New drugs have been approved, novel targeted therapies have emerged, and new strategies have been developed to improve the previously available approaches to the disease.

The aim of the present consensus is to promote the current knowledge of and Mexican perspective on the epidemiology, diagnosis, and medical and surgical treatment of chronic idiopathic ulcerative colitis.

The final vote on the statements and their ultimate modifications were carried out at the consensus working group meeting. Evidence was evaluated through the GRADE classification.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) es una enfermedad crónica de la mucosa del colon que resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales. El curso clínico de la enfermedad es impredecible, y se caracteriza por episodios de remisión y recaídas o exacerbaciones. Aunque no se conocen los datos precisos de epidemiología en México, la incidencia de la enfermedad parece estar en aumento en el mundo en los últimos años, principalmente en los países occidentales¹.

Estas guías constituyen una actualización de las guías publicadas en 2007². Desde ese año, los conocimientos acerca de la fisiopatología, así como las opciones terapéuticas, han evolucionado rápidamente, con la aprobación de nuevos agentes, la aparición de nuevos blancos terapéuticos y nuevas estrategias para mejorar los abordajes disponibles previamente.

Objetivo

Promover una perspectiva mexicana sobre la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento médico y quirúrgico de la CUCI.

Métodos

Para el desarrollo de las guías, el Dr. Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho designó un comité formado por 4 coordinadores, quienes fueron responsables de generar de 10 a 20 enunciados con respecto a los temas de epidemiología y etiopatogenia, diagnóstico, tratamiento médico y tratamiento quirúrgico, originadas de la evidencia más reciente publicada en la literatura acerca de la CUCI.

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura en inglés y español para cada oración generada por los coordinadores utilizando Medline/Pubmed, Cochrane Database, EMBASE (Ovid) y LILACS. La estrategia de búsqueda incluyó los siguientes términos MeSH: epidemiología, factores de riesgo, tabaquismo, fisiopatología, dieta,

diagnóstico, biomarcadores séricos y fecales, calprotectina fecal, endoscopia, radiología, biopsias, displasia, tratamiento médico, 5 aminosalicilatos, inmunomoduladores, azatioprina, ciclosporina, esteroides, prednisona, budesonida mmx, tratamiento biológico, infliximab, adalimumab, vedolizumab. Se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios de cohorte y estudios de casos y controles publicados en los últimos 20 años (1996-2016).

El Grupo de Consenso Mexicano de la CUCI incluyó 30 participantes que incluyeron gastroenterólogos, especialistas en enfermedad inflamatoria intestinal (EII), cirujanos colorrectales, endoscopistas y patólogos. Los coordinadores de cada segmento se encargaron de desarrollar los enunciados iniciales. Se utilizó una plataforma en línea (Survey Monkey), proporcionada por Ferring Pharmaceuticals, para encuestar a los participantes y realizar modificaciones a los enunciados antes del proceso final de voto presencial. A través de la plataforma electrónica se realizó una votación previa por método Delphi para observar el nivel de acuerdo previo de las oraciones y se realizaron comentarios sobre referencias específicas o modificaciones sugeridas para los enunciados. Los enunciados fueron finalmente votados y se realizaron las modificaciones finales en la junta de consenso presencial. La evaluación de la evidencia se realizó con la clasificación de GRADE.

La votación presencial se llevó a cabo en un día, en la Ciudad de México, donde los datos y los enunciados finales fueron votados. Los enunciados se aceptaban cuando > 75% de los participantes votaban 4 o 5 de acuerdo a una escala del 1 al 5.

Las recomendaciones se basan en el nivel de la evidencia disponible, de acuerdo a la clasificación *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE): grado A, evidencia de nivel 1 que corresponde a ensayos clínicos aleatorizados; grado B, que corresponde a nivel 2 o 3 de evidencia; son estudios de cohorte o de casos y controles; grado C, recomendaciones basadas en estudios con nivel 4 de evidencia, es decir, series de casos o estudios de cohorte de pobre calidad, y grado D, que son recomendaciones basadas en evidencia de nivel 5, que corresponde a opinión de expertos³. La calidad de la evidencia para

cada recomendación se clasificó como alta, moderada, baja o muy baja. El grado de cada recomendación se asignó como fuerte (se recomienda...) o débil (se sugiere...). La fuerza de recomendación se compone de 4 aspectos: balance riesgo/beneficio, preferencias y valores del paciente, disponibilidad de recursos, y calidad de la evidencia.

Finalmente se redactó el documento, el cual fue aprobado por todos los autores. Las recomendaciones del Consenso se encuentran escritas en letra **negrita** y *cur-siva*, seguidas por comentarios acerca de la evidencia que sustenta la oración. Los doctores Yamamoto-Furusho y Gutiérrez-Grobe fueron los responsables de la edición del texto final.

1. Epidemiología y etiopatogenia

Enunciado 1.1. Estudios disponibles en México sugieren un incremento de hasta tres veces la tasa ajustada de incidencia de la CUCI en los últimos 20 años. Porcentaje de acuerdo: 77%. NE: IV. Grado de recomendación: C.

Se ha encontrado que la mayor incidencia y prevalencia de las EII es en el norte de Europa, Reino Unido y Estados Unidos⁴. Sin embargo, en los últimos años se ha descrito aumento en los casos de CUCI en las regiones de baja incidencia, incluyendo Latinoamérica⁵.

En un estudio publicado en 2009 por Yamamoto-Furusho, en el que se analizó la epidemiología de la CUCI en México de 1987 a 2006, se encontró que la media de casos nuevos se incrementó de 28.8 en el periodo de 1987 a 1996, a 76.1 en el segundo periodo de 1997 a 2006. La incidencia se incrementó 2.6 veces comparando ambos periodos de tiempo⁶. Por otro lado, en un estudio publicado en 2011 por Bosques-Padilla et al.⁷ se encontró que de 2004 a 2008 la tasa ajustada al número de ingresos al servicio de medicina interna por año fue de 2.3, 2.6, 3.0, 3.6 y 4.1/1,000 ingresos, respectivamente, en un hospital del noroeste de México.

Enunciado 1.2. El pico de mayor incidencia en México es entre los 20 y 40 años de edad, afectando por igual a hombres y mujeres. Porcentaje de acuerdo: 100%. NE: IV. Grado de recomendación: C.

En el estudio de Bosques-Padilla et al.⁷ se encontró que la edad de presentación de la enfermedad más frecuente fue entre la tercera y la quinta década de la vida.

Al respecto de la distribución por edad, en el estudio de Yamamoto-Furusho se encontró que los picos de frecuencia fueron entre los 21 y los 30 años (37.1%) y de los 31 a 40 años (25.5%)⁶.

Enunciado 1.3. En la CUCI, factores ambientales, genéticos y de la microbiota interactúan con el sistema inmune, resultando en respuestas alteradas responsables de la inflamación intestinal crónica. Porcentaje de acuerdo: 97%. NE: IV. Grado de recomendación: C.

El mecanismo fisiopatológico clave de la CUCI es una respuesta inmunológica desregulada al microbioma intestinal comensal en un huésped genéticamente susceptible⁸. Existe evidencia reciente de que factores modernos que modifican

el estilo de vida, como el uso de antibióticos, la dieta, el tabaquismo y el metabolismo de la vitamina D, entre otros, influyen y modifican la inmunidad sistémica e intestinal⁹. Por otro lado, la naturaleza genética de las EII ha sido ampliamente reconocida en diversos estudios, y en la actualidad se han identificado más de 200 alelos de riesgo en poblaciones caucásicas. Se conoce, además, que algunos polimorfismos genéticos actúan sinérgicamente con el ambiente y la microbiota, y que la patogénesis de la EII surge de la interacción entre los factores genético, inmunológico y ambiental¹⁰. En estudios realizados específicamente para identificar el papel de la microbiota en la CUCI se ha observado que la disbiosis incrementa las bacterias patógenas y proinflamatorias, y que esta disbiosis ocurre generalmente a partir de un evento desencadenante como una gastroenteritis infecciosa, en el cual existe un desequilibrio entre bacterias comensales y patógenas, perpetuando una alteración en la barrera intestinal epitelial causando la translocación de bacterias y sus productos en individuos genéticamente susceptibles¹¹.

Enunciado 1.4. Los factores genéticos están relacionados con la patogénesis de la CUCI, explicada por la alta frecuencia entre familiares de primera línea y la concordancia encontrada entre gemelos monocigóticos en comparación con dicigóticos. Sin embargo, la agregación familiar en México es baja, alrededor de 6.78%, en comparación con poblaciones con alta incidencia. Porcentaje de acuerdo: 100%. NE: III. Grado de recomendación: C.

Múltiples estudios han sugerido el papel de los factores genéticos en la fisiopatología de la CUCI. El compartir genes de susceptibilidad, así como factores ambientales, en miembros de la misma familia parece resultar en un incremento en el riesgo de agregación familiar para la EII¹². En cohortes poblacionales realizadas en el norte de Europa se han observado altas tasas de concordancia para gemelos monocigóticos en comparación con gemelos dicigóticos; sin embargo, el riesgo es más elevado en pacientes con enfermedad de Crohn, en comparación con CUCI. Las tasas de concordancia de CUCI en gemelos reportadas en cohortes europeas recientes son de aproximadamente el 15% para gemelos monocigóticos y del 8% para dicigóticos¹³.

La agregación familiar ha sido documentada ampliamente en diversos estudios poblacionales. De acuerdo a la serie y a la población, se ha descrito desde el 1% hasta el 23%. Algunos estudios han documentado que esta agregación familiar es mayor en pacientes de raza blanca en comparación con pacientes de otras etnias¹⁴. En México, un estudio publicado por Yamamoto-Furusho mostró una frecuencia baja de agregación familiar de CUCI en población mexicana del 6.78%, comparada con 13.4 al 15% que se ha mostrado en países del norte de Europa y Estados Unidos⁶.

Enunciado 1.5. En la CUCI, la alteración en la permeabilidad intestinal y disbiosis contribuyen a la exposición de antígenos, resultando en la activación de múltiples vías que inducen la producción de citocinas proinflamatorias. Porcentaje de acuerdo: 100%. NE: II. Grado de recomendación: II-B.

El tracto gastrointestinal contiene la mayor comunidad microbiana del cuerpo, y múltiples estudios han demostrado

que existe influencia de los genes microbianos en la expresión de los genes del huésped¹⁵. En diversos estudios se ha reconocido que en la CUCI existe inmunidad incrementada hacia los antígenos microbianos. Por otro lado, se han observado anomalías tanto cualitativas como cuantitativas en la microbiota o disbiosis¹⁶.

Enunciado 1.6. La CUCI se caracteriza por una respuesta de células colaboradoras de tipo T_H2 y T_H17 con secreción de interleucinas proinflamatorias. *Porcentaje de acuerdo: 75%. NE: II. Grado de recomendación: B.*

En este sentido, los linfocitos T ayudadores (T_H) tienen plasticidad y se adaptan fácilmente a estímulos ambientales, lo cual es necesario para mantener la homeostasis inmunológica. Cuando esta adaptabilidad se pierde o se encuentra alterada, se impiden cambios restaurativos y la respuesta inmunológica puede desencadenar una respuesta crónica incontrolada⁹.

En circunstancias normales, la interacción entre las células dendríticas y las células epiteliales promueve la homeostasis a través de un fenotipo T_H2 no inflamatorio. Sin embargo, la CUCI se caracteriza por una respuesta T_H2 atípica con producción descontrolada de IL-5 e IL-13. Por otro lado, simultáneamente, los linfocitos de la mucosa producen IL-17 estimulando la respuesta de células T_H17, las cuales producen múltiples citocinas, incluyendo IL-21 e IL-22. Aunque la respuesta T_H17 es mayor en Crohn que en CUCI⁹.

Enunciado 1.7. Estudios a nivel mundial demuestran que el tabaquismo activo no se asocia al desarrollo de CUCI. El tabaquismo no tiene un impacto significativo en el curso de la enfermedad. *Porcentaje de acuerdo: 100%. NE: II. Grado de recomendación: A.*

Desde la década de los ochenta se estableció que los fumadores de tabaco son menos propensos a desarrollar CUCI que los no fumadores¹⁷, con un riesgo mayor para los no fumadores de hasta 3 veces más, de acuerdo a un metaanálisis publicado en 1989¹⁸.

El efecto del tabaquismo en el curso de la enfermedad no había sido establecido, hasta que en un metaanálisis con revisión sistemática publicado recientemente se observó que el tabaquismo no mejora ni tiene un impacto clínico en la historia natural de la CUCI, por lo que con esta evidencia reciente, y debido a los efectos benéficos de la suspensión del hábito tabáquico en la salud, se sugiere recomendar a los pacientes cesar el tabaquismo, sin mayor riesgo para el curso de la enfermedad¹⁷.

Enunciado 1.8. Se ha demostrado que la apendicectomía protege contra la CUCI, se sugiere que por efectos inmunomoduladores. La apendicectomía en pacientes con CUCI no se asocia con disminución en la gravedad de la enfermedad. El riesgo de colectomía en pacientes con CUCI y apendicitis es controversial. *Porcentaje de acuerdo: 81%. NE: III. Grado de recomendación: C.*

Se ha observado en diversos estudios que la apendicectomía temprana protege contra el desarrollo de la CUCI, sugiriendo un papel del apéndice en la patogénesis de la

enfermedad. Sin embargo, de acuerdo a algunos estudios, la apendicectomía después de los 20 años no confiere protección, lo que sugiere que las células implicadas en el desarrollo de la CUCI pueden extenderse más allá del apéndice a otro tejido linfóide después de esta edad¹⁹.

Por otro lado, en algunos estudios realizados con anterioridad se observó que la CUCI se comportaba con menor gravedad en pacientes después de la apendicectomía²⁰. Sin embargo, en un metaanálisis publicado recientemente por Deng, en el que se analizaron 6 estudios previos con un total de 4,994 pacientes, de los cuales 434 tenían apendicectomía, los resultados del análisis de subgrupos demostraron que no existe diferencia significativa en la gravedad de la CUCI antes o después de la apendicectomía, independientemente de la extensión de la enfermedad (proctitis: RM=1.03, IC 95%: 0.74-1.42, p=0.87; colitis izquierda: RM=1.01, IC 95%: 0.73-1.39, p=0.97; pancolitis: RM=0.92, IC 95%: 0.59-1.43)²¹.

De acuerdo a los resultados de un estudio multicéntrico publicado recientemente, se demostró que la apendicectomía no disminuye la gravedad de la CUCI, definida en ese estudio como la necesidad de colectomía total, comparado con pacientes sin apendicectomía. Por el contrario, se observó que los pacientes a quienes se les realizaba apendicectomía después del diagnóstico de CUCI tenían un riesgo 2.2 veces incrementado de colectomía^{21,22}.

Enunciado 1.9. Los antiinflamatorios no esteroideos se asocian con recaídas en pacientes con CUCI, principalmente el naproxeno. La aspirina, COX-2, acetaminofén y nimesulide no han demostrado dicha asociación. Los anticonceptivos orales no incrementan el riesgo de recaídas de la enfermedad ni de trombosis. *Porcentaje de acuerdo: 100% NE: III. Grado de recomendación: C.*

Se ha descrito que la disrupción de la barrera epitelial en el intestino mediada por la ciclooxigenasa, causada por la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), afecta la interacción entre el microbioma y las células inmunes del intestino, afectando el riesgo para recaída de la CUCI. Aunque los estudios realizados han sido controversiales y la evidencia ha sido conflictiva, la mayoría de los estudios han demostrado incremento leve en la tasa de recaídas de la CUCI en usuarios de AINE, y de hasta 2 veces de incremento en el riesgo²³.

