COLITIS ULCEROSA. ASPECTOS GENERALES Y CLÍNICOS

ANÍBAL H. GIL
Médico de la sección Enfermedades inflamatorias intestinales.

ALICIA SAMBUELLI
Jefe de la sección Enfermedades inflamatorias intestinales.
Hospital Municipal de Gastroenterología. Dr. Carlos Bonorino Udaondo

Un importante incremento en la incidencia de las enfermedades inflamatorias intestinales observada en los últimos años, ha dado lugar a un mayor interés en su estudio desde diferentes puntos de vista.

Si bien se conocen algunos de los mecanismos involucrados en la inflamación intestinal y se han descripto ciertos genes que predisponen a padecer estas enfermedades, poco se sabe sobre los elementos desencadenantes de este enigmático proceso inflamatorio.

La colitis ulcerosa (CU) junto a la enfermedad de Crohn (EC) forman parte de las denominadas enfermedades inflamatorias intestinales, pero al referirnos a estas en la práctica diaria lo hacemos con exclusividad a la CU y EC, para diferenciarlas de otras enterocolitis especificas o idiopáticas.

La hipótesis más aceptada en la colitis ulcerosa es la que un factor desencadenante (antígeno microbiano, alimentario), induce en la mucosa intestinal una respuesta inflamatoria inadecuada y crónica, en sujetos predispuestos genéticamente.

Podríamos definir a la colitis ulcerosa como una enfermedad que se caracteriza por afectar únicamente al colon comenzando por el recto progresando en sentido proximal en forma contínua y simétrica, de extensión variable con lesiones predominantemente mucosas y que en algunos casos puede presentar manifestaciones extraintestinales.

El curso clínico de la colitis se caracteriza por períodos de actividad de variable intensidad (recidivas) que alternan con otros de inactividad o quiescencia (fases de remisión)[36].

La enfermedad puede presentar modificaciones respecto a su compromiso colónico a lo largo del tiempo, observandose una progresión en sentido proximal en un porcentaje variable que oscila entre el 35 al 70%[17-49].

La forma de manifestarse la enfermedad es muy variable de un paciente a otro, la cuál se observa en el grado de compromiso colónico, en los tipos de presentación clínica así como en la respuesta terapeútica. Se observa, por ejemplo en general una peor evolución clínica relacionada con la extensión de la enfermedad. Las mismas se relacionan con formas fulminantes, corticoideodependientes y refractarias.

Epidemiología

La colitis ulcerosa ha tenido un importante incremento en los países desarrollados, con una incidencia anual entre el 10-15 casos por cada 100.000 habitantes por año y una prevalencia 10 veces superior[41].

Las cifras de incidencia y prevalencia difieren ampliamente según las regiones en consideración. Los países del norte de Europa, Estados Unidos, Canadá, países anglosajones e Israel son zonas de alta incidencia, mientras que el este de Europa, Asia, África y América del Sur son considerados como de baja incidencia. Las variaciones geográficas observadas en la incidencia probablemente tengan que ver con factores ambientales como diferencias en el desarrollo tecnológico, mayor acceso de la población a la salud, alimentación y por otra parte a factores genéticos.

Uno de los motivos de su subestimación, por ejemplo serían las proctítis de poca expresión clínica no diagnosticadas. La incidencia es muy variable según las distintas publicaciones, por lo que con estudios multicéntricos poblacionales quizás se pueda establecer si estas variaciones observadas en la incidencia son por causas extrínsecas en cada población o relacionadas a determinantes genéticos.

Se ha descripto clásicamente una mayor frecuencia en el sexo femenino, pero estudios recientes no evidencian aquellas diferencias.

No se disponen de datos para estimar la incidencia en la Argentina. En el Hospital de Gastroenterologia Dr.Bonorino Udaondo (Bs As) donde la sección de Enfermedades Inflamatorias constituye de alguna manera un centro de derivación de estas enfermedades en el país, se atienden actualmente aproximadamente 2700 pacientes, 2000 de los cuales son portadores de colitis ulcerosa.

GIL A y SAMBUELLI A; **Colitis ulcerosa. Aspectos generales y clínicos.**
Cirugía Digestiva, F. Galindo. www.sacd.org.ar, 2009; III-348, pág. 1-16.

La enfermedad puede debutar en cualquier momento de la vida, pero en general la mayor frecuencia se encuentra entre los 25-35 años, observándose un segundo pico de presentación entre los 65-75 años.

Hasta el momento, no se detectó ningún locus de susceptibilidad genética para la colitis ulcerosa que caracterice a la enfermedad universalmente. Se han descripto polimorfismos genéticos del alelo 2 de antagonistas de los receptores de la interleuquina 1 no reproducido en estudios posteriores y recientemente del gen de multirresistencia a drogas MDR1, pero estos hallazgos no se dan en todas la poblaciones. Se ha descripto también una asociación significativa con el alelo DRB10103, sobre todo en el subgrupo con colitis extensa y manifestaciones extraintestinales, pero se supone que en la colitis ulcerosa intervendrían varios genes que deben ser caracterizada, interactuando con agentes ambientales.

Se han demostrado comportamiento diferentes para distintos grupos étnicos; la raza negra con una incidencia muy baja y la raza judía con una alta incidencia. En referencia a la última mencionada, el riesgo de la población judía inmigrante esta aumentada 4 veces en relación a la población nativa. Asimismo, los asiáticos que se radicaron en ciudades industrializadas de Inglaterra, presentan una mayor incidencia que los que permanecieron en su lugar de origen. Estos hechos soportan la hipótesis de que a la predisposición genética se le suma una marcada influencia ambiental.

Existe un mayor riesgo para familiares consanguíneos de pacientes con colitis ulcerosa. Aproximadamente el 10% de los pacientes tienen antecedentes de familiares con enfermedad inflamatoria intestinal.

El tabaco tendría un efecto protector sobre la colitis ulcerosa. Se ha relacionado con un efecto sobre la permeabilidad intestinal y en base a esto se investigó la eficacia de la nicotina para tratar la colitis ulcerosa.

Estudios epidemiológicos demostraron que la *apendicectomía* es un factor protector independiente frente al desarrollo de la colitis ulcerosa. Puede estar relacionado con el papel del tejido linfoide en la regulación de la respuesta inmune de la mucosa intestinal.

La colitis ulcerosa librada a su evolución natural presenta mayor mortalidad que la población general. La misma ha disminuido durante las últimas décadas debido al tratamiento médico y quirúrgico. A partir del tratamiento corticoideo endovenoso introducido por el grupo de Oxford se redujo claramente la mortalidad del 30-60% al 3% de la actualidad. La mortalidad disminuye en general con el tiempo de evolución de la enfermedad y es mayor en los pacientes de edad avanzada así como en los más jóvenes.

Patogenia

En los últimos años se han logrado importantes progresos respecto a la comprensión de la inducción y modulación de la respuesta inmune en la mucosa intestinal. En la patogenía de la enfermedad inflamatoria intestinal esta involucrada una alteración de la regulación de la respuesta inmune, desencadenada por diferentes antígenos intraluminales como la flora bacteriana, alimentos, antígenos virales ante una condición de susceptibilidad genética. Estos factores producirían una respuesta inflamatoria incontrolada desencadenando el daño tisular[42].

A través de diferentes modelos experimentales de inflamación intestinal se han demostrado estas alteraciones inmunológicas, observando que la activación de las células T CD4 de la mucosa juegan un rol fundamental en gran parte de los procesos de regulación inmunológica, y de la importancia de la flora bacteriana intestinal como iniciador de dicho evento.

Se han implicado múltiples factores en el desarrollo de la inflamación intestinal crónica de las enfermedades inflamatorias intestinales, dependientes del huésped(genéticos) o adquiridos y del medio ambiente (tabaco, antecedente de apendicectomía).

En la colítis ulcerosa la respuesta inmune predominante depende de anticuerpos (inmunidad humoral), con una liberación intramucosa de interleukinas 4, 5, 10. Las células plasmáticas de la mucosa colónica producen una gran cantidad de inmunoglobulinas y un considerable aumento de anticuerpos de subclase IgG1 capaces de activar el complemento. Se puede detectar en el suero de estos pacientes autoanticuerpos (ej. anticolon, antineutrófilo) que no son tejido específicos.

Entre el 60-80% de pacientes con colitis ulcerosa tienen anticuerpos p-ANCA (anticitoplasma de los neutrófilos con patrón perinuclear) con diferente prevalencia según el área geográfica. De aquí la baja especificidad y sensibilidad de p-ANCA para el diagnóstico de colitis ulcerosa. Los anticuerpos p-ANCA también se pueden encontrar en el 15-20% de familiares sanos de pacientes con colitis ulcerosa[59].

Otros anticuerpos IgG contra antígenos del epitelio colónico, se observan en el 60% de los pacientes, incluidos proteínas del citoesqueleto denominadas tropomiosinas.(isoformas 1y 5). Mediante inmunofluoresencia se observó en el epitelio colónico depósito de anticuerpos IgG y complemento activado relacionados con las proteínas de las tropomiosinas, hipotetizándose que con la liberación de mediadores proinflamatorios (PGE2, TBXA2) podría amplificar y perpetuar un proceso inflamatorio de causa desconocida.

Sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado que estos anticuerpos puedan ocasionar lesión intestinal.

Un incremento de la síntesis de citoquinas proinflamatorias en la mucosa, como interleuquina 1B,6,8,16 y factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa), fué observado en la respuesta inflamatoria en la colitis ulcerosa. No se co-

noce exactamente el mecanismo íntimo del control de la síntesis de estas citoquinas.

Se sabe que los factores de transcripción, como el NF B, que se ligan a las regiones promotoras del gen, actúan sobre linfocitos, monocitos y células epiteliales colónicas como reguladores de la expresión inducible de los genes de muchas citoquinas (IL1,6,8,TNF), observandose su actividad incrementada en la mucosa de la colitis ulcerosa en actividad. A su vez el propio NF B es activado por citoquinas, como un mecanismo de biofeedback positivo perpetuando el proceso inflamatorio intestinal. Otros productos bacterianos pueden activar el NF B por medio de una familia de receptores transmembrana llamados receptores toll-like[50].

