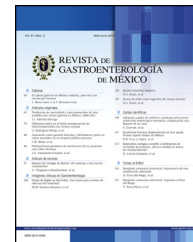




# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

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



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation



J.K. Yamamoto-Furusho<sup>a,\*</sup>, F. Bosques-Padilla<sup>b,c</sup>, J. de-Paula<sup>d</sup>, M.T. Galiano<sup>e</sup>,  
P. Ibañez<sup>f</sup>, F. Juliao<sup>g</sup>, P.G. Kotze<sup>h</sup>, J.L. Rocha<sup>i</sup>, F. Steinwurz<sup>j</sup>, G. Veitia<sup>k</sup> y C. Zaltman<sup>l</sup>

<sup>a</sup> Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Gastroenterology Division, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>c</sup> Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, México

<sup>d</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

<sup>e</sup> Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Clínica Marly, Bogotá, Colombia

<sup>f</sup> Programa de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

<sup>g</sup> Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

<sup>h</sup> Hospital Universitario Cajuru, Universidad Católica del Paraná (PUCPR), Curitiba, Brasil

<sup>i</sup> Grupo Académico y de Investigación sobre Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática de México, Ciudad de México, México

<sup>j</sup> Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil

<sup>k</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Vargas, Caracas, Venezuela

<sup>l</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Clementino Fraga Filho, Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil

Recibido el 20 de marzo de 2016; aceptado el 6 de julio de 2016

Disponible en Internet el 13 de diciembre de 2016

### PALABRAS CLAVE

Colitis ulcerosa;  
Enfermedad de Crohn;  
Diagnóstico;  
Tratamiento;  
Enfermedad inflamatoria intestinal

**Resumen** La incidencia y la prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se han incrementado en los últimos años en varios países de Latinoamérica. Existe una necesidad de concientizar a gastroenterólogos y a la población en general para poder tener un diagnóstico y tratamiento oportunos en la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y enfermedad de Crohn (EC). Es importante que todos los médicos tengan un criterio homogéneo acerca del diagnóstico y el tratamiento de la EII en América Latina. La Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO) es un organismo con el propósito de incluir a todos los países del continente americano pero se enfoca de manera específica a los países latinos. Este Consenso está dividido en 2 partes para su publicación: 1) diagnóstico y tratamiento, y 2) situaciones especiales.

\* 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. Teléfono: +52 55 55733418; fax: +52 55 56550942.

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.07.003>

0375-0906/© 2016 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/>).

Este es el primer Consenso latinoamericano cuyo objetivo es promover una perspectiva adaptada a nuestros países latinos para el diagnóstico, el tratamiento y la monitorización de pacientes con CUCI y EC.

© 2016 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/>).

## KEYWORDS

Ulcerative colitis;  
Crohn's disease;  
Diagnosis;  
Treatment;  
Inflammatory bowel  
disease

## Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation

**Abstract** The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease (IBD) has increased in recent years in several Latin American countries. There is a need to raise awareness in gastroenterologists and the population in general, so that early diagnosis and treatment of ulcerative colitis (UC) and Crohn's Disease (CD) can be carried out. It is important for all physicians to have homogeneous criteria regarding the diagnosis and treatment of IBD in Latin America. The Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO) is an organization that aims to include all the countries of the Americas, but it specifically concentrates on Latin America. The present Consensus was divided into two parts for publication: 1) Diagnosis and treatment and 2) Special situations.

This is the first Latin American Consensus whose purpose is to promote a perspective adapted to our Latin American countries for the diagnosis, treatment, and monitoring of patients with UC and CD.

© 2016 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 enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende principalmente la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) o colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada o inclasificable (CI). Es crónica e incurable, y se presenta con periodos de recaída y remisión. Se desconoce la etiología de la EII, pero se ha postulado como una enfermedad multifactorial debido a factores genéticos, inmunológicos y ambientales involucrados en su desarrollo. La Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO) es una organización que tiene por objetivo la inclusión de todos los países del continente americano pero se enfoca de manera específica en los países latinos. Este Consenso se encuentra agrupado en 2 partes: diagnóstico y tratamiento, y situaciones especiales. Este es el primer Consenso Latinoamericano cuyo objetivo es proporcionar a todos los médicos un criterio homogéneo con respecto al diagnóstico y tratamiento de la EII en América Latina, y así mejorar el estándar y la calidad del cuidado otorgado a los pacientes.

## Objetivo

Promover una perspectiva adaptada a nuestros países latinoamericanos en relación con el diagnóstico, el tratamiento y la monitorización de pacientes con CUCI y EC.

## Métodos

Para lograr el consenso, se emplearon en la estrategia los siguientes pasos:

1. Para el desarrollo de las primeras guías de la PANCCO, el Dr. Jesús K. Yamamoto-Furusho coordinó y organizó el contenido del consenso en conjunto con el Comité Directivo de la PANCCO, conformado por médicos de 6 países latinoamericanos: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Venezuela. El Dr. Yamamoto-Furusho estableció y distribuyó cada uno de los temas a los expertos de estos 6 países latinoamericanos. Cada miembro fue responsable de desarrollar las preguntas relevantes por separado para cada uno de los 12 temas sobre el diagnóstico, el tratamiento y las situaciones especiales en las enfermedades de la CUCI y EC. El enfoque de las preguntas fue sobre la práctica clínica actual y cuestiones controversiales. Se pidió a los participantes contestar las preguntas basándose en su experiencia y de acuerdo con la literatura médica (proceso de Delphi). Se formaron equipos de trabajo que revisaron el progreso descrito en la literatura publicada.
2. En paralelo, los miembros del Consenso llevaron a cabo una búsqueda sistemática de la literatura para cada una de las cuestiones utilizando Medline/Pubmed, la base de datos Cochrane, EMBASE (Ovid) y LILACS.

La estrategia de la búsqueda incluyó los siguientes términos MeSH para el diagnóstico: enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa crónica idiopática, diagnóstico, biomarcadores séricos y fecales, índices clínicos, endoscopia, radiología (tomografía computarizada [TC], y enterografía por resonancia magnética [RM enterografía]). Los términos MeSH para el tratamiento médico incluyeron: 5 aminosalicilatos (5-ASA), esteroides, budesonida, tiopurinas (azatioprina y 6-mercaptopurina), inmunosupresores (ciclosporina,

tacrolímús, metotrexato) y terapia biológica (agentes antifactor de necrosis tumoral [FNT] [infiximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab] y terapias antiintegrina [natalizumab, vedolizumab]). Los términos utilizados para el tratamiento quirúrgico fueron: proctocolectomía, resección intestinal, bolsa, anastomosis íleo-anal, pouchitis, complicaciones, megacolon tóxico y cirugías EII.

Incluimos todas las guías de práctica clínica, ensayos controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de cohorte y estudios de caso y controles publicados en los últimos 15 años (2000-2014).

El nivel de evidencia se clasificó (tabla 1) de acuerdo con el Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford.

3. Las declaraciones revisadas sobre los temas fueron escritas por aquellos a cargo de cada tema, basadas en las respuestas recibidas del equipo de trabajo, así como de la evidencia de la literatura, y se mostraron a todos los participantes. La estructura de cada declaración consistió de la recomendación basada en el diseño de estudio y evidencia clínica y, por último, se determinaron los niveles de evidencia y acuerdo.
4. En mayo del 2015, todos los participantes se encontraron en Washington DC, EE. UU., para aceptar las declaraciones. Los participantes se reunieron bajo la coordinación del Dr. Yamamoto-Furusho para llegar a un acuerdo sobre la versión final de cada declaración. Técnicamente, esto se realizó proyectando las declaraciones en una pantalla y revisándolas hasta llegar a un consenso. *Consenso* se definió como el acuerdo > 80% de los participantes. Se estableció una Declaración de Consenso y fue enumerada en el documento con propósitos de conveniencia.
5. Se redactó el documento final de cada tema por la persona a cargo de cada tema o sección. Las Declaraciones del Consenso están escritas en negritas y seguidas de comentarios sobre la evidencia y una opinión. La intención es que las declaraciones sean leídas en el contexto de los comentarios calificativos y no de manera aislada. El Dr. Yamamoto-Furusho editó el texto final para consistencia de estilo y fue aprobado por los participantes. En algunas áreas, hay muy pocos ensayos controlados aleatorizados, resultando en un nivel de evidencia bajo general. Cuando este fue el caso, se incluyó una opinión experta.

## Definiciones de la colitis ulcerosa crónica idiopática

### Distribución de la enfermedad

La clasificación de Montreal se utilizó en el presente Consenso para definir la distribución de la enfermedad como sigue:

- E1 Proctitis. Su afectación se limita al recto (es decir, la extensión proximal de inflamación es distal a la unión rectosigmoidea).
- E2 Colitis izquierda. Su afectación se limita a la porción del colon distal a la flexura esplénica (análoga a la «colitis distal»).

- E3 Colitis extendida. Su afectación se extiende a la flexura esplénica e incluye pancolitis.

### Aparición de la enfermedad

Algunas de las evidencias indican que pacientes con CUCI, estratificados por edad (A1: < 16; A2: 16-40, y A3: > 40 años de edad), tienen diferentes cursos de la enfermedad.

### Enfermedad activa

Para los propósitos de este Consenso, la actividad clínica de la enfermedad se agrupó en 4 categorías, tomando en cuenta los criterios de Truelove y Witts: inactiva o en remisión, leve, moderada, y severa.

### Remisión

La remisión se describe como la completa resolución de síntomas y/o cicatrización endoscópica de la mucosa.

### Respuesta

La respuesta se define como la mejoría clínica y endoscópica, es decir, una disminución > 30% en el índice de actividad, además de una disminución en el sangrado rectal y los subpuntos endoscópicos.

### Recaída

La recaída es la exacerbación de síntomas en un paciente con CUCI establecida que había estado en remisión clínica, ya sea espontáneamente o después de tratamiento médico.

### Recaída temprana

Esto consiste en síntomas de actividad de la enfermedad en un periodo < 3 meses después de lograr la remisión clínica.

### Patrón de recaída

La recaída puede ser rara ( $\leq$  una recaída/año), común ( $\geq$  2 recaídas/año) o continua (síntomas persistentes de la CUCI activa sin un periodo de remisión).

### Colitis ulcerosa crónica idiopática refractaria a esteroides

Pacientes con enfermedad activa a pesar de una dosis de prednisona de hasta 0.75 mg/kg/día durante un periodo de 4 semanas.

### Colitis ulcerosa crónica idiopática dependiente de esteroides

1. Pacientes incapaces de reducir la dosis de esteroides por debajo de lo equivalente a 10 mg/día de prednisona dentro de los primeros 3 meses de tratamiento, sin una enfermedad recurrente activa, o
2. pacientes que tienen una recaída en los primeros 3 meses después de haber descontinuado los esteroides.

**Tabla 1** Niveles de evidencia y grados de recomendación basados en el Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

Nivel	Estudio diagnóstico	Estudio terapéutico
1a	RS (homogénea) de estudios diagnósticos de nivel 1	RS (homogénea) de ECA
1b	Estudio de cohorte de validación con buenos estándares de referencia	ECA individual (con un estrecho intervalo de confianza)
1c	La especificidad es tan alta que un resultado positivo establece el diagnóstico («SpPin») o la sensibilidad es tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico («SnNout»)	Todos o ninguno
2a	RS (homogénea) de estudios diagnósticos de nivel > 2	RS (homogénea) de estudios de cohorte
2b	Estudio de cohorte de exploración con buenos estándares de referencia	Estudio de cohorte individual (incluyendo ECA de baja calidad; p. ej., seguimiento < 80%)
2c		Investigación de «Resultados»; estudios ecológicos
3a	RS con homogeneidad de 3b y mejores estudios	RS (homogénea) de estudios de casos y controles
3b	Estudio no consecutivo; o sin la aplicación consistente de estándares de referencia	Estudio de casos y controles individual
4	Estudio de casos y controles, estándares de referencia no favorables o no independientes	Estudios de serie de casos (y estudios de cohorte y de casos y controles de baja calidad)
5	Opinión experta sin una explícita evaluación crítica, o basada en fisiología, investigación de laboratorio o «principios básicos»	Opinión experta sin una explícita evaluación crítica, o basada en fisiología, investigación de laboratorio o «principios básicos»

ECA: ensayos controlados aleatorizados; RS: revisión sistemática.

### Colitis ulcerosa crónica idiopática que es refractaria a fármacos inmunomoduladores

Estos pacientes tienen enfermedad activa o recaída a pesar de la administración de terapia con tiopurina en la dosis apropiada por al menos 3 meses (es decir, azatioprina 2-2.5 mg/kg/día o 6-mercaptopurina 1-1.5 mg/kg/día en la ausencia de leucopenia).

### Colitis ulcerosa crónica idiopática distal refractaria

Definida por síntomas persistentes causados por la inflamación colónica limitado al recto (proctitis) o al colon izquierdo, a pesar de la administración de esteroides orales y tópicos, y 5-ASA por 4-8 semanas.

## Definiciones en la enfermedad de Crohn

### Enfermedad activa

a. Índice de actividad de la EC (IAEC):

1. Leve: 150-220 puntos.
2. Moderada: 220-450 puntos.
3. Severa: > 450 puntos.

*Remisión:* IAEC < 150.

*Respuesta a tratamiento:* cambio de puntaje en el IAEC; disminución > 100 puntos en el IAEC.

*Recaída:* exacerbación de síntomas en un paciente con EC que había estado en remisión clínica, ya sea espontáneamente o después del tratamiento médico; un incremento de setenta puntos en el IAEC.

*Recaída temprana:* exacerbación de síntomas en un paciente con EC en remisión en menos de 3 meses bajo tratamiento médico.

*Patrón de recaída:* poco común: ≤ una vez por año; común: ≥ 2 veces por año y síntomas persistentes continuos de la EC activa sin un periodo de remisión.

*Enfermedad refractaria a esteroides:* pacientes con actividad de la enfermedad a pesar de la administración de prednisona de hasta 0.75 mg/kg/día durante un periodo de 4 semanas.

### Enfermedad dependiente de esteroides:

1. los pacientes son incapaces de reducir la dosis de esteroides por debajo del equivalente a 10 mg/día de prednisona (budesonida bajo 3 mg/día) dentro de los primeros 3 meses de recibir los esteroides, sin enfermedad recurrente activa, o
2. los pacientes tienen una recaída en los primeros 3 meses después de discontinuar los esteroides,
3. la duración total de los esteroides no debe de exceder los 3 meses.

*Recurrencia:* las lesiones vuelven después de someterse a una resección quirúrgica.

*Recurrencia morfológica:* la presencia de lesiones de la EC después de resección macroscópica de la enfermedad, como establece el puntaje de Rutgeerts.

### Recurrencia endoscópica según el puntaje de Rutgeerts:

1. 0: no hay lesiones evidentes.
2. 1: menos de 5 lesiones aftosas.
3. 2: más de 5 lesiones con mucosa normal entre lesiones.

4. 3: ileítis aftosa difusa con mucosa inflamada.
5. 4: inflamación ileal con nódulos, úlceras, estenosis.

*Recurrencia clínica:* reaparición de síntomas después de la resección macroscópica de la enfermedad una vez que se haya confirmado la recurrencia de la lesión.

*Enfermedad localizada:* afectación intestinal de la EC menor de 30 cm.

*Enfermedad extendida:* condición intestinal de la EC extendida más de 100 cm, sin importar la localización. Incluye la suma de áreas inflamadas alternadas con áreas sin compromiso.

## Diagnósticos

### A. Aspectos clínicos y biomarcadores

1. *El diagnóstico de la EII debe basarse en la correlación de aspectos clínicos, de laboratorio, endoscópicos e histológicos. Los posibles diagnósticos diferenciales deben ser descartados. Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 100%.*

La EII se refiere a un grupo de trastornos de una etiología poco clara, pero con aspectos clínicos e histopatológicos comunes. Las enfermedades principales son CUCI y EC. La CUCI es un trastorno inflamatorio de la mucosa colónica, que comienza en el recto, pero puede extenderse proximalmente y envolver el colon. Por otra parte, la EC es una enfermedad crónica que puede causar inflamación desde la boca hasta el ano, con una distribución irregular de lesiones que pueden afectar no solo la mucosa, sino también a la pared intestinal en su grosor completo. El diagnóstico diferencial de la EII y otros trastornos inflamatorios, infecciosos o funcionales es a menudo difícil. Solo recientemente se han empleado los biomarcadores para ayudar en el diagnóstico y manejo de la EII<sup>1-4</sup>.

El diagnóstico puede realizarse tomando una historia clínica muy detallada que deberá incluir información sobre la aparición inicial de síntomas, crisis previas, sangrado rectal, diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso y lesiones perianales, y la presencia de síntomas extraintestinales. Deben también evaluarse antecedentes familiares de la EII, viajes recientes, el uso de fármacos antiinflamatorios e infecciones (incluyendo tuberculosis)<sup>1,4</sup>.

El diagnóstico de la EII debe basarse en datos clínicos, endoscópicos, de laboratorio e imagenológicos. Actualmente, la evaluación endoscópica es la prueba de valor basal para la EII para detectar y medir la inflamación intestinal, pero es costosa, invasiva y molesta para el paciente. Al menos uno de 3 pacientes presenta actividad clínica y endoscópica con niveles normales de proteína C reactiva (PCR). Hay pruebas sencillas, seguras y económicas relacionadas adecuadamente con la endoscopia que son apoyos bien recibidos en el diagnóstico y la monitorización de la EII. Se pueden utilizar regularmente en lugar de otras pruebas invasivas, como la colonoscopia, especialmente cuando los pacientes presentan síntomas<sup>5,6</sup>. Los posibles diagnósticos diferenciales deben descartarse, y en casos de duda, cuando la inflamación se limita al colon o se trata de una CI. Las siguientes pruebas de rutina son las recomendadas, de acuerdo con la necesidad/el sitio/las condiciones locales:

1. Exploración física.
2. Pruebas de laboratorio: biometría hemática, velocidad de sedimentación globular (VSG), PCR, albúmina, hierro, ferritina, examen coprológico (calprotectina fecal).
3. Eliminación de la posibilidad de virus de la inmunodeficiencia humana (sida), tuberculosis y otras patologías, como infecciones intestinales, isquemia, etc. (pruebas sanguíneas y fecales).
4. Íleo-colonoscopia.
5. Ultrasonido (US) abdominal.
6. La imagen por RM (IRM) es preferida sobre la TC debido a la exposición a radiación, y se realiza con un protocolo enterográfico.
7. Exámenes radiológicos con contraste de bario (tránsito intestinal y colon por enema) (cuando no están disponibles la IRM o la TC).
8. Cápsula endoscópica (en casos donde no se ha establecido el diagnóstico, aun después de las pruebas anteriores).

2. *Los índices de actividad más utilizados y confiables para la EC son el IAEC y el índice Harvey-Bradshaw (IHB). Los índices más utilizados recomendados para la CUCI son la puntuación de la clínica Mayo y el índice de Truelove y Witts. Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 89%.*

Los índices de actividad más utilizados y confiables para la EC son el IAEC y el IHB. Los índices más utilizados recomendados para la CUCI son la puntuación de la clínica Mayo y el índice de Truelove y Witts<sup>7</sup>.

3. *Los anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) y los anticuerpos anticito plasma de neutrófilos (ANCA) son los marcadores serológicos que son útiles para el diagnóstico diferencial entre la CUCI y EC. No son útiles para el diagnóstico de la EII. Nivel de evidencia: 4. Nivel de acuerdo: 100%.*

A pesar del éxito logrado en la búsqueda de biomarcadores para la EII, los marcadores serológicos que tenemos hoy en día todavía son muy limitados para el diagnóstico de la EII. Por ejemplo, cuando la sospecha es alta, la negatividad del marcador no previene la realización de los estudios apropiados de imagenología o endoscopia. Sin embargo, cuando la sospecha es baja, la positividad del marcador puede llevar a que se realicen al paciente pruebas invasivas innecesarias. Cuando la sospecha es alta y los marcadores positivos, el paciente también tiene que someterse a exámenes radiográficos y endoscópicos para obtener información sobre el alcance, la localización y la gravedad de la enfermedad. Por lo tanto, ya que los marcadores son relativamente sensibles y específicos, son de poco uso para el diagnóstico. En América Latina, son generalmente realizados únicamente las pruebas para ASCA (IgA y IgG), ANCA con patrón perinuclear (p-ANCA), PCR y VSG. Los primeros 2 son utilizados para el diagnóstico diferencial (tienen una especificidad razonable) y los demás para la evaluación de síntomas inflamatorios (no específicos)<sup>8-12</sup>. En pacientes con CUCI, encontramos una prevalencia más alta de ANCA con patrón atípico (x-ANCA) que de p-ANCA (50% vs. 32%), junto con una especificidad más alta (96% vs. 92%) y un valor predictivo positivo (99% vs. 96%)<sup>13</sup>. Además, se asoció el patrón x-ANCA con la presencia de extensión de enfermedad y artralgiyas en pacientes mexicanos con CUCI<sup>14</sup>.



4. *Los reactantes de fase aguda, como la PCR y la VSG, son no específicos y deben realizarse si se sospecha el diagnóstico de la EII. También son útiles en la monitorización de actividad inflamatoria en pacientes con EII. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 89%.*

La PCR es sintetizada en el hígado y es un marcador serológico sensible para inflamación. Durante la inflamación aguda, la PCR puede incrementar enormemente, hasta mil veces<sup>15-17</sup>. Un estudio realizado en el 2002 mostró que cuando se empleó el método ELISA para PCR, un valor de corte de 2.3 mg/l tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad del 67% en la diferenciación de la EII de trastornos funcionales intestinales<sup>16</sup>. La PCR parece ser el marcador serológico más sensible para la detección de EII, pero también se incrementa en otras condiciones, como infecciones activas (tuberculosis, neumonía, y otras infecciones bacterianas) y otros procesos inflamatorios (artritis reumatoide, lupus, pancreatitis, infarto agudo de miocardio y tumores), embarazo, y el uso de medicamentos (como contraceptivos orales)<sup>6,15,18</sup>. La PCR no puede distinguir entre la CUCI y EC. Una revisión del papel de la PCR en el diagnóstico de enfermedades del tracto gastrointestinal ha concluido que debe ser empleada como una herramienta auxiliar para complementar la observación clínica y exploración física, pero no las puede reemplazar<sup>15,17</sup>. Un estudio mexicano encontró una correlación significativa entre la PCR sérica ultrasensible y la actividad histológica ( $r^2 = 0.39$ ,  $p = 0.01$ ). La utilidad de diagnóstico se determinó por curvas ROC que mostraban un punto de corte de  $\geq 0.36$  mg/dl y un área bajo la curva de 0.73<sup>19</sup>.

5. *Los marcadores fecales, como la calprotectina, son sensibles y específicos para la documentación de la inflamación intestinal. También son útiles para la monitorización de pacientes con EII. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 89%.*

Además de los marcadores sanguíneos, existen marcadores fecales que valoran la actividad inflamatoria, pero no son específicos para la CUCI y la EC, ya que indican únicamente la presencia de inflamación. Son importantes para la distinción entre la EII y el síndrome del intestino irritable (SII) y también para la monitorización de pacientes con EII después del diagnóstico. Hay una fuerte correlación entre la calprotectina fecal y la excreción de neutrófilos marcados, apoyando la hipótesis de que el incremento en la calprotectina es un resultado de la migración de leucocitos a la mucosa inflamada y la resultante pérdida de leucocitos en la luz intestinal<sup>20</sup>. La calprotectina es una proteína vinculada al calcio, principalmente derivada de neutrófilos. Excretada en las heces, es estable hasta por una semana. No es específica para la detección de inflamación intestinal y puede estar elevada con el uso de los AINE y por infecciones entéricas. Es importante para el diagnóstico diferencial de EII y SII, además de que es capaz de predecir recaídas, y por lo tanto es útil para la monitorización de pacientes en remisión<sup>21</sup>. Algunos estudios han mostrado que la excreción elevada de calprotectina fecal es muy sensible (84%) y muy específica (96%) para enfermedades inflamatorias con un valor predictivo positivo del 95% vs. un valor predictivo negativo del 85% para la discriminación entre EII y SII. Se estableció en muchos estudios la concentración de calprotectina fecal regular mostrando un valor promedio de 25 mg/kg. Niveles mayores a 50 mg/kg se consideran niveles altos, mientras

que niveles entre 200 y 20,000 mg/kg indican la presencia de inflamación. Aquellos casos con niveles entre 50 y 200 son inconclusos y no pueden ser considerados significativos para la inflamación<sup>22-30</sup>.

La calprotectina parece tener gran potencial en la pediatría para diagnósticos diferenciales y en la selección de pacientes que requerirán una colonoscopia para determinar la etiología<sup>22,23</sup>. Algunos estudios también muestran su capacidad de predecir la recaída de enfermedad en pacientes con colitis o EC<sup>23</sup>.

6. *El análisis histológico puede ser de ayuda en el diagnóstico de la EII, así como en la verificación del grado de inflamación, y por lo tanto, en el comportamiento terapéutico. Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 89%.*

El análisis histológico puede ser útil para complementar el diagnóstico de la EII, pero por sí solo es de poco valor. Además, granulomas ocurren en no más del 25-30% de los casos con EC. No hay lesiones específicas en la CUCI, pero algunas alteraciones microscópicas pueden ser de utilidad en la confirmación del diagnóstico<sup>1</sup>. Bitton et al. mostraron que la plasmocitosis basal era el predictor histológico principal de recaída, independiente de la terapia de mantenimiento, entre 74 pacientes con CUCI clínica y endoscópica quiescente<sup>31</sup>.

Azad et al. encontraron que cantidades incrementadas de neutrófilos y eosinófilos en la lámina propia se asociaban a un riesgo elevado de recaída sobre un periodo de 12 meses en pacientes con CUCI quiescente<sup>32</sup>.

La resolución de inflamación histológica en la CUCI también se ha asociado con una probabilidad más alta de permanecer libre de síntomas a los 12 meses después de un curso de corticoides, así como con una reducción en tasas de hospitalización y colectomías<sup>33,34</sup>.

El valor pronóstico de la histología ha sido valorado en un solo estudio sobre la EC, el cual encontró que la inflamación de la mucosa no estaba asociada con recaídas clínicas más frecuentes, la formación de estenosis o cirugía<sup>35</sup>.

7. *El diagnóstico temprano de la EII (CUCI y EC) tiene un gran impacto en el desarrollo de la enfermedad. Nivel de evidencia: 4. Nivel de acuerdo: 100%.*

El diagnóstico temprano de la EII (CUCI y EC) tiene un gran impacto en el desarrollo de la enfermedad. Esta es la única manera de prevenir daños y secuelas en los pacientes<sup>36-38</sup>. Aun después de establecido el diagnóstico, la monitorización es muy importante para prevenir otras crisis y complicaciones subsecuentes<sup>39</sup>.