En un estudio de cohorte reciente se encontró una asociación entre el uso de AINE y la incidencia de recaída o exacerbaciones, particularmente en aquellos pacientes con uso de AINE mayor a 15 días por mes, excepto aspirina, nimesulide, paracetamol y algunos inhibidores COX-2²⁴. Al respecto de esto, se han realizado ensayos clínicos para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de los fármacos inhibidores de COX-2, particularmente de medicamentos como el celecoxib y etoricoxib en pacientes con CUCI. En estos estudios se encontró que pacientes con uso tanto de etoricoxib como de celecoxib no desarrollaron significativamente mayor cantidad de síntomas de exacerbación de CUCI comparados contra placebo²⁵⁻²⁷.

Respecto al uso de anticonceptivos orales (ACO) en las EII, un metaanálisis de estudios realizados entre 1980 y 2007 encontró que las usuarias actuales de ACO tenían un riesgo mínimo pero estadísticamente significativo de exacer-

bación de CUCI (RR = 1.28, IC 95%: 1.26-1.70), ajustado para tabaquismo y otros factores²⁸. Sin embargo, en una revisión sistemática de 5 estudios más recientes se ha concluido que aunque la evidencia es limitada, esta sugiere que el uso de ACO no incrementa el riesgo de recaídas de la EII. Sin embargo, son necesarios más estudios al respecto, ya que la mayoría de la evidencia se ha generado en pacientes con enfermedad de Crohn²⁹.

Enunciado 1.10. La alta ingesta de grasas totales (> 30 g/día), ácidos grasos poliinsaturados y ácidos grasos omega-6 parece conferir mayor riesgo de CUCI. Las mejores condiciones de higiene parecen influir en el incremento de la CUCI. *Porcentaje de acuerdo: 94%. NE: IV. Grado de recomendación: C.*

Debido a que las poblaciones occidentales, parecen estar más afectadas por las EII, y que el estilo de vida occidental se ha asociado con estas enfermedades, se ha sugerido en diversos estudios que la alta ingesta de grasa es un factor de riesgo para el desarrollo de CUCI³⁰.

En una revisión sistemática publicada por Hou et al.³¹ se encontró una asociación significativa entre la ingesta elevada de grasas totales y un riesgo incrementado de CUCI. Así mismo se observó que el alto consumo de monosacáridos y disacáridos incrementó el riesgo para CUCI.

Los factores ambientales tienen un papel importante en el desarrollo de las enfermedades inflamatorias. En una publicación de 1989 se sugirió la llamada «hipótesis de la higiene» inicialmente propuesta para la relación entre el número de hijos y la fiebre del heno³², y la cual parece estar asociada con diversas enfermedades autoinmunes, incluyendo las EII³³.

En un metaanálisis publicado recientemente por Chopra y Ananthakrishnan³⁴ se encontró asociación protectora entre enfermedad de Crohn y diversas medidas de higiene ambiental, como el compartir habitación, compartir cama, exposición a animales de granja, mascotas y múltiples hermanos. Los autores sugieren que los mecanismos de estos factores protectores incluyen la competencia antigénica y la influencia en la regulación de la función de las células T, así como modificaciones en la microflora, causando mayor diversidad y menor susceptibilidad del individuo a las EII.

2. Diagnóstico

Enunciado 2.1. El diagnóstico de CUCI se establece mediante la correlación de los aspectos clínicos, bioquímicos, endoscópicos e histopatológicos. *Porcentaje de acuerdo: 100%. NE: III. Grado de recomendación: C.*

La historia natural de la CUCI se caracteriza por episodios de recaída y remisión de los síntomas. El diagnóstico de CUCI se hace en base a la sospecha clínica, apoyada con hallazgos macroscópicos endoscópicos y con hallazgos histológicos típicos en la biopsia. Previamente deben descartarse agentes infecciosos en los exámenes de las evacuaciones³⁵.

Enunciado 2.2. Los síntomas clínicos más frecuentes son la presencia de diarrea crónica con moco y sangre, pujo y tenesmo rectal, así como evacuaciones nocturnas, pérdida de peso, fiebre y dolor abdominal. *Porcentaje de acuerdo: 100%. NE: III. Grado de recomendación: C.*

La CUCI es una enfermedad inflamatoria crónica limitada a la mucosa colónica, con un patrón de extensión continuo desde el recto en forma proximal, y que puede abarcar toda la extensión del colon. El diagnóstico se realiza con base a datos clínicos, obtenidos a partir de una historia clínica detallada, que debe incluir información sobre los síntomas: inicio de los síntomas, presencia de dolor abdominal, patrón de diarrea, síntomas extraintestinales, sangrado rectal, presencia de moco y sangre en las evacuaciones, síntomas de pujo y tenesmo rectal, pérdida de peso y síntomas generales asociados, como fiebre. Antecedentes de importancia: condiciones de higiene, uso de tabaco, apendicectomía, uso de antibióticos e historial de infecciones.

La sospecha clínica debe apoyarse con datos bioquímicos, como marcadores séricos de inflamación elevados, datos de anemia, marcadores fecales elevados, e incluir datos endoscópicos e histológicos³⁶.

Enunciado 2.3. La exploración física debe incluir la toma de signos vitales como tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura corporal y peso, además de la exploración abdominal para descartar datos de irritación peritoneal y exploración anorrectal, así como la exploración de ojos, piel y articulaciones en busca de manifestaciones extraintestinales. *Porcentaje de acuerdo: 87%. NE: IV. Grado de recomendación: C.*

La característica principal de la CUCI es la presencia de moco y sangre en las evacuaciones, acompañada por dolor abdominal; la localización del dolor depende de la extensión de la enfermedad. El dolor generalmente está presente en el cuadrante inferior izquierdo en la enfermedad distal y se extiende a todo el colon, como la pancolitis. La distensión abdominal y datos de irritación peritoneal a la palpación, acompañados con disminución de los ruidos intestinales, requieren supervisión continua debido al alto riesgo de presentar megacolon tóxico³⁷.

Enunciado 2.4. Se debe realizar biometría hemática, reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva), pruebas de función hepática, y examen coprológico como abordaje de laboratorio inicial en pacientes con sospecha de CUCI. *Porcentaje de acuerdo: 87%. NE: III. Grado de recomendación: C.*

A los pacientes con sospecha de CUCI debe solicitárseles biometría hemática, marcadores de inflamación, incluyendo proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG), electrolitos, pruebas de función hepática y muestras de heces para análisis microbiológico³⁷.

En la biometría hemática pueden observarse datos de anemia, leucocitosis y trombocitosis. Los reactantes de fase aguda se correlacionan directamente con el grado de actividad, además de ayudarnos a predecir desenlaces y riesgo de colectomía³⁸. Los exámenes en heces deben solicitarse tanto para descartar patógenos frecuentes como *Clostridium*

difficile, que puedan estar complicando la presentación de la enfermedad.

Enunciado 2.5. Durante el seguimiento se sugiere la realización de biometría hemática para evaluar el grado de anemia, así como cinética de hierro para determinar deficiencia de hierro. Porcentaje de acuerdo: 90%. NE: III. Grado de recomendación: C.

La anemia es la complicación más frecuente en pacientes con EII, con una prevalencia promedio observada del 18.6% (IC 95%: 16.6-20.9). La mayoría de los casos son leves a moderados, con hemoglobina media de 11.3 ± 0.8 g/dl³⁹. La anemia es uno de los principales factores que se asocia a una pobre calidad de vida en los pacientes con CUCI, por lo que se requiere monitorización y tratamiento de las causas. La etiología más frecuente de la anemia en CUCI es la deficiencia de hierro. Sin embargo, también puede estar causada por anemia de enfermedad crónica o por la combinación de ambas⁴⁰.

El riesgo de anemia se relaciona con la actividad de la CUCI, por lo que en pacientes con actividad leve a moderada las cuantificaciones de ferritina, PCR y biometría hemática completa deben realizarse cada 6 a 12 meses, y en pacientes con enfermedad activa, cada 3 meses⁴¹.

Enunciado 2.6. La medición de los niveles de velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y calprotectina fecal son útiles para evaluar la actividad de CUCI y su respuesta al tratamiento médico. Porcentaje de acuerdo: 97%. NE: III. Grado de recomendación: C.

Se ha demostrado la utilidad de los reactantes séricos de fase aguda y la calprotectina fecal como marcadores para la evaluación de la actividad y su utilidad pronóstica en los desenlaces de la misma. En el escenario de una exacerbación grave, en manejo con esteroide intravenoso, una PCR > 45 mg/l al tercer día en conjunto, con más de 8 evacuaciones al día, es predictora de colectomía⁴².

Por otro lado, estudios recientes han mostrado que la calprotectina fecal correlaciona con índices de actividad endoscópica, y es útil para evaluar la respuesta al tratamiento, con una sensibilidad del 88% (IC 95%: 84-90%)⁴³.

Enunciado 2.7. La determinación de anticuerpos anti-neutrófilo con patrón perinuclear (p-ANCA o su patrón atípico x-ANCA) se sugiere en pacientes con CUCI, ya que se ha asociado como predictor al desarrollo de pouchitis, de la extensión y manifestaciones extraintestinales como artralgia. Porcentaje de acuerdo: 90%. NE: III. Grado de recomendación: C.

Aunque la utilidad de la medición de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos con patrón perinuclear (p-ANCA) para realizar el diagnóstico de CUCI es baja, existe una mayor prevalencia de anticuerpos p-ANCA en pacientes con CUCI que en Crohn. Estos anticuerpos son incubados en neutrófilos fijados con etanol y se analizan mediante inmunofluorescencia, y su mayor utilidad reside en aquellos pacientes en donde se quiere realizar un diagnóstico diferencial entre CUCI y Crohn, o aquellos pacientes con síntomas inflamatorios inespecíficos. Por otro lado, se ha

observado una prevalencia más elevada de ANCA con patrón atípico (x-ANCA) que de p-ANCA en pacientes con CUCI (50% vs 32%), con una alta especificidad (96%) y un alto valor predictivo positivo (99%)^{44,45}.

En algunos estudios se ha observado que la presencia de x-ANCA, así como de niveles elevados de p-ANCA, son factores de alto riesgo para el desarrollo de pouchitis, así como predictores de la extensión de la enfermedad y de presencia de artralgias^{44,46}.

Enunciado 2.8. La tipificación de alelos del HLA clase II como los alelos HLA-DRB1*0103, HLA-DR15, HLA-DRB1*0107 se han asociado a desenlaces clínicos como la realización de proctocolectomía, pancolitis y esteroide-dependencia en pacientes con CUCI. Porcentaje de acuerdo: 97%. NE: III. Grado de recomendación: C.

Existen múltiples estudios para evaluar el papel genético en la susceptibilidad para la CUCI. Algunos de estos genes estudiados han incluido al antígeno leucocitario humano (HLA), que juega un papel central en la respuesta inmunológica. Algunos estudios realizados en Japón, Estados Unidos y Europa mostraron asociación entre polimorfismos del HLA y la CUCI⁴⁷⁻⁵⁰. En un estudio publicado por Yamamoto-Furusho et al.⁵¹, realizado en pacientes mexicanos, se observó una frecuencia incrementada de polimorfismos de HLA-DR1 en el grupo de pacientes con CUCI comparado con controles sanos (18.7% vs 5%, RM = 4.34, IC 95%: 1.95-9.86, p = 0.004). Una de las asociaciones que se encontró en este estudio fue la frecuencia incrementada de HLA-DR15 en pacientes con pancolitis comparada con colitis distal (RM = 13.53; IC 95%: 1.4-267.4, p = 0.001). Así mismo, los pacientes que fueron sometidos a proctocolectomía tenían mayor frecuencia de HLA-DRB1*0103 contra los pacientes que no requirieron manejo quirúrgico (RM = 6.1; IC 95%: 1.32-22.67).

Enunciado 2.9. Los niveles de calprotectina y lactoferrina fecal correlacionan con cicatrización de la mucosa o remisión endoscópica, así como también sirven como predictores de recaída de la CUCI. Porcentaje de acuerdo: 97%. NE: II. Grado de recomendación: B.

Los marcadores fecales indican la presencia de inflamación intestinal, pero no son específicos para EII. Su mayor utilidad se encuentra en la monitorización después del diagnóstico. La calprotectina es una proteína derivada de los neutrófilos, su excreción en heces en valores de corte muy elevados, particularmente por arriba de 200 μ g/g en heces con una sensibilidad del 84% y una especificidad del 96% para EII, con un valor predictivo positivo de 95%^{43,52}.

En este contexto, un metaanálisis reciente demostró que la sensibilidad y la especificidad para pacientes con EII inactiva fueron de 78 y 73%, respectivamente, para la predicción de recaída⁵³.

Enunciado 2.10. En casos de actividad o recaída de la CUCI se sugiere realizar coproparasitoscópicos en serie de 3, coprocultivo y toxina A y B para *Clostridium difficile* para descartar proceso infeccioso como causa de la exacerbación de la enfermedad. Porcentaje de acuerdo: 87%. NE: III. Grado de recomendación: C.

En pacientes con recaída deben realizarse exámenes en heces, ya que se sabe que infecciones como *C. difficile* y citomegalovirus se asocian con mortalidad más elevada y falta de respuesta al tratamiento⁵⁴.

En un estudio realizado en población mexicana se encontró una frecuencia del 61.4% de exámenes en heces positivos en pacientes con CUCI activa. El hallazgo de una infección asociada a la reactivación de la enfermedad se correlacionó con desenlaces negativos en respuesta al tratamiento y desenlaces hospitalarios⁵⁵.

Enunciado 2.11. Se debe considerar la realización de placa simple de abdomen para descartar la presencia de megacolon tóxico y tele de tórax para perforación colónica en pacientes con actividad grave de la CUCI. *Porcentaje de acuerdo: 97%. NE: III. Grado de recomendación: C.*

En pacientes que están siendo evaluados por dolor abdominal agudo debe considerarse realizar una placa simple de abdomen y tele de tórax, así como considerar TAC en pacientes con sospecha de megacolon tóxico o perforación, así como estudios bioquímicos inconclusos. En la sospecha de megacolon, se buscarán datos de dilatación colónica mayor a 6 cm en colon transversal⁵⁶.

Enunciado 2.12. Los índices clínicos más utilizados para evaluar el grado de actividad de la CUCI son el índice de Truelove y Witts y la puntuación de la Clínica Mayo. *Porcentaje de acuerdo: 88%. NE: III. Grado de recomendación: C.*

Existen diferentes instrumentos de evaluación clínica de la actividad de la CUCI⁵⁷. La clasificación original de CUCI grave fue propuesta en 1955 por Truelove y Witts⁵⁸. A pesar del tiempo de creación de esta escala, sigue siendo el estándar de oro para la identificación rápida de pacientes no admitidos que requieren admisión inmediata, así como un instrumento para la modificación a la terapia⁴⁵.

Otra escala de amplio uso es la puntuación Mayo, que se basa en una escala de 0 a 12 puntos y que considera, además de las características clínicas, la evaluación global del médico y aspectos endoscópicos, aunque una escala parcial sin datos endoscópicos también puede ser usada⁵⁹.

Debido a que las escalas existentes evalúan al paciente con CUCI en un momento transversal, es decir en un solo punto del tiempo, la tendencia futura será validar escalas que consideren el curso de la enfermedad, el grado de discapacidad y la alteración en la calidad de vida de los pacientes con CUCI, entre otros aspectos de importancia⁵⁷.

Enunciado 2.13. La colonoscopia con intubación de válvula ileocecal constituye el método diagnóstico de elección para evaluar la extensión y el grado de actividad. En caso de observar datos de actividad grave de la CUCI se recomienda solo realizar rectosigmoidoscopia flexible para la toma de biopsias. *Porcentaje de acuerdo: 87%. NE: III. Grado de recomendación: C.*

La ileo-colonoscopia con toma de biopsias es la prueba diagnóstica más importante en la sospecha de CUCI. Los cambios se observan de forma proximal desde el margen

anal; característicamente la afección es continua y confluyente.

