



## ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (I): COLITIS ULCEROSA

---

Autor: **José Luis Díaz Díaz**

Fecha de realización: **Mayo de 2003**

### ÍNDICE

#### EPIDEMIOLOGÍA

#### ETIOLOGÍA

Factores genéticos

Factores ambientales

#### PATOGENIA

De la inflamación intestinal

De las manifestaciones extraintestinales

#### CLÍNICA

Manifestaciones intestinales

Historia natural

Complicaciones locales

Cáncer colorrectal (CCR)

Megacolon tóxico (MT)

Manifestaciones extraintestinales

#### DIAGNÓSTICO

Colonoscopia

#### TRATAMIENTO

Médico

Medidas adicionales

Tratamiento quirúrgico

Tratamiento de la artropatía asociada

#### COLITIS ULCEROSA Y DESCENDENCIA

Fertilidad

Embarazo

#### BIBLIOGRAFÍA



### Epidemiología

---

- Se ha calculado una incidencia para la colitis ulcerosa (CU) de 3-15 casos/10000 habitantes y una prevalencia de 50 – 80/100000 habitantes <sup>(1)</sup>.
- Parece existir un gradiente decreciente norte-sur a nivel mundial, incluso entre regiones concretas <sup>(2-7)</sup>.
- Puede presentarse a cualquier edad, incluso en la infancia <sup>(8-10)</sup>, aunque es típico un pico de incidencia entre los 15 y 30 años.
- No hay especificidad de género <sup>(2, 3, 11)</sup>
- Se ha demostrado una mayor incidencia en población judía y menor en población negra e hispana comparada con caucásianos <sup>(12, 13)</sup>

### Etiología

---

#### Factores genéticos

- Parece seguir un patrón de herencia no mendeliana.
- Factores genéticos menos marcados que en la enfermedad de Crohn <sup>(14,5)</sup>
- Los familiares de primer grado de pacientes afectados de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tienen una probabilidad entre 3 y 20 veces superior a la población general de desarrollar dicha enfermedad <sup>(16-17)</sup>. Aproximadamente un 10 a 25% de los pacientes afectados pueden identificar otro familiar con EII <sup>(18)</sup>.
- La tasa de concordancia entre gemelos es de un 6% <sup>(14)</sup>
- Aunque diversos estudios han demostrado una asociación entre la presencia de HLA-DR2 <sup>(19-21)</sup> y se han implicado en el desarrollo de la enfermedad loci de los cromosomas 3, 7 y 12 <sup>(22-26)</sup> todavía no se ha reconocido el/los posibles genes responsables de la herencia en la EII.

#### Factores ambientales

- Tabaquismo: numerosos estudios han demostrado una correlación negativa entre el hábito tabáquico y la presencia de CU <sup>(27 - 31)</sup>, incluso la nicotina transdérmica ha mejorado la sintomatología local de CU en formas leves-moderadas, aunque no se ha visto efecto alguno sobre parámetros objetivos de enfermedad <sup>(32, 33)</sup>.
- Exposiciones en la infancia:
  1. No se ha logrado demostrar el efecto beneficioso de lactancia natural sobre el posterior desarrollo de CU durante la adolescencia <sup>(34)</sup>.
  2. Estudios retrospectivos han identificado una alta incidencia de intolerancia a las proteínas de leche de vaca en la infancia de niños que posteriormente desarrollaron EII <sup>(35)</sup>.



3. Aunque previamente se había señalado la vacunación contra sarampión como factor de riesgo para el desarrollo de EII<sup>(36)</sup>, estudios posteriores han desestimado dicha hipótesis<sup>(37-38)</sup>.
- Factores dietéticos:
    1. El consumo de margarina se ha relacionado con un riesgo incrementado para el desarrollo de CU<sup>(39)</sup>.
    2. Numerosos estudios han refrendado la utilidad de los ácidos grasos polinsaturados omega3 en el tratamiento de la EII<sup>(40)</sup>.
  - Otros factores:
    1. Numerosos estudios han sugerido que la apendicectomía podría proteger contra el desarrollo de CU<sup>(41-45)</sup>, aunque su mecanismo de acción es desconocido.
    2. Aunque estudios de cohortes prospectivas demostraron un riesgo aumentado para el desarrollo de CU en mujeres que consumían anticonceptivos orales<sup>(46)</sup>, estudios tipo casos y controles no han objetivado dicha relación<sup>(47)</sup>.

## Patogenia

---

### De la inflamación intestinal

- Disregulación del sistema inmunológico frente a antígenos microbianos o dietarios presentes en la luz intestinal:
  1. Las células linfoides aisladas de lesiones de pacientes con EII presentan numerosos marcadores de activación .
  2. El incremento de células linfoides B circulantes y anticuerpos se ha relacionado con la patogénesis de la EII<sup>(48, 49)</sup>.
  3. Autoanticuerpos P-ANCA atípicos<sup>(50)</sup> y otros autoanticuerpos<sup>(51)</sup> han sido identificados en pacientes con EII y sus familiares, aunque ningún estudio ha demostrado todavía su implicación directa en la patogénesis de dicha enfermedad y los títulos de dichos anticuerpos no parecen correlacionarse con la intensidad del proceso<sup>(52)</sup> . La medición de dichos anticuerpos puede ser útil para diferenciar CU (P-ANCA + y ASCA - ) y enfermedad de Crohn (P-ANCA - y ASCA +).
  4. La presencia de niveles anormales de citoquinas inmunorreguladoras e inflamatorias se correlaciona con la actividad de la EII en algunos estudios<sup>(53-54)</sup> . En modelos murinos se ha demostrado la existencia de poblaciones linfocitarias CD4 + que segregan grandes cantidades de IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$ <sup>(55-56)</sup> .



- Respuesta inmune apropiada frente a antígenos intraluminales (dietarios o microbianos) como consecuencia de alteraciones intrínsecas en la barrera mucosa:
  1. La importancia de la microflora bacteriana en la inducción y/o mantenimiento de la enfermedad ha sido demostrada en modelos murinos, hasta el punto de que ratones deficientes en IL-2 e IL-10 por manipulación genética desarrollaron EII en presencia de microflora bacteriana normal, pero no en condiciones de ausencia microbiana.
  2. El uso racional de agentes probióticos (lactobacilus, E. Coli...) a demostrado mayor eficacia que el placebo en el mantenimiento de la remisión de la enfermedad <sup>(58)</sup>, incluso tan efectivo como dosis bajas de mesalazina para tal efecto <sup>(59)</sup>.

### De las manifestaciones extraintestinales...

- Generalidades:
  1. Básicamente se considera que pueden afectar a cualquier órgano y que, a excepción de la colangitis esclerosante primaria y la espondilitis anquilosante, presentan un curso paralelo al de la propia afectación intestinal, generalmente iniciadas por ésta.
  2. El desarrollo de una manifestación extraintestinal incrementa el riesgo para desarrollar otras manifestaciones extraintestinales, apareciendo incluso combinación de las mismas en el 25% de los pacientes, lo que sugiere un nexo común en su patogénesis.
- Cuestiones genéticas: importantes en la patogénesis de la EII y sus manifestaciones extraintestinales como ha demostrado algún estudio <sup>(60)</sup>.
  1. La presencia de HLA-DRB1\*0103 (DR103), B27 y B58 se ha relacionado con manifestaciones extraintestinales de la CU, especialmente la afectación de articulaciones y ojos <sup>(61-62)</sup>.
  2. El haplotipo HLA-B8/DR3 es frecuente en pacientes con CU que padecen además colangitis esclerosante primaria.
- Mecanismos inmunológicos: la etiopatogenia de la mayoría de las manifestaciones extraintestinales parece derivada fundamentalmente de procesos de tipo autoinmune, con producción de diversas citoquinas <sup>(63)</sup>, habiéndose objetivado una gran prevalencia de dichos procesos entre pacientes con CU comparado con poblaciones control <sup>(64)</sup>.
  1. Se ha considerado que el desarrollo de células B autorreactivas generaría autoanticuerpos contra objetivos de superficie celular <sup>(65)</sup>, proceso facilitado por las células T CD4+ que contribuirían a la respuesta inmune especialmente en individuos genéticamente predisuestos <sup>(66-68)</sup>.
  2. Células T autorreactivas (CD4+ o CD8+) pueden ser estimuladas por antígenos microbianos de reactividad cruzada con autoantígenos de tejido extracolónico <sup>(69, 70)</sup>.



3. Hace años ya se identificó una proteína colónica epitelial (PCE) llamada P40, estructuralmente relacionada con la tropomiosina (TM) que genera autoanticuerpos tipo IgG<sup>(71-76)</sup>. Con el desarrollo de anticuerpos monoconales contra dicha proteína (7E12H12) se ha conseguido detectar reactividad cruzada en el epitelio biliar, queratinocitos, epitelio ciliado no pigmentado ocular y condrocitos<sup>(77-78)</sup>. Además, se ha visto un gradiente de densidad de dicho antígeno progresivo desde ciego a recto<sup>(79)</sup>, lo que se correlaciona con los patrones habituales de afectación colónica en la CU, donde el recto está generalmente lesionado.
4. Péptidos relacionados con la TM se pueden comportar como autoantígenos especialmente la TM5, isoforma más común de tropomiosina en células epiteliales colónicas, que induce la formación de autoanticuerpos IgG, respuesta mediada por complemento<sup>(80)</sup> y/o respuesta celular del tipo T<sup>(81)</sup>. Dichas isoformas de TM pueden encontrarse aisladas o formando complejos con la PCE

## Clínica

---

### Manifestaciones intestinales:

- Afectación exclusiva del tramo colorrectal. La severidad de la sintomatología a menudo se correlaciona con la extensión anatómica de la enfermedad.
- Presentación inicial: suele ser gradual y generalmente precedida por un episodio de sangrado rectal semanas o meses antes. En ese momento se puede objetivar proctitis y/o colitis distal en un tercio de los pacientes, colitis izquierda en otro tercio y pancolitis en el tercio restante. Menos de un 10% de los casos se presentan como formas fulminantes.
- Enfermedad leve: hace referencia a proctitis y/o colitis distal con sangrado rectal intermitente, moco y menos de 4 deposiciones diarreicas al día. Es rara la fiebre, dolor abdominal y pérdida de peso o sangrado profuso.
- Enfermedad moderada: referida habitualmente a colitis izquierda. El sangrado rectal es mayor con anemia leve, dolor abdominal, febrícula y más de 10 deposiciones diarias.
- Enfermedad severa: pancolitis con afectación habitual hasta ciego. A la sintomatología de las formas moderadas se añade la presencia de cólicos abdominales, fiebre en torno a 39,5°C, pérdida de peso y sangrado rectal que precisa a menudo soporte hemoterápico. Cuando el proceso inflamatorio se extiende a través de la mucosa intestinal y afecta la musculatura colónica su motilidad se deteriora con riesgo de desarrollar megacolon tóxico o incluso perforación colónica.



### Historia natural:

- El curso de la CU es típicamente recurrente, con exacerbaciones que alternan con periodos de completa remisión, circunstancia que no se alcanza en un pequeño porcentaje de pacientes <sup>(82)</sup>. El riesgo de recurrencia parece mayor en mujeres, individuos jóvenes, aquéllos con más de 5 recurrencias previas y, los que evidencian plasmocitosis en muestras de biopsia rectal <sup>(83)</sup>
- Proctitis y colitis distal: curso benigno. El 20% resuelven espontáneamente y la gran mayoría es controlada con terapéutica farmacológica, requiriendo cirugía en casos excepcionales. De todas formas estos pacientes precisan seguimiento dado que la enfermedad progresa en sentido proximal en aproximadamente un 15% de los casos a lo largo de los siguientes 5 años <sup>(84)</sup>
- Formas más severas: aunque la inducción de la remisión es menos probable que en formas limitadas de CU, una vez se ha producido, las recurrencias no son más frecuentes que en aquéllas. Pacientes en los extremos de la vida (<20 años y > 70 años) tienen una tasa de recurrencia mayor, incluso con formas severas <sup>(85)</sup>. Aproximadamente el 30% de estos pacientes sufrirán una colectomía tras 15 – 25 años de enfermedad <sup>(86)</sup>.
- Se ha referido que el riesgo relativo de muerte es de 2,4 durante el primer año, aunque posteriormente no hay una mayor incidencia de mortalidad que en la población general <sup>(86)</sup>.

