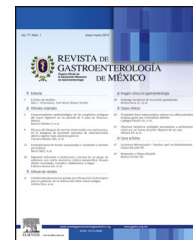




REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ESPECIAL

Segundo consenso europeo basado en evidencia sobre el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática. Parte 3: situaciones especiales (versión española)[☆]



Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: Special situations (Spanish version)

G. van Assche^{a,b,*}, A. Dignass^{b,**}, B. Bokemeyer^a, S. Danese^a, P. Gionchetti^a, G. Moser^a, L. Beaugerie^a, F. Gomollón^a, W. Häuser^a, K. Herrlinger^a, B. Oldenburg^a, J. Panes^a, F. Portela^a, G. Rogler^a, J. Stein^a, H. Tilg^a, S. Travis^a y J.O. Lindsay^{a,◇}

^a En nombre de la ECCO

^b G.V.A. y A.D. actúan como coordinadores del consenso y han contribuido igualmente para este trabajo

Recibido el 16 de octubre de 2014; aceptado el 23 de octubre de 2014

Disponible en Internet el 11 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Colitis ulcerosa;
Anemia;
Pouchitis;
Vigilancia del cáncer
colorrectal;
Psicosomática;
Manifestaciones
extraintestinales



European
Crohn's and Colitis
Organisation

Véase contenido relacionado en DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.005>

[☆] Este artículo es una traducción del artículo publicado en *Journal of Crohn's and Colitis*, Vol. 6, Dignass A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: Special situations, 1-33 © 2012 European Crohn's and Colitis Organisation. Publicado por Elsevier B.V. Todos los derechos reservados. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.005>

Citar este artículo como: Dignass A, et al., Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: Special situations, *Journal of Crohn's and Colitis* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.005>

* Autor para correspondencia. Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Mt. Sinai Hospital and University Health Network, University of Toronto and University of Leuven, 600 University Avenue, Toronto, ON, Canada M5G 1X5.

** Autor para correspondencia. Department of Medicine 1, Agaplesion Markus Hospital, Wilhelm-Epstein-Str. 4, D-60431 Frankfurt/Main, Alemania.

Correos electrónicos: gvanassche@mtsina.on.ca (G. van Assche), axel.dignass@fdk.info (A. Dignass).

◇ La afiliación a nombre de la ECCO puede encontrarse en el anexo 1, al final del manuscrito.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2014.10.008>

0375-0906/© 2012 European Crohn's and Colitis Organisation. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

8. Pouchitis

8.1. General

La proctocolectomía restauradora con anastomosis ileoanal con reservorio (IPAA, por sus siglas en inglés) es el procedimiento de elección para la mayoría de los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) que requieren colectomía¹. La pouchitis es una inflamación no específica del reservorio ileal y la complicación más común de la IPAA en pacientes con CUCI²⁻⁷. Su frecuencia está relacionada con la duración del seguimiento, que ocurre hasta en el 50% de los pacientes 10 años después de la IPAA en grandes series de los principales centros de referencia¹⁻⁹. La incidencia acumulada de pouchitis en pacientes con una IPAA para poliposis adenomatosa familiar es mucho menor, fluctuando del 0 al 10%¹⁰⁻¹². Las razones de la mayor frecuencia de la pouchitis en la CUCI siguen siendo desconocidas. Sigue sin definirse si la pouchitis se desarrolla con mayor frecuencia en los primeros años después de la IPAA o si el riesgo sigue aumentando con un seguimiento más largo.

Declaración 8 A

El diagnóstico de pouchitis requiere la presencia de síntomas, junto con anomalías endoscópicas e histológicas características [EL3a, RG B]. La CUCI extensa, las manifestaciones extraintestinales (CEP), no fumador, serología positiva para p-ANCA y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son posibles factores de riesgo para reservoritis [EL3b, RG D]

8.1.1. Síntomas

Después de la proctocolectomía con IPAA, la mediana de la frecuencia de las evacuaciones es de 4 a 8^{1-4,13,14}, con aproximadamente 700 ml de heces semiformadas/líquidas por día^{2,13,14}, en comparación con un volumen de 200 ml/día en personas sanas. Los síntomas relacionados con la pouchitis incluyen aumento de la frecuencia y forma líquida de las evacuaciones, calambres abdominales, urgencia, tenesmo y malestar pélvico^{2,15}. Puede presentarse sangrado rectal, fiebre o manifestaciones extraintestinales. El sangrado rectal está más a menudo relacionado con la inflamación del remanente del recto («cuffitis», sección 1.4)¹⁶ que la pouchitis. La incontinencia fecal puede ocurrir en ausencia de pouchitis después de la IPAA, pero es más común en pacientes con pouchitis. Los síntomas de la disfunción del reservorio en pacientes con IPAA pueden ser causados por condiciones distintas de la pouchitis, incluyendo la enfermedad del reservorio de Crohn¹⁷⁻¹⁹, la cuffitis¹⁶ y un reservorio irritable²⁰, entre otras condiciones. Por ello, el diagnóstico depende de los hallazgos endoscópicos e histológicos junto con los síntomas.