Enunciado 2.14. Los hallazgos endoscópicos más característicos en fase aguda son pérdida del patrón vascular, eritema, friabilidad, erosiones y ulceraciones de la mucosa. En fase crónica son la presencia de pseudopólipos y aspecto tubular de colon. En la mayoría de los casos la afectación de la mucosa es continua. *Porcentaje de acuerdo: 97%. NE: III. Grado de recomendación: C.*

Aunque no hay lesiones patognomónicas en la endoscopia, el aspecto suele ser patrón continuo de mucosa ulcerada, friable, con erosiones y pérdida del patrón vascular. En etapas crónicas son característicos el aspecto tubular del colon y pseudopólipos de mucosa⁶⁰. La literatura más reciente sugiere realizar colonoscopia o rectosigmoidoscopia para toma de biopsias en el contexto de un paciente con recaída, refractariedad al tratamiento, así como para toma de biopsias para seguimiento o descartar citomegalovirus.

Enunciado 2.15. Se deben de tomar al menos dos biopsias por segmento a nivel de íleon terminal, colon ascendente, transversal, descendente, sigmoide y recto, incluyendo zonas normales de la mucosa, como diagnóstico y extensión de la enfermedad a nivel microscópico. *Porcentaje de acuerdo: 93%. NE: III. Grado de recomendación: C.*

Para realizar el diagnóstico histológico, es necesario realizar múltiples biopsias de al menos 6 segmentos del colon: íleon terminal, ascendente, transversal, descendente, sigmoide y recto. Estas deben ser tomadas de sitios con actividad y sin actividad endoscópica evidente⁶¹. Las biopsias deben ser fijadas en formaldehído y separadas en viales de los diferentes segmentos además de acompañarse con los datos clínicos del paciente y hallazgos endoscópicos.

Enunciado 2.16. Los hallazgos histopatológicos sugestivos de la CUCI son: distorsión de la arquitectura de las criptas, infiltrado linfoplasmocitario en la lámina propia, presencia de criptitis, abscesos de cripta, así como disminución de las células caliciformes. *Porcentaje de acuerdo: 100%. NE: III. Grado de recomendación: C.*

El diagnóstico microscópico de la CUCI se basa en la distorsión de la arquitectura de las criptas, infiltrado inflamatorio difuso con plasmocitosis basal, datos de criptitis, con ramificación de las criptas y abscesos cripticos, así como depleción de mucina por disminución de las células caliciformes. Hasta en 20% de pacientes con CUCI fulminante pueden observarse úlceras penetrantes hasta la muscular propia. El hallazgo de plasmocitosis basal suele ayudar a la diferenciación entre CUCI y una colitis infecciosa por la frecuencia de estas células: 63% contra 6%, respectivamente^{61,62}.

Enunciado 2.17. La presencia de displasia debe ser evaluada mediante la clasificación de Viena por al menos dos patólogos. *Porcentaje de acuerdo: 97%. NE: III. Grado de recomendación: C.*

La displasia se define como epitelio neoplásico sin evidencia de invasión al tejido, y es el marcador más relevante

de riesgo de malignidad en pacientes con CUCI. La displasia asociada a CUCI se desarrolla en zonas con inflamación crónica. Para motivos diagnósticos, se sugiere el uso de la clasificación de Viena, propuesta en el año 2000, para facilitar la estadificación en las siguientes categorías: 1: mucosa no displásica; 2: lesiones indefinidas para displasia; 3: neoplasia no invasora de bajo grado; 4: neoplasia no invasora de alto grado⁶¹.

Debido a la alta variabilidad interobservador en la evaluación de las biopsias, se sugiere que al menos dos patólogos gastrointestinales expertos evalúen las biopsias⁶³.

Enunciado 2.18. Para la vigilancia de displasia o cáncer colorrectal en pacientes con CUCI se deberá realizar colonoscopia a partir de los 8 años del inicio de síntomas en caso de pancolitis; a partir de los 12 años en colitis izquierda, y anual a partir del diagnóstico de colangitis esclerosante primaria. *Porcentaje de acuerdo: 93%. NE: Va. Grado de recomendación: D.*

El riesgo de cáncer colorrectal (CCR) en pacientes con CUCI está incrementado en comparación con la población general. El riesgo se asocia con la duración y con el grado de actividad de la enfermedad. Algunos estudios reportan que a 30 años el riesgo acumulado de CCR va del 7 al 18%^{64,65}. Literatura reciente ha mostrado que la colonoscopia de vigilancia tiene impacto en el riesgo de CCR⁶⁶. En pacientes con colangitis esclerosante primaria debe realizarse colonoscopia de vigilancia anual a partir del momento del diagnóstico.

Enunciado 2.19. Es recomendable la realización de cromoendoscopia con índigo carmín o azul de metileno y magnificación para la detección de lesiones planas asociadas a displasia. En caso de no contar con experiencia o el equipo necesario, se deberán tomar biopsias en los cuatro cuadrantes cada 10 cm hasta el colon descendente y cada 5 cm en sigmoides y recto. *Porcentaje de acuerdo: 97%. NE: II. Grado de recomendación: B.*

Actualmente se recomienda la toma de biopsias aleatorizadas y también dirigidas en lesiones identificadas durante la colonoscopia con luz blanca. Sin embargo, con el uso de cromoendoscopia se sugiere la toma de biopsias dirigidas, ya que este método parece incrementar la tasa de detección de displasia⁶⁷. La cromoendoscopia con tinción, como el índigo carmín, mejora la tasa de detección de displasia, causando realce de cambios sutiles en la vasculatura y la mucosa⁶⁸. El rendimiento diagnóstico del índigo carmín es semejante al del azul de metileno. Sin embargo, en centros no familiarizados con el uso de la cromoendoscopia, o sin equipo disponible para esta técnica, se sugiere continuar con el tamizaje con biopsias aleatorizadas, ya que un estudio reciente sugiere que las biopsias aleatorizadas son igual de eficaces en la detección de neoplasia en la vigilancia endoscópica⁶⁹.

Enunciado 2.20. Se recomienda resección endoscópica de la mucosa de acuerdo a la clasificación de París en lesiones detectadas durante la colonoscopia de seguimiento en pacientes con CUCI. *Porcentaje de acuerdo: 97%. NE: III. Grado de recomendación: C.*

La resectabilidad de una lesión es la característica más importante en la toma de decisiones terapéuticas y de vigilancia en CUCI. Actualmente la clasificación de París representa una forma de evaluación más simplificada para la clasificación de las lesiones en CUCI. En lesiones detectadas durante la colonoscopia, las guías actuales sugieren tratamiento con disección endoscópica de la submucosa o resección endoscópica de la mucosa⁷⁰. En estos pacientes se sugiere que el intervalo de vigilancia posterior al tratamiento endoscópico sea de < 1 año en aquellos pacientes con lesiones planas o sésiles, y pólipos aserrados > 15 mm. En pacientes con lesiones más grandes se recomienda vigilancia en 3 a 6 meses. En pacientes con lesiones polipoides pequeñas se sugiere colonoscopia de vigilancia en intervalos anuales⁶⁷.

3. Tratamiento médico

Enunciado 3.1. Los 5 aminosalicilatos (5-ASA) son la primera opción para la inducción de la remisión de una recaída de leve a moderada así como en el mantenimiento de la remisión en pacientes con CUCI. *Porcentaje de acuerdo: 100%. NE: I. Grado de recomendación: A.*

Dos metaanálisis soportan la eficacia de 5-ASA oral para la inducción de remisión en pacientes con CUCI activa de leve a moderada. Uno de estos metaanálisis de 8 estudios demostró un riesgo relativo (RR) de no remisión de 0.86 (IC 95%: 0.81-0.91). El segundo metaanálisis, que incluyó 11 estudios, reportó un RR de 0.79 (IC 95%: 0.73-0.85). Una dosis > 2.0 g/día demostraron ser más eficaces que dosis < 2.0 g/día (RR = 0.91; IC 95%: 0.85-0.98)^{71,72}.

Enunciado 3.2. Se recomienda el uso de supositorios de 5-ASA a dosis de 1 g al día en pacientes con proctitis (CUCI) leve a moderada como primera línea de tratamiento para inducir remisión sintomática. *Porcentaje de acuerdo: 93%. NE: I. Grado de recomendación: A.*

Un metaanálisis de 38 estudios en pacientes con CUCI activa leve a moderada incluyó 10 estudios de aplicación de 5-ASA rectal versus placebo⁷³⁻⁷⁸. En este, el uso de 5-ASA rectal fue superior que el placebo para lograr la remisión sintomática, con un RR = 8.3 (IC 95%: 4.28-16.12; p < 0.00001) y de remisión endoscópica de RR = 5.3 (IC 95%: 3.15-8.92; p < 0.00001)⁷¹.

El uso de 5-ASA rectal fue superior a la administración rectal de esteroides para lograr inducir una remisión sintomática con una razón de momios (RM) de 1.6 (IC 95%: 1.1-2.45; p < 0.01)⁷⁹.

Enunciado 3.3. En pacientes con CUCI leve a moderada activa en cualquier extensión más allá de proctitis, se recomienda el uso de 5-ASA oral a dosis entre 2 a 4.5 g al día como primera línea de tratamiento para inducir remisión completa. *Porcentaje de acuerdo: 96%. NE: I. Grado de recomendación: A.*

Resultados derivados del estudio ASCEND (n=1459) no encontraron una diferencia significativa en la mejoría clínica entre la dosis de 2.4 g y 4.8 g al día de mesalazina en el análisis global, sin embargo, en el análisis por subgrupos,

los pacientes con actividad moderada se beneficiaron con el uso de dosis mayores⁸⁰⁻⁸².

Enunciado 3.4. En pacientes con CUCI leve a moderada activa de cualquier extensión más allá de proctitis se recomienda la combinación de 5-ASA oral en dosis entre 2 a 4.5 g/día y tratamiento tópico con mesalazina a dosis de 1 a 4 g/día sobre el tratamiento oral único para inducir la remisión. *Porcentaje de acuerdo: 84%. NE: I. Grado de recomendación: A.*

Un metaanálisis de 4 estudios aleatorizados controlados en pacientes con CUCI activa leve a moderada reportaron que la combinación rectal y oral de 5-ASA fue superior a la monoterapia con 5-ASA oral para inducir la remisión, con un RR para no remisión de 0.65 (IC 95%: 0.47-0.91). No hubo diferencia significativa en la tasa de eventos adversos entre los pacientes que recibieron la terapia combinada (22.3%) y la monoterapia con 5-ASA oral (26.9%) (RR = 0.77; IC 95%: 0.55-1.09)⁷⁴.

Enunciado 3.5. Se recomienda que la respuesta sintomática al tratamiento con 5-ASA en pacientes con CUCI leve a moderada sea evaluada a las 4-8 semanas para determinar la necesidad de modificar el tratamiento. *Porcentaje de acuerdo: 100%. NE: I. Grado de recomendación: A.*

Los estudios aleatorizados controlados de tratamiento con 5-ASA en pacientes con CUCI activa han reportado que aproximadamente del 10 al 30% de los pacientes presentarán remisión sintomática a la semana 2 de tratamiento, del 30 al 45% a la semana 4 y del 45 al 50% en la semana 8^{83,84}.

Casi el 75% de los pacientes con proctitis o colitis izquierda presentarán al menos una recaída en el periodo de un año, lo cual subraya la importancia de la terapia de mantenimiento. Los metaanálisis han demostrado la eficacia de la terapia de mantenimiento con 5-ASA en estos pacientes^{85,86}; en un análisis de 7 estudios aleatorizados controlados tratados con 5-ASA en un promedio de 6 a 24 meses la terapia de mantenimiento con 5-ASA rectal se asoció con un RR de recaída de 0.60 (IC 95%: 0.49-0.73; número necesario a tratar [NNT] de 3) comparado con placebo⁸⁵. Dosis de 5-ASA > 2.0 g/día parecen ser más efectivos que dosis de < 2.0 g/día para prevenir una recaída (RR = 0.79, IC 95%: 0.64-0.97)⁸⁷.

Los metaanálisis no han reportado diferencias clínicas importantes en la eficacia y seguridad entre las diferentes formulaciones de 5-ASA para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la CUCI. En los pacientes en los que no se ha alcanzado la remisión con tratamiento de 5-ASA no se ha reportado beneficio al cambiar a otro tipo de formulación de 5-ASA^{87,88}.

Un metaanálisis de 3 estudios no encontró diferencia significativa en la tasa de eficacia o adherencia entre el administrar la dosis una vez al día o fragmentarla en el tratamiento de inducción, con un RR de no remisión de 0.95 (IC 95%: 0.82-1.1)⁸⁹.

Para el mantenimiento de la remisión, un metaanálisis de 7 estudios aleatorizados y controlados no mostró diferencia significativa en las tasas de recaída entre la dosis única de 5-ASA o un régimen de 2 a 3 veces al día con un RR de 0.94 (IC 95%: 0.82-1.08)⁹⁰.

Enunciado 3.6. En pacientes con CUCI con actividad leve a moderada en cualquier extensión, a excepción de proctitis, se sugiere el uso de budesonida MMX a dosis de 9 mg/día por vía oral como tratamiento alternativo para inducir remisión clínica. *Porcentaje de acuerdo: 84%. NE: II. Grado de recomendación: B.*

Estudios de calidad moderada apoyan la administración de budesonida MMX para inducir la remisión en presencia o no de tratamiento concurrente con 5-ASA; además, la formulación parece ser segura y no provoca disfunción adrenocorticoide. No obstante, algún otro estudio de calidad moderada indica que la 5-ASA es superior. En razón de que la experiencia colectada es limitada, se espera que nuevos estudios confirmen su eficacia para la inducción a la remisión en pacientes con CUCI con actividad de leve a moderada a pesar de dosis altas de 5-ASA⁹¹.

Enunciado 3.7. En pacientes con CUCI con actividad leve a moderada en cualquier extensión que han fallado al tratamiento con 5-ASA se recomiendan esteroides orales sistémicos como tratamiento de segunda línea para inducir remisión clínica. *Porcentaje de acuerdo: 83%. NE: I. Grado de recomendación: A.*

La evidencia del beneficio de la terapia con esteroides orales (prednisona 40 mg/día) indujo remisión en el 76% de 118 pacientes con CUCI leve a moderada en comparación con un 52% de los pacientes tratados con sulfasalazina 8 g/día⁹².

Enunciado 3.8. En pacientes con CUCI no se recomienda el uso de corticoides orales para mantener la remisión porque no son efectivos y su uso prolongado se asocia con efectos adversos importantes. *Porcentaje de acuerdo: 96%. NE: I. Grado de recomendación: A.*

Un régimen sugerido para enfermedad moderada es de prednisona 40 mg/día o de 0.5 a 1 mg/kg/día durante 4 semanas con reducción gradual de 5 mg por semana; las terapias más cortas (menores de 3 semanas) se asocian a una tasa elevada de recaída temprana. No se recomienda el uso de esteroides sistémicos por más de 6 meses de manera continua a dosis superiores de 20 mg/día debido al incremento de reacciones adversas.

Enunciado 3.9. En pacientes con CUCI activa moderada a grave se recomiendan los esteroides orales como tratamiento de primera línea para inducir remisión. *Porcentaje de acuerdo: 93%. NE: I. Grado de recomendación: A.*

Se ha documentado la eficacia de esta maniobra en dos estudios controlados con placebo vs esteroides convencionales en pacientes ambulatorios con CUCI activa que dieron un número necesario a tratar (NNT) de 2 (IC 95%: 1.4-5)^{93,94}; en un metaanálisis se confirma el beneficio clínico de los esteroides estándar sobre el placebo para lograr la remisión clínica de la CUCI⁷².

Enunciado 3.10. Se recomienda que en pacientes con CUCI se evalúe la respuesta sintomática a la terapia de inducción con corticoides en un lapso de 2 semanas

para determinar la necesidad de modificar el tratamiento. Porcentaje de acuerdo: 100%. NE: I. Grado de recomendación: A.