### Complicaciones locales:

- La hemorragia masiva ocurre en más del 3% de los pacientes <sup>(87)</sup>.
- Colitis fulminante aparece en aproximadamente el 15% de los pacientes y en más del 20% de los mismos progresa a megacolon tóxico <sup>(88)</sup>.
- Pueden desarrollarse estenosis benignas fundamentalmente en el área rectosigmoidea en aproximadamente el 10% de los casos pudiendo causar síntomas de obstrucción.

### Cáncer colorrectal (CCR)

- La media de edad de aparición es menor que en formas esporádicas de CCR (40-50 vs 60 años). Su incidencia parece incrementarse en un 0,5% anual tras los primeros 7 a 8 años desde el inicio de la enfermedad en pacientes con pancolitis, por lo que dicho riesgo se ha relacionado con la extensión y duración de la enfermedad <sup>(89-92)</sup>
  1. En pacientes con pancolitis el riesgo aumenta a partir de los primeros 8-10 años de enfermedad <sup>(93-95)</sup> con una incidencia acumulada del 5-10% a los 20 años y del 12-20% a los 30 años del inicio <sup>(96-98)</sup> y



riesgo absoluto evaluado del 30% tras 35 años de enfermedad <sup>(99)</sup>. La ileítis "por reflujo" parece ser un factor de riesgo independiente <sup>(100)</sup>

2. Colitis izquierda: el riesgo parece incrementarse tras 15-20 años de enfermedad <sup>(101)</sup>, una década más tarde que para la pancolitis
  3. Proctitis y proctosigmoiditis: parece que no presentan un riesgo mayor que la población general <sup>(102)</sup>
- El riesgo de CCR se incrementa al cuádruple en pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP) <sup>(103)</sup>, considerándose éste como un factor de riesgo independiente <sup>(104-110)</sup> cuyo mecanismo patogénico resulta desconocido, aunque se ha implicado al incremento en la concentración de ácidos biliares 2º en el colon proximal (desoxicólico y litocólico) como elementos citotóxicos contra células colónicas epiteliales, induciendo hiperproliferación y carcinogénesis <sup>(111-112)</sup>.
  - Las mutaciones en el protooncogen ras son menos frecuentes que en formas esporádicas de CCR <sup>(113-115)</sup>. La pérdida de heterocigosidad para el gen p53 y activación src ocurre más precozmente que en formas esporádicas <sup>(113,115,116)</sup>.
  - Puede manifestarse como formas polipoides, nodulares, ulceradas o en forma de placas <sup>(117)</sup>, generalmente adenocarcinomas <sup>(118)</sup> aunque las estirpes pobremente diferenciadas, anaplásicas o carcinomas mucinosos son más frecuente que en formas esporádicas de CCR <sup>(115)</sup>.
  - Suele afectar a zonas de inflamación", generalmente sigma y recto <sup>(119)</sup>. Los tumores sincrónicos son más frecuentes que en formas esporádicas (12% vs 3.5%) <sup>(115)</sup>.
  - El CCR es precedido de displasia -difícil de reconocer endoscópicamente- incluída en ocasiones en el seno de lesiones inflamatorias (displasia asociada a lesiones o masas -DALM). Este tipo de lesiones pueden albergar además un carcinoma invasivo, indetectable en biopsias habituales, por lo que se indica colectomía en muchos de esos casos <sup>(120)</sup>, a diferencia de los adenomas esporádicos que pueden ser extirpados endoscópicamente incluso cuando aparecen en áreas afectadas por la colitis, por lo que la diferenciación entre ambos tipos de lesiones en manos de un patólogo experto es fundamental. Los pseudopólipos inflamatorios no son displásicos y no deben considerarse un factor de riesgo para el CCR.
  - Aunque en ocasiones la displasia permanece estable durante largos períodos de tiempo o regresa se ha estimado un valor predictivo positivo para CCR o displasia de alto grado de un 54% a los cinco años <sup>(121)</sup>. La estrategia óptima para seguimiento de dichas complicaciones ha generado grandes controversias, no tanto para el objetivo de los programas (detección de displasia) como para la sensibilidad y/o costes de los sistemas aplicados o, el valor predictivo de la displasia en la evaluación del riesgo de CCR. El desarrollo de nuevas técnicas de análisis inmunológico (sialosyl-Tn) <sup>(115,122)</sup> y detección de alteraciones



genéticas ( mutaciones p53, Rb, mcc, APC, aneuploidías del DNA...)  
(115,122,123) pueden predecir en el tiempo el desarrollo de displasia y CCR ,  
optimizando con ello dichos programas.

- A pesar de la controversia expuesta, las evidencias disponibles (124-126) sustentan el desarrollo de programas de vigilancia y seguimiento de displasia para indicación de colectomía profiláctica pues con ello se reduce la mortalidad por CCR.

1. British Society of Gastroenterology (127) :

- \* Se aconseja una colonoscopia de screening ( 2-4 biopsias al azar cada 10 cms de colon y biopsia de toda zona sospechosa) tras 8-10 años de enfermedad en pacientes con pancolitis y, después de unos 15-20 años de evolución para colitis izquierdas.
- \* Pacientes con pancolitis seguirán después con una colonoscopia cada 3 años en la 2º década de la enfermedad, una cada 2 años durante la 3ª década y anual a partir de la 4ª década de enfermedad.
- \* Pacientes con CEP deben realizar colonoscopias anuales
- \* Se realizará cuando el paciente se halle en período de remisión

2. American Gastroenterological Association: el programa de vigilancia debe iniciarse tras 8 años de enfermedad en pacientes con pancolitis y a partir de los 15 años de evolución en pacientes con formas "izquierdas", repitiéndose cada 1-2 años en todos los casos.

3. American College of Gastroenterology: en pancolitis recomienda colonoscopia anual tras 8 -10 años de enfermedad, con múltiples biopsias evaluadas por un patólogo experto. La presencia de displasia de cualquier grado es indicación de colectomía.

4. American Society for Gastrointestinal Endoscopy: en pancolitis se recomienda colonoscopia cada 1-3 años, tras 8 años de enfermedad, con 4 biopsias cada 10 cm de recto a ciego y biopsia de cualquier lesión sospechosa precisando evaluación por patólogo experto. La presencia de displasia de cualquier grado es indicación de colectomía aunque para displasias de bajo grado en pacientes que no aceptan colectomía o ésta puede resultar peligrosa, el seguimiento estrecho se considera una alternativa válida. En formas "izquierdas", salvo proctitis, se considera el programa de vigilancia a partir de los 15 años de enfermedad

- Diseñado sobre la base de estudios clásicos in vitro y en animales (128-129), un estudio de casos y controles retrospectivo objetivó que el consumo de ácido ursodesoxicólico se asociaba con un decremento en el riesgo de displasia colónica (130), beneficio que debería confirmarse en estudios prospectivos randomizados en marcha. Los resultados son, sin embargo, contradictorios para el consumo de ácido fólico, aunque su aporte suplementario se recomienda en todos aquellos pacientes que reciben terapéutica sostenida con sulfasalazina por su capacidad para producir deficiencia de folatos.



### Megacolon tóxico (MT)

- Aunque todavía imprecisa, se considera que su incidencia ha disminuído en las últimas décadas (< 1-5%) dado el rápido reconocimiento y tratamiento intensivo de formas severas
- La extensión de la dilatación parece correlacionada con la intensidad de la inflamación. En su patogenia se ha implicado a los mediadores inflamatorios y productos bacterianos como inductores de la óxido nítrico sintetasa favoreciendo la liberación de óxido nítrico, un inhibidor de la musculatura lisa y por tanto, determinante de la dilatación colónica <sup>(131)</sup> ; se ha demostrado que la aplicación de un inhibidor de la óxido nítrico sintetasa producía mejoría clínica en un paciente con MT asociado a CU <sup>(132)</sup>.
- Se consideran precipitantes la hipopotasemia, los agentes antimotilidad, opiáceos, anticolinérgicos, antidepresivos, enemas, colonoscopia y rápida retirada de esteroides y/o 5-ASA.
- Aparece de forma temprana en el curso de la CU, incluso al inicio. Más del 30% de los pacientes desarrollarán MT en los primeros 3 meses tras el diagnóstico y aproximadamente el 60% en los primeros 3 años de enfermedad.
- Los criterios diagnósticos clásicos <sup>(133)</sup> incluyen:
  1. Dilatación colónica en radiografía simple (> 6 cm) generalmente colon transverso y/o ascendente
  2. Al menos 3 de los siguientes:
    - \* Fiebre > 38°C
    - \* FC: > 120 lpm
    - \* Leucocitosis neutrofílica > 10500/mm<sup>3</sup>
    - \* Anemia
  3. Y, al menos uno de los siguientes: deshidratación, alteración del sensorio, trastornos electrolíticos y/o hipotensión.

### Manifestaciones extraintestinales

- Cutáneas:
  1. Eritema nodoso: el trastorno cutáneo más frecuente. Aparece en más del 15% de los pacientes <sup>(134-135)</sup>. Su curso es paralelo a la actividad intestinal, aunque en ocasiones precede a la sintomatología intestinal o incluso acontece en fases quiescentes. El tratamiento de la EII habitualmente controla dichas lesiones cutáneas.
  2. Pioderma gangrenoso: ocurre en más del 5% de los pacientes con CU. Curso paralelo al de la actividad intestinal sólo en el 50% de los casos <sup>(136)</sup> pero el tratamiento suele "cicatrizarse" las lesiones del pioderma.



3. Otras manifestaciones: rara vez puede acontecer vasculitis cutánea necrotizante
- Oculares:
    1. Epi escleritis: ocurre en el 2-5% de pacientes con EII <sup>(137)</sup>. A la terapéutica propia de la CU se recomienda asociar esteroides tópicos oculares con un resultado generalmente satisfactorio.
    2. Uveítis: ocurre del 0,5-3% de los pacientes. Anterior, frecuentemente bilateral, insidiosa y 4 veces más frecuente en mujeres <sup>(138)</sup>. Aproximadamente el 75% de los pacientes presentan además artritis axial y/o periférica, lo que complica el diagnóstico diferencial con la espondilitis anquilopoyética, toda vez que la uveítis puede preceder a la sintomatología intestinal. El curso de la uveítis no es paralelo al de la actividad intestinal. El tratamiento recomendado incluye la asociación de agentes midriáticos y esteroides tópicos y/o sistémicos.
    3. Otras manifestaciones oculares: cataratas relacionadas con tratamiento esteroideo o coriorretinopatía central serosa <sup>(139)</sup>.
  - Hepatobiliares:
    1. Colangitis esclerosante primaria (CEP): se estima que aproximadamente el 5% de pacientes con CU desarrollan CEP y que la CU está presente en el 90% de los casos de CEP <sup>(140)</sup>
    2. Pericolangitis: también llamada colangitis esclerosante primaria de pequeños conductos, en las que la anatomía de la vía biliar mayor es normal.
    3. Esteatosis: aparece en torno al 50% de los pacientes con EII y suele correlacionarse con la intensidad de la afectación intestinal.
    4. Hepatotoxicidad por drogas:
      - \* 5-ASA: colestasis y/o citolisis pro reacción de hipersensibilidad
      - \* Azatioprina: citolisis asintomática (5%), colestasis, enfermedad veno-oclusiva y/o peliosis hepática. Habitualmente resuelven tras cesar el tratamiento
    5. Amiloidosis secundaria (AA): produce hepatomegalia asintomática y aparece en un 0.07% de los pacientes con CU <sup>(141)</sup> parece no relacionarse con la duración-extensión de la enfermedad o sus complicaciones extraintestinales.
  - Trastornos óseos: la osteoporosis es común en pacientes con EII. En estudios transversales se ha objetivado una disminución de la densidad mineral ósea en el 30% de los mismos <sup>(142-143)</sup>, con una media un 10% inferior que en sujetos sanos <sup>(143)</sup>. Aún así, a diferencia de la EC, el riesgo general para fracturas en pacientes con CU no se halla significativamente elevado <sup>(144)</sup>. Además del ejercicio regular se aconseja el aporte -a dosis habituales- de vitamina D (400UI/día) y calcio (1000-1500 mg) en pacientes que reciben glucocorticoides de forma sostenida, especialmente en edades avanzadas; en varones con déficit de testosterona considerar además su reposición. Si a pesar de dichas



medidas se objetiva pérdida de masa ósea progresiva se debe considerar la adición de bifosfonatos (pamidronato o alendronato)

- Patología articular:

1. Generalidades:

- \* La artritis aparece entre el 9-33% de pacientes con EII<sup>(145-148)</sup>, especialmente en pacientes con afectación intestinal importante, sin predominio por el sexo o edad
- \* Pueden afectarse articulaciones vertebrales, sacroilíacas o de las extremidades.
- \* Cabe distinguir la artritis estéril de complicaciones bacterianas u otras derivadas del tratamiento (necrosis avascular secundaria a tratamiento esteroideo...)
- \* La artritis periférica responde habitualmente al tratamiento de la CU, no se reconoce un agente capaz de enlentecer el avance radiológico de la espondilitis.