8.1.2. Endoscopia del reservorio

La endoscopia y la biopsia de la mucosa del reservorio se deben realizar en los pacientes con síntomas compatibles con pouchitis, con el fin de confirmar el diagnóstico^{15,21}. Los pacientes con un reservorio ileoanal ocasionalmente

presentan estrechamiento en la anastomosis del reservorio anal, por lo que un gastroscopio en lugar de un colonoscopio es recomendado para el diagnóstico. Siempre debe intentarse la progresión en el asa ileal aferente. Los hallazgos endoscópicos compatibles con la pouchitis incluyen eritema difuso, que puede ser irregular, a diferencia de lo observado en la CUCI. Los hallazgos endoscópicos característicos incluyen edema, granularidad, friabilidad, sangrado espontáneo o por contacto, pérdida del patrón vascular, exudados mucosos, hemorragia, erosiones y ulceración¹⁷. Las erosiones y/o úlceras a lo largo de la línea de engrapado no necesariamente indican pouchitis^{18,22,23}. Las biopsias deben tomarse de la mucosa del reservorio y del miembro aferente por encima del reservorio, pero no a lo largo de la línea de engrapado.

8.1.3. Histopatología de la pouchitis

Los hallazgos histológicos de la pouchitis también son no específicos, incluyendo inflamación aguda con infiltración de leucocitos polimorfonucleares, abscesos en las criptas y ulceración, en asociación con un infiltrado inflamatorio crónico^{22,23}. Puede haber discrepancia entre los hallazgos endoscópicos e histológicos en la pouchitis, posiblemente relacionada con error de muestreo^{24,25}. Los cambios morfológicos del epitelio de revestimiento del reservorio ileal normalmente se desarrollan en los 12-18 meses después del cierre de la ileostomía, caracterizados por el aplanamiento y la reducción en el número, o la desaparición completa de las vellosidades, resultando en atrofia de las vellosidades («metaplasia colónica») ²³⁻²⁵. Aunque la etiología de la pouchitis sigue siendo desconocida, se puede inferir de la predilección para los pacientes con CUCI y la respuesta a la terapia antibiótica de que esté involucrada la flora bacteriana y/u otros factores desencadenantes de la inflamación en la CUCI^{26,27}. La pouchitis tiende a ocurrir solo después de que se ha desarrollado metaplasia colónica en el reservorio, a pesar de que no está comprobada una asociación causal.

Declaración 8 B

Los síntomas más frecuentes de la pouchitis son el aumento en el número de evacuaciones líquidas, urgencia, cólico abdominal y molestias pélvicas. La fiebre y el sangrado son raros [EL1c, RG B]. No es necesaria endoscopia de rutina después de la remisión clínica [EL5, RG D]

8.1.4. Diagnóstico diferencial

La historia clínica y las biopsias ayudan a discriminar entre pouchitis, isquemia, enfermedad de Crohn y otras formas raras de disfunción del reservorio, tales como pouchitis colagenosa, *Clostridium difficile* o pouchitis por citomegalovirus²⁸⁻³⁰. La pouchitis secundaria, causada por sepsis pélvica, por lo general causa inflamación focal y debe ser considerada. Las biopsias tomadas desde el ileon por encima del reservorio pueden revelar ileítis previa a pouchitis como una causa de la disfunción del reservorio, aunque esto generalmente provoca ulceración visible que puede ser

confundida con la enfermedad de Crohn³¹. Se debe considerar la posibilidad de ileítis no específica causada por AINE³².