El grupo de consenso considera que se debe tener una guía estándar que determine cómo reconocer la dependencia, así como la refractariedad a esteroides.

Enunciado 3.11. En pacientes con CUCI que han logrado remisión sintomática con corticoides orales, se sugiere el uso de tiopurinas para mantener la remisión completa libre de corticoides. Porcentaje de acuerdo: 97%. NE: II. Grado de recomendación: B.

En el grupo de pacientes con CUCI que son esteroide-dependientes, el uso de tiopurinas como la azatioprina es más efectivo de manera significativa que la mesalazina para lograr la remisión clínica y endoscópica. En un estudio donde fueron aleatorizados 72 pacientes a recibir azatioprina 2 mg/kg/día o mesalazina oral 3.2 g/día además de prednisolona 40 mg/día⁹⁵. Se demostró que el 53% del grupo de azatioprina alcanzó la remisión libre de esteroides y la remisión endoscópica después de 6 meses, comparado con el 21% del grupo de mesalazina, con RM = 4.78 (IC 95%: 1.57-14.5). Además, un estudio observacional abierto de tipo cohorte con 42 pacientes esteroide-dependientes reporta una remisión libre de esteroides a los 12, 24 y 36 meses del 55, del 52 y del 45%, respectivamente⁹⁶. Por lo tanto, las tiopurinas deben ser la terapia de primera línea en pacientes que recurren al retirar los esteroides.

Enunciado 3.12. En pacientes con CUCI sin respuesta a corticoides o tiopurinas recomendamos el uso de anti-TNF para inducir la remisión completa libre de esteroides. Porcentaje de acuerdo: 100%. NE: II. Grado de recomendación: B.

Los estudios ACT 1 y 2 incluyeron a un 56% de pacientes que estaban bajo tratamiento con esteroides al ingresar al estudio⁹⁷, aunque la dosis pudo haber sido subóptima. A las 30 semanas, una proporción significativa de pacientes que recibieron infliximab vs placebo lograron la remisión libre de esteroides (21% vs 7%; $p=0.01$); al año (en el estudio ACT 1 solamente) las tasas fueron del 26 y del 9%, respectivamente ($p=0.006$).

Enunciado 3.13. En pacientes con CUCI dependientes a esteroides se recomienda la terapia con anti-TNF para inducir y mantener la remisión completa libre de esteroides. Porcentaje de acuerdo: 96%. NE: II. Grado de recomendación: B.

En los pacientes con CUCI activa dependiente o refractaria a esteroides se debe considerar otras causas de síntomas persistentes que incluyen las coexistencias de infecciones por citomegalovirus, *C. difficile* o cáncer. Si se confirma una CUCI dependiente o refractaria a esteroides, se requiere una terapia alternativa para inducir la remisión libre de esteroides. La terapia anti-TNF ha mostrado una clara evidencia de utilidad en este grupo de pacientes. En los estudios ACT 1 y ACT 2, que incluyeron 334/728 (46%)

pacientes con una enfermedad refractaria a la terapia con inmunomoduladores⁹⁷, el uso de infliximab a cualquier dosis (5 o 10 mg/kg) alcanzó la remisión clínica en una proporción significativamente mayor de pacientes en la semana 8 vs placebo, aunque la proporción exacta del subgrupo de pacientes refractario a inmunomoduladores no fue reportada.

Enunciado 3.14. Cuando se inicie la terapia con anti-TNF se recomienda como monoterapia o combinado con tiopurina para inducir la remisión clínica y endoscópica dependiente del agente anti-TNF usado. Porcentaje de acuerdo: 96%. NE: II. Grado de recomendación: B.

En el estudio UC-SUCCESS se observó que con la combinación de azatioprina e infliximab (terapia de inducción y mantenimiento) en pacientes en terapia con inmunomoduladores fue más probable que estuvieran en remisión libre de esteroides después de 16 semanas que con monoterapia con infliximab⁹⁸.

Una revisión sistemática del grupo Cochrane de la eficacia de 7 ensayos del infliximab para tratar CUCI moderada a grave refractaria a esteroides o inmunomoduladores concluyó que el infliximab (infusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6) fue más efectiva que el placebo para inducir remisión clínica en la semana 8, con un RR = 3.22 (IC 95%: 1.8-4.76)⁹⁹. Sin embargo, esta revisión no reporta el beneficio en el subgrupo de pacientes refractarios a la terapia inmunomoduladora.

Por el momento no hay estudios que evalúen si el tratamiento combinado de adalimumab o golimumab con tiopurinas sea superior a la monoterapia en pacientes con CUCI.

Enunciado 3.15. Se recomienda la evaluación de la falta de respuesta sintomática de los pacientes con CUCI a la terapia de inducción con anti-TNF a las 8 a 12 semanas para evaluar la necesidad de modificar la terapia. Porcentaje de acuerdo: 100%. NE: II. Grado de recomendación: B.

La mayor parte de los ensayos clínicos evalúan una respuesta a los biológicos a la segunda semana, en donde se han encontrado mejorías significativas con los biológicos en comparación con el placebo entre las semanas 2 y 4⁹⁸. Los estudios aleatorizados que incluyen terapia de inducción reportan mayores índices de remisión a la semana 8; así mismo, los ensayos con adalimumab son reportados a la semana 16, de tal manera que se sugiere evaluar la falta de respuesta de la semana 8 a la 12 al utilizar biológicos^{100,101}.

Sugerimos la evaluación de síntomas e incluir la colonoscopia, aunque no existe un tiempo ideal para su realización. Así mismo, se deberá considerar que los pacientes con CUCI grave deben ser re-evaluados de manera más temprana.

Enunciado 3.16. En pacientes con CUCI que responden a la terapia de inducción con anti-TNF se recomienda continuar con la misma terapia para mantener la remisión completa. Porcentaje de acuerdo: 97%. NE: II. Grado de recomendación: B.

Los biológicos son eficaces para mantener la remisión en CUCI, lográndola en el 35% vs 16% del placebo al año de tratamiento⁹⁸. Así mismo, hay trabajos abiertos que reportan el mantenimiento de la remisión clínica hasta en el 90% de los pacientes¹⁰². Otros biológicos, como adalimumab, han demostrado mantener la remisión en el 31% de los pacientes con CUCI a un año de seguimiento^{103,104}.

Los pacientes que responden a golimumab (PURSUIT) pueden mantener la remisión a un año en un 23-28%, en comparación con el 15.6% del grupo placebo ($p=0.004$)¹⁰⁵.

Si bien es cierto que el riesgo de infecciones oportunistas con biológicos es importante, del 3% vs 0.9% de los pacientes que reciben placebo, con un RR de 2.05 (IC 95%: 1.10-3.85), este riesgo tiende a ser mayor con el uso de esteroides o inmunomoduladores combinados a estos. Con el uso de medidas de prevención adecuadas y el tamizaje correcto antes del inicio de estos medicamentos y el uso de programas de vigilancia regular se puede minimizar el riesgo de infecciones, neoplasias y otros efectos adversos relacionados con su uso en pacientes con CUCI¹⁰⁶.

Por otro lado, un tema de controversia es acerca del uso a largo plazo o indefinido de los medicamentos biológicos en el paciente con CUCI. La mayoría reportan su eficacia hasta por un año, sin que exista una opinión o consenso al respecto, por lo que el grupo de consenso mexicano sugiere que en el contexto del paciente individual se mantengan de manera indefinida hasta que el medicamento pierda su efecto. En un estudio de cohorte retrospectiva multinacional reciente se observó que la suspensión de infliximab en pacientes con CUCI se asocia a mayor tasa de recaídas (23.3 vs 7.2 por 100 pacientes/año del grupo control) con razón de riesgo de 3.70 (IC 95%: 2.02-6.77). Sin embargo, al reiniciar el medicamento el 77.1% tenían respuesta y el 51.4% lograba la remisión¹⁰⁷.

Enunciado 3.17. En pacientes con respuesta subóptima al tratamiento anti-TNF se recomienda optimizar la dosis mediante la medición de niveles terapéuticos e inmunogenicidad. Porcentaje de acuerdo: 100%. NE: II. Grado de recomendación: B.

Es importante saber que se ha reportado que existe una relación proporcional entre la cicatrización mucosa, la probabilidad de inducción y mantenimiento de la remisión y los niveles séricos del biológico. Es importante que en aquellos pacientes con respuesta inicial inadecuada consideremos que la falta de respuesta durante la inducción puede mejorarse con la intensificación del régimen de dosificación, la cual puede lograrse acortando el intervalo entre las dosis o aumentando la dosis ajustada al peso, antes que se considere una falla primaria al medicamento¹⁰⁸.

Durante el esquema de mantenimiento, una pérdida secundaria puede ser el resultado de la presencia de niveles bajos del medicamento (45%) o de la formación de anticuerpos contra el biológico (17%)¹⁰⁹⁻¹¹⁰.

En los pacientes con niveles bajos, escalar la dosis del medicamento se asocia con una respuesta hasta en el 86% de los pacientes, mientras que en los pacientes con anticuerpos en contra del biológico ocurre en el 17%. Así mismo, esto también se ha visto en pacientes en tratamiento con adalimumab, donde la optimización de la dosis llevó a una respuesta sintomática del 67% en los pacientes con niveles

bajos del medicamento. Se debe considerar entonces que los pacientes con falla al tratamiento sean optimizados y, de ser posible, se guíen las decisiones en base a los niveles séricos del medicamento y la presencia de anticuerpos contra este¹¹¹.

Enunciado 3.18. En pacientes con falla primaria a la terapia anti-TNF se recomienda utilizar vedolizumab en lugar de cambiar a otro fármaco anti-TNF para inducir la respuesta completa libre de esteroides. Porcentaje de acuerdo: 93%. NE: II. Grado de recomendación: B.

En el tratamiento de pacientes que muestran falla al tratamiento biológico convencional, a pesar de intensificar la dosis, no existen aún estudios que comparen de una forma directa el cambiar a vedolizumab, una molécula anti-integrina, o cambiar a otra fórmula alternativa anti-TNF. La evidencia observacional disponible sugiere que cambiar a un anti-TNF diferente puede ser más efectivo en los pacientes que desarrollan anticuerpos anti-TNF y menos efectivo cuando se trata de pacientes con falla primaria^{110,112,113}.

Enunciado 3.19. En pacientes con falla secundaria a la terapia anti-TNF se recomienda cambiar a una terapia anti-TNF o vedolizumab basados en los resultados de monitorizar los niveles terapéuticos de la droga e inmunogenicidad para inducir una remisión completa libre de esteroides. Porcentaje de acuerdo: 100%. NE: II. Grado de recomendación: B.

Debido a que vedolizumab actúa por un mecanismo diferente a las terapias anti-TNF, es posible que esta clase de agentes pueda ser más efectiva en pacientes con falla tanto primaria como secundaria a drogas anti-TNF.

Enunciado 3.20. En pacientes con CUCI activa moderada a grave que han fallado al uso de esteroides, tiopurinas o agentes anti-TNF se recomienda el uso de vedolizumab para inducir la remisión completa libre de esteroides. Porcentaje de acuerdo: 100%. NE: II. Grado de recomendación: B.

En el estudio GEMINI I, durante la fase de inducción se sorteó a 374 pacientes tratados previamente con corticoesteroides, inmunomoduladores o terapia anti-TNF a recibir vedolizumab o placebo¹¹⁴. En la semana 6, el grupo de vedolizumab mostró tasas de remisión superior comparado con el grupo placebo (16.9% vs 5.4%; $p<0.001$) y cifras mayores en el grupo con falla a terapia anti-TNF (9.8% vs 3.2%), esteroides (21.4% vs 0%) o inmunomoduladores (21.9% vs 10.9%)^{114,115}. La tasa de respuesta sintomática también fue superior en la población total (47.1% vs 25.5%; $p<0.001$) y los de falla a terapia anti-TNF (39.0% vs 20.6%) o corticoesteroides (59.5% vs 20.0%)¹¹⁵. El grupo de consenso concluyó que vedolizumab es una opción útil en pacientes que han fallado al tratamiento previo con corticoesteroides, inmunosupresores o drogas anti-TNF. No hay datos disponibles con respecto a qué estrategia usar en pacientes que han fallado a vedolizumab; sin embargo, se puede considerar un esquema con anti-TNF. En los pacientes que no han respondido a las terapias médicas de inducción o que tienen una dependencia prolongada a corticoesteroides, la colectomía sigue siendo una opción a considerar.

Enunciado 3.21. Se recomienda que los pacientes con CUCI sean evaluados de la falta de respuesta sintomática a la terapia de inducción con vedolizumab a las 8 a 14 semanas para determinar la necesidad de modificar la terapia. *Porcentaje de acuerdo: 97%. NE: II. Grado de recomendación: B.*

En el estudio GEMINI I el vedolizumab mostró una tasa de respuesta sintomática significativa contra placebo en la semana 6 (47.1% vs 25.5%; IC 95%: 11.6-31.7; $p < 0.001$)¹¹⁴. La mejoría en la puntuación parcial de Mayo alcanzó su nivel máximo en la semana 6 y se mantuvo así a lo largo de la fase de mantenimiento, con mínimo cambio posterior. El grupo de consenso piensa que, en la práctica clínica, la evaluación de seguimiento debe ser antes de la primera dosis de la fase de mantenimiento, y se recomienda que se evalúe la respuesta sintomática en las semanas 8 a 14. Esta recomendación no excluye que a los pacientes se les evalúe de manera individual en forma temprana, en particular a propósito de la tolerancia, si clínicamente está indicado.

Enunciado 3.22. En pacientes con CUCI no recomendamos el uso de trasplante microbiota fecal para inducir o mantener la remisión completa fuera de un ensayo clínico. *Porcentaje de acuerdo: 97%. NE: III. Grado de recomendación: C.*

Hay evidencia insuficiente para apoyar el uso del trasplante de materia fecal (TMF) en pacientes con CUCI. No obstante, existen reportes de casos que sugieren su beneficio¹¹⁶. El análisis preliminar del primer ensayo clínico controlado de TMF en 63 pacientes con CUCI activa no mostró beneficios a la semana 7¹¹⁷. Algunos pacientes reportaron mejoría subjetiva, y al continuar el tratamiento hasta la semana 12, el 33% de los pacientes alcanzaron la remisión completa. Una publicación de posición de la Sociedad Canadiense de Gastroenterología recomendó que en ausencia de datos controlados que muestren una clara eficacia, el TMF se recomiende en el tratamiento de la CUCI solo en el contexto de un ensayo clínico¹¹⁶. Hasta que exista evidencia científica sólida que precise su utilidad, el grupo de consenso se mostró contrario al uso del TMF en la práctica clínica.

Enunciado 3.23. En pacientes con CUCI no recomendamos el uso de probióticos para inducir o mantener la remisión fuera del escenario de un ensayo clínico. *Porcentaje de acuerdo: 100%. NE: III. Grado de recomendación: C.*

En un metaanálisis que incluyó 23 ensayos clínicos controlados se mostró que los probióticos, primariamente como adyuvantes al manejo con 5-ASA o de la terapia inmunomoduladora, aumentan de manera significativa la tasa de remisión en pacientes con CUCI, con un RR de 1.80 ($p < 0.0001$)¹¹⁸. Este efecto benéfico se hizo aparente solo con el producto VSL#3^{118,119}. Otro metaanálisis de 3 estudios experimentales encontró que el VSL#3, agregado a la terapia convencional, resultó en una mayor tasa de remisión que la terapia convencional sola (43.8% vs 24.8%; OR = 2.4; IC 95%: 1.48-3.88; $p = 0.0001$)¹¹⁹. La calidad de los estudios individuales usados en los metaanálisis es insuficiente para justificar una recomendación que apoye el uso de estos medicamentos.