El factor de necrosis tumoral alfa, tiene un gran número de efectos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal; como por ejemplo activar los macrófagos, liberar otros mediadores como el óxido nítrico, prostaciclina y factor de activación de plaquetas, favorece el reclutamiento de células inflamatorias en la mucosa a través de la inducción de moléculas de adhesión. Las células del estroma en respuesta al TNF tambien produce el factor de crecimiento de keratinocitos que origina cambios en el epitelio intestinal.

Las citoquinas inflamatorias también pueden ocasionar considerables cambios morfológicos. La estimulación de los fibroblastos intestinales por parte de la IL1B y del TNF produciría metaloproteinasas de la matriz. Una metaloproteinasa-3 llamada estromelisina 1 tiene la capacidad de destruir la estructura de la lámina propia, disminuyendo la adherencia y produciendo descamación epitelial[30].

A pesar de la gran cantidad de datos recientemente conocidos, queda mucho por investigar y entender sobre la función de las células T mucosas y sus subgrupos, las células presentadoras de antígenos, los factores que manejan la expansión y diferenciación de las células inflamatorias.

CLÍNICA

No existe un cuadro clínico uniforme en la colitis ulcerosa. Hay factores como la extensión de la enfermedad y la severidad inflamatoria determinantes en el mismo. De igual forma es variable el curso de la enfermedad, el pronóstico y la respuesta terapeútica.

No existe ningún signo ni síntoma patognomónico de la colitis ulcerosa, pero hay algunos elementos que ayudan a sospechar la enfermedad.

Generalmente la presentación es insidiosa, con síntomas que aparecen y desaparecen con íntervalos variables. Menos frecuentemente, el debut se presenta como un cuadro severo.

El síntoma más frecuente en la colitis ulcerosa en actividad es el sangrado rectal, con características variables dependiendo de la severidad de la lesión mucosa. Se manifiesta como una escasa pérdida de sangre fresca con la evacuación, a veces mezclada con moco y pus (llamado esputo rectal), la que en determinadas oportunidades se interpreta erróneamente como una patología hemorroidal. La presentación como una hemorragia rectal masiva es infrecuente.

El síndrome rectal, caracterizado por pujo y tenesmo, es frecuente y debido a la menor distensibilidad rectal ocasiona urgencia defecatoria e incontinencia[32].

El aumento del número en las deposiciones de escaso volumen denominado seudodiarrea, es muy frecuente, mientras que en los casos de compromiso colónico extenso puede verse una diarrea verdadera. Cuando la diarrea de la colitis ulcerosa no presenta sangre, deben considerarse otros factores en su producción tales como la dieta, la asociación con un síndrome de intestino irritable, y debemos recordar que en la enfermedad de Crohn, que puede confundirse con colitis ulcerosa, el sangrado es menos frecuente.

El dolor abdominal no es un síntoma frecuente, pudiendo aparecer un malestar abdominal o un dolor cólico predefecatorio que cede con la evacuación. El dolor abdominal persistente e intenso debe hacer sospechar una complicación de la colitis ulcerosa.

La fiebre solo se presenta en los casos de enfermedad severa o complicada, mientras que la pérdida de peso habitualmente no es importante y cuándo esto ocurre, por lo general, estamos en presencia de una enfermedad severa[81].

Formas clínicas

La colitis ulcerosa se puede clasificar según la *extensión anatómica* en; *proctitis* ulcerosa (5-10% de los casos) que afecta exclusivamente el recto; *proctosigmoiditis* o *colitis distal* (10-20% de los casos), comprometiendo entre 25 y 35 cm desde el margen anal; *colitis izquierda* que afecta hasta el ángulo esplénico (50% de los casos); *colitis extensa* cuándo sobrepasa el ángulo esplénico hasta el ángulo hepático, denominándose *pancolitis* la que compromete todo el colon.

Según el *curso clínico* se pueden distinguir tres subtipos: *Aguda o fulminante*, que aparece en el primer brote de colitis ulcerosa o durante el curso de las otras formas evolutivas. Representa entre el 5 y el 15% del total y ocurre habitualmente en las pancolitis o colitis extensas. Es la más grave requiriendo internación y con frecuencia tratamiento quirúrgico de urgencia por falta de respuesta o por complicaciones como el megacolon tóxico. *Crónica intermitente*, es la más frecuente de todas las formas, aproximadamente el 65-75%, y se caracteriza por presentar periodos de actividad con otros de remisión.

Crónica contínua, es la forma refractaria al tratamiento médico, en la que no se logra la remisión clínica comple-

ta y duradera después de 6 meses de tratamiento. Se presenta en el 20% de los casos[38].

Exámen físico

No existen signos patognomónicos de la colitis ulcerosa al examen físico. La presencia de manifestaciones extraintestinales de la enfermedad como la artrítis, uveítis o el pioderma gangrenoso hacen sospechar la patología. Los hallazgos se relacionan con la severidad del brote de la colitis ulcerosa en cuestión.

Al tacto rectal, se encuentra la ampolla rectal vacía y el dedo de guante puede aparecer manchado con sangre y moco.

En los casos severos encontraremos un enfermo pálido por la anemia, febril, desnutrido y taquicárdico. La exploración abdominal puede o no revelar un abdomen doloroso en forma difusa o localizada, en el caso de complicación con un megacolon tóxico el abdomen se presenta distendido, timpánico y doloroso con signos de irritación peritoneal como dolor a la descompresión o defensa[16].

Laboratorio

La mayoría de las alteraciones encontradas en los exámenes de laboratorio son inespecíficas; debido a esto su utilidad en el diagnóstico de la colitis ulcerosa es limitada. Su utilidad radica en la evaluación del grado de actividad inflamatoria.

En la fase activa de la enfermedad se produce un aumento de los parámetros conocidos como "reactantes de fase aguda".

La eritrosedimentación es el más usado ya que correlaciona bastante bien con la actividad clínica y endoscópica. Tiene algunos inconvenientes como depender de la morfología eritrocitaria, valor del hematocrito y de las proteínas plasmáticas[7].

La proteína C reactiva y el orosomucoide, también sirven para evaluar la actividad inflamatoria, difiriendo sobre todo en su vida media, que en el caso de la PCR es de pocas horas mientras que la del orosomucoide es de varios días.

Tambien se encuentran elevados otros reactantes de fase aguda como el fibrinógeno, lactoferrina y alfa1antitripsina. Otras alteraciones bioquímicas que se observan en la colitis ulcerosa activa incluyen, leucocitosis, trombocitosis, hipoalbuminemia, incremento decitoquinas y de la calprotectina fecal.

La leucocitosis es frecuente pero inespecifica; debemos recordar que el uso de corticoides o inmunosupresores, o una infección concomitante puede modificar la cifra de leucocitos.

La hipoalbuminemia es muy frecuente y correlaciona directamente con el grado de actividad de la enfermedad, por este motivo se incluye en algunos índices para medir la actividad de la colitis ulcerosa[69]. En algunos pacientes refleja más un estado de desnutrición que de actividad inflamatoria. No sirve para evaluar la respuesta al tratamiento por su lenta modificación en respuesta al mismo.

El incremento de numerosas citoquinas proinflamatorias, por el momento no tienen utilidad en el diagnóstico de la patología.

La calprotectina, es una proteína del citoplasma de los neutrófilos. Sus niveles elevados en la colitis ulcerosa pueden medirse en materia fecal, correlacionando con la actividad inflamatoria, y de valor predictivo para detectar la recidiva[77].

Los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (p-ANCA)[70] tienen una alta especificidad, observándose sólo en el 5-10% de los pacientes con enfermedad de Crohn, pero poseen una baja sensibilidad, aproximadamente del 60%.

Su utilidad es mayor en el diagnóstico diferencial entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn y en los pacientes caracterizados como colitis indeterminada.

Endoscopía

Es el procedimiento que a través de la visualización de las lesiones mucosas y de la toma de muestras para el estudio histológico permite prácticamente confirmar el diagnóstico de colitis ulcerosa. También tiene un rol importante en el seguimiento para la detección de la displasia[46]. La colonoscopia aporta datos fundamentales como son el grado de severidad inflamatoria y la extensión de la misma, elementos decisivos en la elección del tratamiento. La realización de una colonoscopía completa en pacientes con un cuadro severo de colitis ulcerosa es motivo de controversia. Algunos autores opinan que se trata de un procedimiento seguro en manos experimentadas y que brinda información muy útil desde el punto de vista terapeútico[1]. Siendo este procedimiento en esta situación particular capaz de ocasionar complicaciones como el megacolon tóxico o la perforación intestinal, consideramos que la evaluación del rectosigma sin pre-

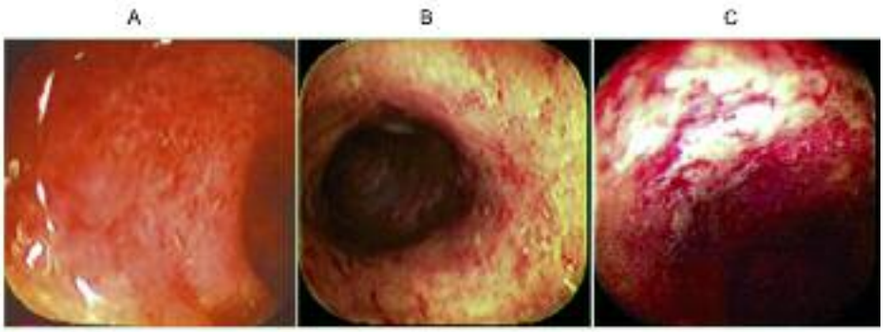

Fig. 1. Grados de actividad endoscópica en la colitis ulcerosa. A) Actividad leve, B) Actividad moderada, C) Actividad severa

paración previa y con poca insuflación es suficiente para la evaluación inicial.

Si bien la lesión mucosa colónica comienza en el recto y se extiende en sentido proximal de manera contínua y simétrica; hay que tener en cuenta que los tratamientos locales pueden modificar el aspecto rectal[71]

Los sistemas de evaluación del grado de lesión o severidad inflamatoria para la aplicación clínica no son unánimes.

Una de las clasificaciones más usadas esta basada en el grado de actividad, que la divide en leve (se observa solo congestión y friabilidad), moderada (mayor friabilidad con ulceraciones superficiales y aisladas) y severa (con sangrado espontaneo y úlceras profundas, extensas y confluentes)[10].