## B. Aspectos endoscópicos

8. *Si se sospecha de EII, la íleo-colonoscopia es el procedimiento de elección para establecer el diagnóstico y determinar la extensión de la enfermedad. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%.*

La íleo-colonoscopia representa la prueba más importante y poderosa en el diagnóstico cuando se sospecha de EII y debe de ser llevada a cabo rápidamente y antes de comenzar cualquier tratamiento médico. En la CUCI, los cambios endoscópicos comienzan típicamente proximales al borde anal y se extienden en sentido proximal y de manera continua, concéntrica y confluyente. La demarcación entre áreas normales e inflamadas es usualmente clara y puede

ocurrir de manera abrupta, especialmente en la enfermedad distal<sup>40</sup>. La ausencia de compromiso rectal microscópico y macroscópico se ha descrito en niños con colitis ulcerosa antes de tratamiento<sup>41,42</sup>. En adultos, parches de inflamación o una apariencia normal en el recto puede ser debido al uso de una terapia tópica previa. Parches de inflamación en el ciego<sup>43</sup> son observados en pacientes con colitis izquierda. Cuando en un nuevo diagnóstico de colitis no hay compromiso rectal ni de parche cecal, además de la íleo-colonoscopia, debe ser evaluado el intestino delgado. La ausencia de una lesión del apéndice se reporta en más del 75% de pacientes con CUCI<sup>44-46</sup>. Esto se asocia a una mejor respuesta al tratamiento médico y a un riesgo elevado de pouchitis<sup>44-46</sup>. La extensión continua de inflamación del ciego al íleo distal se define como ileítis por reflujo, observada en más del 20% de los pacientes con pancolitis<sup>47,48</sup>, y se asocia con un curso refractario de la enfermedad<sup>49</sup>.

La característica endoscópica de la EC es la distribución de inflamación en parches desiguales, con áreas de inflamación intercaladas con mucosa de apariencia normal. Las úlceras de la EC tienden a ser longitudinales y pueden asociarse a un aspecto adoquinado en el íleo o el colon, con estenosis y con aperturas de fístulas. El recto está comprometido en un patrón opuesto y circunferencial, y la inflamación continua es poco frecuente. Se deben realizar biopsias de los bordes de las úlceras y las erosiones aftoides para aumentar la posibilidad de encontrar granulomas, que son patognomónicas para la EC<sup>50</sup>.

Cuando hay una enfermedad activa severa, en ambas, la EC y CUCI, debe valorarse la colonoscopia total, debido a su alto riesgo de perforación. La edad avanzada, la enfermedad grave, el uso de esteroides, el sexo femenino y la dilatación endoscópica parecen estar asociadas con un riesgo aumentado de perforación (0.3 al 1%)<sup>51,52</sup>. En este caso, iniciar con una sigmoidoscopia es seguro y la íleo-colonoscopia debe posponerse hasta que el estado clínico del paciente mejore. Sin embargo, un estudio reciente indica que el riesgo no incrementa cuando se realiza por manos experimentadas<sup>53</sup>.

**9. Para el diagnóstico de la EC y la colitis ulcerosa deben obtenerse biopsias múltiples de 6 segmentos (íleo terminal, ascendente, transverso, y colon descendente, colon sigmoideo, y recto). Las biopsias múltiples constan de al menos 2 muestras de cada segmento, incluyendo segmentos macroscópicamente normales. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 88%.**

Las biopsias de mucosa normal efectivamente excluyen la EII activa. Para el diagnóstico de la EII, múltiples biopsias representativas son necesarias. De ser posible, deben tomarse al menos 2 biopsias en 5 sitios del colon, incluyendo el recto y el íleo terminal. Las biopsias representativas deben de ser tomadas de áreas que tienen niveles de inflamación, tanto altos como bajos, para representar de manera adecuada la intensidad y el espectro de la inflamación. Deben de tomarse biopsias de la mucosa con apariencia normal<sup>50</sup>. Pueden ser tomadas biopsias de estenosis, lesiones polipoideas u otras lesiones, y deben ser marcados en viales separados. Las biopsias deben de siempre estar acompañadas de información clínica detallada para así asistir al patólogo en proporcionar un diagnóstico preciso. Es importante recordar que la actividad histológica puede correlacionarse pobremente con la actividad clínica<sup>54</sup>.

**10. Cuando se tiene duda sobre el diagnóstico, es apropiado repetir la endoscopia e histología. Nivel de evidencia: 5. Nivel de acuerdo: 13%.**

Una de las desventajas en el diagnóstico de la EII es la dificultad en el diagnóstico diferencial. En el 10% de los pacientes adultos, el diagnóstico puede cambiarse de la CUCI a la EC o viceversa, y el diagnóstico de la EII puede quedar descartado durante los primeros 5 años después de aparecidos los síntomas<sup>55</sup>. Se han documentado errores en la clasificación diagnóstica de pacientes incluidos en estudios genéticos de la EII, mostrando que el diagnóstico erróneo de EII no fue infrecuente<sup>56</sup>. Aproximadamente, el 5% de pacientes diagnosticados inicialmente con EII son clasificados posteriormente con CI. Alrededor del 80% de los pacientes con CI en el momento de la aparición de síntomas, luego son diagnosticados con CUCI o EC durante los primeros 8 años de seguimiento, a través de la reevaluación de las características clínicas y demográficas.

**11. La evaluación endoscópica debe realizarse en casos de recaída, refractariedad, nuevos síntomas, o al considerar la cirugía. Nivel de evidencia: 5. Nivel de acuerdo: 89%.**

Actualmente, se indica la reevaluación endoscópica para optimizar el tratamiento, tomar biopsias de la mucosa y descartar la presencia de infección por citomegalovirus. Frecuentemente, este es el caso en la EII pediátrica, en la cual la frecuencia de cambio en el manejo después de la evaluación endoscópica es de más del 42% de los casos<sup>57</sup>.

**12. La íleo-colonoscopia es la prueba de valor basal en el diagnóstico de la recurrencia íleo-colónica postoperatoria en la EC. Define la severidad de las lesiones y predice el curso de la enfermedad. Nivel de evidencia: 2. Se recomienda de 6-12 meses después de la cirugía, el periodo en el cual las decisiones sobre el tratamiento podrían cambiar. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 90%.**

En la historia natural de la EC, la resección intestinal es inevitable en una cantidad sustancial de pacientes. La mayoría de los pacientes desarrollan recurrencia de la enfermedad en el sitio anastomótico o proximal a la anastomosis, y la recurrencia endoscópica predice el desarrollo de síntomas clínicos. Los datos del seguimiento endoscópico después de la resección y de la enfermedad ileocecal han mostrado que en la ausencia de tratamiento la recurrencia postoperatoria es de alrededor del 65 al 70% en los 12 meses subsecuentes, y del 80 al 100% dentro de los 3 años después de la cirugía<sup>58</sup>. La identificación y el tratamiento de la recurrencia temprana en la mucosa podrían prevenir la recurrencia clínica. La íleo-colonoscopia es el valor basal en el diagnóstico de la recurrencia postoperatoria. Define la presencia y la severidad de la recurrencia morfológica. La íleo-colonoscopia es recomendada 6 meses después de la cirugía, cuando puede afectar las decisiones de tratamiento.

**13. No hay lesiones endoscópicas específicas de la colitis ulcerosa o de la EC. Los hallazgos endoscópicos más característicos de la colitis ulcerosa son aquellos de afectación continua del colon, con una clara demarcación entre la inflamación y el compromiso rectal. Nivel de evidencia: 2. Los hallazgos endoscópicos más útiles en la EC son lesiones no continuas, úlceras profundas, una apariencia adoquinada de la mucosa, la presencia de estenosis y fístulas, y afectación perianal. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%.**

No hay rasgos endoscópicos específicos de la CUCI o EC. En ausencia de enfermedad extracolónica, ciertos hallazgos

endoscópicos podrían indicar el diagnóstico de la EC, en vez del diagnóstico de la CUCI<sup>48-50,55,56,59</sup>. El aspecto más importante es la detección de áreas de inflamación intercaladas entre la mucosa de aspecto normal. Úlceras lineales o serpiginosas profundas, múltiples úlceras aftoides y mucosa adoquinada apoyan el diagnóstico de la EC colónica. La presencia de ileítis, enfermedad perianal o aperturas de fístulas indican la EC. El patrón de la afectación de la mucosa en la CUCI es continuo, con una clara demarcación de la inflamación en la mayoría de los casos, y la afectación rectal está casi siempre presente<sup>59-65</sup>. La estenosis es poco común en la CUCI y EC y el diagnóstico de una enfermedad maligna debe considerarse. La información detallada de las evaluaciones colonoscópicas es importante, porque una vez comenzada la terapia la inflamación puede parecer segmentaria, y a menudo sin compromiso rectal<sup>66</sup>. Existen otras desventajas en la diferenciación de CUCI y EC, una de las cuales es la ileítis por reflujo<sup>49</sup>.

14. *La evaluación endoscópica con biopsias de por lo menos un sitio es esencial en la colitis ulcerosa severa para confirmación diagnóstica y descartar otras causas. Nivel de evidencia: 3. En la mayoría de los casos, la sigmoidoscopia flexible es suficiente, y se puede evitar los laxantes y la colonoscopia. Nivel de evidencia: 5. Nivel de acuerdo: 80%.*

Cuando se requiere del diagnóstico urgente en un paciente que presenta diarrea con sangre y con sospecha de EI aguda, la sigmoidoscopia flexible con biopsias de la mucosa es el examen inicial apropiado, porque ayuda a diferenciar la CUCI de otras causas de la colitis aguda<sup>67</sup>. La colitis infecciosa puede encontrarse en el 38% de casos de pacientes con síntomas de colitis hemorrágica aguda. Sin embargo, los cultivos de materia fecal son positivos en solo en el 40-60% de aquellos pacientes y un cultivo negativo no descarta infección. Se puede utilizar la endoscopia en conjunto con pruebas microbiológicas en estos pacientes<sup>68</sup>.

15. *La dilatación endoscópica de estenosis en la EC, en manos expertas, es una alternativa efectiva y segura a la cirugía, y debe considerarse antes de esta en pacientes selectos. Nivel de evidencia: 2. Se obtiene los mejores resultados en las estenosis cortas (menores de 4 cm) y en las estenosis anastomóticas. Nivel de evidencia: 2. La posibilidad de estenosis maligna debe ser excluida. Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 100%.*

Las estenosis intestinales son una causa mayor de morbilidad en la EC y requieren de cirugía. El tratamiento tradicional es la resección quirúrgica y la estenoplastia, pero debido a la alta frecuencia de recurrencia, se requiere de una nueva cirugía<sup>69</sup>. Hay una mayor evidencia para la dilatación con balón endoscópico como un procedimiento efectivo y seguro, especialmente en las estenosis anastomóticas y estenosis íleocecales<sup>70-87</sup>. Sin embargo, estos estudios son retrospectivos con un diseño observacional y existen pocos estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo<sup>73,75,82,84,88</sup>. El éxito desde el punto de vista técnico de la dilatación endoscópica varió entre el 86 y el 93%, y el éxito clínico se definió como la resolución de síntomas obstructivos en el 64-70% de los pacientes<sup>84,88</sup>.

16. *Para la evaluación de la actividad endoscópica, recomendamos el uso de índices estandarizados y validados, tales como el índice endoscópico de gravedad de la colitis ulcerosa (UCEIS, siglas en inglés) y el índice colonoscópico de gravedad de la colitis ulcerosa (UCCIS, siglas en inglés).*

*Nivel de evidencia: 2. El subíndice endoscópico de la clínica Mayo es utilizado en estudios controlados aleatorizados, aunque no está validado. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 91%.*

Como se muestra en la [tabla 2](#).

17. *La recurrencia de la EC en el íleon terminal después de la resección ileocecal deberá ser clasificada preferiblemente según el puntaje de Rutgeerts. Nivel de evidencia: 3. El índice endoscópico de gravedad de la EC (CDEIS, siglas en inglés) (nivel de evidencia: 1) y la puntuación endoscópica simplificada para la EC (SES-CD, siglas en inglés) (nivel de evidencia: 1) son sistemas de medición reproducibles y validados dedicados a la medición de la actividad endoscópica intraluminal de la EC, pero su uso clínico aún está por definirse. Nivel de evidencia: 5. Nivel de acuerdo: 91%.*

Como se muestra en la [tabla 3](#).

18. *La curación de la mucosa en la colitis ulcerosa es asociada con un riesgo más bajo de recaída clínica, hospitalización, colectomía y riesgo de neoplasia asociado con colitis. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%.*

El objetivo del tratamiento de la CUCI es curar la mucosa, la cual ofrece un mejor pronóstico que el control de síntomas. La curación de la mucosa puede variar en su definición de eritema leve, granularidad y friabilidad<sup>89</sup>, e incluir las definiciones más estrictas, como mucosa normal sin ulceración alguna, o ambas, la curación microscópica y macroscópica.

19. *La curación de la mucosa lograda a través de terapia para la EC se asocia con una disminución de recaída, hospitalización y la necesidad de cirugía. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%. En la ausencia de definiciones validadas formalmente, la curación de la mucosa puede definirse como la ausencia de úlceras, y entonces se recomienda emplear el CDEIS. Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 100%. La recurrencia endoscópica postoperatoria temprana (puntaje de Rutgeerts > i2) es asociada con una recurrencia subsecuente sintomática y quirúrgica más frecuente. Nivel de evidencia: 1. Por lo tanto, la optimización del tratamiento médico debe considerarse. Nivel de evidencia: 5. Nivel de acuerdo: 100%.*

Existe mayor evidencia que indica que la curación de la mucosa podría cambiar el desarrollo de la EC, la cual disminuiría la frecuencia de recaídas y hospitalización, y la necesidad de cirugía. Desafortunadamente, las definiciones de curación de la mucosa varían enormemente en los diferentes ensayos clínicos<sup>90-102</sup>.

20. *En pacientes con sospecha de EC e íleo-colonoscopia negativa, la cápsula endoscópica podría ser la modalidad de diagnóstico inicial (sujeto a disponibilidad) para la evaluación del intestino delgado, en la ausencia de síntomas de obstrucción o estenosis. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 91%.*

La EC a menudo afecta el íleon terminal, el cual puede ser tratado con la íleo-colonoscopia convencional. Sin embargo, en algunos pacientes, la EC puede afectar al intestino delgado proximal, el cual se encuentra fuera del alcance de la íleo-colonoscopia. En estos pacientes, la cápsula endoscópica tiene un rendimiento muy alto. Detecta lesiones mejor que la enterografía por resonancia, especialmente en lesiones tempranas. Por esta razón, donde haya un diagnóstico con sospecha de EC con íleo-colonoscopia negativa y sin



**Tabla 2** Comparación de tasas de puntajes endoscópicas en la colitis ulcerosa (Índice Endoscópico de Gravedad de la Colitis Ulcerosa [UCEIS, siglas en inglés], Índice Colonoscópico de Gravedad de la Colitis Ulcerosa [UCCIS, siglas en inglés])

Tabla de contenidos	VARIABLES ENDOSCÓPICAS	Fortalezas	Debilidades	Puntaje de recaída propuesto
Valoración sigmoidoscópica Truelove y Witts <sup>278</sup> Puntaje de Baron <sup>364</sup>	Falta de definición de descriptores endoscópicos Friabilidad, exudación, sangrado	- Fácil de calcular	- No valora úlceras. No es precisa en la discriminación entre friabilidad leve y moderada	- 0
Índice de Powell-Tuck (Índice de St. Mark) <sup>365</sup>	Sangrado (mucosa no hemorrágica vs. hemorrágica)	-	Evalúa el sangrado únicamente. Interpretación subjetiva	No está definido
Índice de Sutherland <sup>366</sup>	Friabilidad, exudación, sangrado espontáneo	-	No valora úlceras. No es precisa en la discriminación entre friabilidad leve y moderada	0
Subpuntaje endoscópico de la clínica Mayo <sup>367</sup>	Eritema, patrón vascular, friabilidad, erosiones, úlceras, sangrado	Fácil de calcular. Usado ampliamente en ensayos clínicos	No es precisa en la discriminación entre friabilidad leve y moderada	0-1
Índice de Rachmilewitz <sup>368</sup>	Patrón vascular, granularidad, daño a la mucosa (moco, fibrina, exudado, erosiones, úlceras, sangrado)	Fácil de calcular	Interpretación subjetiva de daño de la mucosa y sangrado	0-4
Puntaje de Baron modificado <sup>369</sup>	Patrón vascular, granularidad, hiperemia, friabilidad, ulceración, sangrado	Fácil de calcular. Usado ampliamente en ensayos clínicos	No distingue entre ulceración superficial y profunda	0
UCEIS <sup>370</sup>	Patrón vascular, sangrado, erosiones/úlceras	Precisa para la valoración de la gravedad de la enfermedad. Desarrollada siguiendo una metodología rigurosa. Actualmente en proceso de validación independiente (capacidad de respuesta, fiabilidad)	Poco consenso acerca de la apariencia normal de la mucosa	Bajo evaluación
UCCIS <sup>371</sup>	Patrón vascular, granularidad, ulceración, sangrado/friabilidad	Precisa, fácil de valorar ya que está basada solamente en cuatro parámetros. Desarrollado y valorado siguiendo una metodología rigurosa. Abarca el colon entero	Centro de desarrollo de alta experiencia único. Requiere validación más amplia	Bajo evaluación

síntomas obstructivos, la videocápsula endoscópica debe realizarse para establecer el diagnóstico<sup>41,42,50,103-109</sup>.

21. La enteroscopia asistida es recomendada en casos especiales para la evaluación de los hallazgos endoscópicos, así como las biopsias para la evaluación histológica. Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 100%. Si se indica la terapia endoscópica, incluyendo la dilatación de estenosis, la extracción de una cápsula retenida y el tratamiento

de sangrado, la enteroscopia asistida debe realizarse por endoscopistas expertos. Nivel de evidencia: 4. Nivel de acuerdo: 100%.

Se indica la enteroscopia en el diagnóstico de la EC cuando se requiere de la histología para la confirmación y exclusión de otras patologías. Se indica en la EC confirmada, cuando se necesita realizar endoscopia terapéutica, como la dilatación de estenosis, el manejo de sangrado, masas

**Tabla 3** Puntajes endoscópicos usados con mayor frecuencia para la enfermedad de Crohn (Índice Endoscópico de Gravedad de la Enfermedad de Crohn [CDEIS, siglas en inglés], Puntuación Endoscópica Simplificada para la Enfermedad de Crohn [SES-CD, siglas en inglés])

Tabla de contenidos	VARIABLES INCLUIDAS	ALCANCE	FORTALEZAS Y DEBILIDADES
Puntaje de Rutgeerts <sup>372,373</sup>	Úlceras aftosas, úlceras, ileítis aguda, eritema, mucosa adoquinada, estenosis (todas evaluadas en el sitio de la anastomosis o en la extremidad aferente ileal de la anastomosis íleo-colónica)	Reurrencia postoperatoria (solamente en el sitio de una anastomosis íleocecal, no es apropiada para otras cirugías)	Fortalezas: conocido y ampliamente aceptado, fácil y conveniente para práctica rutinaria, valor pronóstico relevante Debilidades: problemas con potencial consenso, no hay validación formal del puntaje
CDEIS <sup>374</sup>	Úlceras superficiales, úlceras profundas, superficie afectada por la enfermedad, estenosis ulcerada, estenosis no ulcerada (a ser valorada en todos los segmentos ileocolónicos explorados)	Enfermedad de Crohn luminal, útil para la medición de variaciones en la actividad endoscópica (incluyendo cicatrización de la mucosa)	Fortalezas: validada y utilizada en varios ensayos, sensible a variaciones en la actividad endoscópica, permite la comparación de diferentes exámenes endoscópicos, con una relevancia de pronóstico comprobada Debilidades: compleja, requiere de tiempo después del procedimiento para ser valorada, no es apropiada para la práctica rutinaria
SES-CD <sup>91</sup>	Tamaño de la úlcera, área afectada por úlcera, área afectada por la enfermedad, tipo de estrechamiento intestinal (para ser marcada en todos los segmentos ileocolónicos explorados)	Enfermedad de Crohn luminal, útil en la medición de variaciones en la actividad endoscópica (incluyendo cicatrización de la mucosa)	Fortalezas: validada y utilizada en varios ensayos, sensible a variaciones en la actividad endoscópica, permite la comparación de diferentes exámenes endoscópicos, relevancia de pronóstico demostrada, simplificación de algunas variables del CDEIS, los resultados pueden derivarse linealmente de los valores del CDEIS Debilidades: compleja, requiere de tiempo después del procedimiento para ser calificada, no es apropiada para la práctica rutinaria

y pólipos, y la colocación y extracción de cápsula, entre otros<sup>110-121</sup>.

### C. Imagenología e histopatología

22. La elección de la enterografía por TC o la enterografía por RM para el diagnóstico de la EII debe estar de acuerdo con la disponibilidad del método en el servicio de referencia. Nivel de evidencia: 4. Nivel de acuerdo: 100%. En los servicios de urgencia, deben utilizarse la TC abdominal y pélvica o US. La radiografía abdominal simple tiene un papel en la toma de decisiones clínicas para casos de urgencia específicos. La enterografía por RM es el estudio preferido para el seguimiento del paciente. Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 100%.

La disponibilidad de la enterografía por RM o la enterografía por TC aún está limitada a unos cuantos centros

de diagnóstico, y es secundaria a la baja disponibilidad del equipo y a la experiencia interpretativa del personal<sup>122,123</sup>.

En la sala de urgencia, las radiografías abdominales simples se han empleado rutinariamente en la evaluación de pacientes con EII, pero ahora son utilizadas con menor frecuencia que el US y la TC, especialmente a partir del desarrollo de técnicas de TC de baja dosis de radiación<sup>124-126</sup>.

Aunque este método no puede evaluar adecuadamente la actividad de la enfermedad, sí puede contribuir a la valoración de la distribución y la severidad de la colitis (extensión de la materia fecal, dilatación, engrosamiento de la pared intestinal) y a la localización de obstrucciones del intestino delgado (dilatación pequeña del intestino). La radiografía abdominal simple junto con la radiografía de tórax pueden identificar la perforación, pero son menos sensibles que la TC en la detección de abscesos intraabdominales y gas libre<sup>127,128</sup>.

El US abdominal y la radiografía simple deben considerarse para todos los pacientes con EII que estén siendo

evaluados para dolor abdominal agudo. La TC también debe considerarse para los pacientes con sospecha de perforación y estudios de primera línea negativos o inconclusos<sup>129</sup>. En la colitis aguda y severa, la radiografía abdominal simple es un primer estudio aceptable en la detección de megacolon tóxico (promedio de dilatación colónica > 5.5 cm en el colon transverso detectado mediante estudios de imagenología)<sup>130</sup>.

En casos dudosos o selectos, la TC también puede usarse como primera técnica de imagenología para el rastreo de complicaciones (p. ej., perforación, absceso, trombosis, isquemia) que requieren cirugía de emergencia<sup>131</sup>. En la mayoría de los pacientes con colitis severa, el megacolon tóxico también es posible de predecirse por la extensión de la distensión gástrica y del intestino delgado<sup>129,131</sup>. La imagenología de cortes transversales también puede usarse, particularmente la RM, para la monitorización de la respuesta terapéutica, incluyendo la EC del intestino delgado y colon. Sin embargo, hay un retraso en la línea de tiempo en comparación con los cambios clínicos o endoscópicos en la EC colónica. Para la precisión de otros métodos, esta línea de tiempo no está bien definida<sup>129</sup>.

23. Cuando existe la sospecha de EC, se recomienda la enterografía por TC pélvica y abdominal o imagenología por RM con contraste venoso y distensión luminal (enterografía TC o enterografía RM) para la evaluación del intestino delgado y colon, así como la extensión de la enfermedad. Nivel de evidencia: 5. Nivel de acuerdo: 100%.

24. Las técnicas de imagenología de cortes transversales (enterografía RM, enterografía TC) permiten la evaluación de la actividad de la enfermedad y las complicaciones (inflamatorias, estenosantes o fistulizantes) en la EC. Son importantes en la monitorización del progreso y la optimización del tratamiento. Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 82%.

Se requiere del uso de la inyección de medio de contraste intravenoso (IV) para la evaluación del patrón de realce de la pared intestinal y de los vasos mesentéricos<sup>132-134</sup>. La distensión intestinal es un requerimiento fundamental para cualquier método de imagenología del intestino delgado, ya que las asas intestinales colapsadas pueden esconder o simular el engrosamiento de la pared intestinal y las lesiones patológicas<sup>135</sup>. Los agentes de contraste bifásicos incluyen varias soluciones isoosmolares no absorbentes (polietilenglicol o soluciones de manitol)<sup>129</sup>.

La enterografía TC es más rápida y menos demandante para los radiólogos, y proporciona buena distensión del íleon terminal medio, pero ofrece una distensión limitada del yeyuno<sup>136</sup>. La exposición a la radiación es la limitante principal de la TC, especialmente en pacientes sometidos a repetidas exámenes<sup>137</sup>.

La TC y RM tienen una precisión diagnóstica similar para imágenes de la EII. La TC tiene mayor disponibilidad y requiere menos tiempo que la RM<sup>137</sup>. Dependiendo de la localización y la intensidad de la actividad de la enfermedad, la TC y RM pueden detectar signos de la EC. Para la presentación inicial de la localización del íleon terminal de la EC, la precisión diagnóstica es alta y comparable entre la TC y la RM. En la localización del intestino delgado, cambios de la RM relacionados con la presencia de inflamación incluyen engrosamiento de la pared intestinal,

hiperrealce de la pared después de la inyección del medio de contraste, presencia de edema de la pared, y presencia de úlceras, así como cambios afuera de la pared, como la presencia del signo del peine, el aumento anormal de la atenuación de grasa y el engrandecimiento de nódulos linfáticos<sup>138</sup>.

En la EC colónica, la RM puede proveer datos útiles sobre la extensión del daño (engrosamiento de la pared, presencia de úlceras, profundidad de la pared, penetración, edema, pérdida de haustras, pólipos, y hallazgos/complicaciones extraluminales), aunque la enfermedad leve puede no ser detectada<sup>139,140</sup>.

Además, estas modalidades tienen alta precisión para la evaluación del fenotipo penetrante y diagnóstico de estenosis del intestino delgado<sup>129,141</sup>.

Comparando la precisión de la RM y TC para el diagnóstico de pacientes con EII sospechada o establecida, principalmente la EC, se detectó, sobre una base por paciente, una alta sensibilidad promedio y una diferencia no significativa para el diagnóstico de la EII entre las modalidades de imagenología (el 93 y el 88% para la RM y TC, respectivamente). La especificidad promedio calculada por paciente también fue alta, el 93% para la RM y el 95% para TC<sup>142</sup>.

25. El US abdominal realizado por manos expertas es una técnica de imagenología bien tolerada y libre de radiación, particularmente para la exploración del intestino delgado y el colon, y puede guiar procedimientos intervencionistas (p. ej., drenaje de abscesos). Cuando se utiliza junto con contraste puede mejorar su precisión diagnóstica. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 90%.

Cuando el US abdominal es utilizado para el estudio de EII, se requerirán de sondas lineales de alta frecuencia (17.5 MHz) para mejorar la resolución espacial y permitir la evaluación adecuada del diámetro intestinal y el patrón reconocible de la pared de 5 capas<sup>143</sup>.