Enunciado 3.24. Los pacientes con CUCI grave deben ser hospitalizados y evaluados por médicos con experiencia para su tratamiento óptimo. *Porcentaje de acuerdo: 93%. NE: Vb. Grado de recomendación: D.*

La CUCI grave es una condición que potencialmente amenaza la vida. Los datos históricos acerca de la prevalencia de este escenario clínico en la CUCI demuestran que 47/250 (18.8%) de las recaídas iniciales son graves. Además, se estima que al menos el 17.6% tuvieron un episodio agudo grave en algún momento del curso de su enfermedad¹²⁰. Los participantes del grupo de consenso piensan que todos los pacientes que cumplen con los criterios de CUCI grave deben ser admitidos en un hospital para recibir tratamiento médico intensivo bajo el cuidado de un equipo multidisciplinario que incluya a un especialista en gastroenterología y un cirujano colorrectal.

Enunciado 3.25. El tratamiento de primera línea para pacientes con CUCI grave deben ser esteroides intravenosos. *Porcentaje de acuerdo: 100%. NE: I. Grado de recomendación: A.*

Todos los pacientes admitidos con una CUCI grave requieren una evaluación e investigación que confirme el diagnóstico y excluya una infección entérica. Los esteroides por vía endovenosa continúan siendo la piedra angular de la terapia convencional¹²¹.

Enunciado 3.26. Los pacientes que no mejoran a los esteroides endovenosos en las primeras 72 h, confirmado por clínica, radiología y parámetros de laboratorio, deben ser considerados para cirugía o tratamiento médico de segunda línea. *Porcentaje de acuerdo: 100%. NE: II. Grado de recomendación: B.*

Es esencial poder asegurar tener disponible las alternativas terapéuticas de rescate en casos de una enfermedad refractaria a esteroides (ciclosporina, tacrolimus o infliximab) que se consideran como opciones en forma temprana (alrededor del tercer día de terapia con esteroides), de manera que el proceso en la toma de decisiones no se retrase. Los pacientes que no responden al tratamiento médico sufren de una elevada morbilidad cuando se retrasa la cirugía^{122,123}. De esta manera, la principal crítica continúa siendo cómo identificar al paciente de manera temprana que necesitará de una colectomía, y cuándo iniciar la terapia médica de rescate. Ambas alternativas no son excluyentes mutuamente y el manejo demanda un juicio clínico cuidadoso.

4. Tratamiento quirúrgico

Enunciado 4.1. La CUCI es una enfermedad crónica con complicaciones que ponen en peligro la vida; el 15-30% de los pacientes pueden requerir tratamiento quirúrgico durante la evolución de la enfermedad, y las indicaciones quirúrgicas son urgentes o electivas. *Porcentaje de acuerdo: 96%. NE: III. Grado de recomendación: C.*

A pesar de los avances en el conocimiento y en la eficacia de los diferentes tratamientos médicos de la CUCI, basados en las guías de práctica clínica que permiten un tratamiento personalizado de los pacientes apoyados en el monitoreo clínico, endoscópico, laboratorio e imagenología que nos indican oportunamente las diferentes respuestas al tratamiento médico, aproximadamente un 15-30% de los pacientes con CUCI requerirán tratamiento quirúrgico en un momento de la evolución de su enfermedad¹²⁴.

Según el entorno clínico del paciente en el momento de decidir el tratamiento quirúrgico, las principales indicaciones se clasifican en urgentes y electivas. Las indicaciones urgentes son la CUCI grave refractaria al tratamiento médico, megacolon tóxico, perforación y hemorragia. Las indicaciones electivas son la refractariedad o reacciones adversas a los diferentes tratamientos médicos, la presencia de displasia o cáncer y la falta de desarrollo físico en los niños¹²⁵.

La CUCI grave (colitis fulminante, colitis tóxica) se puede presentar como la primera manifestación de la enfermedad o presentarse como una exacerbación en el curso crónico de la misma. En esta presentación, además de la inflamación grave y aguda del colon existen datos de toxicidad sistémica, como desequilibrio hidroelectrolítico, fiebre, taicardia, descenso de la hemoglobina, aumento de la VSG y PCR. En estas condiciones el paciente debe permanecer bajo monitoreo continuo, valorando oportunamente la respuesta al tratamiento médico y, en caso de no presentar una respuesta clínica temprana, el tratamiento quirúrgico de colectomía de urgencia está indicado¹²⁶. El megacolon tóxico es una dilatación mayor a 6 cm del colon transversal con signos de toxicidad sistémica; se presenta con mayor frecuencia en pacientes con pancolitis en fase aguda, y se requiere el monitoreo con placa simple de abdomen o TAC para decidir el tratamiento quirúrgico oportuno que evite complicaciones como la perforación o lleve a un aumento de la morbimortalidad postoperatoria. La perforación ocurre aproximadamente en el 2% de los pacientes con CUCI y representa tasas de mortalidad considerables (27-52%), tasa que se incrementa conforme se prolonga el tiempo entre la perforación y la cirugía. Esta condición puede presentarse sin dilatación y sin datos clínicos francos de irritación peritoneal por la disminución de la respuesta inflamatoria por la terapia inmunosupresora^{124,127}. Los pacientes que requieren tratamiento quirúrgico deben recibir un manejo multidisciplinario en hospitales con experiencia en EII y con cirujanos colorrectales que realicen esta cirugía con mayor frecuencia¹²⁸.

La principal indicación electiva en el tratamiento quirúrgico de la CUCI es la falta de respuesta o refractariedad al tratamiento médico: en estas condiciones el paciente no logra una remisión profunda sostenida de la enfermedad (sin actividad clínica y con cicatrización de la mucosa) y el paciente se encuentra en un estado crónicamente enfermo, desnutrido, inmunodeprimido, incapacitado y con mala calidad de vida, que lo llevará al desarrollo de complicaciones si no recibe tratamiento quirúrgico oportuno¹²⁹. La presencia de displasia y cáncer es otra indicación quirúrgica electiva definitiva. Actualmente, con el desarrollo de nuevas tecnologías de imagen endoscópicas apoyadas con la cromosondoscopia digital o de tinción (azul de metileno o índigo carmín) más colonoscopios de magnificación y alta

definición, se ha logrado mayor identificación de displasias y cáncer temprano¹³⁰. En la actualidad el tratamiento endoscópico de la displasia con polipectomía (lesiones como adenomas) o resección mucosa endoscópica de displasias planas es posible; aunque hay reportes de su efectividad, aún falta por determinar si este tratamiento es superior al tratamiento quirúrgico de proctocolectomía restauradora. En pacientes de edad pediátrica con retraso del desarrollo físico la colectomía oportuna permite un desarrollo prácticamente normal.

Enunciado 4.2. Los pacientes con CUCI grave requieren valoración quirúrgica temprana y deben ser evaluados por el gastroenterólogo y el cirujano coloproctólogo en forma conjunta desde su admisión hospitalaria, para determinar el tiempo oportuno en caso de requerir cirugía. *Porcentaje de acuerdo: 96%. NE: Va. Grado de recomendación: D.*

La CUCI grave es un padecimiento grave que pone en peligro la vida. Los pacientes siempre deberían ser hospitalizados y se requiere la vigilancia por el gastroenterólogo y el coloproctólogo en forma conjunta para garantizar un manejo multidisciplinario¹²⁵. Desde el momento de su ingreso el paciente debe ser informado de las diferentes opciones quirúrgicas si el tratamiento médico fracasa. Se requiere tratamiento médico intensivo y un monitoreo clínico, endoscópico, de laboratorio y de imagenología continuo para determinar oportunamente la respuesta al tratamiento médico. Desde el punto de vista quirúrgico requerirá apoyo hidroelectrolítico, nutricional y, de ser necesario, transfusiones sanguíneas. Debe realizarse sigmoidoscopia flexible con biopsias para confirmar el diagnóstico y excluir infecciones entéricas como citomegalovirus, *C. difficile* y algunas otras bacterias¹³¹. Los estudios de imagen con placa simple de abdomen deben alertar acerca de una dilatación tóxica o perforación y, en caso de duda, obtener TAC abdominal. En presencia de cualquier deterioro clínico, signos de toxicidad o de alerta abdominal (dilatación o signos de irritación peritoneal) que ocurran durante la terapia médica, debe considerarse una colectomía con ileostomía¹³².

Enunciado 4.3. En el paciente con CUCI grave con deterioro progresivo que no responde a la terapia inicial intravenosa (3 días) o de rescate (máximo 7 días), debe iniciarse tratamiento quirúrgico inmediato. El retraso en la decisión quirúrgica representa un aumento en la morbimortalidad. *Porcentaje de acuerdo: 97%. NE: II. Grado de recomendación: B.*

Aproximadamente el 27% de los pacientes con CUCI hospitalizados de urgencia requerirán colectomía debido a una falta en la respuesta al tratamiento médico o secundario al desarrollo de complicaciones propias de la CUCI. Aproximadamente el 69% de los pacientes con CUCI grave responderán al uso de esteroides intravenosos. Sin embargo, en más del 56% de los pacientes que no responden a esta terapia se inicia tratamiento de rescate en base a los criterios de Oxford con infliximab o ciclosporina¹³³.

Tanto la ciclosporina como la terapia con anticuerpos monoclonales anti-TNF han mostrado tener tiempos de respuesta promedio de 5 a 7 días en ensayos clínicos¹³³.

Aun con el tratamiento médico óptimo, en los pacientes hospitalizados que continúan con síntomas después de 7 días de tratamiento médico máximo se debe realizar colectomía de urgencia^{133,134}. Si el tratamiento de segunda línea falla y se continúa por 8 días o más, hay una tasa de complicación mayor en caso de requerir cirugía^{124,129,135}.

Mientras que el tratamiento conservador puede salvar el colon, prolongar de forma innecesaria el tratamiento médico, retrasando la cirugía, aumenta el riesgo de complicaciones postoperatorias en estos pacientes inmunocomprometidos, deteriorados, desnutridos y gravemente enfermos^{124,134}; la mortalidad postoperatoria en estos pacientes se ha descrito del 0.6 al 6.9%¹³³. La cirugía oportuna en forma conjunta con el tratamiento médico intensivo reduce la tasa de mortalidad a menos del 1% en centros especializados¹³⁶.

Enunciado 4.4. En CUCI grave refractaria a tratamiento médico, hemorragia severa, perforación o megacolon tóxico el procedimiento de elección para cirugía de emergencia es la colectomía con ileostomía terminal; en pacientes estables es posible un abordaje laparoscópico. *Porcentaje de acuerdo: 97%. NE: II. Grado de recomendación: B.*

Cerca del 15% de los pacientes con CUCI debutan con un cuadro grave de la enfermedad^{137,138}. Aun con los avances terapéuticos de las últimas décadas y la disminución en la tasa de colectomía, la cirugía continúa teniendo un papel importante en el arsenal terapéutico de la CUCI, ya que cerca del 10% de los pacientes requerirán cirugía durante el primer año de la enfermedad¹³⁷ y el 12-25% presentarán un cuadro grave a lo largo del padecimiento¹³⁸. Aproximadamente el 27% de los pacientes hospitalizados requerirán colectomía por falta de respuesta al manejo médico o por el desarrollo de complicaciones¹³⁹. La tasa de colectomía dentro de los primeros 5 años de la enfermedad va del 9 al 35% aun con tratamiento médico¹³³. La cirugía oportuna, junto con un tratamiento médico intensivo, reduce la mortalidad a menos del 1% en centros especializados¹⁴⁰.

En la CUCI los procedimientos quirúrgicos se dividen en emergentes, urgentes y cirugía electiva. La cirugía de emergencia se realiza en aquellos pacientes que presentan megacolon tóxico, perforación, hemorragia masiva, sepsis o enfermedad fulminante que no fue posible controlar con el tratamiento médico intensivo¹³⁴. El megacolon tóxico es un cuadro grave agudo caracterizado por dilatación del colon transverso > 6 cm cuyo manejo emergente es la colectomía y ocurre en cerca del 20 al 30% de los pacientes hospitalizados con CUCI grave. La perforación es una complicación grave caracterizada por una alta mortalidad, que oscila del 27 al 57%¹²⁹.

El procedimiento de elección en la cirugía de emergencia en CUCI es la colectomía total o subtotal con ileostomía terminal^{138,141}. En esta situación de emergencia la estrategia quirúrgica primaria consiste en retirar el colon enfermo, construir una ileostomía y dejar el recto in situ, disminuyendo el tiempo quirúrgico y previniendo de este modo la progresión a falla orgánica múltiple y posiblemente la muerte^{129,139}. En cirujanos especialistas esta cirugía es rápida y segura y permite la posterior reconstrucción o restauración del tránsito intestinal¹³⁸.

Existe controversia sobre el manejo del muñón rectal, y se ha aceptado tanto el cierre distal mediante el procedimiento de Hartmann o la creación de una fistula mucosa. La colocación extrafascial del segmento rectosigmoideo distal puede estar asociada con menores complicaciones pélvicas sépticas, aunque en los casos en que se deja el muñón rectal cerrado, el drenaje transrectal evita estas complicaciones^{124,138}. El abordaje laparoscópico en estos pacientes es una alternativa razonable al abordaje abierto y ambos procedimientos han mostrado ser igual de seguros, aunque el abordaje laparoscópico consume mayor tiempo. Dentro de sus ventajas está la reducción del dolor postoperatorio, del tiempo de inicio de función del estoma y del tiempo de estancia hospitalaria¹⁴⁰. Al ser la laparoscopia un abordaje menos traumático, probablemente genere menores adherencias y, por lo tanto, menor obstrucción intestinal, que es una de las principales complicaciones postoperatorias en estos pacientes¹²⁴.

Enunciado 4.5. La proctocolectomía restauradora con reservorio ileoanal en J se ha convertido en el procedimiento más comúnmente realizado en caso de cirugía electiva en CUCI, siendo considerado el procedimiento de elección. *Porcentaje de acuerdo: 85%. NE: II. Grado de recomendación: B.*

Actualmente la proctocolectomía restauradora con reservorio ileoanal (RIA) es considerada el estándar de oro para el tratamiento quirúrgico electivo de la CUCI. Este procedimiento ofrece la ventaja de evitar un estoma permanente, preservando la vía natural de las evacuaciones. Existen varios aspectos controversiales en relación con la elaboración del RIA, entre los que destacan el tipo de reservorio (J, S o W), el tipo de sutura (manual o mecánica), la realización de una ileostomía protectora y el tipo de abordaje quirúrgico (abierto o laparoscópico).

Tipo de reservorio

La realización de un RIA, cualquiera que este sea, representa una cirugía compleja y debe realizarse por cirujanos colorrectales expertos. El RIA en J representa el procedimiento de elección, ya que, comparado con las otras configuraciones, es el más sencillo de elaborar y los resultados a largo plazo entre todos ellos son muy similares.

El metaanálisis realizado por Lovegrove et al.¹⁴² incluyó 18 estudios con un total de 1,519 pacientes con CUCI y poliposis adenomatosa familiar (PAF), comparando los resultados a corto y a largo plazo entre los reservorios en J (689 pacientes), en S (524 pacientes) y en W (306 pacientes). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el total de complicaciones postoperatorias, fuga de la anastomosis, infección del sitio quirúrgico, estenosis de la anastomosis, pouchitis o falla del reservorio. Los pacientes con reservorios en S o en W presentan un menor número de evacuaciones en 24h y menor necesidad de uso de antidiarreicos en comparación con el RIA en J, aunque este no requiere intubación del mismo para lograr la evacuación.