Otros sistemas de evaluación de la actividad endoscópica[47] están basados en un score:

0 mucosa normal
1 ausencia de patrón vascular normal y eritema
2 sangrado al roce
3 sangrado espontáneo
4 ulceraciones superficiales
5 úlceras confluentes

Los hallazgos endoscópicos varían según el período de actividad de la colitis ulcerosa, así es que distinguiremos los signos endoscópicos encontrados en un momento de actividad de los del período de cronicidad[46].

Actividad: pérdida del patrón vascular submucoso
granularidad fina y gruesa
congestión, friabilidad y sangrado al roce instrumental
sangrado espontaneo
ulceraciones
placas amarillentas, pseudopólipos, estenosis

Cronicidad: ausencia de sangrado, de úlceras y de exudado mucopurulento
granularidad
pólipos inflamatorios

Algunos signos endoscópicos de singular importancia, son el sangrado espontáneo y las úlceras profundas y extensas, ya que reflejan la gravedad de la enfermedad.

Según diversas publicaciones, la endoscopia podría subestimar la verdadera extensión de la colitis, existiendo actividad inflamatoria en lugares donde el colon se presenta macroscopicamente sano[20].

Histopatología

Proporciona elementos fundamentales para el diagnóstico de la colitis ulcerosa. Si bien no existen hallazgos patognomónicos, algunos son muy característicos de esta enfermedad. Por otra parte sirve en el diagnóstico diferencial entre distintos tipos de colitis.

Macroscópicamente, la pared colónica esta algo engrosada, observandose el colon acortado y menos distensible. La mucosa se encuentra congestiva con ulceraciones de tamaño variable y seudopólipos que son islotes de mucosa sana entre áreas ulceradas.

Microscópicamente durante el período de actividad de la enfermedad podemos encontrar un denso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y en menor grado polimorfonuclear y eosinófilos, localizado en la mucosa y submucosa. Disrupción del epitelio superficial por las ulceraciones, abscesos crípticos que son acúmulos de neutrófilos, monocitos y células plasmáticas en las criptas glandulares que si bien son típicas, tambien pueden encontrarse en la enfermedad de Crohn o en la colitis infecciosa. Otros elementos son la criptitis producida por el infiltrado intraepitelial, la hiperplasia linfoide, dismi-

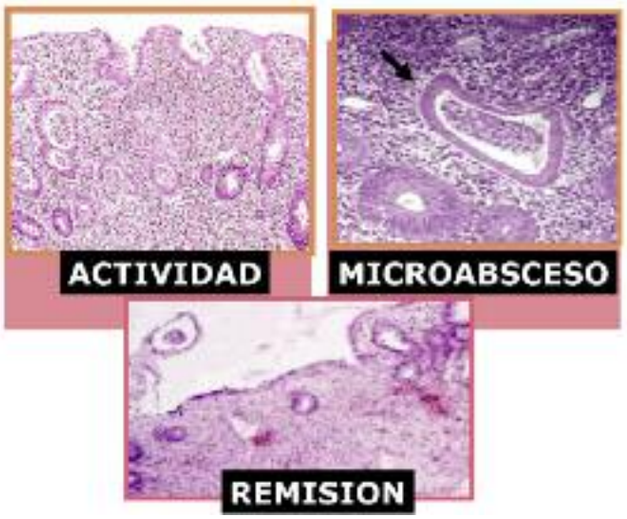

Fig. 2. Histología de la colitis ulcerosa

Fig. 3. Megacolon tóxico

nución de celulas caliciformes, congestión vascular y hemorragia intramucosa. En la fase de remisión de la colitis ulcerosa podemos encontrar; disminución de infiltrado inflamatorio, reepitelización de las úlceras, distorsión críptica, hipertrofia de la muscularis mucosa. Es infrecuente que regrese a un estado de normalidad absoluta, generalmente persiste la atrofia mucosa con distorsión críptica y un infiltrado inflamatorio mínimo[55]. Se intentó mediante escalas, correlacionar la gravedad histológica con los índices clínicos y de laboratorio, pero aún no fueron validadas universalmente[22-23]. Tampoco esta claro si los cambios histológicos pueden predecir la evolución de la colitis ulcerosa[58]

Radiología

La radiografía simple de abdomen proporciona datos importantes, fundamentalmente en los cuadros graves de colitis ulcerosa. El análisis del gas intestinal intraluminal nos permite presumir el grado de lesión de la mucosa colónica, observándose una irregularidad de la mucosa debido a los denominados islotes mucosos, que son zonas de mucosa remanente entre áreas denudadas. Permite estimar la extensión de la enfermedad por la visualización de un colon tubular y acortado o por la presencia de materia fecal en los segmentos intestinales sanos, como también el grado de actividad de la colitis ya que la cantidad de aire intraluminal correlaciona directamente con la gravedad de la enfermedad[82]. La existencia de aire en asas de intestino delgado dilatadas también es un buen indicador de gravedad[11]. La presencia de una dilatación patológica del colon, definida por la altura a nivel del colon transverso mayor de 6 cm, observado en una radiografia simple de abdomen efectuada en decubito supino,[16] es el hallazgo más significativo por sus implicancias terapeúticas.

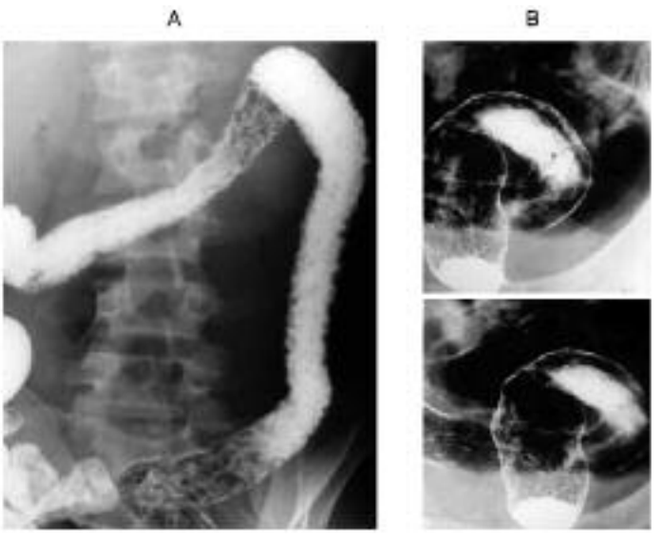

Fig. 4. A) Rx de colon por enema de una colitis ulcerosa activa ausencia de haustras, pseudopólipos y ulceraciones profundas. B) Recto con alteración del patrón mucoso y disminución de la distensibilidad.

La demostración de un neumoperitoneo, en el curso de una colitis ulcerosa grave es indicación de una laparatomía de urgencia para realizar la colectomía al constatarse la perforación colónica. La presencia de gas intramural visualizado dentro de la pared colónica, es ocasionado por la gravedad de la ulceración de la mucosa y se considera un signo preperforativo.

La radiología contrastada del colon mediante enema baritado con técnica del doble contraste, permite apreciar las lesiones mucosas de la colitis ulcerosa. Las mismas se caracterizan por afectar invariablemente el recto y extenderse en forma contínua al resto del colon, de manera simétrica y circunferencial[43]. Se pueden diferenciar las lesiones que se observan en el ataque agudo de las que aparecen en la cronicidad.

En el período agudo los hallazgos consisten en desaparición de las haustras en el segmento comprometido, el aspecto granular de la mucosa visualizado como un punteado fino, ulceraciones que aparecen como pequeñas espículas del borde colónico hasta grandes ulceras con aspecto de botón de camisa, que cuando confluyen disecan la mucosa formando una segunda línea de bario paralela a la superficie luminal constituyendo un signo preperforativo[13]. Se puede ver falta de relleno de aspecto radiolúcidos correspondiendo a los seudopólipos en los casos de larga evolución y zonas con disminución de calibre generalmente reversibles.

En el período crónico son característicos el aspecto tubular del colon dado por la fibrosis que origina acortamiento, pólipos inflamatorios que se observan como falta de relleno y ocasionalmente estenosis irreversibles céntricas y simétricas.

Actualmente la principal indicación del colon por enema en la colitis ulcerosa es para completar el estudio de extensión en aquellos pacientes donde la colonoscopia fue incompleta por razones técnicas o bien porque una estenosis infranqueable se lo impide.

Otras técnicas de estudio

Gamagrafia.

Diversos estudios demostraron la utilidad de esta técnica usando leucocitos marcados con In111 para el diagnóstico, para determinar la extensión y evaluar la actividad de la colitis ulcerosa. Actualmente por una cuestión de costo y por calidad de imagen se prefiere la gamagrafía con leucocitos marcados con Tc 99HMPAO. Luego de la marcación de leucocitos de 50ml de sangre del paciente, se reinyecta por vía endovenosa y se obtienen las imágenes, sendo la más útil la efectuada a las 3hs de la inyección[65]. La principal contribución de la gamagrafía en los pacientes con colitis ulcerosa es evaluar la extensión y la actividad de la enfermedad.

	CU	EC
Sangrado rectal	muy frecuente	menos frecuente
Dolor abdominal	inconstante-leve	muy frecuente
Fiebre	casos graves	frecuente
Masa abdominal	complicación	probable
Enf.perianal	inusual	frecuente
Fistulas int-ext	solo rectovaginal	común
Afectación	recto-colon contínua	cualquier segm discontínua
Histología	compromiso mucoso	transmural
	distorsión glandular	granulomas
	abscesos cripticos	
	agregados	linfoides
	depleción mucina	fibrosis

Cuadro. Nro. 1. Diferencias más notables entre colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC).

Ecografía

En la colitis ulcerosa activa se produce un marcado engrosamiento e irregularidad de la capa mucosa, siendo moderado el engrosamiento global de la pared intestinal pero con conservación de la estructura en 5 capas ecográficas como fuera descripta[33] Podría ser de ayuda , en la visualización de sectores del colon que no se lograron explorar endoscopicamente. Estudios recientes demostraron la utilidad de la ecografía hidrocólica (enema de suero salino de 500-2000ml) para evaluar la extensión y actividad de la colitis ulcerosa[9].

TOMOGRAFIA ABDOMINAL COMPUTADA

Su utilidad es limitada en la colitis ulcerosa. Puede evidenciar el engrosamiento de la pared colónica y estimar de esta forma la extensión. Los estudios por imágenes tienen su mayor utilidad en los casos complicados.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

No existe ningún dato clínico, endoscopico, histológico o radiológico patognomónico, que por si solo haga diagnóstico de colitis ulcerosa; sino que es la suma de elementos los que sugieren la enfermedad y que a su vez descartan otras formas de colitis.