Para la búsqueda de anomalías en la pared intestinal, se recomienda un abordaje sistemático, incluyendo 4 posiciones de escaneo en los cuadrantes superiores e inferiores derechos e izquierdos. La región ileocecal, el colon sigmoideo, así como las regiones superiores e inferiores del colon, son visualizados efectivamente en la mayoría de los pacientes. El íleon proximal y el yeyuno pueden ser difíciles de valorar debido a múltiples asas intestinales sobrepuestas y su localización pélvica profunda, mientras que el estudio del colon transversal es difícil debido a su anatomía variable y la accesibilidad del recto. El US con contraste (CEUS, siglas en inglés) puede mejorar la precisión y confianza de diagnóstico en la detección de actividad inflamatoria<sup>144,145</sup>.

La guía de procedimientos intervencionistas es también una técnica validada. Por ejemplo, el drenaje de abscesos percutáneos o transrectales bajo la guía de US tiene una tasa de éxito técnico alta del 96%<sup>146</sup>.

26. La radiología convencional (examen de tránsito intestinal) es una alternativa en la ausencia de TC y RM para el diagnóstico de lesiones superficiales y transmurales. El examen de tránsito del intestino delgado con o sin enteroclis, en comparación con la enterografía RM y enterografía TC, no es preciso para la evaluación de la actividad de la enfermedad y no es útil para complicaciones murales y extramurales. Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 82%.

27. El US abdominal, la enterografía TC y la enterografía RM son de alta precisión para la evaluación de complicaciones penetrantes y para la monitorización de la progresión de la enfermedad. Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 91%.

Para fístulas perianales complejas, es preferido la RM pélvica o US endoanal. Nivel de evidencia: 4. Nivel de acuerdo: 91%.

El US abdominal, la TC y la RM son de alta precisión para la evaluación de complicaciones penetrantes (es decir, fístula y absceso) y en la monitorización de la progresión de la enfermedad. Para fístulas profundas, se prefieren la TC y la RM al US<sup>129</sup>. Las complicaciones penetrantes pueden detectarse por US, con sensibilidades que varían entre el 71 y el 87%, y especificidades que van del 90 al 100%<sup>147</sup>. La utilidad del diagnóstico por RM para fístulas colónicas intraabdominales se determinó, reportando una sensibilidad entre el 71 y el 100%, y una especificidad entre el 92 y el 100%<sup>148,149</sup>.

Utilizando un estándar de referencia quirúrgico, se demostró una precisión diagnóstica similar entre la TC y el US para el diagnóstico de la complicación de la EC por fístulas intraabdominales: la sensibilidad y la especificidad fueron del 68 y el 91% para TC, comparadas con el 87 y el 91% para US, respectivamente<sup>147</sup>.

El valor del US para la detección de abscesos mostró una sensibilidad desde el 81 hasta el 100% y una especificidad desde el 92 hasta el 94%. Una comparación de US y TC, utilizando un estándar de referencia quirúrgico, mostró que los abscesos eran correctamente detectados en proporciones similares, US 91% y TC 86%. Sin embargo, la precisión global fue más alta para la TC (92%) que para el US (87%)<sup>147</sup>.

Ambos, el US y la RM, son capaces de identificar y clasificar trayectos fistulosos con buena precisión. La RM es el método de imagenología más preciso (80-100%) para el diagnóstico de la EC perianal. Es recomendada durante el diagnóstico inicial, a menos que haya una necesidad inmediata para el drenaje de sepsis. El US anal es superior al examen clínico, con una precisión que varía entre el 50 y el 100%. Es una alternativa a la RM<sup>129</sup>. A su vez, estos 2 procedimientos son superiores a la evaluación clínica simple en la valoración de la respuesta a tratamiento, especialmente para la detección de abscesos residuales. Cambios significativos en las terapias quirúrgicas o médicas, o su cese total, también deben de ser tomadas en cuenta. Aunque existen comparaciones directas entre la RM y el US endoanal, la RM ha mostrado un uso clínico mayor para la evaluación de la curación de fístulas, particularmente durante terapias médicas<sup>150-152</sup>.

28. Los métodos de imagenología de cortes transversales, la enterografía TC y la enterografía RM, así como la radiografía convencional (estudio de tránsito intestinal con o sin enteroclis), son altamente sensibles y específicos para el diagnóstico de estenosis del intestino delgado. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 82%. La precisión diagnóstica de la enterografía RM y la enterografía TC para estenosis se basa en el uso del contraste luminal. La enterografía TC, el US abdominal y la enterografía RM pueden ayudar a diferenciar entre estenosis inflamatorias o predominantemente fibróticas. Nivel de evidencia: 5. Nivel de acuerdo: 82%.

29. Las biopsias del tracto gastrointestinal son una necesidad, pero los hallazgos histopatológicos no son siempre concluyentes para el diagnóstico de la EII. Nivel de evidencia: 5. Nivel de acuerdo: 82%.

Antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento, es importante realizar un examen histológico en pacientes con sospecha de EII. Esto facilita el diagnóstico adecuado y excluye cambios de morfología inducidos por ciertos medicamentos. El diagnóstico histopatológico no puede ser establecido si la cantidad de biopsias es baja, la biopsia no está bien determinada u obtenida de todos los segmentos, o si no existen suficientes parámetros clínicos, endoscópicos o histológicos para establecer el diagnóstico.

30. Las muestras enviadas para el análisis histológico deben estar acompañadas por la historia clínica del paciente, su edad, la duración de la enfermedad, el tipo y la duración del tratamiento de comorbilidad, así como por una descripción de los hallazgos endoscópicos. Nivel de evidencia: 5. Nivel de acuerdo: 91%.

El diagnóstico de la EII se basa en un abordaje multidisciplinario, asociado a la historia clínica, la exploración física, los exámenes de laboratorio, los datos endoscópicos e histológicos típicos, y los hallazgos radiológicos. El examen histológico de las muestras endoscópicas o piezas de resección es un paso clave en la evaluación de los pacientes afectados. También puede utilizarse para el diagnóstico diferencial<sup>50,153</sup>. La información necesaria deberá incluir datos demográficos, características de la enfermedad, duración de la enfermedad, comorbilidades, viajes recientes, hallazgos endoscópicos y cualquier información del tratamiento.

31. Para una evaluación basal adecuada de la EII, el material del íleon terminal, así como las muestras seriales del colon y recto, deben de ser colectadas en viales separados. Al menos 2 muestras deben ser recolectadas por segmento. Las áreas de mucosa normal y anormal deben de ser empacquetadas en viales separados. Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%.

En pacientes con sospecha de EII, el análisis histológico de las muestras obtenidas de segmentos inflamados debe realizarse antes de comenzar el tratamiento para que así sea posible establecer un diagnóstico adecuado. El diagnóstico se basa en el análisis de una serie completa de biopsias colonoscópicas<sup>67</sup>. Se requiere de biopsias rectales para descartar o confirmar la afectación rectal y ayudar en su distinción de otras lesiones inflamatorias. La distribución atípica de lesiones, tales como la inflamación periapendicular, asociada con colitis izquierda, es detectable únicamente a través de este método<sup>154</sup>. También deben realizarse biopsias del íleon terminal para así confirmar la sospecha de EC o hacer un diagnóstico diferencial con la ileítis por reflujo, la cual se da en pacientes con CUCI. Las muestras deben de ser colectadas en viales separados para facilitar el diagnóstico de afectación discontinua de la EC, así como su localización<sup>155</sup>. Las muestras deben de ser fijadas inmediatamente en 10% formol. No se recomienda el uso de papel de filtro o cualquier producto similar. La inclusión correcta en parafina es esencial para el diagnóstico (facilitado por la tinción de los fragmentos antes de procesarlos), ya que previene secciones tangenciales. Se recomienda múltiples cortes para detectar cambios focales.



32. *El siguiente criterio microscópico debe considerarse para la EC de íleo y colon (en biopsias endoscópicas): inflamación crónica focal, distorsión de las criptas de forma discontinua y granulomas (sin relación a la lesión de cripta). Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%.*

Para ayudar a establecer el diagnóstico de la EC debe evaluarse una gran variedad de características microscópicas. El incremento variable en celularidad (linfocitos y células plasmáticas) en la lámina propia debe considerarse como una inflamación focal (discontinua). Se puede ver tal inflamación en una muestra de biopsia. La inflamación focal se caracteriza como un incremento localizado en células redondas con o sin infiltración de granulocitos, confinadas a uno o más focos. Este proceso inflamatorio puede ocurrir contra el fondo normal de células redondas o asociado con grados variantes de inflamación que pueden infiltrar la submucosa<sup>54</sup>. La irregularidad de la cripta (la distorsión y la ramificación, y el acortamiento de la cripta) puede ocurrir, independiente del grado del proceso inflamatorio<sup>54</sup>.

El granuloma (colección de histiocitos epitelioides con límites no bien definidos) se considera como la característica patognomónica de la EC, pero solo en la lámina propia. No está relacionado con lesiones de cripta. Los granulomas no caseificantes, colecciones pequeñas de histiocitos epitelioides, y de células gigantes, o células gigantes aisladas, pueden ser observadas en varios tipos de colitis infecciosa. En muestras de resección intestinal, la presencia de agregados linfoides transmurales, principalmente fuera de las áreas ulceradas, y granulomas no relacionados con lesiones de cripta es una característica típica de la EC<sup>54</sup>. Deben evaluarse una gran variedad de características microscópicas para ayudar a establecer el diagnóstico de la EC. La naturaleza irregular de la inflamación también puede ser observada en la resolución de la CUCI activa en gente joven con CUCI (< 10 años) y en pacientes adultos con EC sin tratamiento<sup>41,156,157</sup>.

Se ha indicado que el diagnóstico de la EC a partir del material quirúrgico o biopsias endoscópicas sea establecido cuando estén presentes 3 características histológicas en la ausencia de granulomas, o cuando un granuloma epitelioides esté presente con otras características histológicas, después de la exclusión de infecciones específicas. La segunda característica puede ser inflamación focal o, preferiblemente, anomalías arquitecturales<sup>54</sup>.

33. *En el análisis histológico basal, el patólogo debe realzar el diagnóstico diferencial de EII y otras enfermedades intestinales, incluyendo la EC y la colitis ulcerosa. La discriminación entre la EC colónica y la colitis ulcerosa no es siempre posible. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%.*

En general, el diagnóstico de la EII depende de la evaluación compleja de varios cambios microscópicos y su distribución topográfica. La discriminación precisa entre EC y CUCI aún no es óptima entre patólogos gastrointestinales expertos, con un diagnóstico correcto en el 64% de los casos con EC y el 74% de los casos con CUCI. Una Junta Internacional de Patólogos Gastrointestinales Expertos concluyó que: 1) biopsias múltiples son necesarias para establecer un diagnóstico preciso de la EII; 2) biopsias rectales por sí solas no son diagnósticas; 3) la precisión diagnóstica global de los criterios endoscópicos y las guías entre patólogos puede mejorar la precisión diagnóstica, especialmente en la EC.

Varios de los parámetros útiles que contribuyen al diagnóstico de la EC en piezas quirúrgicas no están presentes en las muestras colectadas por biopsias endoscópicas (inflamación transmural, fibrosis, fístula), y 4) la mayoría de las lesiones de la CUCI están limitadas a la mucosa y submucosa, y pueden ser detectadas en biopsias endoscópicas<sup>154,158</sup>. La descripción macroscópica de la pieza reseccionada en la CUCI es caracterizada por un proceso inflamatorio continuo con una extensión proximal desde el recto. Sin embargo, puede haber un patrón poco común sin inflamación en el recto o ileítis por reflujo.

34. *Lo siguiente debe considerarse como criterios microscópicos de la CUCI: la distorsión esparcida de arquitectura de criptas, inflamación continua de la mucosa con plasmocitosis basal, con o sin asociación con criptitis y abscesos de criptas, y una reducción marcada de células caliciformes. Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%.*

El proceso crónico con arquitectura distorsionada e infiltración inflamatoria limitada a la mucosa es una característica microscópica mayor de la CUCI. La ausencia de fisuras, la arquitectura irregular y distorsionada de las vellosidades, y la ramificación y atrofia de criptas son muy comunes en la CUCI<sup>54</sup>. La infiltración inflamatoria es continua con una severidad incrementada hacia el recto. La celularidad es más alta en la mucosa comparada con la submucosa y está comprendida por linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos que causan criptitis (presencia de neutrófilos dentro del epitelio de la cripta) y abscesos de cripta (presencia de neutrófilos dentro de las luces de la cripta)<sup>54</sup>. La distinción entre el primer ataque de CUCI y la colitis infecciosa puede hacerse cuando existe una presencia predominante de células plasmáticas entre la base de las criptas y la muscularis mucosae (plasmocitosis basal) en la CUCI (63% vs. 6%). Esta característica poco común puede ser observada en la EC. La supresión de la mucina epitelial es una característica diagnóstica menor, la cual también puede ser detectada en la colitis infecciosa y la EC<sup>159</sup>. Otras características relacionadas con un proceso inflamatorio crónico que se pueden observar son: seudopólipos inflamatorios, hipertrofia muscular de la mucosa, y rara vez, fibrosis de la submucosa. Una observación importante relacionada con las características morfológicas es que pueden cambiar, dependiendo de la edad del paciente, la duración de la enfermedad y el tratamiento previo<sup>54</sup>.

El reporte del patólogo debe contener una descripción microscópica basada en un mínimo de elementos para justificar el diagnóstico de la EII. No se requiere del uso de una clasificación específica.

35. *La displasia (neoplasia intraepitelial) asociada con colitis ocurre solo en áreas de inflamación crónica y puede ser dividida en categorías morfológicas: negativa, indefinida y positiva para displasia de bajo o alto grado. Se recomienda la confirmación de displasia por un patólogo GI experto independiente. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%.*

El concepto de displasia es epitelio neoplásico histológico sin invasión<sup>160</sup> y es el mejor y más confiable marcador de riesgo aumentado de la progresión a neoplasia en pacientes con CUCI<sup>161</sup>. La displasia puede ocurrir en cualquier parte del colon y es a menudo multifocal, pero puede también ser un foco aislado. Sin embargo, la displasia debe considerarse relacionada con EII si se desarrolla dentro de las

áreas con inflamación crónica<sup>161,162</sup>. La displasia se estratifica en 3 categorías: negativa para displasia, indefinida para displasia y positiva para displasia (de grado bajo y alto)<sup>160</sup>. Los parámetros microscópicos utilizados en el diagnóstico de displasia incluyen: hacinamiento de glándulas, engrosamiento de la mucosa y elongación y distorsión de las criptas, con brotes excesivos y agrandamiento. La superficie y las criptas están bordeadas por células columnares altas, en las cuales hay algo de diferenciación de la mucosa. La mucina tiende a permanecer en las células columnares más que en las células caliciformes normales. Las alteraciones nucleares son similares a aquellas observadas en los adenomas tubulares de pacientes sin EII (núcleos hiper cromáticos y alargados, y sobreposición frecuente de estratificación nuclear). Los núcleos mitóticos pueden estar presentes dentro de la parte superior de las criptas y hasta en la superficie (lo cual es anormal)<sup>160</sup>.

Debe haber una segunda opinión sobre el reporte histopatológico (revisión de placas y bloques de muestras colectadas) para confirmar el diagnóstico inicial de displasia establecido por el patólogo experto<sup>162,163</sup>.

Existe un mayor nivel de acuerdo entre patólogos gastrointestinales cuando la displasia es de alto grado o negativa, pero es bajo para la displasia de grado bajo o indefinida<sup>164</sup>. La detección inmunohistoquímica de P53 no es útil en la EII para la diferenciación entre regeneración y displasia verdadera debido a su alta frecuencia de falsos positivos<sup>54</sup>.

## Tratamiento

### A. Convencional

**36. El tratamiento con aminosalicilatos tópicos en dosis de 1 g/día se recomienda como primera elección para inducir remisión en pacientes con proctitis activa leve a moderada. Nivel de evidencia: 1b. Nivel de acuerdo: 100%.**

En un metaanálisis de 38 estudios en pacientes con CUCI leve a moderada<sup>165</sup>, 10 estudios compararon el 5-ASA rectal con placebo y demostraron que los fármacos tópicos 5-ASA son más efectivos que placebo, con una OR para remisión clínica de 8.30 (8 estudios, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 4.28-16.12;  $p < 0.00001$ ) y una OR para remisión endoscópica de 5.31 (7 estudios, IC 95%: 3.15-8.92;  $p < 0.00001$ ). Los 5-ASA por vía rectal fueron superiores a los esteroides rectales en la inducción de remisión sintomática, OR de 1.65 (6 estudios, IC 95%: 1.11-2.45;  $p = 0.01$ ). No hubo diferencia entre dosis de 1-4 g, independiente del uso de supositorio, enema o espuma.

El 5-ASA tópico es más efectivo que 5-ASA por vía oral para la proctitis ulcerosa<sup>166</sup>. Un reciente estudio controlado aleatorizado mostró que el supositorio 5-ASA logró una remisión endoscópica del 83.8% en 4 semanas, comparado con el 36.1% con placebo<sup>167</sup>.

Un consenso reciente<sup>168</sup> indica que es preferible utilizar 5-ASA en supositorios para pacientes con proctitis ulcerosa en dosis no excedentes de 1 g/día. Para pacientes con proctosigmoiditis ulcerosa y colitis izquierda activa, es preferible utilizar 5-ASA en enemas o espuma<sup>169,170</sup>.

**37. El tratamiento con aminosalicilatos por orales en dosis entre 3.0 y 4.8 g por día o sulfasalazina 4.5 g por día se recomienda para la inducción de remisión en pacientes**

**con CUCI activa leve a moderada, con cualquier extensión más allá del recto. Nivel de evidencia: 1a. Nivel de acuerdo: 100%.**

Hay evidencia clínica que demuestra la eficacia de los aminosalicilatos orales en la CUCI leve a moderada. Dos metaanálisis con 8 y 11 estudios mostraron eficacia para la inducción de remisión con un RR de 0.86 (IC 95%: 0.81-0.91) y 0.79 (IC 95%: 0.73-0.85), respectivamente<sup>171,172</sup>. En cuanto a las dosis, 2.0 g/día fue superior a una dosis  $< 2$  g/día, pero se encontró una diferencia no significativa entre dosis de 2.4 y 4.8 g/día. Sin embargo, un análisis de subgrupo en pacientes con actividad moderada mostró que estos pacientes se vieron beneficiados por dosis más altas<sup>173-175</sup>. Vale la pena mencionar que cuando la variable analizada era remisión endoscópica, las dosis de 3 g/día o mayores eran más eficientes<sup>176</sup>. La sulfasalazina fue tan efectiva como los diferentes salicilatos utilizados en la inducción de remisión<sup>177</sup>. Los pacientes con CUCI deben de ser evaluados dentro de 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento con 5-ASA y, si no hay respuesta sintomática, la necesidad de modificar el tratamiento debe considerarse<sup>168</sup>.

No se han encontrado diferencias significativas entre los fármacos 5-ASA y placebo en la incidencia de efectos adversos<sup>178</sup>. Sin embargo, el 15% de los pacientes no toleran estos medicamentos. Los efectos adversos incluyen flatulencia, dolor abdominal, náuseas, diarrea, cefalea, deterioro clínico de la CUCI, irritación de la piel y trombocitopenia. La insuficiencia renal idiosincrática ha sido descrita, entonces se recomienda la evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento con estos medicamentos<sup>179</sup>.

**38. El tratamiento concomitante con aminosalicilatos orales y tópicos es superior a los aminosalicilatos orales como tratamiento de primera línea para la inducción de remisión en pacientes con CUCI activa leve a moderada, con cualquier extensión más allá del recto. Nivel de evidencia: 1b. Nivel de acuerdo: 100%.**

Un metaanálisis con 4 estudios controlados aleatorizados mostró que la combinación de 5-ASA tópico y oral era superior a 5-ASA oral para la inducción de remisión de la CUCI activa con cualquier extensión más allá del recto, con un RR de 0.65 (IC 95%: 0.47-0.91)<sup>166</sup>. No se encontró una diferencia significativa en efectos adversos entre los 2 grupos, 22.3 y 26.9%, respectivamente, RR 0.77 (IC 95%: 0.55-1.09). Un reciente consenso recomienda que pacientes con CUCI en tratamiento con 5-ASA sean evaluados si no hay respuesta sintomática en 4-8 semanas para determinar si es necesario modificar el tratamiento<sup>168</sup>. En pacientes con CUCI leve a moderada que no responden a tratamiento con aminosalicilatos orales, no se indica cambiar a otra clase de fármaco 5-ASA, ya que, en términos de seguridad, no se han encontrado diferencias significativas con respecto a la eficacia clínica entre las diferentes clases de agentes 5-ASA<sup>180</sup>.

**39. Una dosis diaria de aminosalicilatos orales puede ser utilizada para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes con CUCI y así mejorar la adherencia al tratamiento. Nivel de evidencia: 1b. Nivel de acuerdo: 80%.**

Un metaanálisis con 3 estudios no mostró una diferencia significativa entre el uso de una única dosis de 5-ASA y dosis múltiples por día para la inducción de remisión, con un RR de 0.95 (IC 95%: 0.82-1.10)<sup>181</sup>. Un estudio adicional reciente reportó cero diferencias en tasas de remisión o seguridad entre una dosis diaria o 2 veces al día con 5-ASA oral<sup>182</sup>.

En el mantenimiento de la remisión, un metaanálisis con 7 estudios demostró que no hubo una diferencia significativa en la tasa de recaída al comparar una sola dosis diaria con la dosis convencional, RR 0.94 (IC 95%: 0.82-1.08). Adicionalmente, no se encontró una diferencia significativa en cuanto a efectos adversos<sup>183</sup>. La mayoría de los pacientes prefiere una dosis única al día, lo cual resulta en una adherencia al tratamiento aumentada, especialmente durante la fase de mantenimiento<sup>184,185</sup>.

**40. En los pacientes con CUCI leve a moderada que logran una remisión clínica con aminosalicilatos orales o tópicos, se recomienda continuar con la misma terapia para el mantenimiento de la remisión completa. La dosis recomendada de 5-ASA oral debe ser individualizada para cada caso y la dosis recomendada es al menos 2 g/día. Nivel de evidencia: 1b. Nivel de acuerdo: 100%.**

Existe un alto riesgo de recaída en sujetos con CUCI, entonces la terapia de mantenimiento es necesaria en estos pacientes. Un metaanálisis Cochrane mostró un OR de 0.47 (IC 95%: 0.36-0.62), con un número necesario a tratar (NNT) de 6, a favor de 5-ASA oral, comparado con placebo, para el mantenimiento de la remisión clínica<sup>186</sup>. Ambos, la sulfasalazina y mesalazina, son claramente más efectivos que el placebo en la prevención de recaídas de CUCI, sin diferencias significativas entre ellas<sup>177</sup>. La dosis ideal de sulfasalazina para el mantenimiento es de 2 g diarios. No hay evidencia de que las dosis superiores a 2 g/día de mesalazina sean más efectivas, pero debe mencionarse que se ha estudiado en una cantidad muy limitada de pacientes el tratamiento con dosis más elevadas<sup>187</sup>. Un metaanálisis de 7 estudios para el mantenimiento con 5-ASA rectal encontró un RR para recaída de 0.60 (IC 95%: 0.49-0.73) y un NNT de 3. En comparación con el placebo, no hubo diferencia para efectos adversos<sup>188</sup>. Un reciente consenso indica que 5-ASA rectal puede ser utilizado diariamente o a una frecuencia reducida para mantener remisión completa<sup>168</sup>.

**41. En pacientes con CUCI moderada a severa de cualquier extensión, se indica el uso de esteroides sistémicos orales como tratamiento de primera línea para la inducción de la remisión clínica. Se recomienda el uso de esteroides sistémicos orales como terapia de segunda línea para la inducción de remisión de pacientes con CUCI activa leve a moderada que son resistentes a los aminosalicilatos. No se recomienda el uso de esteroides sistémicos orales por más de 12 semanas. Los esteroides no son de utilidad en la terapia de mantenimiento de remisión en la CUCI. Además, su uso prolongado se asocia con efectos adversos. Nivel de evidencia: 1b. Nivel de acuerdo: 100%.**

Un metaanálisis con 5 estudios controlados aleatorizados mostró que los esteroides son superiores a placebos para la inducción de remisión en pacientes con CUCI, RR 0.65 (IC 95%: 0.45-0.93)<sup>189</sup>. Una revisión sistemática reportó que no hubo beneficios con las dosis arriba de 60 mg/día. Por lo tanto, se indica utilizar dosis de prednisona oral de entre 40-60 mg/día<sup>165</sup>. Aproximadamente, el 50% de pacientes utilizando esteroides experimentan efectos adversos tales como acné, edema, fluctuaciones en el estado de ánimo, intolerancia a la glucosa y dispepsia, entre otros<sup>190</sup>. Un consenso canadiense reciente recomienda la evaluación de pacientes con CUCI en el tratamiento con esteroides para la inducción de remisión que no tienen respuesta sintomática,

para que la modificación a la necesidad de tratamiento pueda determinarse<sup>168</sup>.

**42. Los esteroides rectales se indican como terapia de segunda línea para la inducción de remisión completa en pacientes con proctitis ulcerosa leve a moderada que no responden a 5-ASA tópico. Nivel de evidencia: 1b. Nivel de acuerdo: 91%.**

Un metaanálisis sobre los esteroides convencionales y budesonida rectal mostró que la terapia con esteroides rectal era superior a placebo en la inducción de la remisión clínica. Sin embargo, un metaanálisis de 6 estudios controlados aleatorizados mostró que 5-ASA rectal era superior a los esteroides rectales para la inducción de la remisión clínica, con un OR de 1.65 (IC 95%: 1.41-2.88 p=0.0001)<sup>165</sup>. Por lo tanto, una terapia de segunda línea razonable para pacientes que no responden a 5-ASA rectal puede ser la adición de esteroides rectales. Un estudio reciente con espuma de budesonida demostró eficacia en la inducción de remisión en pacientes con proctitis ulcerosa activa leve a moderada y proctosigmoiditis, comparado con placebo<sup>190</sup>.

**43. El uso de esteroides orales novedosos de biodisponibilidad baja, como la budesonida multi-matrix (MMX), se indica para la inducción de remisión en pacientes con CUCI activa leve a moderada de cualquier extensión que es resistente a los aminosalicilatos. Esto puede intentarse antes del uso de esteroides sistémicos. Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 91%.**

Estudios controlados aleatorizados con budesonida MMX oral han mostrado que esta es más efectiva que el placebo e igual de efectiva que 5-ASA oral para la inducción de la remisión clínica<sup>191-193</sup>. Sin embargo, esto no se ha demostrado con otras formulaciones de liberación ileal de budesonida, como Entocort® y Budenofalk®, cuya efectividad era más baja que placebo y 5-ASA<sup>194,195</sup>. Comparada con esteroides convencionales, la budesonida tiene menos eventos adversos sistémicos (33% vs. 55%)<sup>196</sup> y no se ha asociado con una disminución significativa en la densidad mineral ósea<sup>197</sup>.