8.1.5. Factores de riesgo de la pouchitis y disfunción del reservorio

La etiología de la pouchitis no está clara. Los factores de riesgo, las asociaciones genéticas y los marcadores serológicos de la pouchitis sugieren que una estrecha interacción entre la respuesta inmunitaria del huésped y la microbiota del reservorio juega un papel relevante en la etiología de esta afección inflamatoria idiopática³³. Los factores de riesgo reportado para la pouchitis incluyen CUCI extensa^{1,34}, ileítis por reflujo³⁴, manifestaciones extraintestinales (especialmente colangitis esclerosante primaria)^{5,19,35}, ser no fumador³⁶ y uso regular de AINE^{32,37}. Los polimorfismos genéticos del antagonista del receptor de interleucina-1³⁸ y la presencia de anticuerpos citoplasmáticos contra neutrófilos perinucleares³⁹ también se asocian con pouchitis. No es sorprendente que los estudios sean discrepantes en relación con el papel de cada factor de riesgo. Algunos de los mejores datos sobre los factores de riesgo provienen de la Clínica Cleveland⁴⁰. Doscientos cuarenta pacientes consecutivos fueron clasificados de acuerdo a si tenían reservorios sanos (n = 49), pouchitis (n = 61), enfermedad de Crohn (n = 39), cuffitis (n = 41) o síndrome de reservorio irritable (n = 50). El riesgo de desarrollar pouchitis se incrementó cuando la indicación para la IPAA fue displasia (RM 3.89, IC del 95%, 1.69-8.98), cuando el paciente nunca había fumado (RM 5.09, IC del 95%, 1.01-25.69), utilizado AINE (RM 3.24; IC del 95%, 1.71-6.13) o —quizá sorprendentemente— nunca habían usado ansiolíticos (RM 5.19, IC del 95%, 1.45-18.59). El riesgo de un diagnóstico de enfermedad de Crohn en el reservorio se incrementó en gran medida por ser un fumador actual (RM 4.77, IC del 95%, 1.39-16.25), y aumentó modestamente al tener un reservorio de larga duración (RM 1.20, IC del 95%, 1.12-1.30). La cuffitis se asoció con artralgia (RM 4.13, IC del 95%, 1.91-8.94) y una menor edad (RM 1.16, IC del 95%, 1.01-1.33). El síndrome de reservorio irritable es probablemente poco reconocido, aunque es una causa común de disfunción del reservorio cuando otras causas (incluyendo un reservorio de pequeño volumen, evacuación incompleta y vólvulo del reservorio) han sido excluidas. El principal factor de riesgo es el uso de antidepresivos (RM 4.17, IC del 95%, 1.95-8.92) o ansiolíticos (RM 3.21, IC del 95%, 1.34-7.47), lo que sugiere que estas personas pueden haber tenido el síndrome de colon irritable contribuyendo a los síntomas de la colitis antes de la cirugía del reservorio⁴⁰. Similar al síndrome de colon irritable, se ha descrito en estos pacientes una hipersensibilidad visceral⁴¹. El mismo grupo ha demostrado recientemente que varios factores perioperatorios pueden predecir la pouchitis. En el análisis multivariado, la comorbilidad pulmonar, la enfermedad proximal al ángulo esplénico, las manifestaciones extraintestinales y la reconstrucción del reservorio se asociaron con pouchitis⁴². Estos factores de riesgo no deberían impedir la proctocolectomía si la cirugía es apropiada, pero se deben incluir discusiones preoperatorias con el paciente y su familia. Si existe una disparidad entre el preoperatorio y la apariencia endoscópica, o si el paciente está tomando antidepresivos, entonces el riesgo de la disfunción del reservorio después de la IPAA requiere una consideración particularmente cuidadosa. Del mismo modo,

si un paciente tiene colangitis esclerosante primaria, entonces es apropiado discutir un mayor riesgo de pouchitis. Estas discusiones son parte de un adecuado manejo de las expectativas, y los factores predictivos conocidos para la pouchitis o reservorio irritable no deben ser considerados como contraindicaciones formales para la cirugía del reservorio.

8.2. Patrón de la pouchitis

8.2.1. Pouchitis aguda y crónica

Con base en los síntomas y la endoscopia, la pouchitis se puede dividir en pouchitis en remisión (frecuencia normal del reservorio) o pouchitis activa (aumento de la frecuencia con apariciones endoscópicas e histología consistente con la pouchitis)^{15,43}. La pouchitis activa puede entonces ser dividida en aguda o crónica, dependiendo de la duración de los síntomas. El umbral para la cronicidad es una duración de los síntomas de > 4 semanas. Hasta el 10% de los pacientes desarrollan pouchitis crónica que requiere tratamiento a largo plazo, y un pequeño subgrupo tiene pouchitis refractaria al tratamiento médico³. Desde varias perspectivas, la pouchitis también puede clasificarse en: a) idiopática versus secundaria; b) en remisión versus activa, y c) poco frecuente (< 3 episodios por año) contra recidivante (> 3 episodios por año). La pouchitis también se puede clasificar con base en la respuesta a la terapia con antibióticos: a) sensible a antibióticos; b) dependiente de antibióticos (necesidad de tratamiento antibiótico continuo para mantener la remisión), y c) refractaria a antibióticos⁴⁴.

8.2.2. Puntuación de la pouchitis

El índice de actividad de la enfermedad pouchitis (PDAI, por sus siglas en inglés) se ha desarrollado para estandarizar los criterios de diagnóstico y evaluar la gravedad de la pouchitis^{15,43,45}. El PDAI es una puntuación compuesta que evalúa los síntomas, la endoscopia y la histología. Cada componente de la puntuación tiene un máximo de 6 puntos. Los pacientes con un puntuación total de PDAI \geq 7 están clasificados con pouchitis, aunque un paciente debe presentar tanto los síntomas clínicos como la evidencia endoscópica o histológica de la pouchitis. El problema es que cerca de un cuarto de los pacientes con una alta puntuación de síntomas presuntivos de pouchitis pueden no cumplir con los criterios para el diagnóstico de la misma, según la evaluación del PDAI, ya que los criterios endoscópicos o histológicos pueden estar ausentes. Por consiguiente, un número relativamente grande de pacientes pueden ser tratados innecesariamente para la pouchitis cuando los síntomas se deben a otras afecciones. Se han ideado otros sistemas de puntuación, incluyendo el índice de Moskowitz²² y un índice de Heidelberg. Las comparaciones con el PDAI^{46,47} muestran que no son intercambiables, pero esto afecta a los estudios clínicos más que la práctica clínica.