El diagnóstico se basa en un correcto interrogatorio del que partirá la sospecha clínica de colitis ulcerosa. Obtener datos como la existencia de antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal, ingesta de fármacos, hábitos sexuales, viajes recientes, antecedente de radioterapia o cirugía abdominal son fundamentales.

La rectosigmoidoscopia junto al estudio histológico de las biopsias obtenidas durante la misma, confirmarán el diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La colitis ulcerosa debe diferenciarse de otras causas de colitis.Uno de los diagnósticos diferenciales es con la enfermedad de Crohn, para lo cuál resulta útil la comparación en el siguiente cuadro 1:

En algunas situaciones es imposible establecer con certeza el diagnóstico de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Esto se observa en un 10% de los casos de enfermedad inflamatoria intestinal, denominándose colitis indeterminada y solo la evolución clínica de la enfermedad permitirá definirla.

La utilización de los anticuerpos pANCA y ASCA pueden ser de ayuda en estas situaciones. La importancia del diagnóstico correcto de la enfermedad y grado de compromiso se relaciona con el pronóstico, probabilidad de complicaciones y fundamentalmente con la estrategia quirúrgica,[56] ya que se ha descripto un mayor riesgo de fallo del reservorio en los casos de colitis de Crohn, donde hasta un 19% de los pacientes requieren una ileostomia permanente[34].

Debe realizarse el diagnóstico diferencial con otras entidades que pueden causar diarrea:

INFECCIOSAS

Bacterianas. Los gérmenes enteroinvasivos ocasionan diarrea y sangrado rectal que se autolimita en pocos días, pero que en algunas oportunidades se prolongan y en otras se superponen a la colitis ulcerosa[14]. El antecedente epidemiológico y el coprocultivo son elementos importantes en el diagnóstico. El estudio histológico evidenciará un infiltrado inflamatorio agudo con criptas indemnes[72]. La tipificación de la cepa 0157:H7 de Escherichia coli se debe solicitar especificamente en caso de su sospecha. El cuadro clínico de esta última se presenta con dolor abdominal y diarrea sanguinolenta con escasa fiebre, las lesiones tienen distribución parcelar y más severas en el colon derecho y las alteraciones histológicas son similares a los hallazgos de los procesos isquémicos o infecciosos[27]. La colitis seudomembranosa originada por la sobreinfección por clostridium dificile generalmente secundaria al uso de antibioticos, se sospecha por el antecedente de tal medicación, por la presencia de seudomembranas, visualizadas endoscopicamente y por la determinación de toxina en materia fecal[25].

Parasitaria. La amebiasis puede simular la enfermedad inflamatoria intestinal. En el diagnóstico debe considerarse en primer lugar el antecedente epidemiológico. El aspecto endoscópico es típico, con úlceras en sacabocado con fondo amarillento y halo eritematoso con una mucosa circundante de aspecto normal. La identificación de trofozoítos en materia fecal o en la biopsia rec-

tal, junto a niveles séricos elevados de anticuerpos antiamebianos realizan el diagnóstico.

Viral. Generalmente son cuadros autolimitados. El citomegalovirus en pacientes inmunodeprimidos pueden originar cuadros crónicos de dificil diagnóstico diferencial[40]. El hallazgo de inclusiones citomegálicas en la biopsia y la serología ayudan en el diagnóstico.

Isquémicas

Se producen en pacientes añosos con factores vasculares predisponentes. Pueden ser de presentación aguda o crónica, expresándose por dolor abdominal y proctorragia. El segmento afectado con mayor frecuencia es el ángulo esplénico, pero puede ocurrir en otro segmento intestinal. Endoscopicamente se observa una mucosa congestiva, edematosa con úlceras longitudinales o serpiginosas. La radiología permite apreciar los signos de impresión digital característicos de esta patología. Desde el punto de vista histológico el hallazgo de macrófagos cargados con hemosiderina contribuye al diagnóstico. La colitis isquémica evoluciona a la restitución completa sin dejar secuelas o con estenosis como puede verse en las formas crónicas[46]. En las colitis isquémicas se deben considerar las secundarias a vasculítis, como la panarteritis nodosa.

CRITERIOS DE SEVERIDAD DE TRUELOVE Y WITTS		
ENFERMEDAD SEVERA	ENFERMEDAD MODERADA	ENFERMEDAD LEVE
	Intermedia entre moderada y severa	Diarrea < 4 dep. diarias
Temperatura ≥ 37,5ºC		No fiebre
Frec. media del pulso ≥ 90 p/m		No taquicardia
Anemia con hemoglobina ≤ 75%		Anemia no severa
Eritrosedimentación ≥ 30 mm		Eritrosedimentación < 30 mm

Cuadro. Nro. 2. Criterios de severidad en colitis ulcerosa.

Secundarias a terapeúticas

Actínicas. La sospecha súrge a partir del antecedente de radioterapia abdominopelviana. Las lesiones se producen por la isquemia ocasionando una mucosa friable con telangiectasias y desarrollando estenosis largas en forma tardía. Desde el punto de vista histológico las caracteristicas células espumosas observadas en el endotelio de las arterias ayudan al diagnóstico.

Por desfuncionalización. Endoscópica e histológicamente son muy similares a la colitis ulcerosa.

Antiinflamatorios. Son ejemplo las lesiones ocasionadas por el acido mefenámico[28].

Enfermedades del injerto contra el húesped.

NEOPLASIAS. El linfoma de colon es infrecuente y las poliposis adenomatosas pueden presentar semejanzas clínica, pero el estudio histológico aclara el diagnóstico en estas situaciones.

MISCELANEAS. La patología hemorroidal, la endometrosis y la úlcera solitaria de recto entre otras, son causas a considerar entre los diagnósticos diferenciales

EVALUACION DE LA ACTIVIDAD EN LA COLITIS ULCEROSA

Una vez realizado el diagnóstico de la enfermedad, el siguiente paso es determinar de una manera más o menos objetiva la actividad o severidad de dicho proceso para indicar el tratamiento adecuado y poder predecir un pronóstico. Se han desarrollado distintos sistemas de valoración denominados en conjunto índices de actividad, que luego se subclasificaron como índices clínicos, endoscopicos, histológicos o de calidad de vida según las variables empleadas, pero aún no existe un método gold standard para su cuantificación.

Truelove y Witts desarrollaron un índice simple que incluye variables clínicas y de laboratorio y clasifica a la colitis ulcerosa en leve, moderada y severa. A pesar de carecer de una validación estricta sigue siendo el más utilizado en la práctica diaria, ya que aporta una primera impresión clínica sobre el paciente[78].

Los criterios de Truelove y Witts (Cuadro Nro. 1) a veces no reflejan con exactitud la gravedad, en algunos casos subestimándola y en otros sobrevalorando la misma, como por ejemplo en las afecciones distales debido a la variable dada por el número de las deposiciones[24] Luego se añadieron a este índice variables más objetivas como la albúmina sérica, donde la hipalbuminemia se asocia a formas más graves y por consiguiente con peor evolución. Posteriormente se desarrollaron varios índices numéricos con parámetros clínicos y endoscopicos para medir la actividad pero ninguno es aceptado universalmente por ser demasiados extensos o de compleja realización[61-66].

Manifestaciones extraintestinales

Existen distintas manifestaciones extraintestinales en la colitis ulcerosa, algunas de ellas frecuentes y otras más raras. Las mismas pueden constituir la presentación inicial de la enfermedad, precediéndola o bien ocurrir concomitantemente a una recaída y en otras ocasiones desarrollarse años después de la colectomía[67]. Hay manifestaciones cuyo curso clínico es paralelo al de la enfermedad intestinal, sugiriendo una patogenia inmunológica. Entre estas se encuentran las manifestaciones de la piel, articulares, oculares y orales.

Por otro lado, encontramos aquellas que evolucionan independientemente de la colitis ulcerosa; estas incluyen las hepáticas, amiloidosis, coagulopatías y el retardo del crecimiento.

Las manifestaciones **osteoarticulares** son las más frecuentes y pueden ser clasificadas en periféricas o axiales.

Las *artritis* se presentan entre el 4 a 22% de los pacientes con colitis ulcerosa[67]. En el 10% de los pacientes las manifestaciones articulares anteceden al cuadro intestinal. Se relacionan con la extensión de la enfermedad y con el compromiso colónico, asociándose a otras manifestaciones dermatológicas y oculares. Hay que diferenciarlas de las artralgias que son muy frecuentes cuándo la enfermedad está en un período de actividad.

Se caracterizan por afectar grandes articulaciones, preferentemente rodillas y tobillos, menos frecuente codos, muñecas y pequeñas articulaciones de las manos y pies. Habitualmente el compromiso es oligoarticular, asimétrico de comienzo brusco con un patrón migratorio, coincidiendo con la actividad intestinal. Presentan derrame y otros signos inflamatorios.La artritis es autolimitada y generalmente no erosiva. En algunos casos de afección de pequeñas articulaciones, la misma puede ser invalidante y tener un curso crónico. Los hallazgos radiológicos son inespecíficos y el factor reumatoideo habitualmente es negativo.

La artritis colítica mejora con el tratamiento de la colítis ulcerosa; los esteroides ejercen un rápido y efectivo beneficio. Si bien la colectomía en general mejora o cura la artritis, la cirugía no se propone por el compromiso articular, sino por enfermedad de base.

La *espondiltis anquilosante* y la *sacroileitis* (artritis axiales) se observan entre el 1 y el 9% de los pacientes con colitis ulcerosa[53], con una incidencia 10 a 30 veces más que en la población general[5]. Pueden estar asintomáticos o presentar leve dolor de espalda o rigidez matinal sin limitación al movimiento que mejora con el ejercicio. Preceden a los síntomas intestinales y no existe relación entre la artropatía y la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal. Radiológicamente se observa la alteración bilateral y simétrica del espacio sacroilíaco erosionado y con esclerosis y estrechamiento. En la espondilitis anquilosante se ve el pinzamiento de pequeñas articulaciones, sindesmofitos, cuadratura vertebral y en ocasiones imágenes en caña de bambú.