2. Espondilitis y sacroileitis: la espondilitis aparece en el 1-26% de pacientes con EII<sup>(146,149-151)</sup>, cuya sintomatología sigue un curso característicamente independiente de la enfermedad intestinal; puede aparecer aislada o asociada a la artropatía periférica tipo I<sup>(152)</sup>. La sacroileitis asintomática oscila entre un 4-18% de pacientes con EII cuando se evalúa por radiología simple a un 52% cuando se evalúa por tomografía ósea con pirofosfato de Tc<sup>(151)</sup> aunque dichos hallazgos no incrementan el riesgo de desarrollar espondilitis sintomática; tampoco se ha detectado mayor frecuencia de HLA-B27 en este subgrupo de pacientes que sin embargo sí aparece en un 50-75% de pacientes con artritis axial<sup>(146)</sup>.

3. Artropatía tipo I: artritis periférica pauciarticular, autolimitada, no deformante y de curso paralelo al de la propia afectación intestinal<sup>(152-153)</sup>. Acontece en un 5% de pacientes con EII, con afectación preferente de rodillas y pudiendo preceder en el tiempo a los síntomas digestivos. Son frecuentes los fenotipos HLA-B27, B35 y DRB1\*0103

4. Artropatía tipo II: poliartritis recurrente, en ocasiones migratoria, que afecta a un 3-4% de pacientes con EII, de curso independiente al de la enfermedad intestinal y preferencia por afectación de articulaciones metacarpofalángicas<sup>(152)</sup>. Frecuente la presencia de fenotipo HLA-B44<sup>(153)</sup>.

- Complicaciones pulmonares:

1. Generalidades:

- \* Habitualmente más frecuentes en CU que en EC.
- \* Hay tres patrones clásicos de afectación respiratoria que incluyen inflamación de vías aéreas a cualquier nivel – la más frecuente<sup>(155)</sup>-, enfermedad parenquimatosa pulmonar y serositis<sup>(154)</sup>
- \* Habitualmente siguen a la sintomatología intestinal aunque pueden precederla (10-15%) o incluso desarrollarse de forma sincrónica con la misma<sup>(155)</sup>



- \* El curso de la serositis y la enfermedad de vía aérea es paralelo al de la enfermedad intestinal a diferencia de las formas parenquimatosas que a menudo aparecen en una fase de inactividad intestinal<sup>(155)</sup>
- 2. Enfermedad inflamatoria de vía aérea: generalmente a nivel bronquial<sup>(155-158)</sup> aunque puede aparecer laringitis subglótica o incluso bronquiolitis.
- 3. Enfermedad parenquimatosa pulmonar: se han descrito múltiples patrones de afectación como neumonía eosinófila crónica asociada al consumo de sulfasalazina o nódulos necróticos<sup>(159)</sup>, aunque la BOOP y la enfermedad pulmonar intersticial inespecífica son las formas más comunes<sup>(155)</sup>. El grado de afectación pulmonar es paralelo al intestinal<sup>(160)</sup> habiéndose objetivado descenso en la TLCO relacionado con exacerbación sintomática intestinal<sup>(161)</sup>.
- 4. Serositis: puede manifestarse como pleuritis, pericarditis y/o ambas en forma de derrame exudativo.
- Trastornos nutricionales:
  1. Deficiencias nutricionales o incapacidad para mantener el peso ideal ocurren en un 18-62% de adultos con CU<sup>(162,163)</sup>. La malnutrición es menos acusada que en la EC
  2. Patogénesis: tanto por el descenso del consumo calórico-protéico como por la pérdida proteica relacionada con las exacerbaciones
  3. Consecuencias:
    - \* Un 10% de los niños con CU tienen trastornos del crecimiento en cualquier momento de la enfermedad <sup>(162-164)</sup>
    - \* Se ha objetivado en la pubertad de un 20% de los pacientes<sup>(165)</sup>

## Diagnóstico

---

- El diagnóstico de CU se establece con una historia clínica compatible y los hallazgos endoscópicos típicos con confirmación histológica de biopsia colónica.
- Las exploraciones radiológicas tradicionales (enema opaco...) se consideran de carácter adicional. La correlación entre los hallazgos endoscópicos y del **enema opaco** baritado varía entre un 50-90%<sup>(166-167)</sup>, subestimándose habitualmente la extensión de la enfermedad. Además, existen dos limitaciones para realizar enema opaco en la CU dado que puede ser normal en formas leves y debe evitarse en formas severas dado que podría precipitar íleo y megacolon. Con el enema se puede objetivar patrón mucoso reticulado con superposición de punteado difuso (microulceraciones), ulceraciones espiculadas mayores, pérdida de haustración, estenosis intraluminal y formaciones pseudopolipoideas clásicas.



**Colonoscopia:** técnica diagnóstica de elección en pacientes con sospecha de EII.

- La preparación clásica debe individualizarse y matizarse en pacientes con enfermedad activa, incluso algunos expertos recomiendan no preparar al paciente en este contexto.
- Está formalmente contraindicada en grados severos y/o megacolon tóxico pudiendo plantearse la sigmoidoscopia flexible en estas circunstancias.
- Se aconseja obtener múltiples biopsias a distintos niveles incluso sobre mucosa en apariencia sana así como sobre cualquier estructura de apariencia anómala o neoformación. La biopsia del íleon terminal puede ser útil para el diagnóstico diferencial con EC. La biopsia intestinal colónica es además imprescindible para el diagnóstico diferencial con otros procesos relacionados con la EII, especialmente cuando presentan formas hemorrágicas<sup>(168)</sup>.
- Los hallazgos endóscopicos en la CU revelan típicamente eritema, pérdida del patrón vascular fino, granulación de mucosa, friabilidad y edema. Dichos hallazgos empiezan en el margen anal y se extienden proximalmente afectando el colon de forma continua y circunferencial, en intensidad decreciente hasta alcanzar mucosa normal, algo muy característico de la CU<sup>(169)</sup>. Pueden observarse pseudopólipos en el 20% de los casos, generalmente pediculados y con un tamaño variable desde pocos milímetros hasta 1 cm; aunque aparecen en formas extensas y severas de CU no deben considerarse factores del mal pronóstico, más lo contrario, algo demostrado para un mismo grado de afectación intestinal<sup>(170)</sup>.
- La colonoscopia permite establecer la extensión de la enfermedad con implicaciones de carácter terapéutico y pronóstico, definiéndose clásicamente cuatro categorías:
  1. *Proctitis*: enfermedad limitada a recto
  2. *Colitis distal o proctosigmoiditis*: proceso inflamatorio extendido hasta colon sigmoideo, habitualmente explorable con 60 cm de endoscopia
  3. *Colitis izquierda*: la enfermedad se extiende hasta la flexura esplénica
  4. *Pancolitis*: el proceso se extiende más allá de la flexura esplénica

## Tratamiento

---

**Médico:** el enfoque inicial deriva de la extensión e intensidad del proceso. A la hora de elegir terapéutica tópica entre supositorios, espuma o enemas debemos considerar la extensión proximal de la enfermedad, a sabiendas de que los primeros ejercen su efecto sobre recto y sigma distal, que la espuma alcanza sigma medio<sup>(171)</sup> y que el efecto de los enemas puede extenderse hasta el colon a nivel de la flexura esplénica<sup>(172)</sup>.



- Proctitis:
  1. De elección: administración tópica de 5-aminosalicilatos (**5-ASA**) preferiblemente en **supositorios** (500mg/6-12 h) durante 4-6 semanas; remisión en el 93% manteniendo la misma en un 75%<sup>(173)</sup>. Si se considera terapia de mantenimiento se puede reducir progresivamente la dosis hasta 500 mg nocturnos/72 h<sup>(174)</sup> aunque para algunos autores no es una opción válida por escasa adherencia. No considerar mantenimiento en aquellos que responden de forma rápida (< 3 semanas)
  2. Si no hay respuesta (4-6 semanas) valorar adición de **enemas** de **5-ASA** (4gr/12 h) y/o **esteroides** – budesonida o hidrocortisona-en enemas o espuma(1/12-24h), éstos últimos de eficacia similar para el control del brote aunque sin evidencia utilidad para la reducción de recurrencias por lo que tras el control sintomático se reducirán progresivamente hasta su retirada. Un metanálisis<sup>(175)</sup> de siete estudios concluyó que los enemas de 5-ASA eran más eficaces para la remisión sintomática y mejoría endoscópico-histológica (OR 2.4, 1.9 y 2.0 respectivamente) que los esteroides en enema.
  3. Si intolerancia o falta de respuesta a tratamiento tópico: considerar **5-ASA oral** a las dosis habituales con reducción progresiva hasta suspensión o dosis de mantenimiento
  4. Si refractariedad : **esteroides orales** tipo prednisona
- Proctosigmoiditis:
  1. Formas leves-moderadas:
    - \* De elección: de 5-aminosalicilatos (**5-ASA**) preferiblemente en **enema** único nocturno de 4 gr que se mantendrán durante 4-6 semanas.
      - a. Si hay respuesta: disminuir dosis progresivamente hasta 1 nocturno/72 h<sup>(174, 176 -177)</sup>
      - b. No hubo respuesta: considerar adición de enema de 5-ASA matutino o de hidrocortisona
    - \* Si intolerancia o falta de respuesta a tratamiento tópico: considerar adición de **5-ASA oral** con incremento progresivo de dosis hasta máxima tolerada lo que significa desde 500mg/12 h hasta 4-6 gr/d de sulfasalazina<sup>(178)</sup>, 4.8 gr/d de mesalazina<sup>(179)</sup> o 3 gr/d de olsalazina<sup>(180)</sup>, administrados habitualmente en 3-4 dosis diarias, observándose el máximo efecto beneficioso a las 4-6 semanas. Si se alcanza la remisión disminuir la dosis de forma progresiva hasta dosis de mantenimiento (sulfasalazina 2gr/d, mesalazina 1.2-2.4 gr/d y olsalazina 1gr/d), todos ellos de similar eficacia para tal objetivo<sup>(178, 181,182)</sup>. En ocasiones se requiere para el mantenimiento 5-ASA oral asociado a formulaciones tópicas a administrar intermitentemente<sup>(183)</sup>. Mesalazina y olsalazina , aunque más caras, presentan menos efectos adversos que sulfasalazina (náuseas, fiebre, rash, cefalea, infertilidad masculina ....10-20%) y pueden darse desde el inicio a dosis completas. Aún así los efectos adversos de los aminosalicilatos



son bien reconocidos (enfermedad del suero, alopecia, diarrea, pancreatitis, hepatitis, neumonitis, anemia, leucopenia, trombopenia...) y entre ellos cabe reseñar la reacción de hipersensibilidad colónica con empeoramiento clínico y biológico de la CU, efecto a tener en cuenta en pacientes con un brote severo o refractario mientras reciben 5-ASA, por lo que en estas circunstancias se recomienda su retirada.

2. Formas severas y/o falta de respuesta a terapia previa: **prednisona oral** (40-60 mg/d) durante 10-14 días con reducción progresiva de dosis a razón de 5 mg/semana hasta suspensión dado que no hay evidencia de que mantenga la remisión de la enfermedad.