8.2.3. Pouchitis recurrente y las complicaciones

La pouchitis se produce *de novo* en más de 50% de los pacientes^{3,15,41}. Los pacientes con pouchitis recurrente en términos generales se pueden agrupar en 3 categorías: episodios poco frecuentes (< 1/año), curso recidivante (1-3 episodios/año) o curso continuo. La pouchitis puede además llamarse sensible al tratamiento o resistente al tratamiento,

con base en la respuesta a la monoterapia con antibióticos^{7,9} (ver la sección 1.3.2). Aunque estas distinciones son en gran medida arbitrarias, ayudan a los pacientes y sus médicos al considerar las opciones de manejo para alterar el patrón de la pouchitis. Las complicaciones de la pouchitis incluyen abscesos, fístulas, estenosis de la anastomosis reservorio anal y adenocarcinoma del reservorio^{7,28,43}. La última complicación es excepcional y casi solo se produce cuando existe displasia preexistente o carcinoma en la muestra de colectomía original.

8.3. Tratamiento médico

8.3.1. Pouchitis aguda: antibióticos

Declaración 8 C

La mayoría de los pacientes responden a metronidazol o ciprofloxacino, aunque la modalidad óptima de tratamiento no está claramente definida [EL1b, RG B]. Los efectos secundarios son menos frecuentes con el uso de ciprofloxacino [EL1c, RG B]. Los medicamentos antidiarreicos pueden reducir el número de evacuaciones líquidas al día en los pacientes, independiente de la pouchitis [EL5, RG D]

El tratamiento de la pouchitis es en gran medida empírico, y se han realizado solo pequeños estudios controlados con placebo. Los antibióticos son la base del tratamiento, y metronidazol y ciprofloxacino son los enfoques iniciales más comunes, a menudo resultando en una respuesta rápida. La inducción de la respuesta al utilizar metronidazol oral en comparación con placebo en la pouchitis crónica activa es de RM 26.67 (IC del 95%, 2.31-308.01; NNT = 2)⁴⁸. Sin embargo, los estudios aleatorizados tanto de metronidazol como de ciprofloxacino son pequeños^{3,49}. Los dos se compararon en otro pequeño estudio aleatorizado⁵⁰. Siete pacientes recibieron ciprofloxacino 1 g/día y 9 pacientes metronidazol 20 mg/kg/día durante un período de 2 semanas. Ciprofloxacino bajó el PDAI de 10.1 ± 2.3 a 3.3 ± 1.7 ($p = 0.0001$), mientras que metronidazol redujo el PDAI de 9.7 ± 2.3 a 5.8 ± 1.7 ($p = 0.0002$). Hubo un beneficio significativamente mayor con ciprofloxacino en comparación con metronidazol en términos del PDAI total ($p = 0.002$), la puntuación de síntomas ($p = 0.03$) y la puntuación endoscópica ($p = 0.03$), así como un número menor de eventos adversos (33% de los pacientes tratados con metronidazol reportaron efectos secundarios, pero ninguno con ciprofloxacino). El tratamiento y la prevención de la pouchitis han sido revisados sistemáticamente en 2010 por un análisis Cochrane. Para el tratamiento de la pouchitis aguda (4 RCT, 5 agentes), ciprofloxacino fue más eficaz en la inducción de la remisión que metronidazol. Ni rifaximina ni *Lactobacillus plantarum* GG fueron más efectivos que placebo, mientras que los enemas de budesonida y metronidazol fueron igualmente efectivos para inducir la remisión. En un estudio abierto, no controlado, no aleatorizado, una preparación probiótica altamente concentrada (VSL#3) demostró ser eficaz en el tratamiento de la pouchitis moderada⁵¹.