El curso es contínuo y progresivo con alteraciones y deformidad del esqueleto lo que sugiere diferentes mecanismos patogénicos. El antígeno de histocompatibilidad HLA B27 es positivo en más del 70% de los pacientes con espondilitis anquilosante, en contraste con el 5-15% de la población general. La colectomía no altera su curso y los corticoides no mejoran sus síntomas. El tratamiento es rehabilitación y antiinflamatorios, sulfazalazina, etc.

Con menos frecuencia se encuentran otras alteraciones como la osteoartropatia hipertrófica, polimiositis y osteomielitis multifocal aséptica.

Manifestaciones mucocutáneas

Son de las más frecuentes, siendo las más destacables el eritema nodoso, el pioderma gangrenoso y la pioestomatitis vegetante.

El *eritema nodoso* se observa en el 5% de los pacientes. Por lo general coincide con las recaídas, pero puede precederlas. Se asocia significativamente con artropatía periférica. Se presenta en forma de nódulos subcutáneos dolorosos, de 1 a 5 cm, rojos y calientes, sobre todo en miembros inferiores. Desde el punto de vista histológico es una paniculitis septal con infiltrado linfohistiocítico. Responde por lo general al tratamiento de la colitis ulcerosa[26].

El *pioderma gangrenoso* aparece en el 1 al 5%. Su aspecto es de pústulas o nódulos que se ulceran y confluyen adquiriendo gran tamaño y profundidad, con necrosis en sus bordes. Aparecen en tronco y miembros inferiores, dejando cicatriz al curar. Histológicamente parece un absceso estéril con infiltración de neutrófilos y linfocitos. Su relación con la actividad de la colitis ulcerosa es menos estrecha y todos los tratamientos son empíricos.

La *estomatis aftosa* es muy frecuente y su actividad se relaciona con la de la colitis ulcerosa, respondiendo al tratamiento de la misma.

Manifestaciones oculares

La *epiescleritis*, se observa en el 3-5% de los pacientes, manifestándose por ojo rojo y doloroso con sensación de cuerpo extraño. Está asociada con la actividad de la enfermedad, respondiendo al tratamiento de la enfermedad de base y si es necesario a los corticoides locales.

La *escleritis* es infrecuente, produciendo un proceso inflamatorio crónico con secuelas.

La *uveítis*, se presenta en el 0,5-2%. La uveítis anterior ocasiona dolor ocular y visión borrosa y se diagnostica con lámpara de hendidura, pudiendo dejar como secuela un glaucoma secundario. La afectación posterior ocasiona disminución de la agudeza visual. La uveítis se asocia menos frecuentemente con la actividad de la colitis ulcerosa y responde menos al tratamiento. Se utilizan midriáticos, esteroides locales y en casos severos esteroides sistémicos[53].

Manifestaciones hepatobiliares

Existen distintas afecciones hepáticas con prónostico muy diferentes. Su frecuencia es aproximadamente del 15%, afectando más al sexo masculino.

La colangitis esclerosante primaria(CEP), se presenta en el 2-5% de los pacientes portadores de colitis ulcerosa[52]. Inversamente, aproximadamente el 50% de los pacientes con CEP son portadores de colitis ulcerosa. Generalmente es asintomática, se sospecha por la elevación de la fosfatasa alcalina y gamaglutamiltranspeptidasa y se diagnostica mediante una colangiografia retrógrada endoscópica o la colangioresonanciamagnetica, que muestra el típico aspecto en rosario de la vía biliar. Desde el punto de vista histológico, se observa un infiltrado inflamatorio portal que puede evolucionar a fibrosis periportal. Produce fibrosis progresiva de la vía biliar intra y extrahepática, con estenosis biliares, colestasis progresiva, colangitis y cirrosis biliar primaria.

En más del 70% de los casos se encuentra reactividad p-ANCA y un aplotipo HLA DR3 B8 en la mayoría de los pacientes. L a hepatopatía evoluciona en forma independiente de la enfermedad intestinal, pudiendo en algunos casos precederla[68].

Se ha descripto una mayor incidencia de colangiocarcinoma y cáncer de colon en estos pacientes.

En las estenosis dominantes se proponen dilataciones endoscopicas y resecciones quirúrgicas. Entre las distintas opciones farmacológicas se encuentran el ácido ursodesoxicólico, D-penicilamina, tacrolimus o azatioprina. En la fase cirrótica esta indicado el transplante hepático.

La pericolangitis representa la forma intraparenquimatosa de la colangitis esclerosante primaria. Conocida con la denominación de colangitis de pequeños conductos, descripta primariamente como la etapa inicial de la colangitis esclerosante primaria, es actualmente reconocida como de evolución comparativamente más beningna.

Hepatitis autoinmune

Es poco frecuente. Predomina el cuadro citolítico con elevación de gamaglobulina y autoanticuerpos (FAN, AML) positivos.

También se pueden observar alteraciones leves y transitorias de las enzimas hepáticas en enfermos graves que son inespecíficas o bien relacionadas con la infiltración grasa hepática y revierten con la mejoría clínica del paciente

Manifestaciones hematológicas

La anemia ferropénica es muy frecuente, y se debe a las pérdidas crónicas y a los trastornos nutricionales.

L a anemia hemolítica se observa en raras ocasiones, presentan prueba de Coombs positiva y pueden preceder a la colitis ulcerosa o aparecer después de la colectomía.

Existe un estado de hipercoagulabilidad en las enfermedades inflamatorias intestinales agravado con la actividad de la enfermedad, que predispone a las trombosis vasculares siendo una causa de mortalidad importante en estos pacientes. Se observa trombosis venosa profundas, tromboembolias pulmonares y accidentes cerebrovasculares, debidos a la trombocitosis, alteraciones cualitativas de las plaquetas, aumento de los factores de la coagulación I, V y VIII y disminución de la antitrombina III. Por este motivo los pacientes hospitalizados deben recibir profilaxis de trombosis venosa.

Otras manifestaciones

Se describen con menor frecuencia, afecciones autoinmunes tiroideas, pancreatitis crónica, enfermedades pulmonares intersticiales, pericarditis y otras afecciones del colágeno como arteritis.

COMPLICACIONES INTESTINALES

COLITIS FULMINANTE. Aproximadamente, un 10% de los pacientes portadores de colitis ulcerosa pueden presentar un cuadro caracterizado por un proceso inflamatorio severo del colon, con signos de toxicidad sistémica pero sin observarse dilatación del mismo.

Un alto porcentaje de los mismos precisarán cirugía, que será de urgencia en algunos casos o bien en los meses siguientes al cuadro agudo, debido a la persistencia de la actividad de la enfermedad.

La colitis fulminante puede ocurrir sobre todo en los brotes iniciales de la enfermedad, pero también lo hace durante el curso de una colitis ulcerosa de larga evolución.

Es una situación clínica grave, donde se presenta un paciente febril, en mal estado general, anémico , con dolor abdominal y diarrea con sangre. Desde el punto de vista endoscopico, la mucosa se muestra friable y hemorrágica, cubierta de moco, pus y detritus, con ulceraciones extensas y profundas que dejan ver la capa muscular[75].

Los pacientes con este cuadro clínico deben ser internados, con reposo intestinal absoluto, reposición hidroelectrolítica y la administración de hidrocortisona 100 mg cada 6 horas durante 7 a 10 días. Empíricamente en los pacientes con fiebre y leucocitosis se usan antibióticos de amplio espectro con una cobertura para bacterias del colon. No se deben descuidar el estado nutricional o la necesidad de transfusiones sanguíneas.

Ante la falta de respuesta al tratamiento instituido después de 7 días, se debe considerar seriamente la posibilidad quirúrgica o la administración de ciclosporina endovenosa, punto que será tratado más extensamente en el tratamiento general.

MEGACOLON TOXICO. Esta complicación de la colitis ulcerosa, esta dada porque a la toxicidad sistémica se le agrega la dilatación del colon.

Aparece con una frecuencia variable del 1-5% según las distintas series. La misma ha disminuido en los últimos años debido al mejor tratamiento de las colitis fulminante.

Clínicamente estos pacientes se encuentran muy graves, tóxicos, con alteración del estado de conciencia y dolor abdominal que puede o no presentar reacción peritoneal.

El diagnóstico se confirma mediante una radiografía simple de abdomen, visualizándose el colon transverso en posición supina con un diámetro superior a 6 cm, sin haustras, y edema de la pared.

El proceso ocurre porque el proceso inflamatorio intestinal ha comprometido la capa muscular y paraliza el músculo liso, desencadenando así la dilatación colónica. La pared del colon es extremadamente delgada con un riesgo elevado de perforación.

Se observó un aumento significativo de la enzima inductora de óxido nítrico en la capa muscular de las piezas quirúrgicas de estos pacientes. El óxido nítrico es un potente inhibidor de la actividad muscular del músculo liso, por lo que se considera este como un facto relevante en la patogénesis del megacolon tóxico.

Hay factores precipitantes que en algunas oportunidades se pueden reconocer como el uso de opiáceos, loperamida, anticolinérgicos, antidepresivos o una colonoscopia realizada sin cautela, así como infecciones sobreagregadas por Citomegalovirus o Clostridium Dificile.

El tratamiento consiste en una vigilancia extrema preferentemente en una unidad de cuidados intensivos, con reposo digestivo absoluto, reposición hidroelectrolítica y la administración de corticoides EV y antibióticos tal como fuera referido en la colitis fulminante. Debe considerar la colocación de una sonda nasogástrica en pacientes con gran cantidad de aire en intestino delgado. Los cambios posicionales del paciente son de mucha utilidad para redistribuir el aire colónico. El uso de heparina de bajo peso molecular puede evitar complicaciones tromboembólicas.

Se intenta durante las primeras 24 hs o 48 horas el tratamiento médico siempre que no existan situaciones que indiquen una cirugía de urgencia, como por ejemplo; peritonitis generalizada o dolor abdominal intenso, shock bacteriémico o dilatación masiva colónica. Si se evidencia un deterioro clínico en el paciente, la conducta es quirúrgica sin demoras, efectuandose una colectomía subtotal con ileostomía y fístula mucosa rectal. La reconstrucción definitiva con la bolsa ileal se realiza meses después con el paciente en buenas condiciones clínicas[16].

PERFORACIÓN. Esta grave complicación de la colitis ulcerosa es infrecuente y por lo general ocurre en el contexto del megacolon tóxico.

La mortalidad de la colitis ulcerosa con esta complicación es del 20-40%, mientras la de la colitis fulminante sin perforación es del 4%. Estas cifras dan una idea de la importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado del megacolon tóxico.