- Colitis izquierda y pancolitis:

1. Formas leves-moderadas:

- \* De elección: **5-ASA orales** a las dosis óptimas (sulfasalazina 2-4gr/d, mesalazina 2-4.8 gr/d y olsalazina 2-3gr/d) **asociados a** terapéutica tópica con **enemas de 5-ASA y/o esteroides**. Mantener tratamiento durante 3-4 semanas. Si hay respuesta: disminuir dosis progresivamente hasta dosis de mantenimiento (sulfasalazina 2gr/d, mesalazina 1.2-2.4 gr/d y olsalazina 1gr/d)

2. Formas severas y/o falta de respuesta a terapia previa: **prednisona oral** (40-60 mg/d)

3. Otras medidas:

- \* Puede ser necesaria la administración de hierro suplementario dadas las pérdidas sanguíneas
- \* Los agentes antidiarreicos deben emplearse con precaución dado el riesgo de presentar megacolon tóxico. Aún así son beneficiosos en pacientes con diarrea persistente sin otra sintomatología de carácter sistémico, siendo la loperamida el de mayor utilidad por su seguridad y eficacia<sup>(184)</sup>

- Colitis severa y/o fulminante: en ocasiones el brote coincide con reciente adición de 5-ASA o incremento de su dosis habiéndose responsabilizado a algunos de sus componentes por lo que dicho tratamiento debería de ser optimizado en estas circunstancias<sup>(185)</sup>.

1. Líneas generales del tratamiento:

- \* **Reposo intestinal** y soporte **nutricional parenteral** que, aunque no constituye un papel terapéutico primario, debe considerarse siempre en estos pacientes
- \* **Esteroides endovenosos:** mejor metilprednisolona (16-20 mg/ 8 h) o prednisolona (30 mg/12h) que hidrocortisona (100 mg/ 8h) no por su mayor eficacia sino por condicionar menos alteraciones hidroelectrolíticas. Aunque la infusión continua en 24 h no parece ser superior a los regímenes reseñados algunos autores la prefieren. Pacientes que no han recibido tratamiento esteroideo en los 30 días previos pueden beneficiarse de la administración de ACTH (120 U/24 h).



- \* **Enemas de 5-ASA o hidrocortisona (1-2/24h):** pueden ser útiles en pacientes con persistencia sintomática tras 48-72 h de tratamiento previo
- \* **5-ASA orales:** aunque no hay estudios controlados-randomizados que demuestren mayor eficacia con la adición de dichos fármacos a dosis habituales, parece razonable su uso en pacientes cuya situación no contraindique la terapia oral.
- \* Uso de **antibióticos:** no demostrada la utilidad de añadir a los regímenes previos metronidazol endovenoso sólo ni conjuntamente con tobramicina<sup>(186,187)</sup>. Aún así se recomienda la administración de un ciclo semanal de antibióticos (ampicilina + gentamicina + metronidazol o cefalosporina + metronidazol) en pacientes no respondedores que presenten febrícula y/o recuento celular neutrofílico, antes de reconsiderarlos definitivamente como refractarios a tratamiento médico

2. Megacolon tóxico: además de las medidas previas considerar :

- \* Los pacientes pueden beneficiarse de sondaje nasogástrico y/o rectal para descompresión
  - \* Los cambios de posición alternativos de decúbito supino a prono pueden aliviar al paciente por redistribución del gas<sup>(188)</sup>
  - \* Se ha comunicado la utilidad del oxígeno hiperbárico para estos pacientes<sup>(189)</sup>.
  - \* **Ciclosporina endovenosa:** considerar su uso en pacientes corticorresistentes para un plazo de 7-10 días. Se aconseja administrarla en infusión continua a razón de 4 mg/kg/24 h con el objeto de alcanzar unos niveles plasmáticos estables durante la fase aguda (300-400 ng/mL)<sup>(190,192)</sup>, aunque estudios posteriores sugieren que dosis menores ( 2mg/kg/24 h) con niveles plasmáticos entre 150-250 ng/mL puedan ser también efectivos<sup>(191, 193)</sup>. Pacientes que respondan a dicho tratamiento deben recibir ciclosporina oral ( 8mg/kg/24 h) durante unos 3-4 meses manteniendo unos niveles plasmáticos entre 150-300 ng/mL<sup>(192)</sup>; durante este tiempo se introducirán otros inmunosupresores con azatioprina o 6-mercaptopurina a dosis progresivamente crecientes
  - \* **Tratamiento quirúrgico:** se considera cuando no hay respuesta a ciclosporina endovenosa durante 7-10 días.
- Colitis refractaria: considerados así aquellos casos que no responden a dosis óptimas de 5-ASA orales, terapéutica tópica (5-ASA y/o esteroides) y corticosteroides sistémicos, independientemente de la extensión colónica de la enfermedad.
1. Acido eicosapentanóico (EPA): derivado del aceite de pescado, es un inhibidor importante de la actividad de los leucotrienos y ha demostrado su eficacia en la mejoría histológica, ganancia de peso y reducción de dosis de esteroides de dichos pacientes<sup>(194-195)</sup>, aunque la adhesión al tratamiento suele ser baja dada la cantidad de cápsulas a ingerir (15-18 cápsulas/día de 180mg cada una) y el aliento a pescado que producen.



2. Nicotina: el conocimiento de que el tabaquismo podía proteger frente al desarrollo de actividad de la enfermedad ha llevado a planificar diversos estudios para evaluar su efecto terapéutico demostrando que su administración transdérmica en parches era más beneficiosa que el placebo cuando se administraba asociada a mesalazina con/sin esteroides sistémicos<sup>(198-199)</sup> aunque no es útil para mantener la remisión<sup>(200)</sup>
3. Antibióticos: en estudios metodológicamente criticables<sup>(196)</sup>, la adición de ciprofloxacino al tratamiento estándar de formas refractarias parece redundar en un beneficio clínico y endoscópico<sup>(197)</sup> aunque tampoco parece ser útil como terapéutica de mantenimiento.
4. Agentes probióticos: la descontaminación de la flora intestinal con un ciclo de gentamicina – una semana – y administración posterior de E.Coli (1 cápsula de protección entérica/ 12 h) asociados al régimen terapéutico habitual incluyendo corticosteroides orales resultó tan eficaz como mesalazina en el mantenimiento de la remisión<sup>(201)</sup>. Aún así se requieren más estudios para recomendar su uso de forma sistemática en la CU.
5. Heparina: conocidos sus efectos antiinflamatorios en la CU<sup>(202-203)</sup> ha demostrado mejorar la tasa de remisión en pacientes refractarios cuando se añade al tratamiento estándar (mesalazina + esteroides + azatioprina o 6-mercaptopurina)<sup>(204)</sup>, aunque dicho beneficio desaparece cuando el paciente no recibe esteroides<sup>(205)</sup> por lo que actualmente se considera una medida complementaria a corto plazo en pacientes refractarios o como puente a la terapia inmunosupresora, cuyo valor a largo plazo todavía no ha sido evaluado.
6. Azatioprina/ 6-Mercaptopurina: efectivos en el 60-70% de pacientes con enfermedad refractaria<sup>(206)</sup>, útiles además para el mantenimiento de la remisión y el ahorro de esteroides. Se administran a una dosis inicial de 500 mg/día con incremento progresivo hasta 1.5-2 mg/Kg/día para 6-MP y 2.5 mg/Kg/d para azatioprina. Dado que el efecto terapéutico completo no ocurre hasta transcurridos 3-6 meses se aconseja mantener dosis estables de prednisona al menos durante 2 meses antes de proceder a su reducción.. Se aconseja monitorización regular hematológica dado su potencial efecto mielodepresor ( analítica semanal → analítica mensual). Aunque se había planteado un incremento en el riesgo de malignidad con dicho tratamiento, un estudio posterior<sup>(207)</sup> no lo ha confirmado. En aproximadamente un 10% de los pacientes se suspende la medicación por toxicidad aguda reversible tal como fiebre, rash, pancreatitis y/o hepatitis.
7. Infliximab: beneficio sugerido por pequeños estudios sobre pacientes con formas severas y/o refractarias de CU<sup>(208-209)</sup> aunque se precisan mayores estudios para evaluar su eficacia y seguridad en este sentido.



### Medidas adicionales

- Aspectos nutricionales:
  1. Generalidades:
    - \* Los aspectos nutricionales no deben considerarse como terapéutica primaria dado que no hay dietas capaces de causar CU ni de mantener su remisión.
    - \* Se aconseja evitar todos aquellos alimentos que el paciente reconozca que le perjudiquen
    - \* La intolerancia a la lactosa es frecuente en pacientes con CU
    - \* Si hay dolor abdominal y/o diarrea se evitarán la cafeína, fruta y verdura fresca, bebidas carbonatadas y productos que contengan sorbitol (chicles)
    - \* La fibra dietética fermentable (semillas de plantago ovata 10 gr/12h) fue tan eficaz como mesalazina (500mg/12h) en el mantenimiento de la remisión a 12 meses en pacientes que ya estaban en remisión al inicio de dicho período<sup>0</sup>
    - \* Considerar la administración de complejos multivitamínicos si existen restricciones dietéticas. La administración suplementaria de ácido fólico parece proteger frente al desarrollo de displasia<sup>0</sup>
  2. Nutrición parenteral: administración periférica en formas severas y/o fulminantes reservando la nutrición parenteral total para pacientes que no pueden nutrirse por vía oral en el plazo de 7-10 días.
- Agentes psicofarmacológicos: el tratamiento con tranquilizantes menores asociado a modificaciones conductuales puede ser coadyuvante aunque los datos son limitados. En pacientes seleccionados el antidepressivo doxepina puede ser útil, así como el carbonato de litio para el control de la psicosis inducida por esteroides.

### Tratamiento quirúrgico

- Generalidades:
  1. El tratamiento quirúrgico adecuadamente indicado y correctamente realizado es un pilar importante de la terapia puesto que alivia síntomas, evita complicaciones serias, mejora la calidad de vida y en algunos casos puede salvar vidas<sup>(210-211)</sup>
  2. Los mejores resultados se obtienen en pacientes adecuadamente preparados desde un punto de vista médico y psicológico en los que la cirugía se aplica en el momento y modo óptimos.
  3. La mayoría de los inmunosupresores pueden ser retirados justo antes de la cirugía sin demasiados problemas a excepción de los corticoides que deben disminuirse de forma progresiva tras la misma.
  4. Se educará al paciente en el conocimiento de su indicación quirúrgica, complicaciones y alternativas terapéuticas.
  5. La descontaminación intestinal reduce las complicaciones infecciosas por lo que se indica una buena preparación mecánica asociado a



pauta antibiótica con neomicina + metronidazol el día previo y cefalosporina iv 1 hora antes de la intervención .

6. Considerar el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa por lo que los pacientes deben recibir heparina a dosis profilácticas.
7. Fundamental el diagnóstico diferencial previo con EC que, aunque rutinario, resulta indeterminado en el 8-20% de los pacientes<sup>(212)</sup>, especialmente difícil en casos fulminantes. La mayoría de los expertos recomiendan que pacientes con colitis indeterminada en los que se indica la cirugía deben recibir el mismo tratamiento quirúrgico que pacientes con CU<sup>(213)</sup> aunque algunos prefieren la ileoproctostomía frente a la reposición ileo-anal <sup>(214)</sup>.

- Indicaciones:

1. La indicación más común para la cirugía es la enfermedad activa que resulta intratable con terapéutica médica, considerando como intratables aquellos casos en los que la enfermedad o su tratamiento condiciona un persistente y severo deterioro de la calidad de vida<sup>(215)</sup>

2. *Indicaciones básicas:*

- \* Corticodependencia y/o corticorresistencia
- \* Progresión de la enfermedad a pesar de tratamiento completo y correcto
- \* Imposibilidad de tratamiento médico por efectos adversos
- \* Aparición de neoplasia colónica
- \* Detección de displasia en colitis evolucionadas

- Técnicas: todas mejoran la calidad de vida y reducen el riesgo de neoplasia colónica teniendo cada una de ellas además otras ventajas adicionales<sup>(216-217)</sup>. Los resultados óptimos dependen de la situación clínica, experiencia quirúrgica y la cuidadosa selección de los pacientes. La seguridad y eficacia del abordaje laparoscópico para las técnicas vigentes continúa evaluándose<sup>(218-219)</sup>. Independientemente de las técnicas descritas a continuación , el procedimiento de elección para situaciones de emergencia como el megacolon tóxico es la colectomía total con ileostomía y cierre rectal tipo Hartmann, lo que permitiría una segunda intervención para proctectomía mucosa y anastomosis ileo-anal.