8.3.2. Pouchitis: terapia combinada de antibióticos o budesonida

Declaración 8 D

En la pouchitis crónica una combinación de dos antibióticos es eficaz [EL1b, RG B]. Budesonida por vía oral es una alternativa [EL2b, RG B]. Infliximab es eficaz para el tratamiento de la reservoritis crónica refractaria [EL4, RG C]

Para los pacientes que tienen síntomas persistentes se deben considerar diagnósticos alternativos, incluyendo enfermedad de Crohn no diagnosticada, estenosis del reservorio ileal o reservorio anal, infección por CMV o *C. difficile*, pouchitis colágena, cuffitis, alteraciones anatómicas o síndrome de reservorio irritable. Aproximadamente el 10-15% de los pacientes con pouchitis aguda desarrollan pouchitis crónica, que puede ser «sensible al tratamiento» o «refractaria al tratamiento» a la terapia de un solo antibiótico⁴⁵. Los pacientes con reservoritis refractaria crónica no responden a la terapia convencional y con frecuencia tienen síntomas en curso. Esta es una causa común de insuficiencia del reservorio. La terapia de combinación de antibióticos o budesonida por vía oral puede ser eficaz. Dieciséis pacientes consecutivos con pouchitis refractaria crónica (enfermedad > 4 semanas y la falta de respuesta a la terapia de un solo antibiótico de > 4 semanas) fueron tratados con ciprofloxacino 1 g/día y tinidazol 15 mg/kg/día durante 4 semanas⁵². Se usó como comparador una cohorte histórica de 10 pacientes consecutivos con pouchitis refractaria crónica tratados con dosis altas de mesalazina oral y tópica a diario. Estos pacientes refractarios al tratamiento tuvieron una reducción significativa en la puntuación total PDAI y una mejoría significativa en la puntuación de la calidad de vida ($p < 0.002$) al tomar ciprofloxacino y tinidazol, en comparación con el punto basal. La tasa de remisión clínica en el grupo de antibióticos fue del 87.5%, y para el grupo de mesalazina fue del 50%.

En otro estudio, 18 pacientes resistentes a metronidazol, ciprofloxacino o amoxicilina/ácido clavulánico durante 4 semanas fueron tratados oralmente con rifaximina 2 g/día (un antibiótico de amplio espectro no absorbible) y ciprofloxacino 1 g/día durante 15 días. Dieciséis de los 18 pacientes (88.8%) mejoraron ($n = 10$) o entraron en remisión ($n = 6$)⁵³. La mediana de las puntuaciones PDAI antes y después de la terapia fueron de 11 (rango 9-17) y 4 (rango 0-16), respectivamente ($p < 0.002$). Un grupo británico observó un beneficio similar en tan solo 8 pacientes⁵⁴. En otro estudio de combinación, 44 pacientes con pouchitis refractaria recibieron metronidazol 800 mg-1 g/día y ciprofloxacino 1 g/día durante 28 días⁵⁵. Treinta y seis pacientes (82%) entraron en remisión y las medianas de las puntuaciones PDAI antes y después de la terapia fueron 12 y 3, respectivamente ($p < 0.0001$). La alternativa es budesonida CIR por vía oral, 9 mg al día durante 8 semanas, que alcanzó la remisión en 15/20 (75%) pacientes que no respondían después de un mes de ciprofloxacino o metronidazol⁵⁶. Budesonida oral también parece no tener impacto sobre las pruebas de la función hepática en pacientes con pouchitis con CEP, al tiempo que mejora significativamente la inflamación del reservorio y

el asa aferente⁵⁷. Los datos acumulados (derivados principalmente de estudios de poca potencia) sugieren que, si ciprofloxacino no funciona, debe ser probada en combinación con un antibiótico imidazol o rifaximina, siendo una alternativa budesonida oral.

8.3.3. Pouchitis refractaria aguda y crónica: otros agentes

Se han evaluado una variedad de enfoques en estudios abiertos y pequeños estudios controlados. Los enemas de budesonida fueron tan eficaces como metronidazol para la pouchitis aguda en un estudio controlado aleatorizado⁵⁸. Los enemas de ciclosporina fueron satisfactorios para la pouchitis crónica en un estudio piloto⁵⁹ y azatioprina por vía oral puede ayudar si los pacientes que sufren recaídas se convierten en dependientes de budesonida. Estudios no controlados de enemas y supositorios de ácidos grasos de cadena corta no han demostrado beneficio terapéutico en pacientes con pouchitis⁶⁰⁻⁶². De mayor interés, infliximab se ha probado en pacientes con pouchitis refractaria crónica⁶³. Una serie de 28 pacientes con un IPAA que habían desarrollado pouchitis refractaria fueron tratados con infliximab. Los pacientes tenían pouchitis/ileítis prerreservorio (n = 25) y/o fístula del reservorio (n = 7) (los pacientes con evidencia de enfermedad de Crohn conocida fueron excluidos). El 82% de los pacientes recibieron terapia inmunomoduladora concomitante. Después de 10 semanas de tratamiento, el 88% de los pacientes tratados mostraron una respuesta clínica (14 parcial, 8 completa) y 6/7 pacientes con una fístula mejorada (3 parcial, 3 completa). El PDAI disminuyó de 9.0 a 4.5 puntos. Además, las respuestas clínicas después de una mediana de seguimiento de 20 meses se observaron en el 56% de los pacientes. Cinco pacientes requirieron ileostomía permanente⁶³. También se describió el efecto de infliximab en 10 pacientes con pouchitis refractaria crónica complicada con ileítis⁶⁴; 9/10 pacientes lograron la remisión clínica y 8/10 demostraron recuperación completa de las lesiones endoscópicas que se mantuvo durante al menos 6 meses. Más recientemente, en un estudio retrospectivo multicéntrico en España, se analizó a 33 pacientes con pouchitis crónica refractaria que fueron tratados con infliximab. El 21, el 33 y el 27% alcanzaron respuesta completa en la semana 8, 26 y 52⁶⁵. A pesar de que infliximab puede ser una terapia eficaz a largo plazo para la pouchitis, los datos clínicos son todavía pocos y se necesitan estudios controlados, prospectivos, multicéntricos y aleatorizados. Una posible alternativa para los pacientes con pouchitis refractaria crónica previamente tratados con infliximab puede ser adalimumab; el 50% de los pacientes evitaron una ileostomía permanente después de un año de tratamiento con adalimumab⁶⁶.