Reservorio manual o mecánico

El metaanálisis publicado por Lovegrove et al.¹⁴³ incluye 21 estudios con un total de 4,183 pacientes con CUCI y PAF sometidos a RIA (2,699 manual y 1,484 mecánico). No se encontró diferencia significativa en la incidencia de complicaciones postoperatorias entre los dos grupos (fuga de la anastomosis: 8.8% vs 5.2%, $p=0.42$; fístula: 5.9% vs 2.2%, $p=0.31$; pouchitis: 2.2% vs 5%, $p=0.81$; estenosis: 18.2% vs 12.5%, $p=0.20$; falla del reservorio: 5.3% vs 2.3%, $p=0.06$). La incidencia de escurrimiento fecal nocturno y uso de pañales favorece el uso del reservorio mecánico (RM=2.78, $p<0.001$ y RM=4.12, $p=0.007$, respectivamente). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de evacuaciones ($p=0.562$) ni en el uso de antiarreicos ($p=0.422$). La fisiología anorrectal demostró una reducción significativa en las presiones de reposo y de contracción en el grupo de reservorio manual de 13.4 y 14.4 mmHg, respectivamente ($p<0.018$). El grupo de reservorio mecánico mostró mayor incidencia de displasia en la zona de transición, sin alcanzar significancia estadística (RM=0.42, $p=0.080$).

La evidencia quirúrgica disponible recomienda la técnica de doble grapado, reservando la mucosectomía con anastomosis manual para pacientes con displasia de alto grado en recto.

Ileostomía protectora

El RIA se puede realizar en una, dos o tres etapas. La cirugía de una etapa consiste en realizar el reservorio sin ileostomía de protección, pretendiendo con ello evitar una segunda cirugía con la morbimortalidad que esto implica, así como los efectos adversos asociados al estoma. La cirugía en dos tiempos consiste en realizar el reservorio dejando una ileostomía protectora en asa para cerrarse al menos 3 meses después de la primera cirugía, habiendo revisado y descartado fugas o fístulas en el reservorio. La cirugía en tres etapas consiste en realizar colectomía subtotal con ileostomía terminal, posteriormente la fabricación del RIA con estoma de protección y, en un tercer tiempo, el cierre de la ileostomía; este procedimiento ha quedado prácticamente reservado para cirugía de urgencia.

El metaanálisis presentado por Weston-Petrides et al.¹⁴⁴ incluyó un total de 1,486 pacientes en 17 estudios comparativos (765 sin ileostomía y 721 con ileostomía). El desarrollo de fuga asociada al reservorio fue significativamente mayor en el grupo sin estoma (RM=2.37; $p=0.002$). Por otro lado, el desarrollo de estenosis de la anastomosis (RM=0.31; $p=0.045$) y falla del reservorio (RM=0.30; $p=0.009$) fue significativamente menor en el grupo sin estoma. La obstrucción intestinal fue más común en el grupo con estoma (RM: 2.37; $p=0.002$).

Aunque en algunos estudios se ha propuesto la cirugía de un tiempo en casos seleccionados (buen estado nutricional, jóvenes, libres de esteroides, anastomosis sin tensión y adecuada irrigación), la conducta que prevalece actualmente es la cirugía en dos etapas, con la intención de reducir las complicaciones sépticas asociadas a la fuga o dehiscencia del reservorio, ya que resulta difícil encontrar pacientes con CUCI candidatos a cirugía sin factores de riesgo para fuga de anastomosis.

Enunciado 4.6. La proctocolectomía con ileostomía definitiva es el tratamiento de elección para pacientes con CUCI no candidatos a proctocolectomía restauradora. Porcentaje de acuerdo: 97%. NE: II. Grado de recomendación: B.

La proctocolectomía con ileostomía definitiva se considera una cirugía segura, efectiva y potencialmente curativa para pacientes con CUCI, y representa el abordaje quirúrgico tradicional. Es el tratamiento quirúrgico de primera línea en pacientes no candidatos a cirugía restauradora y en aquellos con altas probabilidades de falla del reservorio; incluso habrá pacientes programados para RIA en los que, por circunstancias anatómicas como la longitud del mesenterio, no será posible la fabricación del mismo.

Los pacientes candidatos a proctocolectomía con ileostomía definitiva son aquellos con lesión al complejo esfinteriano, enfermedad anoperineal previa significativa y baja reserva fisiológica secundaria a otras comorbilidades¹²⁴. De manera rutinaria recomendamos solicitar pruebas de fisiología anorrectal, como son la manometría y la latencia motora terminal de nervios pudendos, antes de tomar una decisión quirúrgica.

Aunque no existen estudios prospectivos que comparen la proctectomía convencional (extraesfintérica) con la interesfintérica, resulta lógico suponer que la disección interesfintérica resulta en una herida menos amplia y menor probabilidad de complicaciones asociadas a la misma (dehiscencia, hematoma, infección o hernia perineal). Por otro lado, al tratarse de una patología benigna, los autores recomiendan la proctectomía interesfintérica realizada por un cirujano colorrectal que domine el procedimiento.

Las complicaciones relacionadas con este tipo de cirugía incluyen estenosis o prolapso del estoma, obstrucción intestinal, infección del sitio quirúrgico, fístulas, dolor persistente, retardo en la cicatrización de la herida perineal, disfunción sexual o vesical, infertilidad. La principal ventaja que ofrece la proctocolectomía con ileostomía definitiva sobre el RIA es que evita el riesgo de pouchitis, ofreciendo una calidad de vida equiparable con el reservorio¹⁴⁵.

Consideramos mandatorio informar clara y detenidamente de las implicaciones, riesgos y beneficios que ofrece cada una de las alternativas quirúrgicas antes expuestas para tomar decisiones de manera responsable y compartida de acuerdo con las preferencias y expectativas del paciente.

Enunciado 4.7. La colectomía con ileo-recto anastomosis puede realizarse en un grupo de pacientes altamente seleccionados como una alternativa al reservorio ileoanal. Porcentaje de acuerdo: 100% NE: II. Grado de recomendación: B.

Se debe considerar solo cuando el recto se encuentra levemente inflamado y durante el curso de la enfermedad se haya demostrado que la inflamación rectal es bien controlada con el uso de supositorios o enemas de mesalazina¹⁴⁶⁻¹⁵⁰. Es importante constatar clínica y manométricamente que el recto conserva su distensibilidad, que el paciente es continente y que no hay evidencia de cambios malignos en el colon o en el recto^{151,152}. El recto debe ser capaz de actuar como un reservorio. Este procedimiento se debe considerar si en la endoscopia se demuestra una

mucosa relativamente conservada y existe distensibilidad de sus paredes al insuflar aire, la proctografía demuestra datos similares y la manometría es normal (o casi normal), sinónimo de una adecuada continencia anal, y sin displasia^{153,154}. Desafortunadamente, son pocos los pacientes que reúnen estas condiciones. La presencia de un recto contracturado que no cumple su función de reservorio es una contraindicación para este procedimiento. Por lo anterior, los candidatos apropiados para este procedimiento son pacientes con enfermedad rectal leve, con adecuada distensibilidad en la endoscopia inferior con bajo riesgo de desarrollar cáncer de recto^{146,149,152,154-158}. Los pacientes ancianos con una enfermedad de corta duración pueden ser buenos candidatos para este procedimiento. También los pacientes jóvenes que desean evitar el riesgo potencial de disfunción sexual e infertilidad asociado con la disección pélvica o aquellos enfermos que desean volver a su actividad normal tan pronto como sea posible.

El paciente debe estar preparado para un seguimiento cercano, debido al riesgo de malignidad en la mucosa rectal remanente; requerirá una rectoscopia anual con biopsias que deberán remitirse a un patólogo experto en aparato digestivo. Si no se cuenta con este recurso, esta técnica no debe ser aconsejada.

En el pasado, antes de la introducción de la proctocolectomía restauradora, este tipo de cirugía se practicaba en 10 al 90% de los pacientes; esta amplia variación fue consecuencia de las preferencias y los prejuicios de los cirujanos. Con la introducción de la proctocolectomía restauradora, la frecuencia de la colectomía con íleo-recto anastomosis ha disminuido de manera gradual; no obstante, sigue teniendo un lugar en el tratamiento de la CUCI, ya que es técnicamente fácil de realizar, origina pocas complicaciones y, en casos bien seleccionados, los resultados a largo plazo son satisfactorios.

Enunciado 4.8. La cirugía de mínima invasión es segura y factible para el tratamiento electivo en CUCI, con ventajas a corto y a largo plazo. El abordaje laparoscópico debe realizarse en centros con experiencia. Porcentaje de acuerdo: 94%. NE: III. Grado de recomendación: C.

Una gran cantidad de pacientes con CUCI (20%) aún requieren procedimientos quirúrgicos a pesar del advenimiento de nuevas terapias médicas, como los biológicos¹⁵⁹. Las indicaciones quirúrgicas en CUCI pueden ser electivas (CUCI crónico refractario y displasia/cáncer) o urgentes (CUCI agudo grave).

En 1978, Parks y Nicholls¹⁶⁰ describieron la proctocolectomía restaurativa con reservorio íleo-ano anastomosis (IPAA). Es el tratamiento de elección para los pacientes con CUCI que requieren procedimiento quirúrgico electivo. Las guías de tratamiento quirúrgico de CUCI de ECCO 2015 recomiendan el reservorio en J como el tratamiento estándar debido a su simplicidad y a buenos resultados a largo plazo¹²⁵.

Sin embargo, tiene una alta tasa de complicaciones. El riesgo de infertilidad es tres veces mayor con la técnica quirúrgica abierta que con la laparoscópica. Con el advenimiento de la cirugía laparoscópica con mínima invasión se ha reducido significativamente el porcentaje de infertilidad^{161,162}.

Actualmente la cirugía de colon y recto en CUCI se puede dividir en cirugía laparoscópica pura y cirugía laparoscópica mano-asistida (HALS)¹⁶³.

Existen solamente dos ensayos clínicos controlados que comparan la cirugía laparoscópica contra la cirugía abierta para el tratamiento de CUCI. El primer estudio, de Maartense et al.¹⁶⁴, incluyó 30 pacientes mano-asistidos (HALS) versus 30 pacientes abiertos. Los datos se obtuvieron del 2000 al 2003. Se encontraron las siguientes diferencias estadísticamente significativas: mayor tiempo quirúrgico y mejor cosmética en cirugía laparoscópica. La morbilidad, la mortalidad y la estancia hospitalaria no tuvieron diferencia estadística. El costo de la cirugía laparoscópica es mayor. No se reportó ninguna conversión.

En 2013, Schiessling et al.¹⁶⁵ compararon cirugía laparoscópica de 5 puertos vs cirugía abierta, y tras la comparación de 21 pacientes laparoscópicos y 21 pacientes abiertos concluyeron que la proctocolectomía restaurativa era factible de realizarse de forma laparoscópica. En el estudio describen mayor tiempo quirúrgico en procedimientos abiertos, mejor cosmética en cirugía laparoscópica y sin diferencias estadísticamente significativas en sangrado, estancia hospitalaria, retorno de función intestinal y calidad de vida.

El estudio de Cochrane reportó un análisis comparando IPAA-laparoscópica vs IPAA abierta en pacientes con CUCI y con poliposis adenomatosa familiar. Esta revisión concluyó que la IPAA-laparoscópica fue segura y factible en centros de experiencia y que se obtienen limitadas ventajas a corto plazo, incluyendo mejor recuperación postoperatoria. Los resultados funcionales, como frecuencia de defecación, incontinencia fecal y función sexual, no tuvieron diferencia entre IPAA abierto vs laparoscópico¹⁶⁶.

La utilidad de la cirugía laparoscópica en episodios de CUCI grave también se ha analizado. En estos pacientes se requiere colectomía total con ileostomía y fístula mucosa, y generalmente requieren un segundo procedimiento (cirugía de dos etapas). Se han realizado estudios evaluando la factibilidad y la seguridad de realizar cirugía laparoscópica en episodios graves de urgencia, obteniendo buenos resultados. Dunker et al.¹⁶⁷ compararon de forma retrospectiva la cirugía abierta versus laparoscópica en 42 pacientes con CUCI grave en donde realizaron colectomía total con fístula mucosa rectal e ileostomía y reportaron que la cirugía laparoscópica era segura y factible en estos escenarios.

Bartels et al.¹⁶⁸ publicaron una revisión sistemática y metaanálisis en el escenario de CUCI grave, con un total de 966 pacientes. Aunque todos los estudios analizados fueron retrospectivos, los índices de infección de herida y de absceso intraabdominal fueron significativamente menores en la cirugía laparoscópica.

Otra ventaja de la cirugía laparoscópica es la fertilidad. Varios metaanálisis han concluido que el riesgo de infertilidad aumenta tres veces al realizar IPAA abierta. Se considera que con la cirugía laparoscópica, al desarrollar menos adherencias (adherencias en trompa de Falopio y hueco pélvico), así como con las incisiones más pequeñas, el riesgo de alterar la fertilidad disminuye¹⁶².

Las guías ECCO 2015 refieren que la cirugía laparoscópica es segura y factible para el tratamiento quirúrgico electivo de CUCI y confiere mejores resultados a corto plazo a expensas de mayor tiempo quirúrgico y mayor costo económico.

Las ventajas a largo plazo consisten en menor formación de adherencias, con preservación de la fecundidad y menor incidencia de hernias¹²⁵.

Enunciado 4.9. El procedimiento de elección en pacientes con carcinoma o displasia de alto o bajo grado multifocal es la proctocolectomía restauradora. Porcentaje de acuerdo: 96%. NE: II. Grado de recomendación: B.

La incidencia de cáncer colorrectal (CCR) en los pacientes con EII reportada en los más recientes metaanálisis de cohortes poblacionales se reporta en el 1, el 2 y el 5% después de 10, 20 y más de 20 años de duración de la enfermedad¹⁶⁹. Esta disminución en la incidencia se explica debido a la implementación de programas de vigilancia endoscópica mediante nuevas técnicas de colonoscopia con toma de biopsias dirigidas y resección de lesiones sospechosas cuando es posible.

La inflamación crónica de la mucosa es un factor clave en la carcinogénesis en los pacientes con EII¹⁷⁰. Los principales factores de riesgo asociados con el desarrollo de malignidad incluyen la extensión de la enfermedad (pancolitis), la duración de la enfermedad (más de 8 años), el diagnóstico de la enfermedad a edad temprana, la historia familiar de EII o CCR, así como colangitis esclerosante primaria concomitante¹²⁴.

El mejor marcador de riesgo para CCR en EII es la displasia; la carcinogénesis en EII sigue la progresión secuencial de inflamación, displasia de bajo grado (DBG), displasia de alto grado (DAG), CCR; sin embargo, el CCR puede ocurrir en un paciente sin historia de displasia y no todos los pacientes con DBG desarrollan CCR por la vía de la DAG¹⁷⁰. Por lo tanto, la DBG puede ser considerada como el punto de intervención definitivo en el que debe realizarse la colectomía profiláctica para CCR en los pacientes con CUCI¹⁷¹. En las más recientes revisiones sistemáticas se estima que la DBG confiere un riesgo para CCR del 9%, y del 12% para DAG. En un metaanálisis realizado por Murphy et al.¹⁷² se observó que la displasia se asocia con una baja incidencia de ganglios negativos si la cirugía se aplaza hasta 5 años.

Muy recientemente el consenso internacional sobre vigilancia y manejo de la displasia en EII ha publicado sus lineamientos, en donde se establece que después de la remoción endoscópica completa de una lesión polipoide displásica la vigilancia con colonoscopia está indicada en lugar de la cirugía. Es el mismo caso para las lesiones displásicas no polipoideas visibles resecaadas por completo mediante técnicas endoscópicas avanzadas. La colectomía se reserva para los casos de displasia de alto grado no visible debido al alto riesgo de CCR⁶⁷.

El hallazgo de CCR, lesión displásica no adenomatosa asociada a masa —antes llamada DALM— o la DAG han sido aceptadas como las principales indicaciones de proctocolectomía con o sin anastomosis (ileo-ano anastomosis con reservorio), ya que en aproximadamente el 43 al 50% de los casos existirá de forma concomitante malignidad al momento de la colectomía. El manejo de las lesiones con DBG unifocal planas es controversial, y se sugiere tanto la vigilancia endoscópica como la proctocolectomía total. La decisión debe tomarse en conjunto con el paciente, explicando el riesgo de la vigilancia endoscópica vs el riesgo de la cirugía y el posible desarrollo de DAG o CCR¹²⁴.