1. Colectomía total, proctectomía mucosa y anastomosis ileoanal con reservorio (IPAA): técnica preferida y experimentada en muchos centros, especialmente cuando se trata de cirugía electiva. Es un procedimiento a realizar en dos tiempos, carece de ileostomía, la defecación es transanal y la continencia fecal está preservada. En ocasiones el procedimiento falla o no es técnicamente posible lo que lleva a su abandono intraoperatorio en el 4% de los casos<sup>(220)</sup>. Se relaciona con un pequeño riesgo de disfunción sexual (impotencia 1.5%, eyaculación retrógrada 4%, dispareunía transitoria 7%) y urinaria. El seguimiento a largo plazo ha objetivado una media de 5 deposiciones diarias durante el día y una nocturna, detectando además incontinencia diurna (7%) y nocturna (12%) con un probabilidad de fallo de reservorio del 2% al año y 9% a los 10 años<sup>(221)</sup>



2. Colectomía total y anastomosis ileorectal distal (IPDRA): preserva igualmente la defecación anal y continencia careciendo de ileostomía. Es más fácil técnicamente y la preservación de mucosa rectal distal y anal transicional mejoraría la sensación de continencia – especialmente nocturna- aunque hay riesgo de enfermedad a dicho nivel, displasia y cáncer.
  3. Colectomía total con anastomosis ileorrectal: al igual que los anteriores carece de ileostomía; la defecación transanal y continencia fecal se mantienen aunque igualmente hay riesgo de enfermedad, displasia y cáncer en el remanente mucoso rectal.
  4. Proctocolectomía con ileostomía continente (reservorio de Kock): aunque tiene estoma en pared abdominal no precisa bolsa de colostomía porque la continencia fecal se halla preservada, siendo preciso intubación del reservorio. Hay riesgo de reservoritis y precisa evaluación periódica del sistema valvular.
  5. Proctocolectomía con ileostomía permanente (ileostomía de Brooke): realizada en un solo tiempo presenta estoma en pared abdominal e incontinencia fecal por lo que requiere bolsa de colostomía. Riesgo de hernia paraestomal.
- Complicaciones: más frecuentes en las técnicas que incluyen proctocolectomía con ileostomía continente. Puede aparecer obstrucción intestinal, sangrado por reservorio, disfunción urinaria transitoria, deshidratación o sepsis (origen pélvico y/o herida quirúrgica). La mayoría pueden resolverse sin necesidad de reintervención o secuelas a largo plazo excepto los abscesos pélvicos<sup>(222)</sup> pues precisan cirugía abdominal (55%) y/o local (8%), hay fracaso del reservorio (26%) y se deteriora la calidad de vida. Complicaciones tardías incluyen estenosis de la anastomosis, abscesos y fístulas, deterioro de la función ano-rectal, reducción de la fertilidad<sup>(223-224)</sup> y reservoritis, la más frecuente con 18% al año y 48% a los 10 años<sup>(221)</sup>, aunque a menudo resuelve con medidas habituales y sólo precisa reintervención en 12% de los casos<sup>(225)</sup>. Complicaciones inusuales tardías incluyen el síndrome de la arteria mesentérica superior, úlcera ileal solitaria, perforación ileal, prolapso mucoso con obstrucción secundaria y espasmo puborrectal.
  - Seguimiento a largo plazo: indicado en todos los pacientes dado que las complicaciones pueden acontecer en cualquier momento<sup>(226-227)</sup>
    1. El desarrollo de neoplasia en pacientes considerados de alto riesgo como los portadores de reservorio de Kock de más de 14 años o reservorio pélvico de más de 12 años de evolución, historia de displasia o cáncer en la pieza de proctocolectomía y/o reservoritis, resultó de baja incidencia<sup>(226)</sup>.
    2. Evaluados periódicamente con endoscopia y biopsia de zona de transición anal, pacientes sometidos a IPAA se objetivó una incidencia de displasia de un 3.1% bajo una media de seguimiento de 2.3 años<sup>(228)</sup>. Aún así la frecuencia recomendada para endoscopia y biopsia de reservorio no ha sido bien establecida, recomendándose por algunos autores el screening inicial tras 5 años de IPAA en jóvenes o cuando la duración total de la enfermedad excede de los 7 años, debiendo incrementar dicha frecuencia en pacientes con



reservoritis crónica, atrofia vellosa o evidencia de displasia en la pieza intestinal resecada<sup>(229-231)</sup>.

3. Se aconseja resección de reservorio ileal o pélvico en pacientes con evidencia de displasia de alto grado.

### Tratamiento de la artropatía asociada

- Artritis periférica:
  1. El tratamiento de la CU es a menudo útil en el control de la artritis periférica aunque los aminosalicilatos parecen no tener un efecto antiinflamatorio directo sobre la sinovial<sup>(232)</sup> salvo sulfasalazina, que contiene sulfapiridina de valor antiartrítico<sup>(234)</sup>
  2. Los AINEs y en especial los inhibidores de la COX-2, deben utilizarse con precaución puesto que incrementan el riesgo de desarrollar EII y pueden exacerbarla si existe<sup>(232)</sup>. Aún así la administración de inhibidores de la COX-2 mejoró la intensidad de la colitis experimental<sup>(233)</sup>, hecho cuya importancia práctica precisa de estudios adicionales.
  3. Si intolerancia a AINEs se indica la administración de sulfasalazina en dosis creciente hasta el control sintomático (500 mg/12h → 1500mg/8h) momento en el que se mantendrá al menos 3 meses para evaluar su eficacia<sup>(235)</sup>.
  4. Si la sulfasalazina no es efectiva se recomienda la administración de metrotexate<sup>(235)</sup> a dosis progresivas habituales (7.5 mg/semana → incremento 2.5-5 mg / mes) hasta control sintomático o 25 mg/semana; asociar ácido fólico 1mg/d) o folínico (leucovorín-5mg/semana) suplementario
  5. Azatioprina o 6-mercaptopurina pueden ser alternativas al metrotexate en pacientes con riesgo de hepatotoxicidad
  6. Cuando los regímenes previos son ineficaces se aconseja el uso de corticosteroides sistémicos y/o intrarticulares. Además se recomienda la administración de antagonistas  $\alpha$ -TNF (infliximab, etanercept) a dosis habituales para la Artritis reumatoide, en sinovitis poliarticulares refractarias.
- Espondilitis y sacroileítis: se tratan igual que las formas primarias, ejercicio específico rehabilitador, AINEs (indometacina, naproxeno, inhibidores de la COX-2...) y, metrotexate en formas refractarias.

### Colitis ulcerosa y descendencia

---

**Fertilidad:** numerosos estudios han demostrado que la fertilidad no se halla disminuída ni en hombres ni en mujeres con CU, salvo infertilidad femenina o impotencia secundarias a proctocolectomía<sup>(236-237)</sup> u oligospermia reversible tras sulfasalazina<sup>(238-239)</sup>, así es que el menor número de descendientes en dicha población corresponde más a una decisión personal que ha complicaciones derivadas de la misma<sup>(240)</sup>.



### Embarazo

- Pruebas diagnósticas:
  1. La sigmoidoscopia es una técnica diagnóstica segura durante el embarazo<sup>(241)</sup>. Aunque la colonoscopia también parece segura no se recomienda por existir menor experiencia al respecto<sup>(242)</sup>.
- Efecto del embarazo sobre la CU:
  1. Viene determinado en parte por el grado de actividad de la CU en el momento de la concepción.
  2. Aproximadamente 1/3 de mujeres sufrirán una exacerbación durante el embarazo- sobre todo en el primer trimestre-, lo que significa una tasa similar a la observada en mujeres no embarazadas durante el mismo período <sup>(243)</sup>.
  3. La enfermedad activa en el momento de la gestación tiene más probabilidades de empeorar durante el embarazo <sup>(244)</sup>.
  4. El curso de la CU durante el postparto no es diferente de otros períodos. Incluso el riesgo de recidiva en los 3 siguientes años parece ser menor que en los 3 previos al mismo<sup>(245)</sup>.
  5. Las complicaciones acontecidas durante un embarazo no condicionan su nueva aparición en los siguientes embarazos<sup>(246)</sup>
- Efecto de la CU sobre el embarazo:
  1. Los datos son discordantes habiéndose documentado una tasa de recién nacidos sanos semejante a la población general<sup>(247-248)</sup>
  2. En otros estudios se ha objetivado una mayor frecuencia de partos pretérmino<sup>(249)</sup> o nacidos de bajo peso<sup>(250)</sup> pero no mayor incidencia de anomalías congénitas o nacidos muertos.
- Fármacos durante el embarazo y lactancia:
  1. Sulfasalazina<sup>(251)</sup> y 5-ASA<sup>(252-255)</sup> son seguros durante el embarazo y la lactancia
  2. No se aconseja el uso de metronidazol ni ciprofloxacino durante el embarazo o la lactancia .
  3. Uso de corticoesteroides: aunque hay cierto riesgo de malformaciones congénitas tipo paladar hendido cuando se administra durante el primer trimestre <sup>(256-257)</sup>, posibilidad de insuficiencia suprarrenal neonatal <sup>(258)</sup> o bajo peso al nacer <sup>(259-260)</sup>, otros estudios han demostrado su inocuidad <sup>(251)</sup> . Por todo ello se consideran bajo las mismas indicaciones que en mujeres no embarazadas. Mujeres lactando pueden recibir 80 mg de prednisolona sin problemas para el lactante, sobre todo cuando espacian la lactancia respecto a la toma de esteroides en unas horas <sup>(261)</sup> .
  4. Aunque teratogénicos, parece razonable continuar la administración de azatioprina o 6-mercaptopurina durante el embarazo de mujeres que no pueden ser tratadas con otros fármacos <sup>(262-263)</sup>; en varones



se aconseja retirarlos 3 meses antes de la concepción si es posible. No se aconseja la lactancia en dichas mujeres.

5. Puede utilizarse ciclosporina durante el embarazo por su bajo riesgo de teratogenicidad, bajo peso gestacional o parto prematuro.
6. Pacientes que reciben metrotexate (hombres y mujeres) deben retirarlo al menos 3 meses antes de la concepción
7. No se aconseja el uso de antidiarreicos tipo loperamida o difenoxilato durante el embarazo o la lactancia.

- Consideraciones sobre el tratamiento quirúrgico:

1. Pacientes con colitis fulminante pueden someterse a colectomía con éxito <sup>(264-265)</sup> aunque dicho tratamiento puede condicionar aborto espontáneo o parto prematuro <sup>(266)</sup>
2. Es posible el parto vaginal y la cesárea en pacientes previamente sometidas a técnicas tipo IPAA <sup>(267)</sup>
3. Pacientes sometidas con anterioridad a técnicas que condicionan ileostomía pueden no tener problemas con el parto (1/3 de los casos) o complicarse con obstrucción (24%), prolapso (15%), hernia peristomal (7%) o sangrado-retracción (5%) en otros <sup>(268)</sup>

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Jewell, DP. Ulcerative Colitis. In: Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management, Feldman, M, Scharschmidt, BF, Sleisenger, MH (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1998. p.1735.
2. Shivananda, S, Lennard-Jones, J, Logan, R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut 1996; 39:690.
3. Trallori, G, Palli, D, Saieva, C, et al. A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978-92). Scand J Gastroenterol 1996; 31:892.
4. Ranzi, T, Bodini, P, Zambelli, A, et al. Epidemiological aspects of inflammatory bowel disease in a north Italian population: a four-year prospective study. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8:657.
5. Tragnone, A, Corrao, G, Miglio, F, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Italy: a nationwide population-based study. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC) . Int J Epidemiol 1996; 25:1044.
6. Tragnone, A, Hanau, C, Bazzocchi, G, et al. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in Bologna, Italy-incidence and risk factors. Digestion 1993; 54:183.
7. Manousos, ON, Giannadaki, E, Mouzas, IA, et al. Ulcerative colitis is as common in Crete as in northern Europe: a five-year prospective study. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8:893.