Por último, se ha reportado beneficio de los enemas de alicaforsen (un inhibidor de la molécula de adhesión intercelular [ICAM]-1) en un estudio abierto. Doce pacientes con pouchitis refractaria crónica fueron tratados con enemas de 240 mg y 7/12 (58%) estaban en remisión después de 6 semanas⁶⁷.

8.3.4. Mantenimiento de la remisión: probióticos

Una vez que se ha obtenido la remisión en la pouchitis crónica, el tratamiento con la mezcla de probióticos concentrados VSL#3 ayuda a mantener la remisión. Dos estudios

Declaración 8 E

La terapia de probióticos con VSL#3 (18×10^{11} de 8 cepas bacterianas durante 9 o 12 meses) ha demostrado eficacia para mantener la remisión inducida por antibióticos [EL1b, RG B]. VSL#3 (9×10^{11} bacterias) también ha demostrado su eficacia para prevenir la reservoritis [EL2b, RG C]

doble ciego, controlados con placebo, han demostrado la eficacia de VSL#3 (450.000 millones de bacterias de 8 diferentes cepas/g) para mantener la remisión en pacientes con reservoritis crónica. En el primer estudio, 40 pacientes que alcanzaron la remisión clínica y endoscópica después de un mes de tratamiento de antibiótico combinado (rifaximina 2 g/día + ciprofloxacina 1 g/día) fueron aleatorizados para recibir VSL#3, 6 g/día (18×10^{11} bacterias/día) o placebo durante 9 meses⁶⁸. Todos los 20 pacientes que recibieron placebo sufrieron alguna recaída, mientras que 17/20 pacientes (85%) tratados con VSL#3 permanecieron en remisión clínica y endoscópica al final del estudio. Curiosamente, los 17 pacientes tuvieron una recaída dentro de los 4 meses posteriores a la suspensión de VSL#3. En el segundo estudio, 36 pacientes con pouchitis refractaria crónica que alcanzaron la remisión (PDAI = 0) después de un mes de tratamiento de antibiótico combinado (metronidazol + ciprofloxacina) recibieron 6 g/una vez al día de VSL#3 o placebo durante un año. Las tasas de remisión a un año fueron del 85% en el grupo de VSL#3 y del 6% en el grupo de placebo ($p < 0.001$)⁶⁹. En la revisión sistemática Cochrane, VSL#3 fue más efectivo que placebo para mantener la remisión de la pouchitis crónica en pacientes que lograron la remisión con antibióticos⁵¹.

8.3.5. Prevención de la pouchitis: probióticos

Se ha demostrado que la misma preparación de probióticos (VSL#3) previene la pouchitis dentro del primer año después de la cirugía en un estudio controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego. Cuarenta pacientes consecutivos sometidos a IPAA para la CUCI fueron aleatorizados después de una semana del cierre de la ileostomía a VSL#3, 3 g (9×1.011) por día o a placebo durante 12 meses. Los pacientes fueron evaluados clínicamente, endoscópicamente e histológicamente a 1, 3, 6, 9 y 12 meses. Los pacientes tratados con VSL#3 tuvieron una incidencia significativamente menor de pouchitis aguda (10%) en comparación con los tratados con placebo (40%) ($p < 0.05$) y experimentaron una mejoría significativa de la calidad de vida⁷⁰. Una revisión sistemática Cochrane reporta que VSL#3 fue más eficaz que placebo para la prevención de la pouchitis⁵¹. El mecanismo de acción de la terapia probiótica permanece sin precisar⁷¹. Los pacientes que desarrollan pouchitis tienen una baja diversidad de bacterias y alta diversidad de hongos en la microbiota del reservorio asociada a la mucosa. La diversidad bacteriana se incrementó y la diversidad de hongos se redujo en pacientes en los cuales se mantuvo la remisión usando VSL#3 ($p = 0.001$). VSL#3 aumentó el número total de células bacterianas evaluado por PCR en tiempo real ($p = 0.002$) y modificó el espectro de bacterias hacia las especies anaerobias. Las bibliotecas de clones específicos de los taxones mostraron que el espectro de *Lactobacillus*

sp. y *Bifidobacter* sp. fue alterado por el tratamiento con probióticos. La diversidad de la flora fúngica fue reprimida. Por lo tanto, la restauración de la integridad de una mucosa intestinal «protectora» en relación con la microbiota podría ser un mecanismo mediante el cual trabajan las bacterias probióticas.