**44. El uso de esteroides sistémicos IV, como hidrocortisona 100 mg cada 6 a 8 h o metilprednisolona 60 mg por día, se recomienda para la inducción de remisión en pacientes con CUCI severa aguda que requieren hospitalización. Nivel de evidencia: 2b. Nivel de acuerdo: 100%.**

Se ha demostrado que los esteroides IV son efectivos como un tratamiento de primera línea para la CUCI severa aguda, con remisión clínica en 36 de 49 pacientes (73.5%), después de 5 días de tratamiento<sup>198</sup>. Estudios subsiguientes han mostrado que los esteroides IV reducen la morbilidad en esta población de pacientes<sup>199,200</sup>. Con respecto a la tasa de colectomía, no se encontraron diferencias en cuanto a la eficacia de los diferentes tipos de esteroides o las dosis empleadas. Consecuentemente, no se recomienda utilizar una dosis de metilprednisolona IV superior a 60 mg o su equivalente<sup>199</sup>. Un estudio que comparó el uso de un bolo IV de metilprednisolona cada 12 h con su infusión continua no mostró diferencias significativas en cuanto a la respuesta o eventos adversos entre los 2 regímenes<sup>201</sup>.

**45. Los inmunomoduladores de tiopurina no son recomendados para la inducción de remisión en pacientes con CUCI corticorresistente activa leve a moderada. Nivel de evidencia: 1b. Nivel de acuerdo: 100%.**



Un metaanálisis de 4 estudios controlados mostró que la azatioprina y 6-mercaptopurina no eran efectivas para la inducción de remisión en pacientes con CUCI, en comparación con placebo o 5-ASA (OR 1.59, IC 95%: 0.59-4.29;  $p = \text{NS}$ )<sup>202</sup>. Un análisis de los 2 estudios comparado con placebo<sup>203</sup> no encontró un beneficio significativo en la remisión endoscópica (RR 0.85; IC 95%: 0.71-1.01)<sup>204</sup> o la remisión clínica (OR 1.44, IC 95%: 0.68-3.03,  $p = \text{NS}$ ). Un estudio italiano mostró que la azatioprina era más efectiva que 5-ASA en la inducción de remisión completa libre de esteroides en el grupo de pacientes con CUCI dependiente de esteroides (OR: 4.78; IC 95%: 1.57-14.5,  $p = 0.006$ )<sup>205</sup>.

46. *El uso de inmunosupresores de tiopurina se recomienda para el mantenimiento de remisión en pacientes con CUCI corticodependiente. Nivel de evidencia: 1b. Nivel de acuerdo: 100%.*

Un metaanálisis de 4 estudios controlados aleatorizados encontró que el 44% de los pacientes que reciben azatioprina no lograron mantener remisión, comparado con el 65% de pacientes que recibieron placebo, RR: 0.68 (IC 95%: 0.54-0.86)<sup>206</sup>. Se encontraron resultados similares en otro metaanálisis de 3 estudios, RR 0.60 (IC 95%: 0.37-0.95)<sup>204</sup>. La calidad de estos estudios era insuficiente, con una cantidad reducida de pacientes y heterogeneidad. Entre los eventos adversos asociados con el uso de la tiopurina están la supresión de médula ósea, la pancreatitis, la hepatotoxicidad, las reacciones alérgicas y las infecciones oportunistas, especialmente cuando el fármaco es combinado con esteroides o inhibidores del factor necrosis tumoral alfa<sup>207</sup>. Adicionalmente, existe un riesgo de linfoma (incluyendo el linfoma hepatoesplénico de células T)<sup>208</sup> y cáncer de piel no melanoma<sup>209</sup>. La respuesta a las tiopurinas debe evaluarse en 10-12 semanas. Idealmente, los niveles de la enzima tiopurina metiltransferasa deben medirse antes de comenzar el uso de tiopurinas, para así identificar a los pacientes con riesgo de mielosupresión. Esto no reemplaza la monitorización continua de la biometría hemática completa en estos pacientes<sup>207</sup>. El uso de metotrexato no es recomendado para la inducción o el mantenimiento de la remisión clínica completa en pacientes con CUCI.

47. *Se recomienda la ciclosporina IV, en centros con experiencia en su uso, a una dosis de 2 mg/kg para la inducción de remisión en pacientes con CUCI activa severa refractaria a los esteroides sistémicos IV. Nivel de evidencia: 1b. Nivel de acuerdo: 100%.*

La ciclosporina es un inhibidor de calcineurina y tradicionalmente se ha utilizado como un agente de segunda línea IV en pacientes con CUCI aguda a severa que son refractarios a esteroides IV. En un estudio controlado por placebo aleatorizado, a 20 pacientes que no habían respondido a tratamiento con esteroides IV por 7 días se les dio ciclosporina en dosis de 4 mg/kg/día. El 82% de los pacientes respondieron, comparado con el 0% en el grupo placebo ( $p < 0.001$ )<sup>210</sup>.

Otro estudio controlado aleatorizado comparó las dosis de ciclosporina de 4 mg/kg/día vs. 2 mg/kg/día. No se encontraron diferencias significativas en términos de respuesta clínica y el efecto adverso principal en el grupo con la dosis más alta fue presión arterial alta<sup>211</sup>. Una revisión Cochrane con 2 estudios controlados y aleatorizados mostró que en pacientes con CUCI severa la falta de respuesta

al tratamiento médico era menos frecuente con la ciclosporina, cuando se comparó con placebo, RR 0.18 (IC 95%: 0.05-0.64)<sup>210</sup>. En estudios controlados por ciclosporina, la proporción de pacientes que evitaron colectomía a plazo corto varió del 64 al 90%. Sin embargo, la tasa de colectomía a largo plazo en sujetos con respuesta fue del 20% al año, y del 69% a los 5 años<sup>212,213</sup>.

48. *Como tratamiento de primera elección de la EC ileocecal localizada leve, se recomienda el uso de budesonida de liberación ileal a una dosis de 9 mg/día. Nivel de evidencia: 1a. Nivel de acuerdo: 82%. El beneficio de la mesalazina es limitada. Nivel de evidencia: 1b. Nivel de acuerdo: 82%. Se indica que pacientes con EC colónica y actividad leve pueden ser tratados con sulfasalazina. Nivel de evidencia: 1b. Nivel de acuerdo: 82%.*

Un porcentaje significativo de pacientes con EC tiene un patrón de comportamiento leve de la enfermedad. La budesonida a una dosis de 9 mg/día es la terapia de elección para la inducción de remisión en pacientes con EC con actividad leve y localización íleo-colónica. Estudios clínicos han mostrado que la budesonida es superior al placebo (RR 1.96, IC 95%: 1.19-3.23) y mesalazina (RR 1.63, IC 95%: 1.23-2.16)<sup>214</sup>. Se prefiere la budesonida a la prednisolona porque es asociada con eventos adversos menores (RR 0.64, IC 95%: 0.28-0.95). La tasa de remisión con budesonida es del 51-60% en 8-10 semanas, según varios estudios<sup>215,216</sup>.

Un metaanálisis de 3 ensayos clínicos grandes no encontró una eficacia clínica significativa con mesalazina en pacientes con EC ileocecal de actividad leve a moderada<sup>217</sup>. Un metaanálisis más reciente encontró una tendencia hacia un efecto benéfico relacionado con el uso de la sulfasalazina, en comparación con placebo (2 estudios), con un RR de fracaso en lograr remisión de 0.83 (IC 95%: 0.69-1.00). Una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados reportaron ningún beneficio con mesalazina (4 estudios) RR: 0.91 (IC 95%: 0.77-1.06)<sup>218</sup>.

49. *El uso de corticoides sistémicos orales es recomendado para la inducción de remisión en pacientes con EC activa, ileocecal o colónica, moderada a severa. Nivel de evidencia: 1a. Nivel de acuerdo: 100%.*

La prednisolona es una opción apropiada para la EC leve a severa. Una revisión sistemática Cochrane con 2 estudios mostró que los corticoides son más efectivos que placebo para la inducción de remisión, con un RR de 1.99 (IC 95%: 1.51-2.64,  $p < 0.00001$ ). La idea es minimizar la exposición prolongada con esteroides en pacientes con EC, dada la falta de eficacia en el mantenimiento de remisión<sup>219</sup>.

50. *El uso de corticoides sistémicos orales es recomendado para la inducción de remisión en pacientes con EC del intestino delgado extensa. Se indica asociar el uso de tiopurinas o metotrexato para el mantenimiento de remisión. Nivel de evidencia: 5. Nivel de acuerdo: 100%.*

La EC se define como extensa cuando la afectación excede los 100 cm en longitud, la cual se asocia a deficiencias nutricionales. En estos pacientes, el tratamiento con esteroides sistémicos es recomendado, algunas veces asociado con tiopurinas o terapia biológica anti-FNT, dependiendo de la severidad de la enfermedad<sup>196</sup>. El apoyo nutricional es importante en el tratamiento de estos individuos<sup>220</sup>. En este grupo de pacientes, la opción quirúrgica siempre debe considerarse.



51. En pacientes con EC que logran remisión con corticoides sistémicos, se recomienda el uso de tiopurinas o metotrexato. Nivel de evidencia: 1b. Nivel de acuerdo: 100%. El uso de corticoides no es recomendado como terapia de mantenimiento de remisión. Nivel de evidencia: 1a. Nivel de acuerdo: 100%.

Un metaanálisis de 6 estudios clínicos comparó azatioprina con placebo y encontró una tasa de remisión del 71% vs. 52%, respectivamente (OR 2.32; IC 95%: 1.55-3.49, con NNT: 6, para prevenir recaída), con un efecto de respuesta a dosis de 1 mg/kg/día (OR: 1.2; IC 95%: 0.60-2.41), 2 mg/kg/día (OR 3.01; IC 95%: 1.66-5.45) y 2.5 mg/kg/día (OR 4.13; IC 95%: 1.59-10.71)<sup>221</sup>.

Un estudio comparó metotrexato a dosis de 15 mg por semana, por vía intramuscular vs. placebo, para el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC. A las 40 semanas, las tasas de remisión eran del 65% vs. 39% ( $p=0.04$ ), respectivamente<sup>222</sup>. Un metaanálisis de 12 estudios por Seow et al. mostró que la budesonida a dosis de 6 mg/día no era más efectiva que el placebo en el mantenimiento de remisión a los 3 meses (RR 1.25, IC 95%: 1.00-1.58;  $p=0.05$ ), 6 meses (RR 1.15, IC 95%: 0.95-1.39;  $p=0.14$ ) o 12 meses (RR 1.13, IC 95%: 0.94-1.35;  $p=0.19$ )<sup>214</sup>.

## B. Tratamiento biológico

52. La terapia biológica contra el FNT alfa (anti-FNT- $\alpha$ ), como infliximab, adalimumab, y certolizumab pegol, es indicada en pacientes con EC moderada a severa que han sido refractarios o intolerantes al tratamiento con esteroides e inmunomoduladores. Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%.

El estudio ACCENT 1 evaluó la eficacia y la seguridad de infliximab en pacientes con EC a través de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, de 54 semanas que involucró a 573 pacientes con un puntaje del IAEC > 220. Un total de 335 pacientes que respondieron a dosis de inducción fueron aleatorizados en 3 grupos: grupo I con placebo; grupo II con infliximab con dosis de mantenimiento de 5 mg/kg, y grupo III con infliximab con dosis de mantenimiento de 10 mg/kg.

A las semanas 30 y 54, la proporción de pacientes en remisión fue más alta en los grupos de infliximab II (39%) y III (45%), comparado con el grupo I (21%) ( $p=0.002$ ). No se encontró diferencia en las tasas de remisión entre los grupos recibiendo 5 mg/kg y 10 mg/kg de infliximab. A la semana 54, el 29% de los pacientes en los grupos de infliximab estaban en remisión clínica y habían discontinuado su tratamiento con corticoides, en comparación con el 9% en el grupo placebo ( $p=0.004$ ). Este ensayo mostró que la administración de infliximab era efectiva y segura en pacientes con EC<sup>95</sup>.

El estudio CLASSIC 1 fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, con diferentes rangos de dosis de inducción. En este estudio, pacientes con EC moderada a severa sin previa terapia anti-FNT recibieron terapia de inducción en las semanas 0 y 2 con adalimumab 40/20 mg, 80/40 mg, 160/80 mg o placebo, y tuvieron seguimiento a la semana 4.

El resultado primario medido de este estudio fue la eficacia de terapia de inducción con adalimumab en pacientes con EC. Un total de 299 pacientes fueron aleatorizados en

la semana 0 para recibir inducción con placebo, adalimumab 40 mg/20 mg, adalimumab 80 mg/40 mg o adalimumab 160 mg/80 mg. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.004$ ) en las tasas de remisión entre los grupos de pacientes que recibieron adalimumab 80/40 mg (24%), adalimumab 160/80 mg (36%) o placebo (12%) en la semana 4. Este estudio mostró que la dosis de inducción 160/80 mg de adalimumab fue superior a las otras dosis de adalimumab y placebo en pacientes con actividad de la EC moderada a severa<sup>223</sup>.

El estudio CLASSIC II incluyó a pacientes que lograron remisión después de una inducción de 4 semanas en el estudio CLASSIC I y que también mantuvieron remisión por 4 semanas adicionales (semanas 0 y 4 de CLASSIC II) con dosis de adalimumab de 40 mg cada 2 semanas, en la fase de etiqueta abierta. Los pacientes fueron subsecuentemente aleatorizados para recibir adalimumab o placebo por otras 56 semanas en un ensayo doble ciego.

De un total de 256 pacientes, hubo una diferencia significativa en la tasa de remisión entre los grupos tratados con 40 mg de adalimumab cada 2 semanas (79%) y 40 mg de adalimumab cada semana (83%), comparado con placebo (44%) ( $p < 0.05$ ).

Los resultados de este estudio apoyan la eficacia de adalimumab en la inducción y el mantenimiento de remisión en pacientes con EC moderada a severa sin previa terapia con infliximab. La terapia con adalimumab resultó en un incremento de remisión clínica en el 46% de los pacientes a la semana 56<sup>224</sup>.

El estudio CHARM, un ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, de 56 semanas de duración, evaluó la eficacia y la seguridad de adalimumab en el mantenimiento de respuesta, así como remisión, en pacientes con EC moderada a severa. En la primera visita, todos los pacientes recibieron una dosis de etiqueta abierta de adalimumab de 80 mg, seguida de una dosis de 40 mg en la semana 2. En esa semana, 778 pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos: adalimumab 40 mg cada 2 semanas, adalimumab 40 mg cada semana o placebo, y continuaron hasta la semana 56. El porcentaje de pacientes que respondieron a la semana 4 y estuvieron en remisión a la semana 56 fue: 36% adalimumab 40 mg cada 2 semanas, 41% adalimumab 40 mg semanalmente y 12% placebo ( $p < 0.001$ ). La diferencia entre los grupos de adalimumab no fue estadísticamente significativa ( $p=0.34$ ). Los resultados de este ensayo confirman que adalimumab es más efectivo que el placebo en el mantenimiento de remisión a largo plazo en pacientes con EC moderada a severa que respondieron inicialmente a adalimumab<sup>225</sup>.

El objetivo del estudio ADHERE fue evaluar el efecto a largo plazo de la terapia con adalimumab a los 2 años en un ensayo abierto, como una extensión del ensayo CHARM, e incluyó a 467 pacientes. A la semana 60, la remisión clínica fue del 37.6, el 41.9% y el 49.8% en pacientes que recibieron placebo, adalimumab 40 mg cada 2 semanas y adalimumab 40 mg cada semana, respectivamente. Un total de 84.1% de pacientes que recibieron adalimumab en el ensayo CHARM mantuvieron remisión hasta el final del estudio ADHERE.

Este estudio mostró que la terapia con adalimumab puede mantener la remisión a largo plazo y reducir la cantidad de hospitalizaciones en pacientes con EC moderada a severa<sup>226</sup>.

El propósito del estudio GAIN fue determinar la eficacia de adalimumab en pacientes con EC que no mejoraron o que perdieron la capacidad de responder a infliximab. El ensayo incluyó a 325 pacientes con EC moderada a severa que fueron aleatorizados para recibir dosis de inducción de adalimumab 160/80 mg a la semana 0 y 2 o placebo durante 4 semanas. Al final de la semana 4, el 21% del grupo de adalimumab logró remisión clínica, comparado con el 7% de pacientes en el grupo placebo ( $p < 0.001$ ). La terapia con adalimumab fue superior a placebo para la inducción de remisión y repuesta en pacientes con EC moderada a severa que no toleraron infliximab o que perdieron la capacidad de responder a infliximab<sup>227</sup>.

El estudio PRECISE 1 fue un ensayo de 26 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo. Un total de 662 pacientes con EC fueron divididos en 2 grupos: 1) certolizumab pegol 400 mg, y 2) placebo. Entre los pacientes con  $\geq 10$  mg/l en niveles basales de PCR, el 22% en el grupo certolizumab tuvo una reducción de por lo menos 100 puntos en el IAEC a la semana 26, comparado con el 12% en el grupo placebo ( $p = 0.05$ ). El tratamiento con certolizumab pegol se asoció con un beneficio modesto en las tasas de respuesta, pero no hubo mejoría en las tasas de remisión comparado con placebo en pacientes con EC moderada a severa<sup>228</sup>.

El estudio PRECISE 2 fue diseñado como un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo. Evaluó la eficacia de certolizumab pegol como terapia de mantenimiento en pacientes con EC moderada a severa. En este estudio, los pacientes recibieron una dosis de etiqueta abierta de inducción de 400 mg a las semanas 0, 2 y 4. Los pacientes que respondieron a la terapia de inducción a la semana 6 fueron aleatorizados para recibir 400 mg de certolizumab pegol o placebo. El seguimiento se realizó a la semana 26. En total, 213 pacientes tenían niveles basales de PCR  $\geq 10$  mg/l. Un total de 62% de pacientes en el grupo certolizumab pegol tuvieron respuesta clínica, comparado con el 34% en el grupo placebo ( $p < 0.001$ ). La tasa de remisión clínica fue del 48% en el grupo certolizumab pegol, comparado con el 29% con el grupo placebo ( $p < 0.001$ ). Este estudio mostró que la administración continua de certolizumab pegol fue superior a la administración de placebo en el 64% de los pacientes con EC moderada a severa<sup>229</sup>.

**53. La terapia anti-FNT basada en infliximab y adalimumab es efectiva en el cierre de fístulas y en el mantenimiento de ese cierre en pacientes con EC. Tratamiento por antibióticos y quirúrgico puede ser requerido. Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%.**

El estudio ACCENT II<sup>196</sup> evaluó la eficacia de infliximab en el tratamiento de la EC fistulizante. En comparación con placebo, la mayoría de los pacientes que recibió infliximab 5 mg/kg respondió al tratamiento, definido como una disminución del 50% o más en el drenaje de fístula ( $p = 0.002$ ). Hubo una respuesta completa (cierre de fístula) en el 55% de los pacientes que recibieron infliximab 5 mg/kg, comparado con el 13% de los pacientes en el grupo placebo ( $p = 0.001$ ).

El ensayo ACCENT II<sup>230</sup> incluyó a pacientes con EC y fístula simple o compleja. Se observó que a la semana 54, el 23% de los pacientes en el grupo placebo tuvieron respuesta (definida como una disminución del 50% en el drenaje de fístula), comparado con el 46% de los pacientes que recibieron infliximab ( $p = 0.001$ ).

En un subestudio del ensayo ACCENT II<sup>231</sup> que evaluó a los pacientes con fístula recto-vaginal, el 71.4% de los pacientes que recibieron infliximab lograron curación de la fístula, comparado con el 54.5% en el grupo placebo.

El grupo francés GETAID<sup>232</sup> realizó un estudio retrospectivo y multicéntrico en pacientes con fístulas enterocutáneas recibiendo tratamiento anti-FNT. Mostró que únicamente el 33% de los pacientes estudiados lograron curación completa de la fístula enterocutánea. En el análisis multivariado, se asoció la falta de curación con trayectos de fístulas múltiples (cociente de riesgo [CR]: 5.80, IC 95%: 1.07-31.5,  $p = 0.04$ ) y con la presencia de estenosis intestinal (CR: 4.67, IC 95%: 1.05-20.82,  $p = 0.04$ ).

La terapia con adalimumab se ha mostrado efectiva en la inducción y el mantenimiento del cierre de fístulas perianales por un periodo mayor a 2 años<sup>225,226</sup>.

Una revisión sistemática de la literatura<sup>233</sup> demostró que el tratamiento combinado de terapia farmacológica (anti-FNT e inmunomoduladores) y cirugía es la estrategia con las mejores tasas de curación, comparado con la terapia farmacológica o quirúrgica por sí solas.

**54. Las terapias anti-FNT basadas en infliximab y adalimumab inducen curación de la mucosa en pacientes con EC y son asociadas con la remisión libre de esteroides, menores procedimientos quirúrgicos y hospitalizaciones, y mejoramiento en la calidad de vida. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%.**

La curación de la mucosa ha sido propuesta como una meta en el tratamiento de la EII y se ha asociado con un control más efectivo de la enfermedad, una remisión libre de esteroides, menor cantidad de procedimientos quirúrgicos, menos hospitalizaciones, mejor calidad de vida y uso reducido de esteroides<sup>234,235</sup>.

Un consenso experto de la International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease definió la curación de la mucosa en la CUCI como una restauración de la apariencia normal en la endoscopia de una región previamente inflamada, y la completa ausencia de úlceras, friabilidad, sangre, erosiones, y signos macroscópicos e histológicos de inflamación<sup>7,89,90,236-238</sup>.

Se llevó a cabo un subestudio endoscópico dentro del estudio ACCENT I<sup>95</sup>, mostrando a la semana 10 que el 29% de los pacientes que recibieron 3 infusiones de infliximab lograron curación de la mucosa, comparado con el 3% de pacientes que recibieron solo una infusión ( $p = 0.006$ ). A la semana 54, el 50% de los pacientes que recibieron el tratamiento programado de infliximab lograron completa curación, comparado con el 7% de los pacientes con tratamiento episódico ( $p = 0.007$ ). En el mismo estudio, los pacientes que lograron curación de la mucosa con infliximab tuvieron un periodo libre de recaídas que duró más tiempo que aquellos pacientes que no lograron curación. Ningún paciente con curación de la mucosa a las semanas 10 y 54 fue hospitalizado, en comparación con los pacientes que lograron curación solo una vez (25%) y aquellos que no lograron curación en ninguna de las semanas (46%). Todo esto indica que la curación de la mucosa predice una reducción en hospitalizaciones.

El ensayo MUSIC<sup>239</sup> es un estudio de fase abierta utilizado para la evaluación de la mejoría endoscópica en pacientes con EC activa tratados con certolizumab pegol. A la semana 10, el 5% de los pacientes lograron curación de la mucosa.

El estudio EXTEND<sup>240</sup> evaluó la eficacia de adalimumab en pacientes con EC. La curación de la mucosa se evaluó a la semana 52 y el 24.2% de los pacientes tratados con adalimumab lograron curación de la mucosa, comparado con el 0% de los pacientes tratados con placebo ( $p < 0.001$ ).

55. *La terapia combinada de un agente anti-FNT (infliximab o adalimumab) con un inmunomodulador (tiopurina o metotrexato) es superior a la monoterapia con un agente anti-FNT o azatioprina en pacientes con EII, en cuanto a la respuesta y remisión clínica, curación de la mucosa y remisión libre de esteroides. Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%.*

Varios estudios indican que el tratamiento combinado de agentes anti-FNT con inmunomoduladores es más efectiva que la monoterapia con cualquiera de estos fármacos. Sin embargo, existen dudas respecto a la eficacia a largo plazo de esta estrategia terapéutica y de la seguridad de combinar 2 inmunosupresores por un periodo indefinido, especialmente en hombres jóvenes<sup>208,241,242</sup>. Hay muy poca información sobre el efecto de la terapia combinada con agentes anti-FNT que no sean infliximab, como es adalimumab, certolizumab pegol o golimumab.

Un estudio llevado a cabo por Sokol et al.<sup>243</sup> evaluó la diferencia entre la efectividad de la terapia con infliximab y la terapia combinada con un inmunosupresor (tiopurinas o metotrexato). La terapia combinada mostró reducir el riesgo de recaída (OR: 0.50, IC 95%: 0.32-0.77) y redujo la necesidad de cirugía abdominal (OR: 0.18, IC 95%: 0.05-0.63).

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de 30 semanas de duración llamado SONIC<sup>244</sup>, el cual se extendió 20 semanas, se llevó a cabo entre marzo del 2005 y noviembre del 2008. Un total de 508 pacientes diagnosticados con EC fueron divididos en 3 grupos de acuerdo con la terapia administrada: 1) monoterapia con azatioprina; 2) monoterapia con infliximab, y 3) terapia combinada con infliximab y azatioprina. A la semana 26, el 56.8% de los pacientes que recibieron terapia combinada se encontraban en remisión libre de esteroides, comparado con los pacientes que recibieron monoterapia con azatioprina (30%,  $p < 0.001$ ) y los pacientes que recibieron monoterapia con infliximab (44.4%,  $p = 0.02$ ). También hubo una diferencia estadísticamente significativa en la curación de la mucosa entre pacientes que recibieron terapia combinada vs. azatioprina ( $p < 0.001$ ) e infliximab ( $p = 0.06$ ). La incidencia de eventos adversos fue similar entre los 3 grupos, con ninguna diferencia significativa.

El estudio UC SUCCESS<sup>245</sup> es un ensayo aleatorizado, doble ciego, que evaluó la eficacia de la terapia combinada de infliximab y tiopurina en pacientes con CUCI, dentro del periodo de noviembre del 2007 a febrero del 2010. A la semana 16, un porcentaje más alto de pacientes que recibieron terapia combinada lograron remisión clínica libre de esteroides, comparado con aquellos que recibieron ya sea azatioprina ( $p = 0.32$ ) o infliximab ( $p = 0.017$ ), por sí solos. Se evaluó la curación de la mucosa a la semana 16 y ocurrió en un porcentaje más alto de pacientes que recibieron la terapia combinada vs. el grupo de la monoterapia azatioprina ( $p = 0.001$ ). Una mejora más grande se observó en la puntuación de la Clínica Mayo total en pacientes que recibieron terapia combinada, comparado con pacientes que recibieron azatioprina ( $p < 0.001$ ) o infliximab ( $p = 0.028$ ).

Los pacientes no reportaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos respecto a los efectos adversos.

En el ensayo COMMIT<sup>246</sup>, que evaluó la eficacia de la combinación de infliximab y metotrexato, no se encontraron diferencias significativas entre aquellos pacientes y los pacientes que recibieron monoterapia con infliximab, con respecto a la remisión libre de esteroides a la semana 50 ( $p = 0.63$ ).

Algunos estudios han reportado que el utilizar un inmunomodulador concomitante puede reducir la formación de anticuerpos anti-FNT, permitiendo así cantidades mayores de concentración del agente, resultando en una eficacia terapéutica incrementada.

Ungar et al.<sup>247</sup> demostraron que la terapia combinada resultó en una supervivencia más larga libre de formación de anticuerpos ( $p = 0.003$ ) y un periodo de remisión más largo en pacientes sin formación de anticuerpos antifármaco (AAF) que en aquellos pacientes que desarrollaron AAF ( $p = 0.01$ ).