8. Miller, RC, Larsen, E. Regional enteritis in early infancy. *Am J Dis Child* 1971; 122:301.
9. Chong, SK, Blackshaw, AJ, Morson, BC, et al. Prospective study of colitis in infancy and early childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5:352.
10. Gryboski, JD. Ulcerative colitis in children 10 years old or younger. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17:24.
11. Stowe, SP, Redmond, SR, Stormont, JM, et al. An epidemiologic study of inflammatory bowel disease in Rochester, New York. Hospital incidence. *Gastroenterology* 1990; 98:104.
12. Sonnenberg, A, McCarty, DJ, Jacobsen, SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991; 100:143.
13. Roth, MP, Petterson, FM, McElree, C, et al. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 97:900.
14. Tysk, C, Lindberg, E, Jarnerot, G, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988; 29:990.
15. Thompson, NP, Driscoll, R, Pounder, RE, et al. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996; 312:95.
16. Roth, MP, Petterson, FM, McElree, C, et al. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. *Gastroenterology* 1989; 96:1016.
17. Monsen, U, Brostrom, O, Nordenvall, B, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22:214.
18. Orholm, M, Munkholm, P, Langholz, E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324:84
19. De La Concha, EG, Fernandez-Arquero, M, Santa-Cruz, S, et al. Positive and negative associations of distinct HLA-DR2 subtypes with ulcerative colitis (UC). *Clin Exp Immunol* 1997; 108:392.
20. Duerr, RH, Neigut, DA. Molecularly defined HLA-DR2 alleles in ulcerative colitis and an antineutrophil cytoplasmic antibody-positive subgroup. *Gastroenterology* 1995; 108:423.
21. Asakura, H, Tsuchiya, M, Aiso, S, et al. Association of the human lymphocyte-DR2 antigen with Japanese ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1982; 82:413.
22. Satsangi, J, Parkes, M, Louis, E, et al. Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nat Genet* 1996; 14:199.
23. Curran, ME, Lau, KF, Hampe, J, et al. Genetic analysis of inflammatory bowel disease in a large European cohort supports linkage to chromosomes 12 and 16. *Gastroenterology* 1998; 115:1066.
24. Rioux, JD, Daly, MJ, Green, T, et al. Absence of linkage between inflammatory bowel disease and selected loci on chromosomes 3, 7, 12, and 16. *Gastroenterology* 1998; 115:1062.



25. Brant, SR, Fu, Y, Fields, CT, et al. American families with Crohn's disease have strong evidence for linkage to chromosome 16 but not chromosome 12. *Gastroenterology* 1998; 115:1056.
26. Gusella, JF, Podolsky, DK. Inflammatory bowel disease: is it in the genes? *Gastroenterology* 1998; 115:1286.
27. Boyko, EJ, Koepsell, TD, Perera, DR, et al. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med* 1987; 316:707.
28. Logan, RF, Edmond, M, Somerville, KW, et al. Smoking and ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288:751.
29. Harries, AD, Baird, A, Rhodes, J. Non smoking: A feature of ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284:706.
30. Tobin, MV, Logan, RF, Langman, MJ, et al. Cigarette smoking and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1987; 93:316.
31. Vessey, M, Jewell, D, Smith, A, et al. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292:1101.
32. Sandborn, WJ, Tremaine, WJ, Offord, KP, et al. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1997; 126:364.
33. Pullan, RD, Rhodes, J, Ganesh, S, et al. Transdermal nicotine for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1994; 330:811.
34. Koletzko, S, Griffiths, A, Corey, M, et al. Infant feeding practices and ulcerative colitis in childhood. *Bmj* 1991; 302:1580
35. Glassman, MS, Newman, LJ, Berezin, S, et al. Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:838
36. Thompson, NP, Montgomery, SM, Pounder, RE, et al. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet* 1995; 345:1071.
37. Feeney, M, Clegg, A, Winwood, P, Snook, J. A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease. The East Dorset Gastroenterology Group. *Lancet* 1997; 350:764.
38. Davis, RL, Kramarz, P, Bohlke, K, et al. Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:354.
39. A case-control study of ulcerative colitis in relation to dietary and other factors in Japan. The Epidemiology Group of the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease in Japan. *J Gastroenterol* 1995; 30 Suppl 8:9.
40. Stenson, WF, Cort, D, Rodgers, J, et al. Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1992; 116:609.
41. Sandler, RS. Appendicectomy and ulcerative colitis. *Lancet* 1998; 352:1797.
42. Rutgeerts, P, D'Haens, G, Hiele, M, et al. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 106:1251.
43. Andersson, RE, Olaison, G, Tysk, C, Ekblom, A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344:808.



44. Andersson, RE, Ekblom, A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis (letter). *N Engl J Med* 2001; 345:223.
45. Okazaki, K, Onodera, H, Watanabe, N, et al. A patient with improvement of ulcerative colitis after appendectomy. *Gastroenterology* 2000; 119:502.
46. Vessey, M, Jewell, D, Smith, A, et al. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292:1101.
47. Lashner, BA, Kane, SV, Hanauer, SB. Lack of association between oral contraceptive use and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1990; 99:1032.
48. Broberger, O, Perlmann, P. Autoantibodies in human ulcerative colitis. *J Exp Med* 1959; 110:657.
49. Takahashi, F, Das, KM. Isolation and characterization of a colonic autoantigen specifically recognized by colon tissue-bound immunoglobulin G from idiopathic ulcerative colitis. *J Clin Invest* 1985; 76:311
50. Saxon, A, Shanahan, F, Landers, C, et al. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:202.
51. Chapman, RW, Cottone, M, Selby, WS, et al. Serum autoantibodies, ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1986; 27:86.
52. Roozendaal, C, Pogany, K, Hummel, EJ, et al. Titres of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease are not related to disease activity. *QJM* 1999; 92:651.
53. Stadnyk, AW, Waterhouse, CC. Epithelial cytokines in intestinal inflammation and mucosal immunity. *Curr Opin Gastroenterol* 1997; 13:510.
54. Wallace, JL, Beck, PL. Inflammatory mediators in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 1996; 12:334.
55. Powrie, F, Leach, MW, Mauze, S, et al. Inhibition of Th1 responses prevents inflammatory bowel disease in scid mice reconstituted with CD45RBhi CD4+ cells. *Immunity* 1994; 1:553.
56. Powrie, F, Leach, MW, Mauze, S, et al. Phenotypically distinct subsets of CD4+ T cells induce or protect from chronic intestinal inflammation in C. B-17 scid mice. *Int Immunol* 1993; 5:1461.
57. Contractor, NV, Bassiri, H, Reya, T, et al. Lymphoid hyperplasia, autoimmunity, and compromised intestinal intraepithelial lymphocyte development in colitis-free gnotobiotic IL-2-deficient mice. *J Immunol* 1998; 160:385.
58. Gionchetti, P, Rizzello, F, Venturi, A, et al. Maintenance treatment of chronic pouchitis: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial with a new probiotic preparation (abstract). *Gastroenterology* 1998; 114:A985.
59. Rembacken, BJ, Snelling, AM, Hawkey, PM, et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: A randomised trial. *Lancet* 1999; 354:635.
60. Satsangi, J, Grootcholten, C, Holt, H, et al. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38:738.



61. Roussomoustakaki, M, Satsangi, J, Welsh, K, et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112:1845.
62. Orchard, TR, Chua, CN, Ahmad, T, et al. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: Clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002; 123:714.
63. Sartor, RB. Cytokines in intestinal inflammation: Pathophysiological and clinical considerations. *Gastroenterology* 1994; 106:533.
64. Snook, JA, de Silva, HJ, Jewell, DP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1989; 72:835.
65. Naparstek, Y, Plotz, PH. The role of autoantibodies in autoimmune disease. *Annu Rev Immunol* 1993; 11:79.
66. Liblau, RS, Singer, SM, McDevitt, HO. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995; 16:34.
67. Elson, CJ, Barker, RN, Thompson, SJ, et al. Immunologically ignorant autoreactive T cells, epitope spreading and repertoire limitation. *Immunol Today* 1995; 16:71.
68. Liao, L, Sindhwani, R, Rojkind, M, et al. Antibody-mediated autoimmune myocarditis depends on genetically determined target organ sensitivity. *J Exp Med* 1995; 181:1123.
69. Murphy, KM, Heimberger, AB, Loh, DY. Induction by antigen of intrathymic apoptosis of CD4+ CD8+ TCRLO thymocytes in vivo. *Science* 1990; 250:1720.
70. Oldstone, MBA, Nerenberg, M, Southern, P, et al. Virus infection triggers insulin-dependent diabetes mellitus in a transgenic model: Role of antiself (virus) immune response. *Cell* 1991; 65:319
71. Das, KM, Dubin, R, Nagai, T. Isolation and characterization of colonic tissue-bound antibodies from patients with idiopathic ulcerative colitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978; 75:4528.
72. Takahashi, F, Das, KM. Isolation and characterization of a colonic autoantigen specifically recognized by colon tissue-bound IgG from idiopathic ulcerative colitis. *J Clin Invest* 1985; 76:311.
73. Das, KM, Dasgupta, A, Mandal, A. Autoimmunity to cytoskeletal protein tropomyosin(s): A new clue to the pathogenetic mechanism for ulcerative colitis. *J Immunol* 1993; 150:2487.
74. Biancone, L, Monteleone, G, Marasco, R, et al. Autoimmunity to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis (UC) patients and unaffected relatives. *Clin Exp Immunol* 1998; 113:198.
75. Sakamaki, S, Takayanagi, N, Yoshizaki, N, et al. Autoantibodies against the specific epitope of human tropomyosin(s) detected by a peptide based enzyme immunoassay in sera of patients with ulcerative colitis show antibody dependent cell mediated cytotoxicity against HLA-DPw9 transfected L cells. *Gut* 2000; 47:236.



76. Biancone, L, Mandal, A, Yang, H, et al. Production of immunoglobulin G and G1 antibodies to cytoskeletal protein by lamina propria cells in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1995; 109:3.
77. Das, KM, Vecchi, M, Sakamaki, S. A shared and unique epitope(s) on human colon, skin and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology* 1990; 98:464.
78. Bhagat, S, Das, KM. A shared and unique peptide in human colon, eye and joint detected by a novel monoclonal antibody. *Gastroenterology* 1994; 107:103.
79. Halstensen, TS, Das, KM, Brandtzaeg, P. Epithelial deposits of immunoglobulin G1 and activated complement co-localize with the Mr 40K colonic autoantigen in ulcerative colitis. *Gut* 1993; 34:650.
80. Geng, X, Biancone, L, Dai, HH, et al. Tropomyosin isoforms in intestinal mucosa: Production of autoantibodies to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1998; 114:912.
81. Taniguchi, M, Geng, X, Glazier, KD, et al. Cellular immune response against tropomyosin isoform 5 in ulcerative colitis. *Clin Immunol* 2001; 101:289.
82. Langholz, E, Munkholm, P, Davidsen, M, Binder, V. Course of ulcerative colitis: Analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107:3.
83. Bitton, A, Peppercorn, MA, Antonioli, DA, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120:13.
84. Ayres, RC, Gillen, CD, Walmsley, RS, Allan, RN. Progression of ulcerative proctosigmoiditis: incidence and factors influencing progression. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:555.
85. Ritchie, JK, Powell-Tuck, J, Lennard-Jones, JB. Clinical outcome of the first ten years of ulcerative colitis and proctitis. *Lancet* 1978; 1:1140.
86. Langholz, E, Munkholm, P, Davidsen, M. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103:1444.
87. Becker, JM. Surgical management of ulcerative colitis. In: *Inflammatory Bowel Disease*, MacDermott, RP, Stenson, WF (Eds), Elsevier, New York 1992. p.599.
88. Danovitch, SH. Fulminant colitis and toxic megacolon. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18:73.
89. Rosenqvist, H, Ohrling, H, Lagercrantz, R, Edling, N. Ulcerative colitis and carcinoma coli. *Lancet* 1959; 1:906
90. Edwards, FC, Truelove, SC. Course and prognosis of ulcerative colitis. IV: Carcinoma of colon. *Gut* 1964; 5:15.
91. MacDougall, IP. The cancer risk in ulcerative colitis. *Lancet* 1964; 2:655
92. Devroede, GJ, Taylor, WF, Sauer, WG, et al. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1971; 285:17.
93. Gyde, SN, Prior, P, Allan, RN, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: A cohort study of primary referrals from three centers. *Gut* 1988; 29:206.