8.4. Cuffitis

Declaración 8 F

La inflamación del remanente rectal (cuffitis) puede inducir síntomas similares a la pouchitis o al síndrome de reservorio irritable, aunque la hemorragia es más frecuente [EL2a, RG B]. 5-ASA por vía tópica ha demostrado eficacia [EL4, RGD]

La cuffitis puede causar disfunción del reservorio con síntomas parecidos a la pouchitis o síndrome de reservorio irritable (IPS, por sus siglas en inglés), sobre todo después de hacer IPAA con doble engrapado (ver la sección 7). A diferencia del IPS (que puede coexistir), el sangrado es un rasgo característico de la cuffitis. La endoscopia es diagnóstica, pero debe tenerse cuidado para examinar el remanente del epitelio columnar entre la línea dentada y la anastomosis del reservorio anal (sección 7.2.3)⁷². En un estudio abierto, 14 pacientes consecutivos con cuffitis tratados con supositorios de mesalazina de 500 mg 2 veces al día experimentaron una reducción en el índice de la actividad de cuffitis total (derivado del PDAI) de 11.9 ± 3.17 a 6.21 ± 3.19 ($p < 0.001$)¹⁶. Además, la subpuntuación del síntoma se redujo de 3.24 ± 1.28 a 1.79 ± 1.31 , la subpuntuación de la endoscopia de 3.14 ± 1.29 a 1.00 ± 1.52 y la subpuntuación de histología de 4.93 ± 1.77 a 3.57 ± 1.39 . 92% de los pacientes con heces con sangre y 70% con artralgia (una característica clínica de la cuffitis [sección 1.1.4]) mejoraron con la terapia. No se reportaron efectos adversos sistémicos o tópicos.

9. Vigilancia del cáncer colorrectal en la CUCI

9.1. Riesgo de cáncer colorrectal en la CUCI

Declaración 9 A

Los pacientes con CUCI de larga duración tienen un mayor riesgo de cáncer colorrectal en comparación con la población general [EL1b, RG B]

Aunque en general se acepta que la CUCI de larga duración se asocia con un mayor riesgo de carcinoma colorrectal (CCR), las estimaciones de riesgo reportadas varían ampliamente. En 2001, Eaden publicó un metaanálisis citado frecuentemente de 116 estudios que datan desde 1935 hasta 1999⁷³. Con base en 19 de estos 116 estudios, se encontraron los riesgos acumulados de hasta el 18% a los 30 años de duración de la enfermedad. Estudios previos, que a menudo

se originan en los centros de referencia, incluso reportan los riesgos acumulados de hasta un 43%⁷⁴, mientras que los riesgos en estudios más recientes basados en la población parecen estar apenas aumentados en comparación con la población general⁷⁵⁻⁷⁷. Estas diferencias se han atribuido a las diferencias en el diseño del estudio, la población de estudio y la selección de los pacientes. Los riesgos de CCR parecen disminuir con el tiempo, como se destaca en un estudio de St. Marks⁷⁸. Esto podría reflejar una mayor aplicación de las estrategias de vigilancia, la introducción de fármacos que controlan la inflamación de manera más eficaz o un cambio de enfoque en la terapia de mantenimiento o la colectomía. Por lo tanto, parece que los pacientes con CUCI de larga duración tienen un aumento en el riesgo de desarrollar CCR, pero probablemente este riesgo no es tan alto como se percibía previamente.

Declaración 9 B

El riesgo de cáncer colorrectal en la CUCI se asocia con la duración y extensión de la enfermedad [EL 1 b, RG B]

En el metaanálisis de Eaden se reportaron los riesgos acumulados del CCR del 2% en 10 años, del 8% a los 20 años y del 18% a los 30 años de duración de la enfermedad. Aunque se ha afirmado que el CCR se encuentra raramente cuando la duración de la enfermedad es de menos de 8 años, una cantidad significativa de tumores podría desarrollarse dentro de este margen de tiempo^{76,79}, sobre todo en pacientes que son de mayor edad al inicio de la colitis. Si estos casos tempranos de CCR son en realidad carcinomas esporádicos o asociados a la colitis, no puede determinarse a partir de estos estudios. El papel de la extensión de la enfermedad con respecto al riesgo de CCR es indiscutible. Los pacientes con pancolitis o colitis que se extiende proximal al ángulo esplénico tienen los riesgos más altos, y los pacientes con colitis del lado izquierdo tienen un perfil de riesgo intermedio. El riesgo de CCR no se incrementa en los pacientes con CUCI limitada al recto⁷³. Cabe señalar que la extensión histológica, incluso sin anomalías endoscópicamente visibles, puede ser también un determinante importante del riesgo de cáncer⁸⁰.