El procedimiento estándar en pacientes con CUCI es la proctocolectomía restauradora con íleo-ano anastomosis (PCIPAA), que reseca por completo la mucosa rectal y elimina el riesgo de desarrollo futuro de carcinoma en el remanente rectal. La colectomía en estos pacientes, ya sea con displasia o carcinoma, requiere la resección suficiente de ganglios linfáticos con movilización del mesenterio y ligadura alta vascular¹⁷³.

Enunciado 4.10. En el paciente asintomático, la vigilancia o seguimiento del reservorio ileoanal no es necesaria, a menos que tenga factores de riesgo como antecedentes de neoplasia o colangitis esclerosante primaria. Porcentaje de acuerdo: 97%. NE: III. Grado de recomendación: C.

Por lo general, el seguimiento de los pacientes con reservorio ileoanal es controversial, y no hay evidencia que sugiera que la falta de seguimiento impacte en algún riesgo para el paciente, excepto el debate en el riesgo para cáncer. El seguimiento debe ser individualizado a las características de cada paciente; en pacientes asintomáticos sin factores de riesgo (antecedente de neoplasia o colangitis esclerosante primaria) no se requiere ningún protocolo de seguimiento específico¹²⁵. En pacientes sintomáticos sí se recomienda el seguimiento del reservorio. Síntomas y signos clínicos de inflamación del reservorio ileoanal, como el aumento en el número de las evacuaciones, presencia de moco y sangre, tenesmo, fiebre y dolor pélvico, deben alertar al médico para realizar un seguimiento diagnóstico y de tratamiento. La presencia de síntomas relacionados a complicaciones del reservorio, como incontinencia, datos obstructivos o alteraciones perianales, como la presencia de fístulas o estenosis, también requieren un seguimiento diagnóstico, hecho por médicos especialistas experimentados, para establecer un diagnóstico y un tratamiento exitoso¹⁷⁴.

Con respecto a los cambios malignos del reservorio ileoanal, no hay evidencia suficiente para dar recomendaciones sobre la vigilancia del mismo. Sin embargo, en pacientes de alto riesgo, como colangitis esclerosante primaria, remanente rectal más largo de 2 cm, mucosa tipo C (atrofia mucosa permanente e inflamación severa) o malignidad o displasia previa, se debería realizar un seguimiento a largo plazo para la vigilancia de displasia del reservorio o remanente rectal¹³¹. Aproximadamente 30 cánceres del reservorio han sido reportados, todos en pacientes operados por displasia o cáncer en la pieza quirúrgica de la primera cirugía; nuestra atención debería estar enfocada a estos pacientes de alto riesgo, aunque sea baja¹⁷⁵.

En una revisión sistemática de displasia o cáncer después de una proctocolectomía restaurativa, aun si la indicación de la misma había sido por displasia o cáncer, el riesgo de desarrollar nuevamente displasia o cáncer en el remanente rectal o en el reservorio fue muy bajo. La prevalencia de displasia de alto grado, displasia de bajo grado e indefinida fue de 0.15 (rango: 0.4-49%), 0.98 (rango: 0-15.62%) y 1.23 (rango 0-25.28%), respectivamente¹⁷⁶. La displasia fue igualmente frecuente en la bolsa, el remanente rectal o la zona de transición anal. La displasia diagnosticada antes o durante la cirugía parece ser un predictor significativo del desarrollo de displasia en el reservorio¹⁷⁷.

La vigilancia anual de pacientes de alto riesgo y cada 5 años en los pacientes de bajo riesgo parece ser razonable¹⁷⁸.

Enunciado 4.11. En pacientes sintomáticos, la revisión endoscópica temprana del reservorio se recomienda para identificar pouchitis (inflamación del reservorio), cuffitis (actividad de la enfermedad inflamatoria en el remanente rectal) u otras alteraciones agregadas. *Porcentaje de acuerdo: 97%. NE: III. Grado de recomendación: C.*

La pouchitis (inflamación del reservorio) es la complicación más común y ocurre en más del 50% de los pacientes a 10 años. La CUCI extensa, la presencia de manifestaciones extraintestinales —principalmente colangitis esclerosante primaria—, no fumar, altos niveles de p-ANCA preoperatorios, uso de esteroides e ingesta de AINE son considerados factores de riesgo para desarrollar pouchitis⁴⁶.

El diagnóstico clínico de pouchitis se basa en el aumento del número de evacuaciones, urgencia, cólicos abdominales e incontinencia. Sin embargo, el diagnóstico no es simple, pues se requiere una evaluación combinada de síntomas, hallazgos endoscópicos y características histológicas¹⁷⁹. El método más frecuentemente utilizado para el diagnóstico y la clasificación de la pouchitis es el índice de actividad de pouchitis, de 18 puntos, basado en la evaluación de los síntomas, endoscopia e histología, estableciendo que el diagnóstico de pouchitis debe realizarse en presencia de síntomas clínicos de diarrea >6 evacuaciones/día, hallazgos endoscópicos >4 signos de edema, granularidad, friabilidad, pérdida del patrón vascular submucoso, hemorragia o ulceración y alteraciones histopatológicas en al menos 4 grados en un índice de 6 (infiltración de polimorfonucleares y porcentaje de ulceraciones en un campo de bajo poder)¹⁸⁰. La endoscopia es el mejor método para hacer el diagnóstico de pouchitis y diferenciación de otras patologías como cuffitis (inflamación activa del remanente rectal), estenosis, fuga de la anastomosis, isquemia, síndrome de bolsa irritable, fistulas y abscesos, enfermedad de Crohn, citomegalovirus, *C. difficile*, displasia y cáncer^{181,182}.

Enunciado 4.12. El tratamiento de primera línea en pacientes con pouchitis aguda es el ciprofloxacino 500 mg/2 veces al día o metronidazol 15–20 mg/kg/día durante 2 semanas. *Porcentaje de acuerdo: 96%. NE: II. Grado de recomendación: B.*

La pouchitis aguda en sus etapas iniciales responde bien a la terapia antibiótica. Se debe sospechar de complicaciones quirúrgicas, como fuga de la anastomosis o fístula, en pacientes con síntomas de pouchitis inmediatamente después de la construcción del reservorio y cierre de la ileostomía protectora y en quienes no responden a la terapia antibiótica. Pocos estudios aleatorizados y placebo controlados sobre el tratamiento o prevención de pouchitis han sido publicados. En la práctica clínica, metronidazol, ciprofloxacino, tinidazol y rifaximina han sido utilizados en el tratamiento de la pouchitis aguda^{183,184}. La terapia de primera línea incluye un curso de 14 días de metronidazol (15-20 mg/kg/día) o ciprofloxacino (1 g/día); los efectos colaterales son menos frecuentes con ciprofloxacino. Otros antibióticos han sido investigados y probaron ser efectivos

en algunos pacientes en pequeños estudios, incluyendo tinidazol, rifaximina y amoxicilina-ácido clavulánico¹⁸⁵.

Financiación

El laboratorio Ferring Pharmaceuticals proporcionó el apoyo financiero en cuanto a logística y gastos de viaje para todos los participantes del Grupo del Consenso Mexicano. Ningún participante recibió honorarios para la realización de estas guías. Este consenso está avalado por la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) y por la Asociación Mexicana de Endoscopia (AMEG).

Conflicto de intereses

Jesús K. Yamamoto-Furusho ha recibido honorarios de Abbvie, Takeda, Janssen, UCB, Almirall, Pfizer, Novartis y Danone como ponente, líder de opinión clave y miembro de consejos asesores nacionales e internacionales. Ha recibido fondos para investigación de Bristol, Shire y Pfizer y es presidente de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO).

Francisco Bosques-Padilla ha sido ponente y asesor para Abbvie, Janssen, Takeda y Ferring.

El resto de los coautores declararon no tener conflicto de intereses.

Anexo. Grupo del Consenso Mexicano de Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática

Integrantes de la mesa de epidemiología

Coordinador de mesa: Gerardo López Gómez, Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México

Ylse Gutiérrez Grobe, Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Magdalena Sánchez Osorio, Hospital de Alta Especialidad de la Secretaría de Salud Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México
Rosa María Miranda, Centro Médico ISSEMYM, Toluca, Estado de México, México

Azucena Casanova Lara, Hospital General de México, Ciudad de México, México

Alma Rosa Sánchez López, HGZ 2A «Troncoso» del IMSS, Ciudad de México, México

Yolanda Cortés Aguilar, ISSSTE, Guadalajara, Jalisco, México.

Integrantes de la mesa de diagnóstico

Coordinador de mesa: Jesús Kazuo Yamamoto Furusho, Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Jorge Ibarra Palomino, Hospital Angeles, Guadalajara, Jalisco, México

Rafael Barreto Zuñiga, Unidad de Endoscopia, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Emilio Bermúdez Villegas, HGR #25, IMSS, Ciudad de México, México

Alejandro García Martínez, HGR #25, Ciudad de México, México

Moisés Salamanca García, Departamento de Patología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México México

Fabiola Trejo Vázquez, ISSSTE, Zacatecas, México

Clara Luz Martínez, Departamento de Endoscopia, Hospital Ángeles, Ciudad de México, México

Juan Manuel Blancas Valencia, Departamento de Endoscopia, Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, Ciudad de México, México

Integrantes de la mesa de tratamiento médico

Coordinador de mesa: Francisco Bosques Padilla, Servicio de Endoscopia, Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

Ángel Ricardo Flores Rendón, ISSSTECALI, Mexicali, Baja California Sur, México

Carlos Manuel del Real Calzada, IMSS, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, México

Antonio Orozco Gamiz, Hospital Puerta de Hierro, Guadalajara, Jalisco

Fabiola Maely Gonzalez Ortiz, IMSS, Piedras Negras, Coahuila, México

José Luis Vega Fonseca, ISSSTE, San Luis Potosí, México

Armando Chevreuil Benitez, ISEM, Toluca, Estado de México, México

Integrantes de la mesa de tratamiento quirúrgico

Coordinador de mesa: José Luis Rocha Ramírez, Hospital San Angel Inn, Ciudad de México, México

Oscar Durán Ramos, Hospital San Javier, Guadalajara, Jalisco, México

Luis Charua, Hospital General, Ciudad, de México, México

Miguel Blas, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México, México

Briseida Rubio Martínez, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

Carlos Humberto Sandoval Jiménez, IMSS, Toluca, Estado de México, México

Daniel Dorantes Díaz, Hospital de Alta Especialidad, Mérida, Yucatán, México.

Referencias

- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46–54.
- Bosques-Padilla F, Bernal-Sánchez G, Durán-Ramos O, et al. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI), tratamiento de CUCI grave y conducta de seguimiento para evaluar el riesgo de cáncer. *Rev Gastroenterol Mex*. 2007;72:309–19.
- Guyatt GH, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction— GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:383–94.
- Loftus EV Jr. Clinical epidemiology in inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126:1504–17.
- Shanahan F, Bernstein CN. The evolving epidemiology of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25:301–5.
- Yamamoto-Furusho JK. Clinical Epidemiology of Ulcerative Colitis in Mexico. A single hospital-based study in a 20-year period (1987-2006). *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:221–4.
- Bosques-Padilla JF, Sandoval-García ER, Martínez-Vázquez MA, et al. Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México. *Rev Gastroenterol Mex*. 2011;76:34–43.
- Cholapranee A, Ananthakrishnan AN. Environmental hygiene and risk of inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:2191–9.
- De Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:13–37.
- Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:205–17.
- Sasaki M, Klapproth JMA. The role of bacteria in the pathogenesis of ulcerative colitis. *J Signal Transduct*. 2012;2012, 704953.
- Cabré E, Mañosa M, García-Sánchez V, et al. Phenotypic concordance in familial inflammatory bowel disease (IBD). Results of a nationwide IBD Spanish database. *J Crohns Colitis*. 2013;8:654–61.
- Gabbani T, Deiana S, Annese AL, et al. The genetic burden of inflammatory bowel diseases: Implications for the clinic? *Exp Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;9:1–9.
- Afzali A, Cross RK. Racial and ethnic minorities with inflammatory bowel disease in the United States: A systematic review of disease characteristics and differences. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:2023–40.
- Venema K. Role of gut microbiota in the control of energy and carbohydrate metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:428–32.
- Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140:1720–8.
- To N, Ford AC, Gracie DJ. Systematic review with meta-analysis: The effect of tobacco smoking on the natural history of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44: 117–26.
- Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1989;34:1841–54.
- Andersson RE, Olaison G, Tysk C, et al. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2001;344:808–14.
- Koutroubakis IE, Vlachonikolis MA, Phil D. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: Results of a meta-analysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:171–6.
- Deng P, Wu J. Meta-analysis of the association between appendiceal orifice inflammation and appendectomy and ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108:401–10.
- Parian A, Limketkai B, Koh J, et al. Appendectomy does not decrease the risk of future colectomy in UC: Results from a large cohort and meta-analysis. *Gut*. 2016;10:1–8.
- Evans JM, McMahon AD, Murray FE, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut*. 1997;40:619–22.
- Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Ann Intern Med*. 2012;156:350–9.

25. El Miedani Y, Youssef S, Ahmed I, et al. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective COX-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:311–7.
26. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: A randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:203–11.
27. Miao XP, Li JS, Ouyang Q, et al. Tolerability of selective cyclooxygenase 2 inhibitors used for the treatment of rheumatological manifestations of inflammatory bowel disease (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:10.
28. Cornish JA, Tan E, Similis C, et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2394–400.
29. Bitton A, Peppercorn M, Antonioli DA, et al. Clinical, biological, and histological parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2001;120:13–20.
30. Wang F, Lin X, Zhao Q, et al. Fat intake and risk of ulcerative colitis: Systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32:19–27.
31. Hou JK, Abraham B, el-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:563–73.
32. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989;299:1259–60.
33. Okada H, Kuhn C, Feillet H, et al. The “hygiene hypothesis” for autoimmune and allergic diseases: An update. *Clin Exp Immunol.* 2010;160:1–9.
34. Cholapranee A, Ananthakrishnan AN. Environmental hygiene and risk of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:2191–9.
35. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011;40:571–607.
36. Soubieres AA, Poullis A. Emerging biomarkers for the diagnosis and monitoring of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:2016–22.
37. Travis SP, Jewell DP. Ulcerative colitis: Clinical presentation and diagnosis. En: Satsangi J, Sutherland LR, editores. *Inflammatory Bowel Diseases.* London: Churchill Livingstone; 2003. p. 169–81.
38. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:707–12.
39. Portela F, Lago P, Cotter J, et al. Anaemia in patients with inflammatory bowel disease — A nationwide cross-sectional study. *Digestion.* 2016;93:214–20.
40. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anaemia in inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116 Suppl 7A:95–445.
41. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European Consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9:211–22.
42. Magro F, Gionchetti P, Eliakin R, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11:649–70.
43. Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-Reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:802–919.
44. Barahona-Garrido J, Hernández-Calleros J, Cabiedes J, et al. Distinguishing between anti-neutrophil cytoplasmic antibody patterns in inflammatory bowel disease: is the “atypical pattern” adding more information? *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1854–5.
45. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn’s and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016;82:46–84.
46. Abdelrazeq AS, Kandiyil N, Botteril ID, et al. Predictors for acute and chronic pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Dis.* 2008;10:805–13.
47. Asakura H, Tsuchiya M, Aiso S, et al. Association of the human leukocyte DR2 antigen with Japanese ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1982;82:413–8.
48. Toyoda H, Wang S-J, Yang H, et al. Distinct association of HLA Class II genes with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1993;104:741–8.
49. Duerr RH, Neigut DA. Molecularly defined HLA-DR2 alleles in ulcerative colitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive subgroup. *Gastroenterology.* 1995;108:423–7.
50. Satsangi J, Welsh KI, Bunce M, et al. Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Lancet.* 1996;347:1212–7.
51. Yamamoto-Furusho JK, Uscanga LF, Vargas-Alarcón G, et al. Polymorphisms in the promoter region of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and the HLA-DRB1 locus in Mexican Mestizo patients with ulcerative colitis. *Immunol Lett.* 2004; 95:31–5.
52. Lin JF, Chen JM, Zuo JH. Meta-analysis: Fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1407–15.
53. Mao R, Xiao YL, Gao X, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18: 1894–9.
54. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al., European Crohn’s and Colitis Organisation [ECCO]. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8:443–68.
55. Gutiérrez-Grobe Y, Barrera-Ochoa C, Yamamoto-Furusho J. P144 Protozoa and bacterial infections are relevant for clinical outcomes in ulcerative colitis: A study from a Latin American Country. *J Crohns Colitis.* 2017;11 Suppl 1:S149.
56. Panés J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis.* 2013;7:556–85.
57. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, et al. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: Current and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14:348–54.
58. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. *Br Med J.* 1955;2:1041–8.
59. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, et al. Use of the non-invasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1041–8.
60. Leighton JA, Shen B, Baron TH, et al. ASGE guidelines: Endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:558–65.
61. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:827–51.
62. Seidenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SGM, et al. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in