94. Lennard-Jones, JE. Cancer risk in ulcerative colitis: Surveillance or surgery. *Br J Surg* 1985; 72 Suppl:S84.
95. Collins, RH, Feldman, M, Fordtran, JS. Colon cancer, dysplasia, and surveillance in patients with ulcerative colitis. A critical review. *N Engl J Med* 1987; 316:1654.
96. Katzka, I, Brody, RS, Morris, E, Katz, S. Assessment of colorectal cancer risk in patients with ulcerative colitis: Experience from a private practice. *Gastroenterology* 1983; 85:22.
97. Mir-Madjlessi, SH, Farrer, RG, Easley, KA, Beck, GJ. Colorectal and extracolonic malignancy in ulcerative colitis. *Cancer* 1986; 58:1569.
98. Lennard-Jones, JE, Melville, DM, Morson, BC, et al. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: Findings among 401 patients over 22 years. *Gut* 1990; 31:800.
99. Ekbohm, A, Helmick, C, Zack, M, Adami, HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer: A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323:1228.
100. Heuschen, UA, Hinz, U, Allemeyer, EH, et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120:841.
101. Greenstein, AJ, Sachar, DB, Smith, H, et al. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: Factors determining risk. *Gastroenterology* 1979; 77:290.
102. Levin, B. Inflammatory bowel disease and colon cancer. *Cancer* 1992; 70:1313.
103. Soetikno, RM, Lin, OS, Heidenreich, PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:48.
104. Brentnall, TA, Haggitt, RC, Rabinovitch, PS, et al. Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110:331.
105. Broome, U, Lofberg, R, Veress, B, Eriksson, LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: Evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995; 22:1404.
106. Shetty, K, Rybicki, L, Brzezinski, A, et al. The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1643.
107. Kornfeld, D, Ekbohm, A, Ihre, T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut* 1997; 41:522.
108. Gurbuz, AK, Giardiello, FM, Bayless, TM. Colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:37.
109. D'Haens, GR, Lashner, BA, Hanauer, SB. Pericholangitis and sclerosing cholangitis are risk factors for dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1174.



110. Marchesa, P, Lashner, BA, Lavery, IC, et al. The risk of cancer and dysplasia among ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1285.
111. Ochsenkuhn, T, Bayerdorffer, E, Meining, A, et al. Colonic mucosal proliferation is related to serum deoxycholic acid levels. *Cancer* 1999; 85:1664.
112. Martinez, JD, Stratagoules, ED, LaRue, JM, et al. Different bile acids exhibit distinct biological effects: The tumor promoter deoxycholic acid induces apoptosis and the chemopreventive agent ursodeoxycholic acid inhibits cell proliferation. *Nutr Cancer* 1998; 31:111.
113. Vogelstein, B, Fearon, ER, Hamilton, SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319:525.
114. Burmer, GC, Levine, DS, Kulander, BG, et al. c-Ki-ras mutations in chronic ulcerative colitis and sporadic colon carcinoma. *Gastroenterology* 1990; 99:416.
115. Itzkowitz, SH, Greenwald, B, Meltzer, SJ. Colon carcinogenesis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1995; 1:142.
116. Baker, SJ, Preisinger, AC, Jessup, JM, et al. p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 1990; 50:7717.
117. Butt, JH, Konishi, F, Morson, BC, et al. Macroscopic lesions in dysplasia and carcinoma complicating ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1983; 28:18.
118. Connell, WR, Sheffield, JP, Kamm, MA, et al. Lower gastrointestinal malignancy in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35:347.
119. Choi, PM, Zelig, MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: Implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 1994; 35:950.
120. Petras, RE, Mir-Madjlessi, SH, Farmer, RG. Crohn's disease and intestinal carcinoma: A report of 11 cases with emphasis on associated epithelial dysplasia. *Gastroenterology* 1987; 93:1307.
121. Connell, WR, Lennard-Jones, JE, Williams CB, et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107:934.
122. Itzkowitz, SH, Young, E, Dubois, D, et al. Sialosyl-Tn antigen is prevalent and precedes dysplasia in ulcerative colitis: A retrospective case-control study. *Gastroenterology* 1996; 110:694
123. Lofberg, R, Brostrom, O, Karlen, P, et al. DNA aneuploidy in ulcerative colitis: Reproducibility, topographic distribution, and relation to dysplasia. *Gastroenterology* 1992; 102:
124. Choi, PM, Nugent, FW, Schoetz, DJ, et al. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993; 105:418.
125. Bernstein, CN, Shanahan, F, Weinstein, WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994; 343:71.
126. Karlen, P, Kornfeld, D, Brostrom, O, et al. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut* 1998; 42:711.



127. Eaden, JA, Mayberry, JF. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2002; 51 Suppl 5:V10.
128. Löfberg, R, Broström, O, Karlén, P, et al. Colonoscopic surveillance in long-standing total ulcerative colitis: a 15-year follow-up study. *Gastroenterology* 1990; 99:1021.
129. Narisawa, T, Fukaura, Y, Terada, K, Sekiguchi, H. Prevention of N-methylnitrosourea-induced colon tumorigenesis by ursodeoxycholic acid in F344 rats. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89:1009.
130. Rodrigues, CM, Kren, BT, Steer, CJ, Setchell, KD. The site-specific delivery of ursodeoxycholic acid to the rat colon by sulfate conjugation [comment]. *Gastroenterology* 1995; 109:1835
131. Sheth, SG, LaMont, JT. Toxic megacolon. *Lancet* 1998; 351:509.
132. Schworer, H, Bohn, M, Waezsada, SY, et al. Successful treatment of megacolon associated with colitis with a nitric oxide synthase inhibitor (letter). *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2273.
133. Jalan, KN, Circus, W, Cord, WI, et al. An experience with ulcerative colitis: Toxic dilatation in 55 cases. *Gastroenterology* 1969; 57:68.
134. Basler, RS. Ulcerative colitis and the skin. *Med Clin North Am* 1980; 64:941.
135. Farmer, RG, Hawk, WA, Turnbull, RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease. A statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975; 68:627.
136. Thornton, JR, Teague, RJ, Low-Bier, TS, et al. Pyoderma gangrenosum in ulcerative colitis. *Gut* 1980; 21:247.
137. Petrelli, EA, McKinley, M, Troncale, FJ. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Ann Ophthalmol* 1982; 14:356.
138. Lyons, JL, Rosenbaum, JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthritis. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:61.
139. Kaneko, E, Nawano, M, Honda, N, et al. Ulcerative colitis complicated by idiopathic central serous chorioretinopathy and bullous retinal detachment. *Dig Dis Sci* 1985; 30:896.
140. Lee, YM, Kaplan, MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995; 332:924.
141. Greenstein, AJ, Sachar, DB, Panday, AK, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease: A 50-year experience with 25 patients. *Medicine* 1992; 71:261.
142. Compston, JE, Judd, D, Crawley, EO, et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987; 28:410.
143. Pigot, F, Roux, C, Chaussade, S, et al. Low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1992; 37:1396.
144. Vestergaard, P, Krogh, K, Rejnmark, L, et al. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut* 2000; 46:176.
145. Inman, RD. Arthritis and enteritis--an interface of protean manifestations. *J Rheumatol* 1987; 14:406.



146. Weiner, SR, Clarke, J, Taggart, N, Utsinger, PD. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20:353.
147. Schorr-Lesnack, B, Brandt, LJ. Selected rheumatologic and dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:216.
148. Scarpa, R, Del Puente, A, D'Arienzo, A, et al. The arthritis of ulcerative colitis: Clinical and genetic aspects. *J Rheumatol* 1992; 19:373.
149. Leirisalo-Repo, M, Turunen, U, Stenman, S, et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994; 37:23.
150. de Vlam, K, Mielants, H, Cuvelier, C, et al. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000; 27:2860.
151. Gravallese, EM, Kantrowitz, FG. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:703.
152. Wordsworth, P. Arthritis and inflammatory bowel disease. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2:87.
153. Fomberstein, B, Yerra, N, Pitchumoni, CS. Rheumatological complications of GI disorders. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1090.
154. Mahadeva, R, Walsh, G, Flower, CD, Shneerson, JM. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000; 15:41.
155. Camus, P, Piard, F, Ashcroft, T, et al. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine* 1993; 72:151.
156. Higenbottam, T, Cochrane, GM, Clark, TJH, et al. Bronchial disease in ulcerative colitis. *Thorax* 1980; 35:581.
157. Kuzniar, T, Sleiman, C, Brugiere, O, et al. Severe tracheobronchial stenosis in a patient with Crohn's disease. *Eur Respir J* 2000; 15:209.
158. Mansi, A, Cucchiara, S, Greco, L, et al. Bronchial hyperresponsiveness in children and adolescents with Crohn's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1051.
159. Kasuga, I, Yanagisawa, N, Takeo, C, et al. Multiple pulmonary nodules in association with pyoderma gangrenosum. *Respir Med* 1997; 91:493.
160. Marvisi, M, Borrello, PD, Brianti, M, et al. Changes in the carbon monoxide diffusing capacity of the lung in ulcerative colitis. *Eur Respir J* 2000; 16:965.
161. Tzanakis, N, Bouros, D, Samiou, M, et al. Lung function in patients with inflammatory bowel disease. *Respir Med* 1998; 92:516.
162. O'Keefe, SJ. Nutrition and gastrointestinal disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 220:52.
163. Burke, A, Lichtenstein, GR, Rombeau, JL. Nutrition and ulcerative colitis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11:153.
164. Oliva, MM, Lake, AM. Nutritional considerations and management of the child with inflammatory bowel disease. *Nutrition* 1996; 12:151.



165. Booth, IW. The nutritional consequences of gastrointestinal disease in adolescence. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1991; 373:91.
166. Lux, G, Fruhmorgen, P, Phillip, J, Zeus, J. Diagnosis of inflammatory diseases of the colon: Comparative endoscopic and roentgenological examinations. *Endoscopy* 1978; 10:279.
167. Jobling, JC, Lindley, KJ, Yousef, Y, et al. Investigating inflammatory bowel disease white cell scanning, radiology, and colonoscopy. *Arch Dis Child* 1996; 74:1.
168. Mantzaris, GJ, Hatzis, A, Archavlis, E, et al. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of acute, severe hemorrhagic colitis. *Endoscopy* 1995; 27:9.
169. Waye, J. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Indications and differential diagnosis. *Med Clin North Am* 1990; 74:51-65.
170. Jalan, KN, Sircus, W, Walker, RJ, et al. Pseudopolyposis in ulcerative colitis. *Lancet* 1969; 2:255.
171. Farthing, MJ, Rutland, MD, Clark, ML. Retrograde spread of hydrocortisone containing foam given intrarectally in ulcerative colitis. *Br Med J* 1979; 2:822.
172. Chapman, NJ, Brown, ML, Phillips, SF, et al. Distribution of mesalamine enemas in patients with active distal ulcerative colitis. *Mayo Clin Proc* 1992; 67:245.
173. Marshall, JK, Irvine, JK. Rectal aminosalicylate therapy in distal ulcerative colitis: A meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:293.
174. Miner, P, Daly, R, Nester, T, and the Rowasa study group. The effect of varying dose intervals of mesalamine enemas for the prevention of relapse in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 106:A723.
175. Marshall, JK, Irvine, EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut* 1997; 40:775.
176. Marteau, P, Crand, J, Foucault, M, et al. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: A randomised double blind placebo controlled multicentre study. *Gut* 1998; 42:195.
177. Sutherland, LR, Martin, F. 5-Aminosalicylic acid enemas in maintenance of remission in distal ulcerative colitis and proctitis. *Can J Gastroenterol* 1987; 1:3.
178. Dew, MJ, Hughes, P, Harries, AD, et al. Maintenance of remission in ulcerative colitis with oral preparation of 5-aminosalicylic acid. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285:1012.
179. 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.
180. Zinberg, J, Molinas, S, Das, KM. Double-blind placebo-controlled study of olsalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:562.