Un estudio<sup>248</sup> reportó que la combinación de terapia con anti-FNT e inmunomoduladores puede disminuir la formación de AAF.

56. *En pacientes con EC con predictores de pronóstico pobre, se recomienda comenzar terapia intensiva (Top-Down), la cual consiste de iniciar la terapia anti-FNT asociada con inmunomoduladores. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%.*

Se han identificado factores de pronóstico pobre en pacientes con EC. Por ejemplo, edad joven en el momento de diagnóstico ( $< 40$  años de edad), patrón estenosante y fistulizante que incluye enfermedad perianal, afectación del tracto digestivo superior, enfermedad extensa (más de 70 cm) y tabaquismo activo<sup>249,250</sup>.

En el estudio Top-Down<sup>99</sup>, 133 pacientes con nuevos diagnósticos de la EC fueron aleatorizados en 2 grupos: el primer grupo recibió tratamiento temprano con inmunosupresores combinados (infliximab y tiopurinas) y el segundo grupo recibió tratamiento convencional con corticoides.

A la semana 52, el 61.5% de los pacientes que recibieron tratamiento temprano con inmunosupresión estaban en remisión clínica, comparado con el 42.2% de los pacientes que recibieron tratamiento convencional ( $p = 0.0278$ , IC 95%: 2.4-36.3). Después de la semana 52, no se encontraron diferencias entre los 2 grupos. A la semana 104, se encontró curación de la mucosa en el 73.1% de los pacientes con el abordaje Top-Down, comparado con el 30.4% con el protocolo Step-Up ( $p = 0.002$ ).

El estudio demostró que la terapia temprana con agentes inmunosupresores combinados produjo un porcentaje más grande de pacientes en remisión clínica, normalización más rápida de los niveles de la PCR e inducción de remisión en pacientes con EC no tratados previamente con corticoides, tiopurinas o fármacos biológicos, comparado con pacientes que recibieron terapia convencional.

Varios estudios de cohorte realizados en hospitales de tercer nivel de atención y en otras poblaciones han reportado que el curso de la enfermedad en hasta un 50% de pacientes con EII es benigno. Por consiguiente, este porcentaje de pacientes nunca requerirá el uso de terapia inmunosupresora o anti-FNT. Debido a los posibles efectos secundarios que la terapia anti-FNT puede tener, varios



estudios indican que el tratamiento sea un protocolo Step-Up acelerado para pacientes con desenlaces pobres, para recibir el tratamiento apropiado a tiempo para prevenir complicaciones a largo plazo.

Un estudio alemán reciente<sup>251</sup> en una cohorte prospectiva evaluó el actual tratamiento de pacientes con EII recién diagnosticada y los factores asociados con el uso de inmunosupresores y terapia anti-FNT. El uso de esteroides en el diagnóstico, la localización de la enfermedad y la necesidad de cirugía relacionada con la EII mostraron ser factores predictivos independientes para el uso de inmunosupresores y terapia anti-FNT. La extensión de la enfermedad fue el único factor predictivo encontrado en pacientes con CUCI.

**57. La duración de la terapia anti-FNT en pacientes con EII aún no se define y la recomendación es tratarlos caso por caso. Se indica mantener una terapia anti-FNT de largo plazo, ya que la discontinuación se asocia con recaída de la enfermedad. Nivel de evidencia: 4. Nivel de acuerdo: 100%.**

Hay pocos estudios que evalúan qué tanto tiempo la terapia con agentes anti-FNT debe mantenerse en pacientes con EC y no existen estudios en pacientes con CUCI.

El ensayo STORI<sup>252</sup> se realizó en Francia y Bélgica, desde marzo del 2006 hasta diciembre del 2009, en pacientes con EC que habían estado recibiendo terapia con infliximab y un inmunomodulador por un año, y que habían estado en remisión clínica libre de esteroides por al menos 6 meses. El objetivo principal del estudio fue determinar el tiempo de recaída después de la discontinuación del tratamiento con infliximab e identificar los factores asociados con un menor riesgo de recaída. De un total de 115 pacientes, 52 tuvieron recaídas. El tiempo promedio de seguimiento fue de  $28 \pm 2$  meses. Hubo 40 recaídas dentro del primer año y 7 en el segundo. De los pacientes que tuvieron recaída, el 93% logró remisión después de ser tratados nuevamente con infliximab y el 98% tuvo respuesta clínica.

Los factores asociados con el tiempo de recaída fueron analizados y los niveles de PCR  $\geq 5$  mg/l ( $p=0.0008$ , CR: 2.49, IC 95%: 1.41-4.39) y niveles de calprotectina fecal  $\geq 300$   $\mu$ g/g ( $p=0.0002$ , CR: 3.22, IC 95%: 1.68-6.15) mostraron estar asociados con un riesgo mayor de recaída.

El estudio demostró que la discontinuación de tratamiento con infliximab no era una buena estrategia. Aproximadamente, el 50% de los pacientes recayeron después de un año o 2 de discontinuar el tratamiento. Otro problema con respecto a la discontinuación del tratamiento anti-FNT fue el índice incrementado de inmunización, que resultó en reacciones de hipersensibilidad a infliximab, así como la pérdida del efecto terapéutico.

Dada la actual falta de evidencia, no es posible hacer una recomendación en cuanto a la duración del tratamiento con agentes anti-FNT<sup>153</sup>. Sin embargo, en la práctica clínica la decisión de mantener el tratamiento indefinidamente o su discontinuación debe tomarse de acuerdo con las características individuales de cada paciente.

**58. La terapia biológica anti-FNT (infliximab, adalimumab y golimumab) es indicada en pacientes con falta de respuesta o intolerancia al tratamiento con aminosalicilatos, esteroides o inmunomoduladores en pacientes con CUCI con actividad moderada a severa. Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%.**

Dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo, evaluaron la eficacia de infliximab como terapia de

inducción y mantenimiento en adultos con CUCI con actividad moderada a severa que eran refractarios o intolerantes a tratamiento convencional. Un total de 364 pacientes que recibieron tratamiento con placebo o infliximab (5 o 10 mg/kg) a las semanas 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas, fueron incluidos. Se llevó a cabo un seguimiento para los pacientes a la semana 54 en ACT1 y a la semana 30 en ACT2. La respuesta clínica a la semana 54 para pacientes en el estudio ACT1 fue del 19.8, el 45.4 y el 44.3% ( $p < 0.001$ ) y la respuesta clínica a la semana 30 para pacientes en el estudio ACT2 fue del 26, 47.1 y 60% ( $p < 0.001$ ) para los grupos placebo, infliximab 5 mg/kg e infliximab 10 mg/kg, respectivamente. Las tasas de remisión clínica a la semana 54 para pacientes en ACT1 fueron del 16.5, el 34.7 y el 32% para los grupos placebo, infliximab 5 mg/kg e infliximab 10 mg/kg, respectivamente, y del 10.6, el 33.9 y el 35.8% a la semana 30 para los pacientes en ACT2. No se encontraron diferencias significativas entre las 2 dosis de infliximab. Estos estudios mostraron que infliximab era efectivo para tanto la respuesta y la remisión clínica en pacientes con CUCI con actividad moderada a severa a pesar del uso de tratamiento convencional<sup>253</sup>.

El estudio ULTRA1, un ensayo de 8 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo y de fase 3, incluyó a 576 pacientes con CUCI para la evaluación de la eficacia de adalimumab en la inducción de remisión clínica en pacientes con CUCI moderada a severa sin previa terapia anti-FNT. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con adalimumab 160/80 mg, adalimumab 80/40 mg y placebo.

La remisión clínica a la semana 8 fue del 9.2, el 10 y el 18.5% en los grupos placebo, adalimumab 80/40 mg y adalimumab 160/80 mg, respectivamente ( $p=0.31$ ). El efecto del tratamiento fue más pronunciado en pacientes que no tenían colitis extensiva, pacientes tratados con inmunomoduladores sin corticoides al inicio del ensayo y pacientes que no recibieron aminosalicilatos al comienzo del ensayo.

Una dosis de adalimumab de 160/80 mg fue efectiva en la inducción de remisión clínica en pacientes con CUCI moderada a severa que no respondieron o toleraron terapias convencionales<sup>254</sup>.

El estudio ULTRA2, un ensayo de 52 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, fase 3, evaluó la eficacia de adalimumab en la inducción y el mantenimiento de remisión clínica en 494 pacientes con CUCI moderada a severa que recibieron terapia concomitante con corticoides o inmunosupresores orales. Los pacientes se asignaron a 2 grupos: adalimumab 160 mg a la semana 0, 80 mg a la semana 2 y 40 mg cada 2 semanas hasta la semana 52 o placebo. A la semana 52, el 17.3 y el 8.5% de los pacientes lograron remisión clínica en los grupos de adalimumab y placebo, respectivamente ( $p=0.002$ ). A la semana 52, se observó respuesta clínica en el 30.2% vs. 18.3% para los grupos de adalimumab y placebo, respectivamente ( $p=0.002$ ). De los pacientes sin previo tratamiento con anti-FNT, el 22% en el grupo de adalimumab y el 12% en el grupo placebo lograron remisión clínica a la semana 52 ( $p=0.029$ ). Se demostró que el tratamiento con adalimumab fue efectivo en el mantenimiento de remisión clínica en pacientes con CUCI moderada a severa que no respondieron a tratamiento convencional<sup>240</sup>.

El golimumab es un anticuerpo monoclonal anti-FNT- $\alpha$  de origen humano administrado subcutáneamente utilizado



en pacientes con CUCI moderada a severa que está aprobada por la US Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Evaluation Agency (EMA). En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase 2 (dosis/respuesta) y fase 3 (confirmatoria) del 2007, llamado PURSUIT-SC, 1,064 pacientes con CUCI moderada a severa fueron analizados (puntuación de la Clínica Mayo 6-12, subpuntuaje endoscópico  $\geq 2$ ). Los pacientes fueron aleatorizados en grupos en los cuales recibieron dosis de golimumab de 100 mg/50 mg (únicamente fase 2), 200 mg/100 mg o 400 mg/200 mg cada 2 semanas. En la fase 3, se utilizó como punto de corte 6 semanas en espera de respuesta clínica. Los resultados de las dosis de 100 mg/50 mg, 200 mg/100 mg y 400 mg/200 mg correspondieron a la puntuación de la Clínica Mayo -1.0, -3.0, -2.0, respectivamente, comparado con -3.0 en el grupo placebo. En la fase 3, las tasas de respuesta a la semana 6 eran del 51.0% con la dosis de 200 mg/100 mg y del 54.9% con la dosis de 400 mg/200 mg de golimumab en pacientes con CUCI, comparado con el 30.3% en el grupo placebo ( $p \leq 0.0001$ ). Las tasas de remisión clínica y curación de la mucosa fueron significativamente más altas en los grupos golimumab, comparados con placebo ( $p \leq 0.0014$ ). El tratamiento subcutáneo con golimumab indujo respuesta clínica, curación de la mucosa y mejora en la calidad de vida de pacientes con CUCI activa, comparados con el grupo placebo<sup>255</sup>.

**59. La terapia con infliximab es una opción para pacientes con CUCI severa refractaria a esteroides IV, como una alternativa para evitar la colectomía. Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%.**

La CUCI severa es una condición potencialmente mortal. Los datos de prevalencia histórica muestran que el 18.8% de la exacerbación inicial de la enfermedad es severa y que el 17.6% de todos los pacientes tienen serias recaídas en el curso de su enfermedad. La dosis única de infliximab (5 mg/kg) ha mostrado ser un tratamiento de rescate efectivo para pacientes con CUCI severa refractaria a esteroides. Un estudio controlado aleatorizado incluyó a 45 pacientes (24 recibieron infliximab y 21 placebo) inicialmente tratados con betametasona IV<sup>256</sup>. A los 3 meses, las tasas de colectomía eran significativamente más bajas en los pacientes que recibieron infliximab que en aquellos que recibieron placebo (7/24 vs. 14/21,  $p=0.017$ ; OR 4.9, IC 95%: 1.4-17). El seguimiento a largo plazo reveló una tasa de colectomía después de 3 años de 12/24 (50%) de los pacientes que recibieron infliximab y 16/21 (76%) de los que recibieron placebo ( $p=0.012$ ). Sin embargo, el uso de la terapia con tiopurina no fue controlado y varió entre grupos<sup>257,258</sup>.

En cambio, el estudio de etiqueta abierta CYSIF colocó aleatoriamente a 111 pacientes que nunca habían tomado tiopurina y que padecían de CUCI severa (puntuación Lich-tiger > 10) a pesar de 5 días de esteroides por vía IV, a ciclosporina IV en dosis de 2 mg/kg/día durante 8 días (niveles 150-250 ng/ml) seguido de terapia oral de 4 mg/kg/día, o a dosis de infliximab de 5 mg/kg a las semanas 0, 2, y 6. Todos los pacientes que respondieron al día 7 recibieron azatioprina oral y sus dosis de esteroides fueron gradualmente reducidas a partir del día 8. Inicialmente, el estudio tuvo un poder estadístico para demostrar menos fracasos de tratamiento con ciclosporina que con infliximab entre los días 7 y 98 (falta de remisión libre de esteroides al día 98, colectomía, o interrupción de tratamiento antes del día 98).

Aproximadamente, el 85% de pacientes en ambos grupos respondieron al tratamiento el día 7. El fracaso de tratamiento (el resultado primario de eficacia) se reportó en el 60% de pacientes en el grupo que recibió ciclosporina, comparado con el 54% de los pacientes que recibieron infliximab (diferencia de tratamiento 6.4%, IC 95%: -12 a 24.8%,  $p=0.49$ ). Las tasas de colectomía al día 98 en el grupo que recibió ciclosporina vs. el grupo que recibió infliximab fueron del 18 y el 21%, respectivamente ( $p=0.66$ ). Eventos adversos serios fueron más comunes en el grupo de infliximab (17/56 vs. 9/55 en el grupo de ciclosporina), con un total de 9 infecciones serias dentro de los 98 días del estudio, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas<sup>259</sup>. Como en otros estudios, infliximab y ciclosporina mostraron ser efectivos en reducir las tasas de colectomías en pacientes con CUCI severa refractarias a esteroides IV<sup>260-263</sup>.

**60. La optimización del tratamiento con anti-FNT está basado empíricamente en doblar la dosis o disminuir los intervalos de administración. Nivel de evidencia: 4. Sin embargo, sería ideal medir los niveles séricos de anti-FNT y formación de anticuerpos anti-FNT. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%.**

La monitorización de niveles séricos de fármacos y la medición de niveles de anticuerpos antifármaco (AAF) que se desarrollan en algunos pacientes han emergido como una herramienta para ayudar a clarificar los mecanismos de pérdida de respuesta, así como para servir de guía para el tratamiento en una cantidad grande de pacientes. Esto puede ayudar en la identificación de pacientes que se beneficiarían de un incremento de dosis del agente y de aquellos que apenas responderían a esta estrategia.

Un estudio retrospectivo<sup>264</sup> evaluó la utilidad clínica de la medición de los niveles de infliximab y anticuerpos (AAF) en pacientes que habían perdido respuesta o que tuvieron respuesta incompleta a infliximab. Solo el 18% de los pacientes con anticuerpos positivos no respondieron a una dosis incrementada de infliximab, comparado con el 86% de pacientes con anticuerpos negativos y concentraciones subterapéuticas que se beneficiaron significativamente de un incremento en la dosis ( $p < 0.016$ ).

Un estudio<sup>265</sup> que evaluó a pacientes tratados con infliximab encontró que 12 meses después de la discontinuación de tratamiento con infliximab, los títulos de los anticuerpos se tornaron indetectables en la mayoría (13/16) de ellos. Es por esto que el valor clínico de la medición de anticuerpos en meses previos a la reintroducción de este fármaco es limitado, ya que los anticuerpos son indetectables, especialmente si la exposición previa fue hace más de 12 meses. El manejo inicial de un paciente con recaída durante terapia anti-FNT determina los niveles de anticuerpos antifármaco y fármacos biológicos, y deduce el mecanismo de fracaso de tratamiento. Una vez que se ha establecido que los síntomas son debidos a recaída, a pesar de la adherencia al tratamiento, hay varias opciones terapéuticas, de las cuales la más común es la intensificación de la dosis y la reducción de intervalos de administración. La segunda opción más comúnmente utilizada es la de cambiar a otro agente anti-FNT. Un cambio en el tipo de fármaco o cirugía<sup>266</sup> es recomendado cuando hay una pérdida de respuesta con niveles óptimos de anti-FNT y anticuerpos negativos.

Las concentraciones séricas anti-FNT detectables se han asociado con remisión clínica y mejora endoscópica. En

cambio, niveles indetectables de infliximab son asociados con un riesgo incrementado de colectomía, una pérdida secundaria de eficiencia, resultados clínicos peores o actividad inflamatoria incrementada<sup>267-272</sup>.

Un estudio observacional<sup>273</sup> encontró que concentraciones mínimas de infliximab eran significativamente menores en pacientes que eran positivos para anticuerpos anti-infliximab, comparado con pacientes que tenían anticuerpos negativos ( $p=0.015$ ). Un incremento en la VSG y en el nivel de PCR fueron correlacionados con niveles séricos bajos de infliximab ( $p=0.04$  y  $p=0.002$ , respectivamente).

En su estudio, Baert et al.<sup>268</sup> encontraron que los niveles de anticuerpos séricos de anti-infliximab estaban correlacionados inversamente con la duración de la respuesta al fármaco ( $p<0.001$ ). También se encontró que pacientes con  $> 12 \mu\text{g/ml}$  tenían una duración de respuesta significativamente más larga que pacientes con concentraciones más bajas ( $p<0.01$ ). Esto se confirmó por el equipo de Maser et al.<sup>267</sup>, en un análisis multivariado, en el cual niveles séricos más altos de infliximab eran predictores de remisión clínica (OR: 38, IC 95%: 9-60,  $p<0.001$ ) y mejora endoscópica (OR: 23, IC 95%: 4-124,  $p<0.001$ ) en aquellos pacientes.

En conclusión, concentraciones de anti-FNT apropiadas se han asociado a la remisión clínica y endoscópica. Los niveles bajos o indetectables de anti-FNT se han asociado con un riesgo incrementado de colectomía, pérdida de eficacia secundaria, desenlaces clínicos peores o un aumento en la actividad inflamatoria.

**61. La terapia biológica con vedolizumab es una alternativa para pacientes con EC refractaria o aquellos que no toleran el tratamiento con corticoides, tiopurinas (azatioprina o 6 mercaptopurina) y que han fracasado con terapia anti-FNT. Nivel de evidencia: 1. El tratamiento con vedolizumab es efectivo para la inducción y mantenimiento de remisión en pacientes con EC que nunca han recibido terapia biológica con anti-FNT. Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%.**

El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado específico que tiene por objetivo la integrina  $\alpha 4\beta 7$  (una glucoproteína de superficie variable expresada en la superficie de células circulantes T y B), interactuando con la molécula de adhesión MADCAM-1, que se expresa específicamente en la vasculatura intestinal.

El estudio GEMINI 2 analizó la eficacia de vedolizumab en pacientes con EC, ya que su papel y eficacia en esta enfermedad se desconoce. Los resultados para vedolizumab en pacientes con EC activa mostraron que los pacientes recibiendo vedolizumab en dosis de 300 mg, a la sexta semana de la fase de inducción, tuvieron una tasa de remisión del 15%, comparada con una tasa del 7% ( $p=0.02$ ) en aquellos recibiendo placebo. En la fase de mantenimiento (300 mg cada 4 u 8 semanas), los pacientes que respondieron a la terapia de inducción mostraron remisión de la enfermedad a la semana 52 del 36% ( $p=0.004$ ) y 39% ( $p<0.001$ ), comparados con el 22% de los pacientes que recibieron placebo<sup>274</sup>.

El estudio GEMINI 3 evaluó el efecto y la eficacia de vedolizumab en pacientes con EC moderada a severa que habían tenido al menos un fracaso a un agente anti-FNT. Un total de 315 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o vedolizumab a una dosis de 300 mg diarios a la semana 0, 2 y 6. El resultado primario medido fue la remisión clínica a la semana 6, que se encontró en el 15.2%

del grupo vedolizumab, comparado con el 12.1% del grupo placebo ( $p=0.433$ ). Sin embargo, la remisión clínica a la semana 10 se evaluó como un resultado secundario. Hubo diferencia estadística a favor del grupo de vedolizumab, con el 26.6% vs. 12.1% en el grupo con placebo ( $p=0.001$ )<sup>275</sup>.

**62. La terapia biológica con vedolizumab es indicada para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa moderada a severa que han fracasado con terapia convencional. Nivel de evidencia: 1. Puede ser utilizada como tratamiento biológico de primera línea en este tipo de pacientes antes del uso de terapia anti-FNT. Nivel de evidencia: 4. Nivel de acuerdo: 91%.**

El estudio GEMINI 1 evaluó la eficacia y la seguridad de vedolizumab en pacientes con CUCI. Los resultados de vedolizumab en pacientes con CUCI mostraron que el 17% de los pacientes que recibieron vedolizumab y el 5% que recibieron placebo tuvieron remisión clínica ( $p<0.001$ ). Para la terapia de mantenimiento a la semana 52, los pacientes asignados aleatoriamente para seguir recibiendo vedolizumab (el 42% cada 8 semanas y el 45% cada 4 semanas) eran más probables de tener remisión clínica que aquellos asignados aleatoriamente a cambiar a placebo (16%) ( $p<0.001$ )<sup>276</sup>.

Estos hallazgos fueron confirmados en una revisión sistemática, la cual incluyó 4 estudios con un total de 606 pacientes con CUCI. La tasa general de inducción de remisión clínica fue del 52%, comparado con el 38% del grupo placebo después de la sexta semana de tratamiento. A la semana 52, el 54% del grupo tuvo una recaída clínica de la CUCI, comparado con el 84% del grupo con placebo. No se observó un incremento en efectos adversos en los pacientes que recibieron vedolizumab<sup>277</sup>.

## C. Tratamiento quirúrgico

**63. Se obtienen mejores resultados cuando ambos, el gastroenterólogo y el cirujano colorrectal, llevan a cabo el tratamiento y la monitorización de pacientes con CUCI severa a partir de su ingreso al hospital. Nivel de evidencia: 5. Nivel de acuerdo: 100%. Los síntomas, la exploración física y los signos de toxicidad sistémica deben de ser monitoreados de cerca. En el caso de cualquier deterioro clínico, debe considerarse una colectomía de urgencia. Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%.**

La CUCI severa aguda es una condición seria potencialmente mortal. Los pacientes deben de ser ingresados al hospital y ambos, el gastroenterólogo y el cirujano colorrectal, deben proporcionar un manejo multidisciplinario. En el momento de su ingreso, el paciente debe ser informado acerca de las opciones quirúrgicas disponibles en caso de que fracase el tratamiento médico<sup>278,279</sup>. El diagnóstico de la CUCI severa está basado en el índice de Truelove y Witts, el cual es el más simple, mejor validado y ampliamente utilizado para la clasificación clínica de CUCI. Cualquier paciente con  $> 6$  deposiciones con sangre/día y taquicardia ( $> 90 \times \text{min}$ ) o temperatura ( $> 37.8^\circ\text{C}$ ) o anemia ( $\text{Hb} < 10.5 \text{ g/dl}$ ) o VSG elevada ( $> 30 \text{ mm/h}$ ) tiene colitis severa. Con solo un criterio, más la frecuencia de 6 deposiciones con sangre/día, es suficiente para definir un ataque severo<sup>199</sup>. El tratamiento médico intensivo con esteroides IV, estudios de imagenología y monitorización de laboratorio y clínica continua son requeridos. Desde el punto de vista

quirúrgico, se necesita del apoyo hidroelectrolítico y nutricional, así como de transfusiones sanguíneas, cuando sea necesario. Durante la hospitalización del paciente, son realizadas las pruebas necesarias para confirmar el diagnóstico. Las infecciones entéricas, como del citomegalovirus, *Clostridium difficile* y otras bacterias, son excluidas a través de la sigmoidoscopia flexible y biopsias. Las radiografías abdominales simples pueden alertar sobre dilatación tóxica o perforación<sup>153</sup>. En el caso de cualquier deterioración clínica, signos de toxicidad o signos de advertencia abdominal (dilatación o signos de irritación peritoneal) que ocurran durante la terapia inmunosupresora, una colectomía subtotal con ileostomía debe considerarse<sup>280</sup>.

64. *La respuesta de pacientes con CUCI severa a esteroides IV debe evaluarse al tercer día. En casos refractarios, otras opciones de tratamiento deben discutirse con el paciente, incluyendo terapia de rescate o terapia de segunda línea, como infliximab o ciclosporina IV. Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%. Si no hay mejoría después de 5-7 días de terapia farmacológica de segunda línea, se recomienda la colectomía. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%. El retraso en cirugía se asocia a un riesgo incrementado de complicaciones postoperatorias y mortalidad. Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%.*

En la CUCI severa, la falta de respuesta se considera si las condiciones se deterioran mientras que el paciente está bajo terapia médica o si no hay mejoría después de un periodo de estabilización inicial. Los corticoides son el pilar fundamental de la terapia convencional de primera línea e incluyen la administración IV de hidrocortisona 100 mg/4 veces al día o metilprednisolona 60 mg/día. Los esteroides IV administrados por más de 7-10 días no tienen beneficios adicionales y presentan una incrementada morbimortalidad. Por lo tanto, la respuesta debe evaluarse en una etapa temprana después del tercer día de tratamiento<sup>199</sup>. A menudo es difícil definir la necesidad y la oportunidad de cirugía en pacientes cuyas condiciones parecen persistir después de un periodo inicial de mejora. Los criterios de Oxford establecen que los pacientes con > 8 deposiciones/día o 3-8 deposiciones/día y PCR > 45 mg/ml después de 3 días de terapia con esteroides IV tienen un 85% de riesgo de colectomía durante su hospitalización<sup>198</sup>.

Si no hay respuesta a esteroides IV, se recomienda una terapia de segunda línea o terapia de rescate con ciclosporina o infliximab IV<sup>259,281</sup>. En América Latina, la terapia de rescate con infliximab es utilizada más seguido. Los reportes sobre ambas, la eficacia y la seguridad de la terapia de rescate con infliximab en pacientes con CUCI severa refractaria a esteroides IV, han sido ampliamente publicados. Järnerot et al. reportaron que la infusión de infliximab redujo la tasa de colectomía a corto plazo (90 días) en el 29% vs. 67% de los pacientes que no recibieron infliximab<sup>256</sup>. Kohn et al. reportaron que infliximab redujo la tasa de colectomía en pacientes hospitalizados con CUCI severa en un 34% con una sola infusión de infliximab vs. el 5.3% con 2 o más infusiones a los 60 días ( $p = 0.001$ )<sup>282</sup>. Recientemente, se reportó que un régimen acelerado de infusión de infliximab (24 días) redujo la tasa de colectomía temprana (12 meses) en pacientes con CUCI severa aguda (6.7%, 1 de 15), comparado con el régimen estándar de infusión de infliximab de 5 mg/kg a la semana 0, 2 y 6, seguido de mantenimiento cada 8 semanas (40%, 14 de 35). Sin embargo, cabe señalar

que los promedios de colectomías a largo plazo eran iguales que los del periodo prebiológico en aquellos pacientes<sup>283</sup>. Estos resultados permiten una terapia de rescate oportuna, para que la colectomía electiva pueda realizarse bajo mejores condiciones de menor morbimortalidad para el paciente. Se recomienda que los cirujanos eviten la proctocolectomía total en un solo tiempo con reservorio ileo-anal en pacientes sometidos a terapia anti-FNT.