HEMORRAGIA MASIVA. Afortunadamente es una complicación infrecuente, se observa aproximadamente en el 3% de los casos de colitis ulcerosa. Si el tratamiento médico fracasa, se requiere una colectomía de urgencia.

CANCER Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. Desde hace tiempo se conoce el riesgo incrementado de cáncer de colon en la colitis ulcerosa. La magnitud de este riesgo es controvertido, debido fundamentalmente a las diferencias metodológicas de los trabajos científicos. Se observan importantes variaciones entre las cifras publicadas por las instituciones de referencia y los centros hospitalarios, con respecto a las estimaciones que provienen de los estudios poblacionales.

De acuerdo a un metaanálisis que incluyó numerosos trabajos, la prevalencia global del cáncer es del 3,7% y en los pacientes con pancolitis del 5,4%, con una duración media de la enfermedad de 16,3 años[15]. La incidencia de cáncer de colon es de 3 por 1000 pacientes/año/duración de la colitis ulcerosa. De acuerdo con la duración de la colitis, aumenta la probabilidad de esta complicación; así vemos que a los 10 años es del 3%, a los 20 años del 5,9% y a los 30 años del 8,7%.

La extensión de la colitis es otro elemento relevante en el incremento del riesgo del cáncer. En los pacientes con pancolitis estas cifras aumentan al 4,4% a los 10 años, 8,6% a los 20 y del 12,7% a los 30 años. Lo cierto es que la mayoría de los cánceres de colon que complican la colítis ulcerosa se presentan en las colitis extensas. Los pacientes con proctitis tienen potencialmente sólo un pequeño aumento en el riesgo de esta complicación y las colitis izquierda un riesgo intermedio.

La incidencia de cáncer de colon en los pacientes cuya enfermedad comenzó en la infancia (6/1000/año/duración) es mayor que la observada en los colíticos ulcerosos que comenzaron de adultos.

Las diferencias en la incidencia de cáncer complicando la colitis ulcerosa observadas en relación a las distintas zonas geográficas, probablemente dependan de factores genéticos y ambientales que influyen sobre el curso de la enfermedad, pero hay pocos elementos para relacionar el cáncer con las áreas geográficas.

Un factor de riesgo de cáncer de colon relevante en la colítis ulcerosa, es la colangitis esclerosante primaria[8-31].

Pasaron más de 10 años desde la primera descripción sobre un riesgo incrementado de cáncer en estos pacientes, y aunque se reportaron estudios con resultados diferentes, la mayoría sostiene este concepto. En tanto que la influencia de historia familiar de cáncer de colon en los pacientes con colitis ulcerosa es controvertida.

TRATAMIENTO MEDICO DE LA COLITIS ULCEROSA

A pesar de los importantes avances en la fisiopatogenia, continúa sin conocerse la etiología de la colitis ulcerosa, por lo cuál no existe un tratamiento específico para la misma.

Por lo tanto los objetivos terapeúticos son proveer el alívio sintomático a través de la inducción de la remisión y mantener la misma para evitar las frecuentes recaídas que caracterizan a esta enfermedad.

Las manifestaciones extraintestinales necesitan con frecuencia tratamiento médico, como tambien deben considerarse los aspectos nutricionales, psicológicos y el manejo de otras complicaciones como la osteopenia o enfermedades hepatobiliares asociadas.

El tratamiento debe adecuarse a las necesidades de cada paciente, ya que la colitis ulcerosa involucra desde una proctitis por lo general de fácil manejo, a una pancolitis grave que puede requerir una colectomía de urgencia.

Inducción de la remisión: En la elección racional del tratamiento se consideran varios factores tales como, la localización de la enfermedad, la extensión, la severidad del ataque, la respuesta al tratamiento previamente recibido y consideraciones especiales como por ejemplo el embarazo y la lactancia.

Los criterios clínicos y de laboratorio de Truelove y Witts aportan una primera impresión sobre el estado general del paciente, permitiendo una rápida evaluación y decidiendo la posibilidad de efectuar un tratamiento ambulatorio o la necesidad de internación para un tratamiento parenteral intensivo. Para determinar la localización y extensión de la enfermedad y para establecer la real severidad de la misma, el examen colonoscópico es el procedimiento complementario de elección.

Los fármacos utilizados para la inducción de la remisión son los aminosalicilatos, (sulfasalazina y mesalazina), los corticoides y la ciclosporina endovenosa.

La utilización de estos agentes por via local (tópica), oral o endovenosa, depende de la localización y severidad de la enfermedad.

En los pacientes con *proctitis* o *colitis distal* (rectosigmoidea), leves o moderadas el tratamiento tópico es muy efectivo, incluso más eficaz que el mismo agente utilizado por vía oral y habitualmente con menos efectos secundarios. Se puede utilizar mesalazina, en sus presentaciones en supositorios y enemas a una dosis de 500 mg a 1000 mg por día. En los pacientes con afectación rectal se pueden utilizar supositorios ya que su acción esta limitada a los primeros 10 cm, mientras que en los casos de compromiso sigmoideo es preferible la forma de enemas que permite la liberación de la droga en ese segmento[6-29]. Los corticoides tópicos constituyen una alternativa en esta localización, no siendo estos superiores a la mesalazina utilizada en forma tópica. Los corticoides disponibles incluyen la hidrocortisona, prednisolona, beclometasona y en los últimos años un nuevo corticoide de acción local y rápido metabolismo como la budesonida (Entocort enemas) en dosis de 2gr por día. La absorción de los mismos es escasa, por lo que prácticamente carecen de efectos secundarios sistémicos[12].

El tratamiento combinado tópico y oral con aminosalicilatos obtiene por lo general mejores resultados que el tratamiento oral solo en ésta situación particular.

En los enfermos con *colitis izquierda*, leve o moderada, el tratamiento inicial de elección son los aminosalicilatos por vía oral. Su efectividad está relacionada a la dosis utilizada y si bien se discute cuál es la dosis óptima, esta debe ser al menos de 3 gr por día para lograr la remisión. La sulfasalazina se indica en dosis de 3 a 4 gr por día en el ataque agudo con una eficacia comparable a los nuevos aminosalicilatos y fundamentalmente con un costo muy inferior a estos. El principal inconveniente son los efectos secundarios de la sulfasalazina, que se presentan hasta en el 30% de los pacientes. Algunos de los efectos adversos son dosis dependientes, como las naúseas, la epigastralgia, la cefalea, mientras que otros son de naturaleza idiosincrática como el rash, la neutropenia o la fiebre. Los nuevos aminosalicilatos surgen a partir de las investigaciones de Azad Kahn en 1977 que reconocieron que la sulfasalazina esta formada por dos moléculas, una sulfa que solo funciona como transportadora (sería la responsable de los efectos adversos) y otra el ácido 5 aminosalicílico que es la parte activa del fármaco[4]. Debido a que la mesalazina es rápidamente absorbida en el intestino delgado proximal, se diseñaron distintos sistemas de liberación en sectores distales del tracto digestivos[73]. Algunos de estos productos tienen una degradación a un ph de 6-7, liberando la droga en el íleon o colon derecho; otros productos tienen uniones azoicas que requieren de la degradación bacteriana en el colon, mientras que otra mesalazina (Pentasa), tiene una cubierta constituida por una membrana semipermeable de etilcelulosa que libera la droga en forma prolongada desde el intestino delgado proximal. La mesalazina es un fármaco muy seguro y que raramente presenta efectos adversos como el rash, la cefalea y la nefritis intersticial alérgica. Por tal motivo se deben realizar determinaciones de creatinina al inicio del

tratamiento y una vez al año en el tratamiento de mantenimiento. También esta descripta la colitis por mesalazina, por lo que debe tenerse en cuenta esta situación y suspender la misma en los casos refractarios. La remisión completa al cabo de 8 semanas de tratamiento con mesalazina se ha descripto en alrededor del 50% de los casos.

Aquellos enfermos que no responden al tratamiento con mesalazina y que presentan una enfermedad moderada son candidatos para la utilización de corticoides por vía sistémica. Se puede utilizar prednisona por vía oral a dosis inicial de 40-60 mg por día hasta lograr la remisión para luego reducir la dosis paulatinamente hasta su suspensión en aproximadamente 8 semanas, continuando luego el tratamiento de mantenimiento solo con aminosalicilatos.

Los pacientes con *colitis grave* o *fulminante* deben ser internados y tratados con corticoides endovenosos. Se utiliza hidrocortisona en dosis de 100 mg EV cada 6 horas durante 7 dias, acompañado de un adecuado plan de hidratación y reposición electrolitica y una dieta liquida y/o sin residuos de acuerdo a cada caso en particular[45]. La respuesta a los corticoides es de alrededor del 60-70% en pocos días.

En los enfermos no respondedores (aproximadamente el 30%), deberá considerarse la posibilidad quirúrgica (colectomía) o eventualmente la administración de ciclosporina endovenosa según la experiencia del centro y las posibilidades de su utilización.

Numerosos estudios convalidan la eficacia de la ciclosporina endovenosa en la colitis ulcerosa severa, con una tasa de respuesta elevada como se observó en el primer estudio realizado y confirmada en trabajos posteriores entre el 60 y el 80%[40-62]. La dosis es de 4 mg/kg /día que debe administrarse en forma de infusión contínua con bomba durante 7 días, continuando con la administración de corticoides endovenosos. Actualmente se publicaron estudios con la mitad de la dosis de ciclosporina, (2 mg/kg/dia) con similar eficacia a los estudios con 4 mg/kg pero con una reducción importante de la posibilidad de efectos adversos de la ciclosporina, donde radica el principal inconveniente de esta droga[80]. La utilización de la ciclosporina requiere un monitoreo estricto de las concentraciones de la droga para ajustar la dosis.