- chronic inflammatory bowel disease: Diagnostic implications. *Gut*. 1991;32:1514–20.
63. Ullman T, Odze R, Farraye FA. Diagnosis and management of dysplasia in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:630–8.
 64. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut*. 2001;48:526–35.
 65. Selinger CP, Andrews JM, Titman A, et al., Sydney IBD Cohort Study Group. Long-term follow-up reveals low incidence of colorectal cancer, but frequent need for resection, among Australian patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:644–50.
 66. Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology*. 2006;130:1941–9.
 67. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al., SCENIC Guideline Development Panel. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2015;81:489–501.
 68. Carballal S, Maisterra S, López-Serrano A, et al. Real-life chromoendoscopy for neoplasia detection and characterization in long-standing IBD. *Gut*. 2018;67:70–8.
 69. Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, et al. Comparison of targeted vs random biopsies for surveillance of ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2016;151:1122–30.
 70. Tharian B, George N, Navaneethan U. Endoscopy in the diagnosis and management of complications of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:1184–97.
 71. Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD000543.
 72. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:601–16.
 73. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD004115.
 74. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, et al. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5 aminosalicylates, in ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:167–76.
 75. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: A meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9:293–300.
 76. Marshall JK, Irvine EJ. Putting rectal 5-aminosalicylic acid in its place: The role in distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1628–36.
 77. Bergman R, Parkes M. Systematic review: The use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:841–55.
 78. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, et al. 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.
 79. Manguso F, Balzano A. Meta-analysis: The efficacy of rectal beclomethasone dipropionate vs 5-aminosalicylic acid in mild to moderate distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:21–9.
 80. Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, et al. Delayed release oral mesalazine 4.8 g/day (800-mg tablet) is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2009;137:1934–43.
 81. Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, et al. Delayed release oral mesalazine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared to 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: The ASCEND I trial. *Can J Gastroenterol*. 2007;21:827–34.
 82. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, et al. Delayed release oral mesalazine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: The ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2478–85.
 83. Pruitt R, Hanson J, Safdi M, et al. Balsalazide is superior to mesalazine in the time to improvement of signs and symptoms of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:3078–86.
 84. Levine DS, Riff DS, Pruitt R, et al. A randomized, double blind, dose-response comparison of balsalazide (6.75 g), balsalazide (2.25 g), and mesalazine (2.4 g) in the treatment of active, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1398–407.
 85. Ford AC, Khan KJ, Sandborn WJ, et al. Efficacy of topical 5-aminosalicylates in preventing relapse of quiescent ulcerative colitis: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:513–9.
 86. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD004118.
 87. Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD000544.
 88. Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? Evidence from Cochrane reviews. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2031–40.
 89. Feagan BG, MacDonald JK. Once daily oral mesalazine compared to conventional dosing for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1785–94.
 90. Ford AC, Khan KJ, Sandborn WJ, et al. Once-daily dosing vs. conventional dosing schedule of mesalazine and relapse of quiescent ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:2070–7.
 91. Danese S, Hart A, Dignass A, et al. Effectiveness of budesonide MMX (Cortiment) for the treatment of mild-to-moderate active ulcerative colitis: Study protocol for a prospective multicentre observational cohort study. *BMJ Open Gastroenterology*. 2016;3:e000092.
 92. Truelove SC. Comparison of corticosteroid and sulfasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br Med J*. 1962;2:1708–11.
 93. Lennard-Jones. An assessment of prednisone, salazopyrin, and hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut*. 1960;1:217–22.
 94. Truelove SC. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1954;2:1733–9.
 95. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, et al. Randomized controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55:47–53.
 96. Chebli LA, Chaves LD, Pimentel FF, et al. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:613–9.
 97. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462–76.
 98. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:392–400.
 99. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumor necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD005112.

100. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: Results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60:780–7.
101. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142:257–65.
102. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: The ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:201–11.
103. Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. 52-week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1700–9.
104. Sandborn WJ, Colombel JF, d'Haens G, et al. One-year maintenance outcomes among patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: Subgroup analyses from ULTRA2. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:204–13.
105. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:85–95.
106. Williams CJ, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: Malignancies with anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:447–58.
107. Fiorino G, Navarro Cortés P, Ellul P, et al. Discontinuation of infliximab in patients with ulcerative colitis is associated with increased risk of relapse: A multinational retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1426–32.
108. Reinisch W, Feagan B, Rutgeerts P, et al. Infliximab concentration and clinical outcome in patients with ulcerative colitis (abstract 566). *Gastroenterology*. 2012;142:S-114.
109. Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, et al. Retrieval of serum infliximab level by shortening the maintenance infusion interval is correlated with clinical efficacy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1480–7.
110. Affif W, Loftus EV Jr, Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1133–9.
111. Van de Casteele N, Gils A, Singh S, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:962–71.
112. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12, 80.e2-84.e2.
113. Roblin X, Rinaudo M, del Tedesco E, et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1250–6.
114. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369:699–710.
115. Parikh A. Efficacy of vedolizumab in ulcerative colitis by prior treatment failure in GEMINI I, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial (abstract P-29). *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:S26.
116. Moayyedi P, Marshall JK, Yuan Y, et al. Canadian Association of Gastroenterology position statement: Fecal microbiota transplant therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28:66–8.
117. Moayyedi P, Surette M, Wolfe M, et al. A randomized, placebo controlled trial of fecal microbiota therapy in active ulcerative colitis (abstract 929c). *Gastroenterology*. 2014;146:S-5159.
118. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis. Crohn's disease, and pouchitis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:21–35.
119. Mardini HE, Grigorian AY. Probiotic mix VSL#3 is effective adjunctive therapy for mild to moderately active ulcerative colitis: A meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1562–7.
120. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut*. 1963;4:299–315.
121. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet*. 1974;1:1067–70.
122. Roberts SE, Williams JG, Yeates D, et al. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: Record linkage studies. *BMJ*. 2007;335:1033–6.
123. Randall JSB, Warren BF, Travis SP, et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg*. 2010;97:404–9.
124. Ross H, Steele SR, Varma M, et al., Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2014;57:5–22.
125. Ørskov T, Bemelman WA, Sampietro GM, et al. ECCO Guidelines/Consensus Paper—European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015;9:4–25.
126. Swan NC, Geoghegan JG, O'Donoghue DP, et al. Fulminant colitis in inflammatory bowel disease: Detailed pathologic and clinical analysis. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:1511–5.
127. Cohen JL, Strong SA, Hyman NH, et al. Practice parameter for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1997–2009.
128. Chowdhury MM, Dagash H, Pierro A. A systematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome. *Br J Surg*. 2007;94:145–61.
129. Cima RR. Timing and indications for colectomy in chronic ulcerative colitis: Surgical consideration. *Dig Dis*. 2010;28:501–7.
130. Choi CH, Rutter MD, Askari A, et al. Forty-year analysis of colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis: An updated overview. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1022–34.
131. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:982–1018.
132. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6:965–90.
133. Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian J, et al. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2008;134:680–7.
134. Randall J, Singh B, Warren BF, et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg*. 2010;97:404–9.
135. Teeuwen PH, Stommel MW, Bremers AJ, et al. Colectomy in patients with acute colitis: A systematic review. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:676–86.
136. Seah D, De Cruz P. Review article: The practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:482–513.
137. Subramaniam K, Richardson A, Dodd J, et al. Early predictors of colectomy and long-term maintenance of remission in ulcerative colitis patients treated using anti-tumour necrosis factor therapy. *Intern Med J*. 2014;44:464–70.
138. Andersson P, Söderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: Indication and timing. *Dig Dis*. 2009;27:335–40.

139. Bordeianou L, Maguire L. State-of-the-art surgical approaches to the treatment of medically refractory ulcerative colitis. *J Gastrointest Surg.* 2013;17:2013–9.
140. Andrew RE, Messaris E. Update on medical and surgical options for patients with acute severe ulcerative colitis: What is new? *World J Gastrointest Surg.* 2016;8:598–605.
141. Fornaro R, Caratto M, Barbruni G, et al. Surgical and medical treatment in patients with acute severe ulcerative colitis. *J Dig Dis.* 2015;16:558–67.
142. Lovegrove RE, Heriot AG, Constantinides V, et al. Meta-analysis of short-term and long-term outcomes of J, W and S ileal reservoir for restorative proctocolectomy. *Colorectal Dis.* 2007;9:310–20.
143. Lovegrove RE, Constantinides VA, Heriot AG, et al. A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: A meta-analysis of 4183 patients. *Ann Surg.* 2006;244:18–26.
144. Weston-Petrides GK, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. Comparison of outcomes after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy. *Arch Surg.* 2008;143:406–12.
145. Camilleri-Brennan J, Munro A, Steele RJ. Does an ileoanal pouch offer a better quality of life than a permanent ileostomy for patients with ulcerative colitis? *J Gastrointest Surg.* 2003;7:814–9.
146. Aylett SO. Diffuse ulcerative colitis and its treatment by ileorectal anastomosis. *Ann R Coll Surg Eng.* 1960;27:160–5.
147. Baker WNW. Results of ileorectal anastomosis at St Mark's Hospital. *Gut.* 1970;11:235–9.
148. Adson MA, Cooperman AM, Farrow GM. Ileorectostomy for ulcerative disease of the colon. *Arch Surg.* 1972;104:424–8.
149. Goligher JC. Procedures conserving continence in the surgical management of ulcerative colitis. *Surg Clin North Am.* 1983;63:49–60.
150. Farnell MB, Adison MA. Ileorectostomy: Current results: The Mayo Clinic Experience. En: Dozois RR, editor. *Alternatives to Conventional Ileostomy.* Chicago: Year Book Medical Publisher; 1985. p. 100–21.
151. Grüner OP, Flatmark A, Naas R, et al. Ileorectal anastomosis in ulcerative colitis. Results in 57 patients. *Scand J Gastroenterol.* 1975;10:641–6.
152. Aylett SO. Ulcerative colitis treated by total colectomy and ileorectal anastomosis: A ten-year review. *Proc R Soc Med.* 1963;56:183–90.
153. Pastore RL, Wolff BG, Hodge D. Total abdominal colectomy and ileorectal anastomosis for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:1455–64.
154. Baker WNW, Glass RE, Ritchie JK. The results of ileorectal anastomosis at St. Mark's Hospital from 1953 to 1968. *Br J Surg.* 1968;65:862–8.
155. Aylett SO. Total colectomy and ileorectal anastomosis: A plea for surgical treatment of ulcerative colitis in the young. *J R Coll Surg Edin.* 1978;26:28–33.
156. Jagelman DG, Lewis CB, Rowe-Jones DC. Ileorectal anastomosis: Appreciation by patients. *Br Med J.* 1969;1:756–7.
157. Jones PF, Munro A, Ewen WB. Colectomy and ileorectal anastomosis for colitis: Report on personal series, with a critical review. *Br J Surg.* 1977;64:615–23.
158. Khubchandani IT, Trimpi HD, Sheets JA. Ileorectal anastomosis for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Surg.* 1978;135:751–6.
159. Solina G, Mandala S, la Barbera C, et al. Current management of intestinal bowel disease: The role of surgery. *Updates Surg.* 2016;68:13–23.
160. Parks AG, Nicholls RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *Br Med J.* 1978;2:85–8.
161. Wexner SD, Cera SM. Laparoscopic surgery for ulcerative colitis. *Surg Clin North Am.* 2005;85:35–47.
162. Waljee A, Waljee J, Morris AM, et al. Threefold increased risk of infertility: A meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut.* 2006;55:1575–80.
163. Stocchi L. Laparoscopic surgery for ulcerative colitis. *Clin Colon Rectal Surg.* 2010;23:248–58.
164. Maartense S, Dunker, Slors JF, et al. Hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: A randomized trial. *Ann Surg.* 2004;240:984–91.
165. Schiessling S, Leowardi C, Kienle P, et al. Laparoscopic versus conventional ileoanal pouch procedure in patients undergoing elective restorative proctocolectomy (LapCon-Pouch Trial) – a randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398:807–16.
166. Ahmed Ali U, Keus F, Heikens JT, et al. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD006267.
167. Dunker MS, Bemelman WA, Slors JF, et al. Laparoscopic-assisted vs open colectomy for severe acute colitis in patients with inflammatory bowel disease (IBD): A retrospective study in 42 patients. *Surg Endosc.* 2000;14:911–4.
168. Bartels SA, Gardenbroek TJ, Ubbink DT, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus open colectomy with end ileostomy for non-toxic colitis. *Br J Surg.* 2013;100:726–33.
169. Dulai PS, Sandborn WJ, Gupta S. Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease: A review of disease epidemiology, pathophysiology, and management. *Cancer Prev Res.* 2016;9:887–94.
170. Wang ZH, Fang JY. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis and surveillance. *Gastrointest Tumors.* 2014;1:146–54.
171. Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, et al. Meta-analysis: Cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:657–68.
172. Murphy J, Kalkbrenner KA, Blas JV, et al. What is the likelihood of colorectal cancer when surgery for ulcerative colitis-associated dysplasia is deferred? *Colorectal Dis.* 2016;18:703–9.
173. Sameshima S, Koketsu S, Takeshita E, et al. Surgical resections of ulcerative colitis associated with dysplasia or carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2015;13:70.
174. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, et al. Comprehensive evaluation of inflammatory and noninflammatory sequelae of ileal pouch-anal anastomoses. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:93–101.
175. McLaughlin SD, Clark SK, Thomas-Gibson S, et al. Guide to endoscopy of the ileo-anal pouch following restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis; indications, technique and management of common findings. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1225–63.
176. Scarpa M, van Koperen PJ, Ubbink DT, et al. Systematic review of dysplasia after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Br J Surg.* 2007;94:534–45.
177. Kuiper T, Vlug MS, van den Broek FJ, et al. The prevalence of dysplasia in the ileoanal pouch following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis with associated dysplasia. *Colon Dis Rectum.* 2012;14:469–73.
178. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut.* 2010;59:666–89.
179. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. *Gastroenterology.* 2001;121:261–7.
180. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: A Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clinic Proc.* 1994;69:409–15.
181. Shen B, Lashner BA, Bennett AE, et al. Treatment of rectal cuff inflammation (cuffitis) in patients with ulcerative coli-

- tis following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1527–31.
182. Pardi DS, Shen B. Endoscopy in the management of patients after ileal pouch surgery for ulcerative colitis. *Endoscopy.* 2008;40:529–33.
 183. Isaacs KL, Sandler RS, Abreu M, et al. Rifaximin for the treatment of active pouchitis: A randomized double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1250–5.
 184. 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.
 185. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;6:CD001176.