65. *El procedimiento de elección para la cirugía de urgencia en CUCI refractaria a esteroides IV, sangrado severo, dilatación o megacolon tóxico es la colectomía abdominal subtotal con ileostomía terminal y muñón rectal o fístula mucosa, dependiendo de la decisión del cirujano. Nivel de evidencia: 4. Nivel de acuerdo: 100%. Si la cirugía laparoscópica está disponible, un abordaje mínimamente invasivo es posible en pacientes estables, lo cual puede tener las ventajas específicas de ese método. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%.*

El tratamiento médico puede ser efectivo en un gran porcentaje de casos de la CUCI severa aguda. Sin embargo, el retraso en la cirugía perjudica los resultados de los pacientes<sup>284</sup>. Se considera una proctocolectomía en etapas que inicia con una colectomía subtotal un primer paso en el tratamiento quirúrgico de la colitis ulcerosa severa aguda. Una colectomía subtotal con ileostomía y un cierre de Hartmann del intestino distal, o creación de una fístula mucosa, es un abordaje seguro y efectivo, y curará al paciente de colitis al permitir la recuperación y la normalización alimenticia. También le dará tiempo al paciente de considerar la construcción de un reservorio ileo-anal, una ileostomía definitiva o, en unos cuantos casos seleccionados, una anastomosis ileo-rectal, en un segundo tiempo. El manejo del muñón rectal es controversial. La mayoría de los cirujanos dividen el recto al nivel del promontorio o dejan la parte distal del colon sigmoideo anclado a la pared abdominal anterior, facilitando su identificación y disección subsiguiente, o mueven el intestino a través de la fascia abdominal encerrándola en la grasa subcutánea o como una fístula mucosa. Esta última opción es considerada muy segura porque no permanece dentro del abdomen, aunque le da al paciente otro estoma, el cual puede ser difícil de manejar<sup>285,286</sup>. Si la cirugía laparoscópica está disponible, un abordaje mínimamente invasivo es posible en pacientes estables, lo cual puede tener algunas ventajas específicas a ese método, principalmente menos dolor, una estancia hospitalaria más corta y menos infecciones de los sitios quirúrgicos<sup>287</sup>.

66. *La proctocolectomía restauradora con reservorio ileo-anal se ha vuelto el procedimiento quirúrgico de elección realizado con más frecuencia para pacientes con CUCI. Idealmente, la cirugía puede realizarse laparoscópicamente, si hay experiencia previa. Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%.*

La proctocolectomía restauradora es el procedimiento quirúrgico de elección realizado con más frecuencia para pacientes con CUCI que requieren cirugía electiva. Este procedimiento puede realizarse por laparotomía abierta o con técnicas mínimamente invasivas, con la experiencia y medios apropiados. Es un procedimiento relativamente confiable y seguro<sup>288,289</sup>. La técnica quirúrgica tiene 4 pasos principales. Primero, el colon es removido. Luego, se lleva a cabo una disección pélvica con resección del recto;

los nervios pélvicos y los esfínteres permanecen intactos. Subsecuentemente, se construye el reservorio ileal y, finalmente, el reservorio se anastomosa al canal anal. La anastomosis íleo-anal tiene un promedio de morbilidad aceptable (19-27%), un promedio de mortalidad bajo (0.2-0.4%) y un resultado de calidad de vida muy bueno<sup>280</sup>.

Las complicaciones son similares a las de cualquier procedimiento quirúrgico abdominal mayor: además de los riesgos secundarios a la disección pélvica, como infertilidad o disfunción sexual, y complicaciones de bolsa específicas, como pouchitis (inflamación del reservorio), fuga anastomótica con sepsis pélvica, fístula, estenosis y cuffitis (inflamación del muñón rectal), hay evidencia clara que los cirujanos de alto volumen (> 10 reservorios por año) en centros de referencia especializados tienen un promedio menor de complicaciones y un promedio mayor de preservación de reservorios íleo-anales complicados<sup>290</sup>.

Al comparar el abordaje abierto con el abordaje laparoscópico, una revisión Cochrane del 2009 de 11 estudios que incluyó a más de 600 pacientes estableció días de estancia hospitalaria, reoperaciones, readmisiones y promedios de mortalidad similares entre los 2 abordajes quirúrgicos. El abordaje laparoscópico es asociado con un mejor resultado estético (menos cicatrización), una longitud de incisión total más pequeña y tiempos de operación más largos<sup>291</sup>. Comparando los 2 procedimientos, datos retrospectivos han mostrado que la laparoscopia se asocia con un tiempo menor para cerrar la ileostomía, restauración de continuidad intestinal y, secundariamente, una disminución en la formación de adhesiones, principalmente los anexiales (trompas de Falopio y ovarios). Más del 70% de los pacientes estudiados no presentaron adhesiones en los anexos<sup>292</sup>.

El impacto de las diferentes terapias médicas en esta cirugía, principalmente con esteroides e inmunosupresores, está ampliamente documentado. En general, la literatura describe una morbilidad aumentada en pacientes con altas dosis de esteroides<sup>293,294</sup>. El impacto de terapias biológicas anti-FNT es más controversial y se requieren más estudios prospectivos, multicéntricos y estandarizados para establecer una posición definitiva. Algunos estudios muestran promedios mayores de complicaciones quirúrgicas a corto plazo. Un estudio retrospectivo de la Clínica Mayo (EE. UU.) reportó que la exposición previa a infliximab incrementa el promedio de complicaciones quirúrgicas de reservorio íleo-anal, indicando que los pacientes que recibieron infliximab tenían un riesgo incrementado de fugas anastomóticas y complicaciones infecciosas y específicas del reservorio que los controles<sup>295</sup>. Otro estudio de la Clínica de Cleveland (Ohio, EE. UU.) mostró resultados semejantes en complicaciones tempranas y sepsis, concluyendo que la exposición previa a infliximab podría llevar a los pacientes a un procedimiento quirúrgico de reservorio íleo-anal en 3 tiempos, dado el alto riesgo de complicaciones y pobres desenlaces<sup>296</sup>. Sin embargo, otros estudios han mostrado resultados contrastantes, demostrando que dosis altas de esteroides y cirugía de reservorio sin ileostomía desfuncionalizante eran factores independientes para promedios mayores de complicaciones después de una proctocolectomía restauradora con reservorio íleo-anal, pero la administración preoperatoria de infliximab (dentro de 12 semanas) no lo era<sup>296</sup>. El análisis más significativo con una muestra más grande de pacientes se realizó en un estudio nacional en Dinamarca.

Incluyó a 1,200 pacientes, de los cuales 199 habían recibido infliximab previamente (dentro de las 12 semanas antes de cirugía). Se concluyó que no había un incremento significativo en complicaciones después de la cirugía en pacientes previamente expuestos a infliximab<sup>297</sup>.

*67. El reservorio en J es el tratamiento de elección debido a su simplicidad de construcción y sus resultados funcionales buenos a largo plazo. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%.*

Varias configuraciones de reservorio han sido realizadas (S, J, W). En un metaanálisis que incluyó a 1,519 pacientes no se encontró ninguna diferencia significativa en los resultados quirúrgicos, las tasas de sepsis pélvica, el fallo temprano del reservorio o la mortalidad<sup>298</sup>. Sin embargo, el tiempo operativo fue más corto y la técnica quirúrgica más simple con el reservorio en J. Al principio, había un número más alto de deposiciones (debido al tamaño más pequeño de la bolsa), pero disminuyeron con el tiempo. En un estudio, la cantidad promedio de deposiciones por día era igual para pacientes con reservorios en J o W. No había diferencia entre los 2 reservorios en cuanto a los promedios de incontinencia, urgencia, fuga y el uso de agentes antidiarreicos<sup>299</sup>.

La anastomosis íleo-anal no debe realizarse más de 2 cm arriba de la línea dentada. Una de las complicaciones mayores para la realización de la técnica de anastomosis íleo-anal es dejar un muñón de mucosa rectal más grande arriba de la línea dentada, lo cual puede llevar a inflamación crónica (cuffitis) con disfunción del reservorio y un riesgo de displasia o cáncer. La anastomosis íleo-anal puede realizarse manualmente o con una engrapadora. Sin embargo, hay reportes que indican que la anastomosis manual y la mucosectomía resultan en un grado mayor de incontinencia, una presión anal de reposo más baja y una pérdida permanente del reflejo rectoanal inhibitorio. Las ventajas de la anastomosis con doble engrapadora incluyen: menor dificultad técnica porque se evitan la mucosectomía y la fase perineal del procedimiento, menor esfuerzo sobre la línea de sutura anastomótica y mejores resultados funcionales. Las lesiones al esfínter también son minimizadas y la zona de transición anal y sus terminaciones nerviosas permanecen intactas. Esto se ve reflejado en una menor incidencia de enuresis nocturna. Además, la incidencia subsecuente de cáncer es la misma que después de una mucosectomía con anastomosis manual. Por estas razones, la técnica de anastomosis íleo-anal con doble engrapadora es actualmente la más ampliamente utilizada<sup>300,301</sup>.

El realizar una ileostomía protectora durante la cirugía del reservorio íleo-anal reduce el riesgo de fugas anastomóticas (50%), complicaciones sépticas, disfunción del reservorio y mortalidad. El tiempo óptimo para el cierre de la ileostomía son 12 semanas o más y se indica la realización de un enema con contraste antes del cierre para mostrar la morfología del reservorio y descartar fugas<sup>301-303</sup>.

*68. La proctocolectomía con ileostomía definitiva es una opción quirúrgica en pacientes con CUCI. Sus indicaciones principales son en pacientes que no eligen tener un reservorio íleo-anal o que tienen un riesgo significativo de falla del reservorio, como disfunción del esfínter anal, enfermedad anal y perineal previa, y otros trastornos fisiológicos secundarios a condiciones comórbidas. Nivel de evidencia: 5. Nivel de acuerdo: 100%.*



Aunque la proctocolectomía restauradora con reservorio íleo-anal es el procedimiento quirúrgico más comúnmente realizado en pacientes con CUCI, la proctocolectomía con ileostomía sigue siendo realizada en pacientes con disfunción del esfínter anal, comorbilidades significativas o cáncer rectal distal, o en pacientes de edad avanzada o aquellos que eligen no tener un reservorio<sup>278</sup>.

Durante el tiempo perineal de esta técnica quirúrgica, se recomienda la proctectomía interesfintérica para lograr un buen cierre del piso pélvico y reducir el riesgo de problemas en la sanación de la herida perineal<sup>304</sup>. Pueden ocurrir complicaciones en el 26% de pacientes y pueden incluir obstrucción del intestino delgado, trastornos de la función de la vejiga, disfunción sexual, infertilidad y, con mayor frecuencia, complicaciones relacionadas a estomas<sup>305</sup>.

La proctocolectomía total con ileostomía continente (bolsa de Kock) es un procedimiento complejo con un alto riesgo de reoperación. Es una alternativa tanto en pacientes con CUCI que no son candidatos para tener un reservorio íleo-anal, como en aquellos en los cuales ha fallado este procedimiento. La proctocolectomía total es principalmente indicada en pacientes con función pobre del esfínter o un reservorio íleo-anal disfuncional, o en aquellos que están insatisfechos con la ileostomía convencional (Brooke). Estas pocas indicaciones son el resultado de una proctocolectomía restauradora exitosa con reservorio íleo-anal y el promedio elevado de complicaciones tempranas y tardías asociadas con ileostomía continente, como sepsis y retención de la bolsa ileal<sup>306</sup>.

**69. La colectomía con anastomosis íleo-rectal debe considerarse en un grupo altamente seleccionado de pacientes con CUCI (morbilidad baja y preservación de fertilidad femenina) como una alternativa a reservorio íleo-anal que debe valorarse contra la necesidad de vigilancia rectal y proctectomía subsecuente en aproximadamente el 50% de los casos. Nivel de evidencia: 4. Nivel de acuerdo: 100%.**

Para realizar una anastomosis segura, la colectomía abdominal subtotal con anastomosis íleo-rectal puede ser una opción en pacientes con un recto mínimamente afectado. Además de la enfermedad anal-perineal y la disfunción del esfínter anal<sup>280</sup>, otras contraindicaciones del procedimiento incluyen inflamación rectal severa y una disminución marcada en la capacidad rectal (complianza), en la cual el recto no puede actuar como un reservorio. Por lo tanto, es necesario tomar precauciones en pacientes con displasia o carcinoma en condiciones potencialmente curativas<sup>280</sup>.

Resultados funcionales impredecibles después de una anastomosis íleo-rectal en un recto inflamado con complianza disminuida, así como el desarrollo subsecuente de cáncer, explican el por qué los cirujanos se rehúsan a realizar la anastomosis íleo-rectal en pacientes con CUCI. Además de la simplicidad técnica y la baja morbilidad, entre otras ventajas, este procedimiento evita la disección pélvica y elimina el riesgo de impotencia en hombres y fertilidad disminuida en mujeres<sup>307</sup>. Las desventajas están relacionadas con la durabilidad a largo plazo del procedimiento. Algunos estudios han mostrado un promedio de fracaso del 12 al 53% con un seguimiento de 3.5 años. Finalmente, esto resulta en la extirpación del recto debido a síntomas persistentes o al desarrollo de cáncer<sup>308</sup>. El riesgo de desarrollar cáncer rectal debe tomarse en cuenta cuando se indica este

procedimiento. Aunque la incidencia parece baja a largo plazo (0-8%), se debe advertir a los pacientes que requerirán seguimiento endoscópico con biopsias cada año. La urgencia de defecar es la causa más común de falla de la anastomosis rectal (22-23%)<sup>280</sup>.

**70. Hay un riesgo mayor de complicaciones tromboembólicas en pacientes que se someten a cirugía por EII. Se recomiendan medidas preventivas y de reducción de riesgo para estos pacientes. Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 100%.**

Los pacientes con CUCI tienen un riesgo aumentado de eventos tromboembólicos<sup>309</sup>. En una revisión grande de pacientes quirúrgicos en los EE. UU., la incidencia fue del 3.3%, con un riesgo de mortalidad más alto (4%). Se recomienda el uso de agentes antitrombóticos, medias de compresión de miembro inferior y movilización temprana<sup>310</sup>.

**71. La pouchitis (reservoritis) es la complicación tardía más frecuente del reservorio íleo-anal. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%.**

Las complicaciones a largo plazo de reservorios incluyen: obstrucción del intestino delgado, fístulas, disfunción del reservorio, pouchitis, disfunción sexual y fertilidad reducida. La pouchitis es la más común y ocurre en > 50% de pacientes a los 10 años<sup>311-313</sup>. Sin embargo, no se requiere de vigilancia de reservorio en pacientes asintomáticos. Se requiere de un protocolo de seguimiento únicamente en el caso de factores de riesgo, como displasia, cáncer o colangitis esclerosa primaria<sup>280</sup>. Evidencias múltiples indican que la microbiota intestinal desempeña un papel clave en la ocurrencia y la progresión de la pouchitis. El sobrecrecimiento bacteriano causa disbiosis, con una predominancia de algunas bacterias anaeróbicas en el reservorio, lo cual provoca una respuesta inmunitaria con el desarrollo de la EII<sup>314,315</sup>. La CUCI extensa, las manifestaciones extraintestinales, como colangitis esclerosa primaria, no fumadores, altos niveles preoperatorios de p-ANCA, el uso de esteroides preoperatorios y la ingesta de AINE, son considerados factores de riesgo para el desarrollo de pouchitis<sup>316</sup>.

**72. El diagnóstico de pouchitis (reservoritis) se hace basado en criterios clínicos, endoscópicos e histológicos. Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 91%.**

El diagnóstico de pouchitis no es siempre simple, debido a la falta de síntomas y signos específicos. En pacientes con reservorios no inflamados, se esperan de 4-7 deposiciones/día con continencia. En pacientes con pouchitis puede haber varias manifestaciones clínicas que varían desde el incremento de frecuencia de deposiciones, urgencia, calambres abdominales, enuresis nocturna e incontinencia. Estos síntomas no son específicos y pueden presentarse en otros trastornos del reservorio, ya sean inflamatorios y no inflamatorios<sup>317</sup>. Sin embargo, se requiere una evaluación combinada de síntomas y características endoscópicas e histológicas para hacer el diagnóstico y el diagnóstico diferencial de pouchitis<sup>318</sup>. Varios instrumentos de diagnóstico han sido utilizados para el diagnóstico y la clasificación de pouchitis. El de mayor uso es el índice de actividad de la enfermedad pouchitis de 18 puntos, basado en la evaluación de síntomas, la endoscopia y la histología. Este instrumento propone que la pouchitis sea diagnosticada en presencia de síntomas clínicos de diarrea > 6 deposiciones/día; hallazgos endoscópicos de > 4 signos de edema, granularidad,

friabilidad, pérdida del patrón vascular, exudados de mucosa o ulceraciones, y trastornos histopatológicos de al menos grado 4 en un índice de 6 puntos (infiltración de leucocitos polimorfonucleares y porcentaje de ulceración por campo de bajo aumento). La endoscopia es la herramienta más valiosa para el diagnóstico y el diagnóstico diferencial de pouchitis. La endoscopia temprana es requerida en pacientes sintomáticos para establecer un diagnóstico diferencial entre pouchitis, cuffitis (inflamación activa del muñón rectal), estenosis, fuga anastomótica, isquemia, síndrome de bolsa irritable, fístulas, abscesos, EC, citomegalovirus, *C. difficile*, displasia y cáncer<sup>319,320</sup>.

**73. La mayoría de los pacientes con pouchitis aguda (reservoritis) responden a ciprofloxacino 500 mg/2 veces al día durante 2 semanas o metronidazol 1 g/2 veces al día. Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%.**

Pacientes con episodios iniciales de pouchitis aguda responden bien a la terapia con antibióticos. Debe haber la sospecha de complicaciones quirúrgicas, como fuga anastomótica o fístulas, en pacientes con síntomas de pouchitis inmediatamente después de la construcción de reservorio y el cierre de ileostomía que no responden a la terapia con antibióticos. Se han publicado pocos estudios aleatorizados y controlados con placebo sobre el tratamiento o la prevención de la pouchitis. En la práctica clínica, metronidazol, ciprofloxacino, tinidazol y rifaximina han sido utilizados en el tratamiento de pouchitis aguda<sup>321</sup>. Las terapias de primera línea incluyen un curso de 14 días de metronidazol (15-20 mg/kg/día) o ciprofloxacino (1 g/día). Los efectos secundarios son menos comunes con ciprofloxacino. Otros antibióticos, incluyendo tinidazol, rifaximina y amoxicilina-ácido clavulánico, también se han investigado y encontrado ser efectivos en algunos pacientes en pequeños estudios<sup>322</sup>.

**74. La budesonida es una alternativa para pacientes con pouchitis crónica (> 4 semanas) que no responden al tratamiento con antibióticos. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 91%.**

Pacientes con pouchitis crónica son aquellos que presentan síntomas por más de 4 semanas. En algunos casos, los pacientes no responden a la monoterapia con antibióticos y una terapia combinada con antibióticos es indicada. La administración de ciprofloxacino 1 g diario más 2 g de rifaximina o metronidazol 1 g/día o tinidazol 1-1.5 g/día durante 4 semanas se ha mostrado efectiva en la pouchitis crónica refractaria<sup>323,324</sup>. Los pacientes con recaídas continuas (> 4 episodios/año) después de la discontinuación de antibióticos son considerados como dependientes de antibióticos. En una pequeña serie de casos, se han evaluado los corticoides (incluyendo la budesonida oral o tópica) para el tratamiento de pouchitis crónica refractaria a antibióticos, mostrando algo de eficacia<sup>325</sup>. En otra pequeña serie de casos, el uso de agentes anti-FNT, como infliximab<sup>326</sup> o adalimumab<sup>327</sup>, demostró una buena eficacia clínica. La eficacia de estos agentes indica el compromiso de procesos inmunitarios en la ocurrencia, la recaída y la progresión de pouchitis crónica refractaria.

**75. La administración durante 9 a 12 meses del probiótico VSL#3 (18 × 10<sup>11</sup>, compuesto de 8 cepas bacterianas, ha demostrado ser efectiva en el mantenimiento de la remisión inducida por antibióticos. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 82%.**

La pouchitis recurrente es común después del tratamiento y resolución del episodio inicial. Se estima que hasta un 19% de pacientes con pouchitis aguda desarrollarán refractariedad al tratamiento o recaídas frecuentes<sup>328</sup>.

Estudios aleatorizados y controlados han reportado que el probiótico VSL#3 (el cual contiene 4 cepas de *Lactobacillus* [*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* y *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*], 3 cepas de *Bifidobacterium* [*B. longum*, *B. breve* y *B. infantis*], y una cepa de *Streptococcus salivarius*) fue efectivo en el mantenimiento de remisión inducida por antibióticos en pacientes con pouchitis recurrente. En el primer ensayo aleatorizado y controlado en Bolonia, Italia, se administró VSL#3 a una dosis de 6 g diarios como terapia de mantenimiento después de haber inducido remisión con ciprofloxacino y rifaximina. Este estudio de 9 meses con 40 pacientes mostró que el 15% de los pacientes en el grupo probiótico tuvieron recaída, comparado con el 100% de los pacientes en el grupo con placebo<sup>329</sup>. La administración de probióticos también se ha mostrado efectiva en la prevención de la aparición de pouchitis<sup>330</sup>.

**76. Pacientes con pouchitis crónica refractaria a todos los tratamientos médicos deben referirse al cirujano colorrectal para evaluar la extirpación del reservorio ileoanal. Nivel de evidencia: 4. Nivel de acuerdo: 91%.**

Los pacientes con pouchitis crónica refractaria a todos los tratamientos médicos deben ser valorados por el cirujano colorrectal para la evaluación del mecanismo funcional del reservorio y trastornos estructurales de la bolsa, como estenosis, senos anastomóticos o fístulas e isquemia del reservorio. Además, se debe evaluar la calidad de vida del paciente para determinar si el paciente es un candidato para cirugía para remover el reservorio. Los promedios de fallas de reservorio en la CUCI van desde el 3 hasta el 15%<sup>331</sup>. La ileostomía definitiva no es la única alternativa. Hay procedimientos perineales o abdominoperineales para rescatar el reservorio con buenos promedios de éxito: entre el 48 y el 93%<sup>332</sup>.

## Cirugía para la enfermedad de Crohn

**77. La cirugía es principalmente indicada en la EC complicada. Las indicaciones urgentes son: perforación del intestino, abscesos, obstrucción del intestino delgado y, más raro, sangrado masivo. En el marco crónico, la cirugía es indicada en el fracaso del tratamiento médico, la fibrosis del intestino, la EC abdominal fistulizante y la displasia asociada o la neoplasia. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%.**

No se considera la cirugía como fracaso y es importante en el manejo de la EC. Aproximadamente, el 80% de los pacientes serán sometidos a resección intestinal dentro de unos 20 años del diagnóstico<sup>333</sup>.

En relación con la urgencia, las indicaciones para cirugía pueden ser obvias, como en casos de perforación intestinal y abscesos abdominales múltiples. Algunos pacientes con rasgos de obstrucción pueden en ocasiones ser manejados con tratamiento conservador, pero la obstrucción aguda es también una clara indicación para cirugía. El sangrado masivo en una indicación poco común para cirugía en la EC, siendo más común en la CUCI severa. Los abscesos perianales requieren de drenaje inmediato<sup>334</sup>.

En el marco crónico, la indicación más común para cirugía es el fracaso del tratamiento médico. La definición de fracaso no es reconocida fácilmente en la práctica clínica. Una definición puede ser la «incapacidad de controlar síntomas a pesar de una terapia médica óptima»<sup>335</sup>. Aún hay controversia acerca de si las tasas quirúrgicas son reducidas en estudios de población después de la introducción de la terapia biológica. El fracaso a la terapia biológica puede ocurrir y es una indicación común para cirugía, principalmente cuando hay fibrosis asociada. La fibrosis que causa síntomas obstructivos también es una indicación común para la cirugía en el escenario crónico. Se requiere de atención en los casos con sospecha de neoplasia, en los cuales la cirugía es indicada rápidamente. La cirugía también es esencial en combinación con la terapia médica en el manejo de la EC perianal fistulizante<sup>334</sup>.

El momento apropiado para cirugía puede definirse mejor a través de la evaluación conjunta entre gastroenterólogos y cirujanos. Es esencial para los equipos multidisciplinarios estar involucrados en la toma de decisiones junto con los pacientes<sup>336</sup>. Una extensa evaluación de pruebas endoscópicas y de imagenología ayuda a definir la necesidad de una operación y el mejor momento para el procedimiento.

**78. La estenoplastia (cirugía preservadora del intestino) es una opción válida en la EC del intestino delgado. Las estenosis cortas (< 10 cm) pueden ser tratadas por la estenoplastia convencional (p. ej., la técnica Heineke-Mikulicz). Las estenosis extensas, cuando llevan a síndrome del intestino corto, constituyen una buena indicación para estenoplastias no convencionales (p. ej., la técnica Michellassi). Las estenoplastias se contraindican en el colon y en casos con fístulas asociadas. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 82%.**

Preservar la longitud del intestino y prevenir el fracaso intestinal secundario al síndrome del intestino corto están entre las metas más importantes en el manejo de la EC del intestino delgado. Las estenosis < 10 cm pueden ser tratadas con estenoplastias convencionales, como la técnica Heineke-Mikulicz (para estenosis cortas) o la técnica Finney (indicada en estenosis largas, más de 10 cm de longitud). Hay buena evidencia de que la realización de suturas intestinales en tejido inflamado con fibrosis asociada es segura y no incrementa las complicaciones, comparada con la anastomosis<sup>337</sup>.

Hay evidencia de un aumento en el uso de estenoplastias no convencionales, en casos de estenosis que afectan a segmentos más largos del intestino delgado, principalmente en pacientes con resecciones previas o pacientes con múltiples estenosis confinadas a un segmento más largo del intestino. Los resultados son prometedores, con la preservación de la absorción de nutrientes, pero hay una posibilidad de un incremento en problemas funcionales después de la cirugía. En casos sin resecciones previas, varias estenosis cortas confinadas a un segmento definido del intestino son manejadas preferiblemente con resección intestinal<sup>147,338</sup>.

Las estenosis con fístulas y abscesos asociados son mejor manejadas con resección. Un estado nutricional pobre con albúmina baja es también una contraindicación para estenoplastia. Debe ponerse atención especial a la sospecha de neoplasia en ciertas estenosis en las cuales la resección es obligatoria. Se han reportado algunos casos

con adenocarcinoma en el sitio de la estenoplastia y es esencial el seguimiento a largo plazo para rápidamente diagnosticar y tratar a aquellos pacientes<sup>339</sup>.