181. Mulder, CJ, Tytgat, GN, Weterman, IT, et al. Double-blind comparison of slow-release 5-aminosalicylate and sulfasalazine in remission maintenance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 95:1449.
182. Riley, SA, Mani, V, Goodman, MJ, et al. Comparison of delayed release 5-aminosalicylic acid (mesalazine) and sulphasalazine in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis relapse. *Gut* 1988; 29:669.
183. Dew, MJ, Hughes, P, Harries, AD, et al. Maintenance of remission in ulcerative colitis with oral preparation of 5-aminosalicylic acid. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285:1012.
184. Barrett, KE, Dharmathapton, K. Pharmacological aspects of therapy in inflammatory bowel disease: Antidiarrheal agents. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10:57.
185. Schwartz, AG, Targan, SR, Saxon, A, Weinstein, WM. Sulfasalazine-induced exacerbation of ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1982; 306:409.
186. Chapman, RW, Selby, WS, Jewell, DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut* 1986; 27:1210.
187. Mantzaris, GJ, Hatzis, A, Kontogiannis, P, Triadaphyllou, G. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:43.
188. Present, DH, Wolfson, D, Gelernt, IM. Medical decompression of toxic megacolon by rolling a new technique with favorable long term follow-up. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10:485.
189. Kuroki, K, Masuda, A, Uehara, H, Kuroki, A. A new treatment for toxic megacolon. *Lancet* 1998; 352:782.
190. Lichtiger, S, Present, DH, Kornbluth, A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330:1841.
191. Actis, GC, Ottobrelli, A, Pera, A, et al. Continuously infused cyclosporine at low dose is sufficient to avoid emergency colectomy in acute attacks of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17:10.
192. Kornbluth, A, Present, DH, Lichtiger, S, Hanauer, S. Cyclosporine for severe ulcerative colitis: A user's guide. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1424.
193. D'Haens, G, Borgeois, S, Hiele, M, et al. Two and four mg/kg/day of intravenous cyclosporine are equally effective in severe attacks of ulcerative colitis (abstract). *Gastroenterology* 2000; 118:A786.
194. Aslan, A, Triadafilopoulos, G. Fish oil fatty acid supplementation in active ulcerative colitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:432.
195. Stenson, WF, Cort, D, Rodgers, J, et al. Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1992; 116:609.
196. Present, DH. Ciprofloxacin as treatment for ulcerative colitis: Not yet (editorial). *Gastroenterology* 1998; 115:1289.
197. Turunen, U, Farkkila, M, Hakala, K, et al. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: A prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1998; 115:1072.



198. Pullan, RD, Rhodes, J, Ganesh, S, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1994; 330:811.
199. Sandborn, WJ, Tremaine, W, Offord, KP, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nicotine for mild to moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110:1008.
200. Thomas, GA, Rhodes, J, Mani, V, et al. Transdermal nicotine as maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1995; 332:988.
201. Su, C, Salzberg, BA, Lewis, JD, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2577.
202. Day, R, Forbes, A. Heparin, cell adhesion, and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Lancet* 1999; 354:62.
203. Folwaczny, C, Wiebecke, B, Loeschke, K. Unfractionated heparin in the therapy of patients with highly active inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1551.
204. Korzenik, JR, Robert, ME, Bitton, A, et al. A multi-center, randomized controlled trial of heparin for the treatment of ulcerative colitis (abstract). *Gastroenterology* 1999; 116:A752.
205. Panes, J, Esteve, M, Cabre, E, et al. Comparison of heparin and steroids in the treatment of moderate and severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000; 119:903.
206. Present, DH, Chapman, ML, Rubin, PH, et al. Efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 94:359A.
207. Connell, WR, Kamm, MA, Dickson, M, et al. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; 343:1249.
208. Chey, WY, Hussain, A, Ryan, C, et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2373.
209. Sands, BE, Podolsky, DK, Tremaine, WJ, et al. Chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor (ca2) in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis (uc). *Gastroenterology* 1996; 110:A1008.
210. Heppell, J, Kelly, KA. Surgical treatment of inflammatory bowel disease. In: *Textbook of Gastroenterology* 3rd ed, Yamada, T, Alpers, DH, Laine, L (Eds), et al, Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia 1999. p.1840.
211. Becker, JM. Surgical therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28:371.
212. Swan, NC, Geoghegan, JG, O'Donoghue, DP, et al. Fulminant colitis in inflammatory bowel disease: Detailed pathologic and clinical analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:1511.
213. Stark, ME, Tremaine, WJ. Medical care of the inflammatory bowel disease patients. In: *The Gastrointestinal Surgical Patient: Preoperative and Post Operative Care*, Quigley, EM, Sorrell, MR (Eds), Williams Williams, Baltimore 1994. p.411.
214. Bodzin, JH, Klein, SN, Priest, SG. Ileoproctostomy is preferred over ileoanal pull-through in patients with indeterminate colitis. *Am Surg* 1995; 61:590.



215. Michelassi, F. Indications for surgical treatment in ulcerative colitis and Crohn's disease. In: Operative Strategies in Inflammatory Bowel Disease. Michelassi, F, Milson, JW (Eds), Springer 1997. p.151.
216. Hulten, L. Proctocolectomy and ileostomy to pouch surgery for ulcerative colitis. World J Surg 1998; 22:335.
217. McLeod, RS. Quality of life after surgery for ulcerative colitis. Problems in General Surgery 1999; 16:158.
218. Santoro, E, Carlini, M, Carboni, F, Feroce, A. Laparoscopic total proctocolectomy with ileal J pouch-anal anastomosis. Hepatogastroenterology 1999; 46:894.
219. Wexner, SD, Johansen, OB, Nogueras, JJ, Jagelman, DG. Laparoscopic total abdominal colectomy. A prospective trial. Dis Colon Rectum 1992; 35:651.
220. Browning, SM, Nivatvongs, S. Intraoperative abandonment of ileal pouch to anal anastomosis--the Mayo Clinic experience. J Am Coll Surg 1998; 186:441.
221. Meagher, AP, Farouk, R, Dozois, RR, et al. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: Complications and long-term outcome in 1310 patients. Br J Surg 1998; 85:800.
222. Farouk, R, Dozois, RR, Pemberton, JH, Larson, D. Incidence and subsequent impact of pelvic abscess after ileal pouch- anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 1998; 41:1239.
223. Olsen, KO, Joelsson, M, Laurberg, S, Oresland, T. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. Br J Surg 1999; 86:493.
224. Tiainen, J, Matikainen, M, Hiltunen, KM. Ileal J-pouch--anal anastomosis, sexual dysfunction, and fertility. Scand J Gastroenterol 1999; 34:185.
225. Galandiuk, S, Scott, NA, Dozois, RR, et al. Ileal pouch-anal anastomosis. Reoperation for pouch-related complications. Ann Surg 1990; 212:446.
226. Horgan, AF, Pemberton, JH. Long-term follow-up for ulcerative colitis. Problems in General Surgery 1999; 16:139.
227. Goldman, H. Pouch dysplasia: A new challenge. Inflamm Bowel Dis 1998; 4:259.
228. Sarigol, S, Wyllie, R, Gramlich, T, et al. Incidence of dysplasia in pelvic pouches in pediatric patients after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 28:429.
229. Veress, B, Reinholt, FP, Lindquist, K, et al. Long-term histomorphological surveillance of the pelvic ileal pouch: Dysplasia develops in a subgroup of patients. Gastroenterology 1995; 109:1090.
230. Thompson-Fawcett, MW, Mortensen, NJ, Warren, BF. "Cuffitis" and inflammatory changes in the columnar cuff, anal transitional zone, and ileal reservoir after stapled pouch-anal anastomosis. Dis Colon Rectum 1999; 42:348.
231. Ziv, Y, Fazio, VW, Sirimarco, MT, et al. Incidence, risk factors, and treatment of dysplasia in the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis. Dis Colon Rectum 1994; 37:1281.



232. De Keyser, F, Van Damme, N, De Vos, M, et al. Opportunities for immune modulation in the spondyloarthropathies with special reference to gut inflammation. *Inflamm Res* 2000; 49:47.
233. Smale, S, Natt, RS, Orchard, TR, et al. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2728.
234. Kirsner, JB, Shorter, RG. Recent developments in "nonspecific" inflammatory bowel disease (first of two parts). *N Engl J Med* 1982; 306:775.
235. Peter H Schur. "Arthritis associated with gastrointestinal disease"
236. Narendranathan, M, Sandler, RS, Suchindran, CM, et al. Male infertility in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11:403.
237. Olsen, KO, Juul, S, Berndtsson, I, et al. Ulcerative colitis: Female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002; 122:15.
238. Shaffer, JL, Kershaw, A, Berrisford, MH. Infertility reversed on transfer to 5-aminosalicylic acid. *Lancet* 1984; 1:1240.
239. Wu, FC, Aitken, RJ, Ferguson, A. Inflammatory bowel disease and male infertility: Effects of sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid on sperm-fertilizing capacity and reactive oxygen species generation. *Fertil Steril* 1989; 52:842.
240. Baird, DD, Narendranathan, M, Sandler, RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99:987.
241. Cappell, MS, Colon, VJ, Sidhom, OA. A study at 10 medical centers of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. *Dig Dis Sci* 1996; 41:2353.
242. Homan, WP, Thorbajarnarson, B. Crohn disease and pregnancy. *Arch Surg* 1976; 111:545.
243. Nielsen, OH, Andreasson, B, Bondesen, S, Jarnum, S. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18:735
244. Hanan, IM, Kirsner, JB. inflammatory bowel disease in the pregnant woman. *Clin Perinatol* 1985; 12:669.
245. Castiglione, F, Pignata, S, Morace, F, et al. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28:199.
246. Korelitz, BI. Pregnancy. In: *Seminars in Colon and Rectal Surgery*, Peppercorn, MA (Ed), WB Saunders, Philadelphia 1993. p.48.
247. Nielsen, OH, Andreasson, B, Bondesen, S, Jarnum, S. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18:735.
248. Baiocco, PJ, Korelitz, BI. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6:211.
249. Schade, RR, Van Thiel, DH, Gavalier, JS. Chronic idiopathic ulcerative colitis. Pregnancy and fetal outcome. *Dig Dis Sci* 1984; 29:614.



250. Kornfeld, D, Cnattingius, S, Ekblom, A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease--a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:942.
251. Mogadam, M, Dobbins, WO III, Korelitz, BI, et al. Pregnancy in inflammatory bowel disease: Effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981; 80:72.
252. Habal, FM, Hui, G, Greenberg, GR. Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: Safety and clinical course. *Gastroenterology* 1993; 105:1057.
253. Bell, CM, Habal, FM. Safety of topical 5-aminosalicylic acid in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:2201.
254. Trallori, G, d'Albasio, G, Bardazzi, G, et al. 5-Aminosalicylic acid in pregnancy: Clinical report. *Ital J Gastroenterol* 1994; 26:75.
255. Diav-Citrin, O, Park, YH, Veerasuntharam, G, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: A prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998; 114:23.
256. Carmichael, SL, Shaw, GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999; 86:242.
257. Schatz, M, Patterson, R, Zeitz, S, et al. Corticosteroid therapy for the pregnant asthmatic patient. *JAMA* 1975; 233:804.
258. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA* 1995; 273:413.
259. Banks, BA, Cnaan, A, Morgan, MA, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:709.
260. Cowchock, FS, Reece, EA, Balaban, D, et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: A collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1318.
261. Ost, L, Wettrell, G, Bjorkhem, I, Rane, A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr* 1985; 106:1008.
262. Levy, N, Roisman, I, Teodor, I. Ulcerative colitis in pregnancy in Israel. *Dis Colon Rectum* 1981; 24:351.
263. Alstead, EM, Ritchie, JK, Lennard-Jones, JE, et al. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99:443.
264. Boulton, R, Hamilton, M, Lewis, A, et al. Fulminant ulcerative colitis in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:931.
265. Watson, WJ, Gaines, TE. Third-trimester colectomy for severe ulcerative colitis. A case report. *J Reprod Med* 1987; 32:869.
266. Anderson, JB, Turner, GM, Williamson, RC. Fulminant ulcerative colitis in late pregnancy and the puerperium. *J R Soc Med* 1987; 80:492.
267. Nelson, H, Dozois, RR, Kelly, KA, et al. The effect of pregnancy and delivery on the ileal pouch-anal anastomosis functions. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:384.



268. Van Horn, C, Barrett, P. Pregnancy, delivery, and postpartum experiences of fifty-four women with ostomies. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 1997; 24:151.