Los efectos adversos más frecuentes son la insuficiencia renal, la hipertensión arterial, temblores, y la hipertricosis. Por la inmunosupresión que ocasiona, son frecuentes las infecciones oportunistas (neumocistis carini) que en algunos casos ha sido causa de muerte. Por estos motivos es aconsejable que este fármaco sea utilizado por médicos con experiencia en el tratamiento de estos pacientes y familiarizados con estas drogas. En los casos en que se pudo evitar la colectomía de urgencia con el tratamiento inicial de 7 días por vía endovenosa, se pasa a la ciclosporina por vía oral (4 mg/kg) habitualmente combinado con otro inmunosupresor como azatioprina o mercaptopurina a la dosis habituales (1 a 1,5 mg/kg o 2,5 mg/kg/día respectivamente) para continuar de esta forma el tratamiento de mantenimiento. Se trata de evitar de esta manera la recaída precoz, ya que a los 6 meses del tratamiento inicial endovenoso se observaban porcentajes de colectomía diferida del 50 al 70%[19]. En importantes centros de atención de las enfermedades inflamatorias intestinales, la ciclosporina tiene un amplio uso en situaciones clínicas graves para impedir la colectomía de urgencia o en pacientes con otras comorbilidades que incrementan notablemente la mortalidad quirúrgica, usandose como puente hasta que el paciente esté en condiciones quirúrgicas o bien hasta que la acción de otros inmunosupresores actúen debido a su acción retardada.

Mantenimiento de la remisión

La colitis ulcerosa es por naturaleza una enfermedad recidivante, con un porcentaje aproximado del 40% al año. El tratamiento de mantenimiento reduce los porcentajes de recaídas en forma significativa, lo que ha sido demostrado en diferentes estudios de investigación clínica comparando el tratamiento con sulfasalazina y placebo siendo del 12 vs 56%[74]. La dosis de mantenimiento es de 2 gr por día. Por lo dicho anteriormente, la mayoría de los investigadores opina que el tratamiento debe mantenerse indefinidamente.

Los corticoides son ineficaces para el mantenimiento de la remisión, por lo que no deben ser usados con esta finalidad. Por otra lado son conocidos los numerosos efectos adversos que presentan, algunos de ellos serios como la osteoporosis, la necrosis aséptica de la cabeza del fémur, cataratas, etc.[35].

En aquellos pacientes que presentan recaídas frecuentes a pesar del tratamiento con mesalazina, y que requieren el uso frecuente de esteroides, con recaídas al suspender o disminuir la dosis de los mismos (corticoideodependientes), se plantea la conducta quirúrgica o una alternativa médica, como es la utilización de inmunosupresores como la azatioprina o 6-mercaptopurina[24-3]. Existen varios estudios con estas drogas que demostraron su eficacia en el mantenimiento de la remisión y en su capacidad para reducir y suspender los corticoides. Las dosis usadas son las mismas que para la enfermedad de Crohn es decir 2-2,5 mg/kg para la azatioprina y de 1,5mg/kg/dia para la 6-mercaptopurina[21]. No está claramente definido el tiempo de tratamiento con estas drogas en el mantenimiento de la remisión; no hay estudios controlados sobre cuál debe ser la duración del mismo. Las últimas evidencias realizados en la enfermedad de Crohn muestran que el tratamiento inmunosupresor debería prolongarse durante varios años

(quizás permanente) ya que se observa una recaída frecuente al suspender el mismo[37]; acontecimiento que también fuera observado en la colitis ulcerosa.

Otros tratamientos farmacológicos, cuya eficacia necesita ser mejor evaluada en estudios controlados, son el micofenolato mofetil[54], la ciprofloxacina[79], y debería ser especialmente investigado el inmunosupresor tacrolimus (FK-506), por su potencial utilidad en la enfermedad inflamatoria intestinal[18].

Colitis ulcerosa y embarazo

En términos generales, diremos que tanto la sulfasalazina como la mesalazina, puede utilizarse de manera segura durante el embarazo. Debido a la interferencia con la absorción de folatos por la sulfasalazina, cuándo se utilice esta droga debe hacerse junto a ácido fólico en dosis de 2 mg/día (importante para la formación del tubo neural del feto)[48-44]. Los corticoides pueden utilizarse con seguridad durante el embarazo.

Respecto a la azatioprina y mercaptopurina no se ha demostrado teratogenicidad en humanos. La mayor parte de la bibliografia coincide en que estos pueden continuarse durante el embarazo, dado que en las pacientes que requieren inmunosupresión, la actividad de la enfermedad es potencialmente más perjudicial que los posibles efectos adversos del fármaco, no demostrándose que la evolución del embarazo se vea afectado por estas drogas[2].

En cuanto a la ciclosporina A, si bien no demostró ser teratogénica, debe tenerse en cuenta que se asocia frecuentemente a niños prematuros o de bajo peso. Por su eliminación por la leche materna, esta contraindicada en la lactancia.

Nuevos tratamientos

En los pacientes con recaídas severas de la enfermedad, la utilización de corticoides constituye el tratamiento habitual, pero alrededor del 30% son resistentes a los mismos.

Por lo tanto el desarrollo de nuevas terapias, eficaces y seguras es fundamental. Como en otras enfermedades inflamatorias crónicas, las citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF), juegan un rol importante en la patogénesis de la colitis ulcerosa. Basada en las observaciones del incremento de los niveles de TNF en pacientes con colitis ulcerosa se investigó la eficacia del tratamiento anti-TNF.

Los primeros estudios con esta droga demostraron éxito terapeútico con disminución del número de colectomías, pero existen estudios preliminares no controlados con resultados controversiales respecto a su beneficio en colitis ulcerosa severa refractaria[51-57-64].

Recientemente se completaron dos grandes estudios randomizados, placebo-control (ACT1 y ACT2), demostrando la eficacia del infliximab en colitis ulcerosa activa[60-63].

En el ACT1 se evaluaron 364 pacientes que persistían con actividad moderada-severa a pesar del tratamiento con esteroides y/o 6 mercaptopurina. Ellos fueron randomizados para recibir infliximab 5mg/kg, 10mg/kg o placebo en la semanas 0, 2, y 6 y posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 46. En la semana 8, la proporción de pacientes con respuesta clínica entre los que recibieron infliximab fue del 69,4% y 61,5% comparado con un 37,2% en el grupo placebo ($p < 0,001$). Esta respuesta se mantuvo a la semana 30 con valores de 52,1% 50,8 y 29,8% para infliximab 5, 10 mg/kg y placebo respectivamente.

El tratamiento con Infliximab se asoció con mayor cicatrización mucosa comparada con el placebo (50,4% vs 24,8%) y con la posibilidad de discontinuar los corticoides (21,7% vs 10,1%).

En el ACT 2, se observaron similares resultados en 364 pacientes con CU refractaria, randomizados para recibir 5, 10 mg/kg o placebo, en las semanas 0, 2, 6, 14 y 22.

Los datos indican que el infliximab induce y mantiene la respuesta clínica, mejorando la proporción de pacientes en remisión, induciendo la cicatrización mucosa y permite abandonar los corticoides en pacientes con CU moderada a severa. Si bien se lo ha ensayado en la colitis ulcerosa severa como terapia de rescate, aún faltan más estudios para que se generalice tal aplicabilidad.

Por otra parte, en la colitis ulcerosa refractaria al tratamiento con corticoides EV, se llevó a cabo un estudio preeliminar en fase I ,II con Visilizumab (anticuerpo humanizado anti CD3),[76] demostrando una rápida y sostenida mejoría en la enfermedad severa. Las dosis utilizadas fueron de 5, 7.5, 10 o 12 mcg/kg. Aún falta reproducir a largo plazo la eficacia y seguridad.