**79. La resección ileocecal está entre los procedimientos quirúrgicos más comunes en la EC. Un abordaje laparoscópico es la opción preferida si se cuenta con la experiencia adecuada. La técnica anastomótica preferida después de la resección ileocecal en la EC es una anastomosis de amplia luz latero-lateral engrapada (término-terminal funcional). Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%.**

En casos de la EC abdominal que requieren resección, la resección ileocecal es el procedimiento quirúrgico más común. En las recientes décadas, ha habido un incremento significativo en el desarrollo de equipo quirúrgico, técnicas y protocolos de recuperación. Actualmente, la resección ileocecal laparoscópica es el procedimiento de elección en la EC ileocecal localizada con indicación quirúrgica. Los pacientes con enfermedad luminal, refractaria a medicamentos, o estenótica constituyen candidatos óptimos para este abordaje, con resultados favorables.

Las ventajas del abordaje laparoscópico incluyen tasas de complicación más bajas, estancia hospitalaria más corta, menos sangrado, recuperación más rápida y mejores resultados estéticos. Varios estudios y 2 metaanálisis fueron publicados en la literatura comparando las técnicas convencionales y laparoscópicas<sup>340,341</sup>. Los beneficios del abordaje laparoscópico son claros en términos de morbilidad postoperatoria reducida y mejor recuperación. Ciertamente, hay lugar para el abordaje laparoscópico en la EC complicada, como los casos con masas inflamatorias, enfermedad penetrante y resecciones previas. Estos casos pueden ser manejados con laparoscopia únicamente en centros con equipo adecuado y experiencia extensa, así como tasas de conversión significativas. No hay evidencia de que en las enfermedades complicadas, la resección laparoscópica logre mejores resultados que el abordaje convencional, aunque la realización de estos procedimientos es viable<sup>342</sup>.

La recurrencia no parece estar afectada por el tipo de acceso a la cavidad abdominal, sin alguna diferencia en las tasas de recurrencia postoperatoria entre las técnicas laparoscópicas y convencionales. Además, los procedimientos laparoscópicos llevan a tasas de formación de adherencias más bajas que con el abordaje convencional y hacen las intervenciones en la cavidad abdominal (las cuales pueden ocurrir con el tiempo en la EC) más fáciles<sup>343</sup>.

Otras técnicas mínimamente invasivas, como las cirugías de un solo puerto, también son viables en la EC ileocecal localizada. Sin embargo, los beneficios de este abordaje sobre los procedimientos laparoscópicos multipuerto están todavía por definirse.

Un metaanálisis demostró que hay tasas de fuga anastomótica más bajas y complicaciones postoperatorias globales más bajas con la anastomosis latero-lateral engrapada comparada con la técnica término-terminal<sup>344</sup>. La anastomosis engrapada es considerada más segura, más rápida y más fácil de realizar, principalmente cuando se observan diferentes diámetros entre las asas ileales y colónicas. Las tasas de recurrencia no parecen ser afectadas por el tipo de anastomosis, sin alguna diferencia entre las anastomosis ileocolónicas término-terminales y latero-laterales. Un

estudio prospectivo de Canadá demostró esta similitud en un seguimiento de un año<sup>345</sup>.

**80. La colectomía segmentaria puede realizarse cuando la EC afecta un solo sitio en el colon. Cuando los 2 segmentos del colon están afectadas, 2 colectomías segmentarias asociadas pueden realizarse como una alternativa a la colectomía total o proctocolectomía. Cuando el recto también está afectado y es refractario a terapia médica o cuando está presente la EC severa fistulizante perianal, la proctocolectomía total e ileostomía son indicadas. Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 100%.**

La colectomía segmentaria es una alternativa a la colectomía total o proctocolectomía cuando la EC afecta al colon<sup>346</sup>. Es una alternativa válida para evitar estomas permanentes en la proctocolectomía total, de acuerdo con la preferencia del paciente. Las tasas de recurrencia son más altas en la colectomía segmentaria, comparada con resecciones más extensas. Sin embargo, la terapia médica intensiva para prevenir la recurrencia, principalmente con agentes biológicos, puede ser una opción para reducir las tasas de recurrencia. Existe una falta de estudios que comparen las tasas de recurrencia entre la colectomía segmentaria y la colectomía total/proctocolectomía en la era biológica.

El recto desempeña un papel significativo en decidir la extensión de resección en la colitis secundaria a la EC. En casos de proctitis significativa y enfermedad fistulizante perianal con otros segmentos patológicos asociados en el colon, la proctocolectomía total y la ileostomía son indicadas<sup>347</sup>.

En casos con 2 segmentos diferentes del colon afectados por la EC con un recto normal y sin fístulas perianales, la colectomía total con anastomosis íleo-rectal puede ser indicada<sup>348</sup>. Dos resecciones segmentarias asociadas son una opción en los casos cuando ambos extremos del colon están afectados.

**81. Los corticoides preoperatorios incrementan las tasas de complicaciones globales en la cirugía abdominal para la EC. Las tiopurinas pueden ser utilizadas de manera segura en el periodo perioperatorio. Existe controversia en cuanto al impacto de agentes anti-FNT preoperatorios sobre las tasas de complicaciones en la resección intestinal abdominal para la EC. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%.**

Los corticoides preoperatorios incrementan las complicaciones en operaciones abdominales para la EC. Las tasas de complicaciones son proporcionales a la dosificación de los medicamentos. En situaciones electivas, los corticoides deben retirarse por al menos 6 semanas, cuando sea posible, para reducir complicaciones postoperatorias<sup>349</sup>. El mismo principio no puede ser aplicado a las tiopurinas. Estos fármacos demostraron ser seguros cuando se utilizaron en el periodo perioperatorio. No necesitan ser retirados antes de las operaciones y pueden comenzarse tan pronto que la dieta oral sea reintroducida<sup>350</sup>.

Existe controversia en cuanto al impacto de agentes anti-FNT en sí sobre las complicaciones postoperatorias en la EC abdominal. Varios estudios demostraron un posible efecto negativo, culpando a los agentes biológicos por un aumento de las infecciones y las complicaciones globales<sup>351</sup>, pero la mayoría de los estudios no mostraron esta asociación<sup>352</sup>. Casi todos los estudios son retrospectivos. Solo hay un estudio

prospectivo que demostró que pacientes con niveles séricos más altos de infliximab una semana antes de las operaciones tenían un incremento en complicaciones globales y más readmisiones hospitalarias que aquellos pacientes con niveles indetectables del fármaco<sup>353</sup>. Por lo tanto, de ser posible, los agentes anti-FNT pueden retirarse para posiblemente reducir complicaciones.

Y entonces, la decisión de cuál estrategia quirúrgica debe utilizarse (p. ej., anastomosis primaria vs. estoma no funcional) debe ser individualizada en cada caso. Los factores de confusión, como estado de nutrición pobre y corticoides previos, deben de tomarse en consideración. No hay evidencia clara que apoye el momento apropiado para la reintroducción de biológicos después de la cirugía. Se puede recomendar un periodo de por lo menos 4 semanas después de la cirugía, al descartarse complicaciones.

**82. Los abscesos abdominales secundarios a la EC son tratados preferiblemente a través del drenaje percutáneo guiado por estudios de imagenología, junto con la administración de antibióticos. El retraso de la resección es preferible, cuando sea posible. Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%.**

En la ausencia de síntomas obstructivos, los abscesos abdominales secundarios a la EC activa son tratados preferiblemente por drenaje percutáneo asociado con antibióticos, sin ingesta oral y observación. Cuando no hay la posibilidad técnica de drenaje percutáneo, o existen abscesos múltiples, la laparotomía con drenaje quirúrgico es aconsejable. El retraso de la resección es preferido cuando se logra un drenaje exitoso, sin sepsis activa, y mejores condiciones clínicas. No hay consenso en cuanto a si esta estrategia puede ser aplicada en pacientes con sepsis severa o en niños<sup>146,354,355</sup>.

**83. La EC fistulizante perianal requiere un manejo multidisciplinario. La exploración bajo anestesia con colocación de setón en combinación con terapia médica (antibióticos, inmunomoduladores y/o agentes anti-FNT) es considerada el mejor abordaje. En la presencia de inflamación rectal persistente, la optimización del tratamiento es necesaria. Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%.**

Las fístulas perianales secundarias a la EC son uno de los retos más importantes en el manejo de la EII. El diagnóstico apropiado con una combinación de métodos (en general, exploración bajo anestesia asociada con RM pélvica) es esencial para la planeación de acciones terapéuticas. Los abscesos perianales necesitan drenaje inmediato. Las fístulas superficiales simples pueden ser tratadas con fistulotomías<sup>356</sup>.

Actualmente, la combinación del tratamiento quirúrgico (colocación de setón, dilatación de estenosis y legrado del tracto fistuloso) y la terapia médica es considerada el mejor abordaje para el manejo de fístulas perianales complejas en la EC. Agentes anti-FNT en combinación con inmunomoduladores son usados mayormente en estos casos<sup>230</sup>. Hay evidencia de que la asociación de agentes anti-FNT con antibióticos puede mejorar los resultados a corto plazo<sup>357-359</sup>. Hay una falta de información en cuanto al uso de inmunomoduladores y antibióticos como terapias principales en el manejo de este fenotipo de enfermedad<sup>358</sup>.

No hay consenso sobre el momento apropiado de retirar los setones o repetir la exploración bajo anestesia. Cada



caso debe ser individualizado<sup>358,359</sup>. Generalmente, se necesita la curación de la mucosa del recto antes de retirar el setón. En pacientes sin curación de la mucosa después de la inducción y un periodo variable de terapia de mantenimiento con agentes anti-FNT, la optimización del tratamiento es requerida. En pacientes con un recto curado y persistencia de drenaje de fístula, los procedimientos quirúrgicos adicionales, como el colgajo de avance rectal o el ligado del trayecto fistuloso interesfinteriano, pueden ofrecerse. En casos de enfermedad fistulizante severa con incontinencia fecal, estenosis severa y abscesos recurrentes complejos, una proctocolectomía debe considerarse<sup>358</sup>.

**84. Después de la resección ileocólica, se recomienda el tratamiento profiláctico para la recurrencia. Dejar de fumar es obligatorio después de la cirugía. El metronidazol es más efectivo que placebo para la prevención de la recurrencia a corto plazo. La azatioprina es también más efectiva que placebo y la mesalazina en el escenario preventivo. Los agentes anti-FNT son más efectivos que la terapia convencional en la prevención de la recurrencia y se recomiendan principalmente en pacientes con alto riesgo de recurrencia. Se necesita la estratificación de los riesgos después de la cirugía para guiar la terapia profiláctica. La evaluación colonoscópica con la detección de recurrencia después de 6 meses postoperatorios es recomendada para optimizar la terapia médica. Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 82%**

La recurrencia endoscópica ocurre en aproximadamente el 75% de los pacientes un año después de la resección ileocólica para la EC. Precede a las recurrencias clínicas y quirúrgicas. Por lo tanto, la prevención de la recurrencia con terapia médica adecuada es una verdadera necesidad para un mejor control de la actividad de la enfermedad<sup>360</sup>.

Los pacientes con alto riesgo de recurrencia son fumadores, pacientes con resecciones previas y pacientes con enfermedad penetrante abdominal. Todos los fumadores deben dejar de fumar después de cirugía. Se consideran de bajo riesgo los pacientes que no presentan estas características<sup>361</sup>. Aquellos pacientes con alto riesgo de recurrencia deben al menos estar tomando inmunomoduladores como terapia preventiva para la recurrencia. Los agentes anti-FNT son recomendados en pacientes con el uso preoperatorio de estos fármacos, así como en aquellos que presentan enfermedad extremadamente severa. No se recomiendan para todos los pacientes de alto riesgo debido a los costos y a las limitaciones de disponibilidad<sup>362</sup>.

La terapia ajustada basada en una exploración colonoscópica 6 meses después del procedimiento quirúrgico es la mejor estrategia para optimizar el manejo de la recurrencia. La terapia actual puede mantenerse en pacientes con una mucosa normal. La optimización del tratamiento es necesaria en pacientes que presentan recurrencia. Los pacientes que toman tiopurinas pueden comenzar a tomar agentes anti-FNT y aquellos que ya estén tomando agentes biológicos podrían requerir una optimización de dosis<sup>362,363</sup>.

## Financiación

Laboratorios Global Takeda proveyó el apoyo financiero en cuanto a la logística y gastos de viaje para todos los

participantes en la formulación del Consenso. No recibieron honorarios.

## Autoría

Todos los coautores contribuyeron en igual medida a este trabajo.

## Conflicto de intereses

El Prof. 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 del Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO) y tesorero de la Asociación Mexicana de Gastroenterología.

Francisco Bosques-Padilla. Ponente y asesor para Abbvie, Janssen, Takeda y Ferring.

Juan de-Paula. Ponente y asesor para Abbvie, Janssen y Takeda.

María T. Galiano. Ponente y asesor para Abbvie, Janssen y Takeda.

Patricio Ibañez. Médico consultor de AbbVie.

Fabián Juliao. Ponente y asesor para Abbvie, Janssen, Biotoscana y Takeda.

Paulo G. Kotze. Ponente y asesor para Abbvie, Janssen, Takeda, UCB, Pfizer y Ferring.

José L. Rocha. Ponente para Abbvie, Janssen y Ferring.

Flavio Steinwurz. Ponente y asesor o investigador para Abbvie, Ferring, Gilead, Janssen, Pfizer, Takeda y UCB.

Guillermo Veitia. Ponente para Abbvie, Janssen, Farma y Takeda.

Cyrla Zaltman. Ponente y asesor para Abbvie, Janssen, Takeda, UCB y Ferring.

## Agradecimientos

Los autores desean agradecer a Carlos Augusto Barrera-Ochoa por su ayuda en el formato de referencia de este manuscrito.

## Referencias

- Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:112–24.
- Hanauer SB. Update on the etiology, pathogenesis and diagnosis of ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2004;1:26–31.
- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007;448:427–34.
- Sands BE. From symptom to diagnosis: Clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126:1518–32.
- Ricanek P, Brackmann S, Perminow G, et al. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:1081–91.

6. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel J-F, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut*. 2014;63:88–95.
7. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:763–86.
8. Steinwurz F, Scheinberg M. Serologic diagnosis of inflammatory bowel disease (ASCA and ANCA): Evaluation of 70 cases. *GED*. 2001;20:41–2.
9. Vermeire S, Joossens S, Peeters M, et al. Comparative study of ASCA (anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody) assays in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001;120:827–33.
10. Lawrance IC, Murray K, Hall A, et al. A prospective comparative study of ASCA and pANCA in Chinese and Caucasian IBD patients. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2186–94.
11. Sachar DB. Biomarkers Task Force of the IOIBD, Role of biomarkers in the study and management of inflammatory bowel disease: A "nonsystematic" review. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:2511–8.
12. Sandborn WJ. Serologic markers in inflammatory bowel disease: State of the art. *Rev Gastroenterol Disord*. 2004;4:167–74.
13. 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.
14. Yamamoto-Furusho JK, Barahona-Garrido J, Cabiedes J. Atypical perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (x-ANCA) are associated with disease extent and arthralgia in patients with ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis*. 2009;3:S16.
15. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:661–5.
16. Poullis AP, Zar S, Sundaram KK, et al. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:409–12.
17. Vermeire S. Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55:426–31.
18. Karoui S, Ouerdiane S, Serghini M. Correlation between levels of C-reactive protein and clinical activity in Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2007;39:1006–10.
19. Yamamoto-Furusho JK, Camacho-Escobedo J, Téllez-Avila F, et al. Serum levels of beta2 microglobulin and ultrasensitive C-reactive protein as markers of histological activity in ulcerative colitis. *Gac Med Mex*. 2010;146:31–5.
20. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:524–34.
21. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut*. 2005;54:364–8.
22. Kapel N, Roman C, Caldari D, et al. Fecal tumor necrosis factor-alpha and calprotectin as differential diagnostic markers for severe diarrhea of small infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41:396–400.
23. Fagerberg UL, Lööf L, Myrdal U, et al. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:450–5.
24. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut*. 2000;47:506–13.
25. Sipponen T, Björkstén CG, Färkkilä M, et al. Faecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn's disease treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45:325–31.
26. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:2218–24.
27. Wagner M, Peterson CGB, Ridefelt P, et al. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14:5584–9.
28. Mao R, Xiao Y, 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.
29. Vieira A, Fang CB, Rolim EG, et al. Inflammatory bowel disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: Correlation with laboratory parameters, clinical, endoscopic and histological indexes. *BMC Res Notes*. 2009;2:221.
30. Kopylov U, Rosenfeld G, Bressler B, et al. Clinical utility of fecal biomarkers for the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:742–56.
31. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120:13–20.
32. Azad S, Sood N, Sood A. Biological and histological parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis: A prospective study. *Saudi J Gastroenterol*. 2011;17:194–8.
33. Hefti MM, Chessin DB, Harpaz N, et al. Severity of inflammation as a predictor of colectomy in patients with chronic ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:193–7.
34. Bryant RV, Winer S, Spl T, et al. Systematic review: Histological remission in inflammatory bowel disease. Is "complete" remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Crohn and Colitis*. 2014;8:1582–97.
35. Baars JE, Nuij VJAA, Oldenburg B, et al. Majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical remission have mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1634–40.
36. Peyrin-Biroulet L, Billioud V, D'Haens G, et al. Development of the Paris definition of early Crohn's disease for disease-modification trials: Results of an international expert opinion process. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1770–6.
37. Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1415–22.
38. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, et al. Early Crohn disease: A proposed definition for use in disease-modification trials. *Gut*. 2010;59:141–7.
39. Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, et al. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: A physician's perspective. *J Crohns Colitis*. 2013;7:653–69.
40. Manes G, Imbesi V, Ardizzone S, et al. Appropriateness and diagnostic yield of colonoscopy in the management of patients with ulcerative colitis: A prospective study in an open access endoscopy service. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1133–8.
41. Robert ME, Tang L, Hao LM, et al. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis: Perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:183–9.
42. Rajwal SR, Puntis JW, McClean P, et al. Endoscopic rectal sparing in children with untreated ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:66–9.
43. Mutinga ML, Odze RD, Wang HH, et al. The clinical significance of right-sided colonic inflammation in patients with left-sided chronic ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:215–9.
44. Byeon J-S, Yang S-K, Myung S-J, et al. Clinical course of distal ulcerative colitis in relation to appendiceal orifice inflammation status. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:366–71.

45. Ladefoged K, Munck LK, Jorgensen F, et al. Skip inflammation of the appendiceal orifice: A prospective endoscopic study. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:1192-6.
46. Matsumoto T, Nakamura S, Shimizu M, et al. Significance of appendiceal involvement in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:180-5.
47. Haskell H, Andrews CW, Reddy SI, et al. Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:1472-81.
48. Goldstein N, Dulai M. Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn disease. *Am J Clin Pathol.* 2006;126:365-76.
49. Abdelrazeq AS, Wilson TR, Leitch DL, et al. Ileitis in ulcerative colitis: Is it a backwash? *Dis Colon Rectum.* 2005;48:2038-46.
50. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2010;4:7-27.
51. Navaneethan U, Parasa S, Venkatesh PGK, et al. Prevalence and risk factors for colonic perforation during colonoscopy in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis.* 2011;5:189-95.
52. Navaneethan U, Kochhar G, Phull H, et al. Severe disease on endoscopy and steroid use increase the risk for bowel perforation during colonoscopy in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis.* 2012;6:470-5.
53. Buisson A, Chevaux J-B, Hudziak H, et al. Colonoscopic perforations in inflammatory bowel disease: A retrospective study in a French referral centre. *Dig Liver Dis.* 2013;45:569-72.
54. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:827-51.
55. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: Results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:1037-43.
56. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19 Suppl A, 5A-36A.
57. Thakkar K, Lucia CJ, Ferry GD, et al. Repeat endoscopy affects patient management in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:722-7.
58. Vuitton L, Marteau P, Sandborn WJ, et al. IOIBD technical review on endoscopic indices for Crohn's disease clinical trials. *Gut.* 2015;1-9. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309903.
59. Leighton JA, Shen B, Baron TH, et al. ASGE guideline: Endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:558-65.
60. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:11-24.
61. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2007;133:1670-89.
62. Simpson P, Papadakis KA. Endoscopic evaluation of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1287-97.
63. Shen B. Endoscopic, imaging, and histologic evaluation of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:S41-5.
64. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; Colitis Foundation of America Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: Report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:653-74.
65. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2008;2:1-23.
66. Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, et al. Prevalence and clinical impact of endoscopic pseudomembranes in patients with inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection. *J Crohns Colitis.* 2010;4:194-8.
67. Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, et al. Diagnosing colitis: A prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy.* 2003;35:1004-8.
68. Surawicz CM. What's the best way to differentiate infectious colitis (acute self-limited colitis) from IBD? *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14 Suppl 2:S157-8.
69. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:289-97.
70. Hassan C, Zullo A, de Francesco V, et al. Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1457-64.
71. Singh VV, Draganov P, Valentine J. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation of symptomatic upper and lower gastrointestinal Crohn's disease strictures. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:284-90.
72. Morini S, Hassan C, Lorenzetti R, et al. Long-term outcome of endoscopic pneumatic dilatation in Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2003;35:893-7.
73. Stienecker K, Gleichmann D, Neumayer U, et al. Long-term results of endoscopic balloon dilatation of lower gastrointestinal tract strictures in Crohn's disease: A prospective study. *World J Gastroenterol.* 2009;15:2623-7.
74. Ajlouni Y, Iser JH, Gibson PR. Endoscopic balloon dilatation of intestinal strictures in Crohn's disease: Safe alternative to surgery. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:486-90.
75. Foster EN, Quiros JA, Prindiville TP. Long-term follow-up of the endoscopic treatment of strictures in pediatric and adult patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:880-5.
76. Ferlitsch A, Reinisch W, Püspök A, et al. Safety and efficacy of endoscopic balloon dilation for treatment of Crohn's disease strictures. *Endoscopy.* 2006;38:483-7.
77. Sabaté J-M, Villarejo J, Bouhnik Y, et al. Hydrostatic balloon dilatation of Crohn's strictures. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:409-13.
78. Thomas-Gibson S, Brooker JC, Hayward CMM, et al. Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures: A review of long-term outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:485-8.
79. Hoffmann JC, Heller F, Faiss S, et al. Through the endoscope balloon dilation of ileocolonic strictures: Prognostic factors, complications, and effectiveness. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23:689-96.
80. Scimeca D, Mocchiari F, Cottone M, et al. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation of symptomatic intestinal Crohn's disease strictures. *Dig Liver Dis.* 2011;43:121-5.
81. Mueller T, Rieder B, Bechtner G, et al. The response of Crohn's strictures to endoscopic balloon dilation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:634-9.
82. Nomura E, Takagi S, Kikuchi T, et al. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation for Crohn's strictures. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:S59-67.
83. Saunders BP, Brown GJ, Lemann M, et al. Balloon dilation of ileocolonic strictures in Crohn's disease. *Endoscopy.* 2004;36:1001-7.

84. Gustavsson A, Magnuson A, Blomberg B, et al. Endoscopic dilation is an efficacious and safe treatment of intestinal strictures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:151–8.
85. Van Assche G. Is endoscopic balloon therapy an effective treatment for patients with Crohn's disease strictures? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2:298–9.
86. Nguyen GC, Chong CA, Chong RY. National estimates of the burden of inflammatory bowel disease among racial and ethnic groups in the United States. *J Crohn's Colitis.* 2014;8:288–95.
87. Wibmer AG, Kroesen AJ, Gröne J, et al. Comparison of strictureplasty and endoscopic balloon dilatation for stricturing Crohn's disease —review of the literature. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25:1149–57.
88. Nguyen-Tang T, Huber O, Gervaz P, et al. Long-term quality of life after endoscopic dilation of strictured colorectal or colocolonic anastomoses. *Surg Endosc.* 2008;22:1660–6.
89. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2011;141:1194–201.
90. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: Results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology.* 2007;133:412–22.
91. Daperno M, d'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: The SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:505–12.
92. Allez M, Lemann M, Bonnet J, et al. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:947–53.
93. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: Results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol.* 2009;44:431–40.
94. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Mucosal healing after initial treatment may be a prognostic marker for long-term outcome in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2008;57:A15.
95. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002;359:1541–9.
96. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004;126:402–13.
97. Reinisch W, Rutgeerts PJ, Colombel JF, et al. Association of steroid-free clinical remission and complete mucosal healing at 6 months with clinical outcome at 1 year: A post-hoc analysis of SONIC trial data. *Gastroenterology.* 2011;140:S261–2.
98. Colombel JF, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. Achievement of early deep remission predicts better long-term outcomes for adalimumab-treated patients with Crohn's disease: Data from EXTEND. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:S434–5.
99. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: An open randomised trial. *Lancet.* 2008;371:660–7.
100. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1295–301.
101. Mary JY, Lemann M, Colombel JF, et al. Endoscopic remission and response in Crohn's disease: An objective definition using the CDEIS. *Gut.* 2005;54:A50.
102. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology.* 2005;128:1812–8.
103. Bourreille A, Ignjatovic A, Aabakken L, et al. Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: An international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy.* 2009;41:618–37.
104. Dionisio PM, Gurudu SR, Leighton JA, et al. Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1240–8.
105. Jensen MD, Nathan T, Rafaelsen SR, et al. Diagnostic accuracy of capsule endoscopy for small bowel Crohn's disease is superior to that of MR enterography or CT enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:124–9.
106. Toth E, Nemeth A, Nielsen J, et al. Capsule endoscopy is superior to magnetic resonance enterography for detection of Crohn's lesions in the small bowel. *Gut.* 2011;60:A404.
107. Pica R, Cassieri C, Avallone EV, et al. Small bowel involvement in Crohn's disease: A prospective study comparing wireless capsule endoscopy and magnetic resonance enteroclysis. *Gut.* 2012;61:A398.
108. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, et al. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:15–29.
109. Lewis BS, Eisen GM, Friedman S. A pooled analysis to evaluate results of capsule endoscopy trials. *Endoscopy.* 2005;37:960–5.
110. Pohl J, May A, Nachbar L. Diagnostic and therapeutic yield of push-and-pull enteroscopy for symptomatic small bowel Crohn's disease strictures. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:529–34.
111. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2008;135:1106–13.
112. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140:1785–94.
113. De Ridder L, Mensink PBF, Lequin MH, et al. Single-balloon enteroscopy, magnetic resonance enterography, and abdominal US useful for evaluation of small-bowel disease in children with (suspected) Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 2012;75:87–94.
114. Mensink PBF, Groenen MJ, van Buuren HR, et al. Double-balloon enteroscopy in Crohn's disease patients suspected of small bowel activity: Findings and clinical impact. *J Gastroenterol.* 2009;44:271–6.
115. Heine GD, Hadithi M, Groenen MJ, et al. Double-balloon enteroscopy: Indications, diagnostic yield, and complications in a series of 275 patients with suspected small-bowel disease. *Endoscopy.* 2006;38:42–8.
116. Gay G, Delvaux M. Double balloon enteroscopy in Crohn's disease and related disorders: Our experience. *Gastrointest Endosc.* 2007;66:S82–90.
117. Manes G, Imbesi V, Ardizzone S, et al. Use of double-balloon enteroscopy in the management of patients with Crohn's disease: Feasibility and diagnostic yield in a high-volume centre for inflammatory bowel disease. *Surg Endosc.* 2009;23:2790–5.
118. Wiarda BM, Heine DGN, Mensink P, et al. Comparison of magnetic resonance enteroclysis and capsule endoscopy with balloon-assisted enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Endoscopy.* 2012;44:668–73.
119. Seiderer J, Herrmann K, Diepolder H, et al. Double-balloon enteroscopy versus magnetic resonance enteroclysis in diagnosing suspected small-bowel Crohn's disease: Results of a pilot study. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:1376–85.
120. Di Nardo G, Oliva S, Aloia M, et al. Usefulness of single-balloon enteroscopy in pediatric Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 2012;75:80–6.
121. Despott EJ, Gupta A, Burling D, et al. Effective dilation of small-bowel strictures by double-balloon enteroscopy in



- patients with symptomatic Crohn's disease (with video). *Gastrointest Endosc.* 2009;70:1030–6.
122. Fletcher JG, Fidler JL, Bruining DH, et al. New concepts in intestinal imaging for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140:1795–806.
  123. Silva AC, Lawder HJ, Hara A, et al. Innovations in CT dose reduction strategy: Application of the adaptive statistical iterative reconstruction algorithm. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194:191–9.
  124. Laméris W, van Randen A, van Es HW, et al. Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: Diagnostic accuracy study. *BMJ.* 2009;338:b2431.
  125. Craig O, O'Neill S, O'Neill F, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography using lower doses of radiation for patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:886–92.
  126. Kambadakone AR, Prakash P, Hahn PF, et al. Low-dose CT examinations in Crohn's disease: Impact on image quality, diagnostic performance, and radiation dose. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195:78–88.
  127. Langmead L, Rampton DS. Plain abdominal radiographic features are not reliable markers of disease extent in active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:354–9.
  128. Gatta G, di Grezia G, di Mizio V, et al. Crohn's disease imaging: A review. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:816920.
  129. Panes 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.
  130. O'Regan K, O'Connor OJ, O'Neill SB, et al. Plain abdominal radiographs in patients with Crohn's disease: Radiological findings and diagnostic value. *Clin Radiol.* 2012;67:774–81.
  131. Imbriaco M, Balthazar EJ. Toxic megacolon: Role of CT in evaluation and detection of complications. *Clin Imaging.* 2001;25:349–54.
  132. Huprich JE, Fletcher JG. CT enterography: principles, technique and utility in Crohn's disease. *Eur J Radiol.* 2009;69:393–7.
  133. Levi Z, Fraser E, Kongrad R, et al. Factors associated with radiation exposure in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:1128–36.
  134. Dillman JR, Adler J, Zimmermann EM, et al. CT enterography of pediatric Crohn disease. *Pediatr Radiol.* 2010;40:97–105.
  135. Feuerbach S. MRI enterography: The future of small bowel diagnostics? *Dig Dis.* 2010;28:433–8.
  136. Minordi LM, Vecchioli A, Mirk P, et al. CT enterography with polyethylene glycol solution vs CT enteroclysis in small bowel disease. *Br J Radiol.* 2011;84:112–9.
  137. Coakley FV, Gould R, Yeh BM, et al. CT radiation dose: What can you do right now in your practice? *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196:619–25.
  138. Gourtsoyannis NC, Papanikolaou N, Karantanis A. Magnetic resonance imaging evaluation of small intestinal Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20:137–56.
  139. Rimola J, Rodriguez S, García-Bosch O, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut.* 2009;58:1113–20.
  140. Rimola J, Ordás I, Rodriguez S, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: Validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1759–68.
  141. Annovazzi A, Bagni B, Burrioni L. Nuclear medicine imaging of inflammatory/infective disorders of the abdomen. *Nucl Med Commun.* 2005;26:657–64.
  142. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, et al. Inflammatory bowel disease diagnosed with US. MR, scintigraphy, and CT: Meta-analysis of prospective studies. *Radiology.* 2008;247:64–79.
  143. Nylund K, Hausken T, Gilja O-H. Ultrasound and inflammatory bowel disease. *Ultrasound Q.* 2010;26:3–15.
  144. Strobel D, Goertz RS, Bernatik T. Diagnostics in inflammatory bowel disease: Ultrasound. *World J Gastroenterol.* 2011;17:3192–7.
  145. Migaleddu V, Scanu AM, Quaia E, et al. Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2009;137:43–52.
  146. Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ, et al. Percutaneous abscess drainage in Crohn disease: Technical success and short- and long-term outcomes during 14 years. *Radiology.* 2002;222:645–51.
  147. Maconi G, Sampietro GM, Parente F, et al. Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: A prospective comparative study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1545–55.
  148. Maccioni F, Bruni A, Viscido A, et al. MR imaging in patients with Crohn disease: Value of T2- versus T1-weighted gadolinium-enhanced MR sequences with use of an oral superparamagnetic contrast agent. *Radiology.* 2006;238:517–30.
  149. Pilleul F, Godefroy C, Yzebe-Beziat D, et al. Magnetic resonance imaging in Crohn's disease. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2005;29:803–8.
  150. Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:332–9.
  151. Karmiris K, Bielen D, Vanbeckevoort D, et al. Long-term monitoring of infliximab therapy for perianal fistulizing Crohn's disease by using magnetic resonance imaging. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:130–6.
  152. Savoye-Collet C, Savoye G, Koning E, et al. Fistulizing perianal Crohn's disease: Contrast-enhanced magnetic resonance imaging assessment at 1 year on maintenance anti-TNF-alpha therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1751–8.
  153. 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.
  154. Bentley E, Jenkins D, Campbell F, et al. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol.* 2002;55:955–60.
  155. McHugh JB, Appelman HD, McKenna BJ. The diagnostic value of endoscopic terminal ileum biopsies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1084–9.
  156. Glickman JN, Bousvaros A, Farraye FA, et al. Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:190–7.
  157. Geboes K. Pathology of inflammatory bowel diseases (IBD): Variability with time and treatment. *Colorectal Dis.* 2001;3:2–12.
  158. Fiocca R, Ceppa P. Endoscopic biopsies. *J Clin Pathol.* 2003;56:321–2.
  159. Gramlich T, Petras RE. Pathology of inflammatory bowel disease. *Semin Pediatr Surg.* 2007;16:154–63.
  160. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. World Health Organization; 2010.
  161. Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14:378–89.
  162. 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.
  163. Odze RD, Goldblum J, Noffsinger A, et al. Interobserver variability in the diagnosis of ulcerative colitis-associated dysplasia by telepathology. *Mod Pathol.* 2002;15:379–86.

164. Eaden J, Abrams K, McKay H, et al. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol.* 2001;194:152–7.
165. 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.
166. Ford AC, Khan KJ, Achkar J-P, 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.
167. Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, et al. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalazine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation—a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:264–73.
168. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: The Toronto consensus. *Gastroenterology.* 2015;148:1035–58.
169. Cortot A, Maetz D, Degoutte E, et al. Mesalamine foam enema versus mesalamine liquid enema in active left-sided ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:3106–14.
170. Regueiro M, Loftus EV, Steinhart AH, et al. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: Critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:979–94.
171. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD000544.
172. Ford AC, Achkar J-P, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:601–16.
173. Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800-mg tablet) is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2009;137, 1934-1943.e1-3.
174. Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, et al. Delayed-release oral mesalamine 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.
175. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: The ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2478–85.
176. Kruis W, Bar-Meir S, Feher J, et al. The optimal dose of 5-aminosalicylic acid in active ulcerative colitis: A dose-finding study with newly developed mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1:36–43.
177. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, et al. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2009;54:1157–70.
178. Loftus EV, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: Short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:179–89.
179. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:629–38.
180. 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.
181. Feagan BG, MacDonald JK. Once daily oral mesalamine 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.
182. Flourie B, Hagege H, Tucac G, et al. Randomised clinical trial: Once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:767–75.
183. Ford AC, Khan KJ, Sandborn WJ, et al. Once-daily dosing vs. conventional dosing schedule of mesalamine and relapse of quiescent ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:2070–7.
184. Kruis W, Kiudelis G, Racz I, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: A double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut.* 2009;58:233–40.
185. Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, et al. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2010;138:1286-1296, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.054>, 1296.e1-3.
186. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD000543.
187. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, et al. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: A GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36:104–14.
188. 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.
189. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: Current management. *J Crohns Colitis.* 2012;6:991–1030.
190. Sandborn WJ, Bosworth B, Zakko S, et al. Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis. *Gastroenterology.* 2015;148:740–50.
191. Travis SPL, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: Results from the randomised CORE II study. *Gut.* 2014;63:433–41.
192. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX<sup>®</sup> extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: Results from the CORE I study. *Gastroenterology.* 2012;143:1218–26.
193. D'Haens GR, Kovács A, Vergauwe P, et al. Clinical trial: Preliminary efficacy and safety study of a new budesonide-MMX<sup>®</sup> 9 mg extended-release tablets in patients with active left-sided ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2010;4:153–60.
194. Gross V, Bunganic I, Belousova EA, et al. 3 g mesalazine granules are superior to 9 mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: A double-blind, double-dummy, randomised trial. *J Crohn's Colitis.* 2011;5:129–38.
195. Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH, et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD007698.
196. Dignass A, van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010;4:28–62.
197. Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, et al. Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:113–21.
198. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: Current management. *J Crohns Colitis.* 2012;6:991–1030.

199. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: A systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:103–10.
200. Sonnenberg A. Time trends of mortality from Crohn's disease and ulcerative colitis. *Int J Epidemiol.* 2007;36:890–9.
201. Bossa F, Fiorella S, Caruso N, et al. Continuous infusion versus bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: A randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:601–8.
202. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, et al. Meta-analysis: The efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:126–37.
203. Sood A, Midha V, Sood N, et al. Role of azathioprine in severe ulcerative colitis: One-year, placebo-controlled, randomized trial. *Indian J Gastroenterol.* 2000;19:14–6.
204. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, et al. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:630–42.
205. Ardizzone S, Maconi G, Russo a, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut.* 2006;55:47–53.
206. Timmer A, McDonald JWD, Tsoulis DJ, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD780004.
207. Kornbluth A, Sachar DB. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology. Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:501–23.
208. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9, 36-41.e1.
209. Ariyaratnam J, Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:163–9.
210. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, et al. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD770042.
211. Van Assche G, d'Haens G, Noman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4mg/kg versus 2mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003;125:1025–31.
212. Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:79–84.
213. Moskovitz DN, van Assche G, Maenhout B, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:760–5.
214. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD000296.
215. Dignass A, Stoynev S, Dorofeyev AE, et al. Once versus three times daily dosing of oral budesonide for active Crohn's disease: A double-blind, double-dummy, randomised trial. *J Crohns Colitis.* 2014;8:970–80.
216. Suzuki Y, Motoya S, Takazoe M, et al. Efficacy and tolerability of oral budesonide in Japanese patients with active Crohn's disease: A multicentre, double-blind, randomized, parallel-group Phase II study. *J Crohns Colitis.* 2013;7:239–47.
217. Hanauer SB, Strömberg U. Oral pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:379–88.
218. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:617–29.
219. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, et al. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD006792.
220. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001:CD000542.
221. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009:CD000067.
222. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:1627–32.
223. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 2006;130:323–33.
224. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial. *Gut.* 2007;56:1232–9.
225. Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007;132:52–65.
226. Panaccione R, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:1296–309.
227. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:829–38.
228. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357:228–38.
229. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357:239–50.
230. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004;350:876–85.
231. Sands BE, Blank MA, Patel K, et al. ACCENT II Study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: Response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:912–20.
232. Amiot A, Setakhr V, Seksik P, et al. Long-term outcome of enterocutaneous fistula in patients with Crohn's disease treated with anti-TNF therapy: A cohort study from the GETAID. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1443–9.
233. Yassin NA, Askari A, Warusavitarne J, et al. Systematic review: The combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:741–9.
234. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5:477–83.
235. Neurath MF. New targets for mucosal healing and therapy in inflammatory bowel diseases. *Mucosal Immunol.* 2014;7: 6–19.
236. Osterman MT. Mucosal healing in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:212–21.
237. Neurath MF, Travis SPL. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: A systematic review. *Gut.* 2012;61:1619–35.
238. Chevaux J-B, Vavricka SR, Rogler G, et al. Mucosal healing with anti-TNF antibodies. *Digestion.* 2012;86 Suppl 1:16–22.



239. Hébuterne X, Lémann M, Bouhnik Y, et al. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. *Gut*. 2013;62:201–8.
240. Rutgeerts P, van Assche G, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: Data from the EXTEND trial. *Gastroenterology*. 2012;142:1102–11, e2.
241. Stallmach A, Hagel S, Gharbi A, et al. Medical and surgical therapy of inflammatory bowel disease in the elderly —prospects and complications. *J Crohns Colitis*. 2011;5:177–88.
242. Dulai PS, Siegel CA, Peyrin-Biroulet L. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  monotherapy versus combination therapy with an immunomodulator in IBD. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43:441–56.
243. Sokol H, Seksik P, Carrat F, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut*. 2010;59:1363–8.
244. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383–95.
245. 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.e3.
246. Feagan BG, McDonald JWD, Panaccione R, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146, 681–688.e1.
247. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut*. 2014;63:1258–64.
248. Van Schaik T, Maljaars JPW, Roopram RK, et al. Influence of combination therapy with immune modulators on anti-TNF trough levels and antibodies in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:2292–8.
249. Peyrin-Biroulet L, Fiorino G, Buisson A, et al. First-line therapy in adult Crohn's disease: Who should receive anti-TNF agents? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:345–51.
250. Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, et al. Clinical prognostic factors for disabling Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:3866–71.
251. Ott C, Taksas A, Obermeier F, et al. How fast up the ladder? Factors associated with immunosuppressive or anti-TNF therapies in IBD patients at early stages: Results from a population-based cohort. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29:1329–38.
252. Louis E, Mary J-Y, Vernier-Massouille G, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology*. 2012;142:63–70, e5 [quiz e31].
253. 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.
254. 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.
255. 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, 96–109.e1.
256. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128:1805–11.
257. Gustavsson A, Järnerot G, Hertervig E, et al. Clinical trial: Colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis —3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:984–9.
258. Sjöberg M, Magnuson A, Björk J, et al. Infliximab as rescue therapy in hospitalised patients with steroid-refractory acute ulcerative colitis: A long-term follow-up of 211 Swedish patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:377–87.
259. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: A parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1909–15.
260. Croft A, Walsh A, Doecke J, et al. Outcomes of salvage therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: Cyclosporin vs. infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:294–302.
261. Chang KH, Burke JP, Coffey JC. Infliximab versus cyclosporine as rescue therapy in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28:287–93.
262. Mocciano F, Renna S, Orlando A, et al. Cyclosporine or infliximab as rescue therapy in severe refractory ulcerative colitis: Early and long-term data from a retrospective observational study. *J Crohns Colitis*. 2012;6:681–6.
263. Chaparro M, Burgueño P, Iglesias E, et al. Infliximab salvage therapy after failure of cyclosporin in corticosteroid-refractory ulcerative colitis: A multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:275–83.
264. Aff W, Loftus EV, 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.
265. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:987–95.
266. Ben-Horin S, Chowers Y. Tailoring anti-TNF therapy in IBD: Drug levels and disease activity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:243–55.
267. Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1248–54.
268. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:601–8.
269. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen Y-T, et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124:917–24.
270. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009;137:1628–40.
271. Seow CH, Newman A, Irwin SP, et al. Trough serum infliximab: A predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010;59:49–54.
272. Imaeda H, Takahashi K, Fujimoto T, et al. Clinical utility of newly developed immunoassays for serum concentrations of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2014;49:100–9.
273. Pallagi-Kunstár E, Farkas K, Szepes Z, et al. Utility of serum TNF- $\alpha$ , infliximab trough level, and antibody titers in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:5031–5.
274. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711–21.
275. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom



- tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147:618–27, e3.
276. 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.
  277. Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD007571.
  278. Ross H, Steele SR, Varma M, et al. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2014;57:5–22.
  279. Bitton A, Buie D, Enns R, et al. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:179–94.
  280. Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015;9:4–25.
  281. Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, et al. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1112–6.
  282. Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: Short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:747–56.
  283. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:330–5.
  284. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, et al. Simple score to identify colectomy risk in ulcerative colitis hospitalizations. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1532–40.
  285. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, et al. Subtotal colectomy for severe acute colitis: A 20-year experience of a tertiary care center with an aggressive and early surgical policy. *J Am Coll Surg*. 2003;197:379–85.
  286. Hyman NH, Cataldo P, Osler T. Urgent subtotal colectomy for severe inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:70–3.
  287. Holubar SD, Larson DW, Dozois EJ, et al. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: A reasonable approach? *Dis Colon Rectum*. 2009;52:187–92.
  288. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, et al. The effect of ageing on function and quality of life in ileal pouch patients: A single cohort experience of 409 patients with chronic ulcerative colitis. *Ann Surg*. 2004;240:615–21 [discussion 621–3].
  289. Leowardi C, Hinz U, Tariverdian M, et al. Long-term outcome 10 years or more after restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. *Langenbeck's Arch Surg/Dtsch Gesellschaft für Chir*. 2010;395:49–56.
  290. 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.
  291. 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:CD006267.
  292. Fajardo AD, Dharmarajan S, George V, et al. Laparoscopic versus open 2-stage ileal pouch: Laparoscopic approach allows for faster restoration of intestinal continuity. *J Am Coll Surg*. 2010;211:377–83.
  293. Hull TL, Joyce MR, Geisler DP, et al. Adhesions after laparoscopic and open ileal pouch-anal anastomosis surgery for ulcerative colitis. *Br J Surg*. 2012;99:270–5.
  294. Selvasekar CR, Cima RR, Larson DW, et al. Effect of infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis. *J Am Coll Surg*. 2007;204:956–62.
  295. Mor IJ, Vogel JD, da Luz Moreira A, et al. Infliximab in ulcerative colitis is associated with an increased risk of postoperative complications after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:1202–7 [discussion 1207–10].
  296. Ferrante M, D'Hoore A, Vermeire S, et al. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1062–70.
  297. Nørgård BM, Nielsen J, Qvist N, et al. Pre-operative use of anti-TNF- $\alpha$  agents and the risk of post-operative complications in patients with Crohn's disease —a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:214–24.
  298. Lovegrove RE, Heriot AG, Constantinides V, et al. Meta-analysis of short-term and long-term outcomes of J, W and S ileal reservoirs for restorative proctocolectomy. *Colorectal Dis*. 2007;9:310–20.
  299. 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.
  300. Kirat HT, Remzi FH, Kiran RP, et al. Comparison of outcomes after hand-sewn versus stapled ileal pouch-anal anastomosis in 3,109 patients. *Surgery*. 2009;146:723–9.
  301. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, et al. One- or two-stage procedure for restorative proctocolectomy: Rationale for a surgical strategy in ulcerative colitis. *Ann Surg*. 2001;234:788–94.
  302. 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.
  303. Lovegrove RE, Tilney HS, Remzi FH, et al. To divert or not to divert: A retrospective analysis of variables that influence ileostomy omission in ileal pouch surgery. *Arch Surg*. 2011;146:82–8.
  304. Adam, Shorthouse. Perineal wound morbidity following proctectomy for inflammatory bowel disease (IBD). *Colorectal Dis*. 2000;2:165–9.
  305. Metcalf AM. Elective and emergent operative management of ulcerative colitis. *Surg Clin North Am*. 2007;87:633–41.
  306. Lian L, Fazio VW, Remzi FH, et al. Outcomes for patients undergoing continent ileostomy after a failed ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:1409–14 [discussion 4414–6].
  307. Mortier P-E, Gambiez L, Karoui M, et al. Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2006;30:594–7.
  308. Börjesson L, Lundstam U, Øresland T, et al. The place for colectomy and ileorectal anastomosis: A valid surgical option for ulcerative colitis? *Tech Coloproctol*. 2006;10:237–41.
  309. Merrill A, Millham F. Increased risk of postoperative deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with inflammatory bowel disease: A study of National Surgical Quality Improvement Program patients. *Arch Surg*. 2012;147:120–4.
  310. Wallaert JB, de Martino RR, Marsicovetere PS, et al. Venous thromboembolism after surgery for inflammatory bowel disease: Are there modifiable risk factors? Data from ACS NSQIP. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:1138–44.
  311. Ferrante M, Declerck S, de Hertogh G, et al. Outcome after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:20–8.
  312. 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.
  313. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management

- of ulcerative colitis part 3: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2013;7:1–33.
314. Komanduri S, Gillevet PM, Sikaroodi M, et al. Dysbiosis in pouchitis: Evidence of unique microfloral patterns in pouch inflammation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:352–60.
  315. Lim M, Sagar P, Finan P, et al. Dysbiosis and pouchitis. *Br J Surg*. 2006;93:1325–34.
  316. Abdelrazeq AS, Kandiyil N, Botterill ID, et al. Predictors for acute and chronic pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Dis*. 2008;10:805–13.
  317. Shen B. Pouchitis: What every gastroenterologist needs to know. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1538–49.
  318. 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.
  319. Shen B, Lashner BA, Bennett AE, et al. Treatment of rectal cuff inflammation (cuffitis) in patients with ulcerative colitis following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1527–31.
  320. Pardi DS, Shen B. Endoscopy in the management of patients after ileal pouch surgery for ulcerative colitis. *Endoscopy*. 2008;40:529–33.
  321. 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.
  322. 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:CD001176.
  323. Abdelrazeq AS, Kelly SM, Lund JN, et al. Rifaximin-ciprofloxacin combination therapy is effective in chronic active refractory pouchitis. *Colorectal Dis*. 2005;7:182–6.
  324. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:909–17.
  325. Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:1231–6.
  326. Barreiro-de Acosta M, García-Bosch O, Souto R, et al. Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: A multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:812–7.
  327. Barreiro-de Acosta M, García-Bosch O, Gordillo J, et al. Efficacy of adalimumab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis previously treated with infliximab: A case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:756–8.
  328. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD001176.
  329. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119:305–9.
  330. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124:1202–9.
  331. Remzi FH, Fazio VW, Kirat HT, et al. Repeat pouch surgery by the abdominal approach safely salvages failed ileal pelvic pouch. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:198–204.
  332. Shawki S, Belizon A, Person B, et al. What are the outcomes of reoperative restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis surgery? *Dis Colon Rectum*. 2009;52:884–90.
  333. Patel SV, Patel SVB, Ramagopalan SV, et al. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: A meta-analysis of perioperative complications and long term outcomes compared with open surgery. *BMC Surg*. 2013;13:14.
  334. Hwang JM, Varma MG. Surgery for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14:2678–90.
  335. Parray FQ, Wani ML, Malik AA, et al. Ulcerative colitis: A challenge to surgeons. *Int J Prev Med*. 2012;3:749–63.
  336. Alós R, Hinojosa J. Timing of surgery in Crohn's disease: A key issue in the management. *World J Gastroenterol*. 2008;14:5532–9.
  337. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1968–86.
  338. Michelassi F, Upadhyay GA. Side-to-side isoperistaltic strictureplasty in the treatment of extensive Crohn's disease. *J Surg Res*. 2004;117:71–8.
  339. Menon AM, Mirza AH, Moola, et al. Adenocarcinoma of the small bowel arising from a previous strictureplasty for Crohn's disease: Report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:257–9.
  340. Tan JYJ, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: A meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:576–85.
  341. Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG, et al. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: A metaanalysis. *Surg Endosc*. 2006;20:1036–44.
  342. Goyer P, Alves A, Bretagnol F, et al. Impact of complex Crohn's disease on the outcome of laparoscopic ileocecal resection: A comparative clinical study in 124 patients. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:205–10.
  343. Eshuis EJ, Polle SW, Slors JF, et al. Long-term surgical recurrence, morbidity, quality of life, and body image of laparoscopic-assisted vs. open ileocolic resection for Crohn's disease: A comparative study. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:858–67.
  344. Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, et al. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1674–87.
  345. McLeod RS, Wolff BG, Ross S, et al. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: Results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:919–27.
  346. Tonelli F, Paroli GM. [Colorectal Crohn's disease: Indications to surgical treatment]. *Ann Ital Chir*. 2003;74:665–72.
  347. De Buck van Overstraeten A, Wolthuis AM, Vermeire S, et al. Intersphincteric proctectomy with end-colostomy for anorectal Crohn's disease results in early and severe proximal colonic recurrence. *J Crohns Colitis*. 2013;7:e227–31.
  348. O'Riordan JM, O'Connor BI, Huang H, et al. Long-term outcome of colectomy and ileorectal anastomosis for Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:1347–54.
  349. Aberna FN, Lewis JD, Hass D, et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003;125:320–7.
  350. Kunitake H, Hodin R, Shellito PC, et al. Perioperative treatment with infliximab in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis is not associated with an increased rate of postoperative complications. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:1730–6.
  351. Narula N, Charleton D, Marshall JK. Meta-analysis: Peri-operative anti-TNF $\alpha$  treatment and post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:1057–64.
  352. Papaconstantinou I, Zeglina C, Gazouli M, et al. The impact of peri-operative anti-TNF treatment on anastomosis-related

- complications in Crohn's disease patients. A critical review. *J Gastrointest Surg.* 2014;18:1216–24.
353. Lau C, Dubinsky M, Melmed G, et al. The impact of preoperative serum anti-TNF $\alpha$  therapy levels on early postoperative outcomes in inflammatory bowel disease surgery. *Ann Surg.* 2015;261:487–96.
354. Garcia JC, Persky SE, Bonis PA, et al. Abscesses in Crohn's disease: Outcome of medical versus surgical treatment. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32:409–12.
355. Lobatón T, Guardiola J, Rodríguez-Moranta F, et al. Comparison of the long-term outcome of two therapeutic strategies for the management of abdominal abscess complicating Crohn's disease: Percutaneous drainage or immediate surgical treatment. *Colorectal Dis.* 2013;15:1267–72.
356. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut.* 2014;63:1381–92.
357. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: A randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut.* 2014;63:292–9.
358. Tozer PJ, Burling D, Gupta A, et al. Review article: medical, surgical and radiological management of perianal Crohn's fistulas. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:5–22.
359. Topstad DR, Panaccione R, Heine JA, et al. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease: A single center experience. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:577–83.
360. Renna S, Cammà C, Modesto I, et al. Meta-analysis of the placebo rates of clinical relapse and severe endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2008;135:1500–9.
361. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg.* 2000;87:1697–701.
362. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, et al. Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:758–77.
363. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: A randomised trial. *Lancet.* 2015;385:1406–17.
364. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J.* 1964;1:89–92.
365. Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol.* 1978;13:833–7.
366. Sutherland LR, Martin F, Greer S, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology.* 1987;92:1894–8.
367. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317:1625–9.
368. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ.* 1989;298:82–6.
369. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med.* 2005;352:2499–507.
370. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut.* 2012;61:535–42.
371. Marteau P, Lémann M, Seksik P, et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut.* 2006;55:842–7.
372. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut.* 1984;25:665–72.
373. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;99:956–63.
374. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut.* 1989;30:983–9.