Aunque los avances en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias en los últimos años ha sido significativo, todavía se requieren drogas de rápida acción, más eficaces en la inducción y en el mantenimiento de la remisión con un aceptable perfil de seguridad, que puedan disminuir los porcentajes de hospitalización y cirugía y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. ALEMAYEHU G, JARNEROT G. Colonoscopy during an attack of severe ulcerative colitis is a safe procedure and of great value in clinical decision making. Am J Gastroentrol 1991;86:187-190
2. ALSTEAD E, RITCHIE J, LENNARD-JONES J, FARTHING M, CLARK M. Safety of azathioprine in pregnancy in IBD. Gastroenterology 1990;99:443-446
3. ARDIZZONE S, MOLTENI P, IMBESI V. Azathioprine in steroid-resistant and steroid dependent ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 1997; 25:330-333
4. AZAD KHAN A, PIRIS J, TRUELOVE S. An experiment to determine the active therapeutic moeity of sulphasalazine. Lancet 1977;2:892-895
5. BERNSTEIN C, BLANCHARD J, RAWSTHORNE R, YU N. The prevalence of extraintestinal diseases in IBD:A population-based study.Am J Gastro 2001;vol.96,N4;pag.1117-1122
6. BIDDLE W, GREENBERGER N, SWAN J. 5-Aminosalicylic acid enemas:effective agent in maintaining remission in left sided ulcerative colitis. Gastroenterogy 1988;94:1075-1079
7. BITTON A, PEPPERCORN MA, ANTONIOLI DA, NILES JL, SHAH S, BOUSVAROS A, RANSIL B, WILD G, COHEN A, EDWARDS MD, STEVENS AC.Clinical, biological and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis.Gastroenterology 2001;120:13-20
8. BROOME U, LINDBERG G, LOFBERG R. Primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis-a risk factor for the development of dysplasia and DNA aneuploidy? Gastroenterology 1992;102:1877-1880
9. BRU C, SANS M, DEFELITTO M y col. Hydrocolonic sonography for evaluating inflammatory bowel disease. AJR 2001;177:99-105
10. CARBONNEL F, LAVERGNE A, LEMANN M, BOUN A, VALLEUR P, HAUTEGEUILLE P, GALAN A, MODIGLIANI R, RAMBAUJ C. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. Dig Dis Scie 1994;39:1550-1557
11. CHEW C, NOLAN D, JEWELL D. Intestinal gas in severe ulcerative colitis.Gut 1991;32:1535-7
12. DANIELSSON A, EDSBACKER S, LOFBERG R. Pharmacokinetics of budesonide enema inpatients with distal ulcerative colitis or proctitis. Aliment Pharmacol Ther 1993;7;401-407
13. DE DOMBAL F, GEFFEN N, DARNBOROUGH A, WATKINSON G. Radiologic aparience in ulcerative colitis:an assessment about his clinical means. Gut 1968;9:157-63
14. DRONFIELD MW, FLETCHER J, LANGMAN MJS. Simultaneus infeccion with salmonella in ulcerative colitis. Diagnostic and terapeutics challenge. Br M J1974;1:99-100
15. EADEN J, ABRAMS K, MAYBERRY J. The risk of colon rectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 2001;48:526-535
16. FAZIO V. Toxic megacolon in ulcerative colitis and Crohn´colitis. Clin Gastroenterol 1980;9:389-407
17. FARMER RG, KA EASLEY, RANKIN GB. Clinical patterns, Natural History and progression of ulcerative colitis. Dig Dis Sci 1993; 38:567-577
18. FELLERMANN K, LUDWIG D, STAHL M,DAVID-WALEK T, STANGE E. Immunomodulation by tacrolimus. Am J Gastroenterol 1998;93:1860-1866
19. FERNADEZ-BAÑARES F, BERTRAN X, ESTEVE-COMAS M. Azathioprine is useful in maintaining long term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid refractory sever ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1996;91:2498-2499
20. FLOREN CH, BENONI C, WILLEN R. Histologic and colonoscopic assesment of disease extension in ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1987;22:450-462
21. FRASER A, ORCHARD T, JEWELL D. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. Gut 2002;50:485-489
22. GOMES M, DU BUOLAY C, SMITH CH, HOLDSTOCK G. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. Gut 1986;27:92-95
23. GEBOES K, RIDDELL R, OST A, JENSFELT B, PERSON T, LOFBERG R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. Gut 2000;47:404-409
24. GEORGE J, PRESENT D, POU R, BODIAN C, RUBIN P. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. Am J Gastroenterol 1996;91:1711-1714
25. GREENFIELD C, AGUILAR RAMIREZ R, POUNDER RE, WILLIAMS T, DANVERS M, MARPER SR, NOONE P. Clostridium dificcile and IBD. Gut 1983;24:713-717
26. GREENSTEIN A, JANOWITZ H, SACHAR D. The extraintestinal complications of Crohn´s disease and ulcerative colitis: A study of 700 patients.Medicine (Baltimore) 1976;55:401-12
27. GRIFFIN PM, OLMSTEAD LC, PETRAS RE. E.coli 0157:H7 asociatted to colitis. Gastroenterology 1990; 99:142-149
28. HALL R. Antiinflammatory drugs in IBD. Br Med J 1983;287
29. HANAUER S, GOOD L, GOODMAN M. Long-term use of mesalamine suppositories in remission maintenance of ulcerative proctitis. Am J Gastroenterol 2000;95:1749-1754
30. HEUSCHKEL RB, MACDONALD TT, MONTELEONE G, BAJAJ-ELLIOTT M, WALKER SMITH JA, PENDER SLF. Imbalance of stromelysin-1 and TIMP-1 in the mucosal lesions of children with inflammatory bowel disease. Gut 2000; 47:57-62
31. JAYARAM H, SATSANGI J, CHAPMAN R. Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis:fact or fiction? Gut 2001;48:430-434
32. KATZ J. The course of inflammatory bowel disease. Med Clin North Am 1994;78:1275-1280
33. KHAW K, YEOMAN L, SAVERYMUTTU S, COOK M, JOSEPH A. Ecografic patterns in IBD. Clin Radiol 1991;43:171-175
34. KIRSCHNER B. Implications terapeutics. Medical treatment. Inflamm Bowel Disease 2000;6:516-517
35. KORNBLUTH A, SACHAR D. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. Am J Gastroenterol 1997;92:204-211
36. LANGHOLZ E, MUNKHOLM P, DAVIDSEN M, BINDER V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology 1994; 107: 3-11
37. LEMANN M, MARY J, COLOMBEL J, DUCLOS B y colab. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn´s disease patients in long term remission on azathiprine. Gastroenterology 2005;128-1812-1818
38. LENNARD-JONES JE. Classification of Inflamatory Bowel Disease. Scand J Gastroenterol 1989; 24(suppl 170): 2-6
39. LENNARD-JONES JE. Diferential diagnostic.Inflammatory bowel disease(Eds.Jarnerot G, Lennard J, Truelove S) Corona AB y Astra, Malmo, Sweden 1992;11:199-215
40. LICHTIGER S, PRESENT D, KORNBLUTH A. Ciclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med 1994;330:1841-1845

41. MATÉ JIMENEZ J, PAJARES GARCÍA JM. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal:distribución geográfica y factores ambientales. Rev Esp Enferm Dig 1994; 86: 533-539
42. MACDONALD TT, MONTELEONE G, PENDER SLF. Recent developments in the inmunology of inflammatory bowel disease. Scand J Immunol 2000; 51:2-9
43. MARGULIS A. Radiology in ulcerative colitis. Radiology 1972;105:251
44. MARTEAU P, CRAND J, DEVAUX C. Mesalazine in pregnancy: fetal outcome in 76 IBD patients treated with Pentasa. Gastroenterology 1995;108ª871
45. MICHETTI P, PEPPERCORM M. Medical therapy of specific clinical presentations. In Inflammarory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 1999;28:353-370
46. MODIGLIANI R. Endoscopy in IBD(Eds.Jarnerot G, Lennard-Jones, Truelove S)Corona Astra Sweden.Chapter 13,pp245-267,1992
47. MODIGLIANI R. Colonoscopy in IBD. Clasification. Am J Gastroenterol 1994;89:53-65
48. MOGADAM M, DOBBINS W, KORELITZ B. Pregnancy in inflammatory bowel disease:effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. Gastroenterology 1981;80:72-76
49. MOUM B, EKBOM A, VATN MH, ELGIO K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. Am J Gastroenterol 1999; 94:1564-1569
50. NEURATH MF, BECKER C, BARBULESCU K. Role of NF-kB in immune and inflammatory responses in the gut. Gut 1998; 43:856-860
51. OCHSENKUHN T, SACKMANN M, GOKE B. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis;a randomized pilot study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:1167-1171
52. OLSSON R, DANIELSSON A, JARNEROT G. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 1991;100:1319-23
53. ORCHARD TR, WORDSWORTH B, JEWELL D. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease :Their articular distribution and natural history. Gut 1998;42:387-91
54. ORTH T, PETERS M, SCHLAAK J. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients with chronic active ulcerative colitis: A 12 month pilot study. Am J Gastroenterol 2000;96:1201-1207
55. PRICE AB. The pathology in IBD(Eds. Jarnerot, Lennard Jones, Truelove) Corona Astra1992;chapter 14;271-93
56. PRICE AB. Overlap in the spectrum of non-specific IBD: colitis indeterminated .Journal Clin Path 1978;31:567-77
57. PROBERT C, HEARING S, SCHREIBER S. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis. A randomized controlled trial. Gut 2003;52:998-1002
58. RILEY SA, MANI V, GOODMAN MJ, HERD ME, DUTT S.Microscopic activity in ulcerative colitis.What does it mean? Gut 1991;32:174-178
59. RUEMMELE FM, TARGAN SR, LEVY G, DUBINSKY M, BRAUN J, SEIDMAN EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1998; 115:92-8
60. RUTGEERTS P, FEAGAN B, OLSON A. A randomized placebo-controlled trial of infliximab therapy for active ulcerative colitis: ACT 1 trial. DDW May 17,2005,Chicago.Abstract 689
61. SANDBORN W. Activity index in ulcerative colitis. Gastroenterology 1994;106:1429
62. SANDBORN W. A critical review of cyclosporin therapy in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 1995;1:48-63
63. SANDBORN W, REINISCH W, RACHMILEWITZ D. Infliximab induction and maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT 2 trial. DDW,May 18,2005,Chicago.Abstract 688
64. SANDS B, TREMAINE W, SANDBORN W. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis. A pilot study. Inflamm Bowel Dis 2001;7:83-88
65. SANS M, FUSTER D, LLACH J, LOMENA F, BORDAS J, HERRANZ R, PIQUE J, PANES J. Scintighrapic with Tc99 in assessment of IBD. Dig Dis Scie 2000;45:1828-35.
66. SARTOR W , Activity index in IBD. N Eng J Med 1994;330:1897-89
67. SCHORR-LESNICK B, BRANDT L. Selected rheumatologic and dermatologic manifestations of IBD. Am J Gastro 1988, vol83,N3, pag216-223
68. SCHRUMPF E, FAUSA O, KOLMANNSKOG F. Sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. A follow up study. Scand J Gastroenterol 1982;17:33-9
69. SEO M, OKADA M, YAO T, UEKI M, ARIMA S, OKUMURA M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1992; 87:971-976
70. SHANAHAN F. Netrophil autoantibodies in inflammatory bowel disease: are they important? Gastroenterology 1994;107:586-589
71. SPILIADIS CA, LENNARD JONES JE. Ulcerative colitis with relative preserved of the rectum. Dis Col Rectum 1987; 30:354-6
72. SURAWICZ CM, BELIC L. Rectal biopsy helps to distinguish acut self-limited from idiophatic inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1987;86:104-113
73. SUTHERLAND L, ROTH D, BECK P. Alternatives a sulphasalazine: A meta-analysis of 5-ASA in the treatment of ulcerative colitis. Inlfammatory Bowel Dis 1977;3:65-78
74. SUTHERLAND L,MAY G, SHAFFER E. Sulfasalazine revised: A meta-analysis of 5-ASA in the treatment of ulcerative colitis. Ann Int Med1993;118:540-549
75. SWAN N, GEOGHEGAN J, O´DONOGHUE D, HYLAND J. Fulminant colitis in inflammatory bowel disease. Dis Colon Rectum 1998;41:1511-1515
76. TARGAN S, SALBERG B, MAYER L. A phase I/II study: multiple dose levels of visilizumab are well tolerated and produce rapid and sustained improvement in ulcerative colitis patients refractory to treatment with IV steroids. DDW, May 18,2005,Chicago.Abstract 494
77. TIBBLE JA, SIGTHHORSSON G, BRIDGER S, FAGERHOL MK, BJARNASON I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with IBD. Gastroenterology 2000;119:15-22
78. TRUELOVE SC, WITTS LJ. Cortisona in ulcerative colitis. Br Med J 1955;2:1041-8
79. TURUNEM U, FARKKILA M, HAKALA K. Long term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: A prospective, double blind,placebo-controlled study. Gastroenterology 1998 ;115:1072-1078
80. VAN ASSCHE G, D´HAENS G, NOMAN M. Randomized double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg IV cyclosporine in severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2002; 122:A668
81 VERMIERE S, PEETERS M, RUTGEERS P. Diagnostic approach to IBD. Hepatogastroenterology 2000;47:44-48
82. VERNIA P, COLANERI O, TONEI E y col. Intestinal gas in ulcerative colitis. Dis Col Rectum 1979;22:346-9