Declaración 9 C

La colangitis esclerosante primaria (CEP, por sus siglas en inglés) concomitante, los pólipos postinflamatorios, los antecedentes familiares de CCR y la actividad inflamatoria más grave o persistente confieren un riesgo adicional para el CCR en pacientes con CUCI [EL 1 b, RG B]

La amplia variación de las estimaciones de riesgo reportados en la literatura se puede atribuir a las diferencias en los factores de riesgo adicionales en las cohortes de pacientes estudiadas. Los factores de riesgo más consistentes reportados son colangitis esclerosante primaria (CEP) con un riesgo de CCR de hasta el 31%⁸¹⁻⁸³ y la actividad de la enfermedad clínica o histológica⁸⁴⁻⁸⁶. Los pólipos postinflamatorios

pueden ser marcadores de gravedad inflamatoria previa, y también se ha encontrado que son fuertes factores de riesgo^{75,84,87}. Sin embargo, es posible que este aumento del riesgo se relacione con lesiones displásicas perdidas, erróneamente diagnosticadas como pólipos postinflamatorios. El inicio temprano de la enfermedad antes de la edad de 20 a 25 años también puede contribuir a un mayor riesgo, aunque no se puede distinguir de los datos publicados si se trata de un factor de riesgo verdaderamente independiente o únicamente explicado por la duración de la enfermedad^{76,77,88}. Un historial familiar de CCR se asocia con un mayor riesgo, aunque no siempre es así a través de los estudios^{82,89}.

9.2. Cuestiones de vigilancia

9.2.1. Detección y vigilancia

Dado que el cambio displásico en la mucosa del colon está asociado con un mayor riesgo de cáncer colorrectal (CCR) en la CUCI, se han desarrollado programas de colonoscopia de vigilancia con el objetivo de reducir la morbilidad debidas al CCR, evitando la colectomía profiláctica innecesaria. La vigilancia del CCR en pacientes con CUCI implica no solo realizar colonoscopias repetidas, sino que incluye la revisión de síntomas del paciente, medicamentos y resultados de las pruebas de laboratorio, así como la actualización de la historia clínica personal y familiar. Al inicio de estos programas se realiza una colonoscopia de detección inicial, con el objetivo de revalorar la extensión de la enfermedad y confirmar la ausencia de lesiones displásicas. A partir de entonces las colonoscopias de vigilancia se llevan a cabo con regularidad en intervalos definidos.

9.2.2. Eficacia

Declaración 9D

Podrían llevarse a cabo colonoscopias regulares de seguimiento, ya que la colonoscopia de vigilancia puede permitir la detección temprana de CCR, con un mejor pronóstico correspondiente [EL3a, RG B]

No se han realizado estudios aleatorizados controlados para probar si la colonoscopia de vigilancia es eficaz. Sin embargo, un gran número de series de casos han sugerido un beneficio de la colonoscopia de vigilancia⁹⁰⁻⁹⁴. En un estudio retrospectivo de 40 pacientes con CCR asociado a la CUCI, Giardiello reportó que el CCR se detectó estadísticamente en una etapa significativamente más temprana cuando los pacientes fueron diagnosticados en un programa de vigilancia (Dukes A/B: 67% contra 9%)⁹⁵.

Tres estudios de casos-controles han abordado esta cuestión. En un estudio de casos-controles anidados, basados en la población, de 142 pacientes con CUCI (derivados de una población de estudio de 4,664 pacientes) de Estocolmo, Suecia, 2 de 40 pacientes con CUCI y CCR y 18 de 102 controles se sometieron a por lo menos una colonoscopia de vigilancia (RR, 0.29, CI del 95%: 0.06-1.31). Doce controles, pero solo un paciente con CUCI-CCR, se sometieron a 2 o más colonoscopias de vigilancia (RR, 0.22; IC del 95%: 0.03-1.74). Aunque no es estadísticamente significativa,

los investigadores sugirieron que la colonoscopia frecuente protege contra el CCR⁹⁶. En 1990, Lashner et al. reportaron que 4 de 91 pacientes que se sometieron a vigilancia murieron de CCR, en comparación con 2 del 95 pacientes que no se sometieron a la vigilancia (RR, 2.09, IC del 95%: 0.39-11.12). La colectomía fue menos frecuente en el grupo de vigilancia (33 contra 51; $p < 0.05$). Esta se llevó a cabo, en promedio, 4 años más tarde (después de 10 años de enfermedad) en el grupo de vigilancia⁹⁷. Finalmente, Choi et al. examinaron 41 pacientes que desarrollaron CCR entre 1974 y 1991⁹⁸. En este estudio de resultados, 19 pacientes que se sometieron a vigilancia colonoscópica presentaron una etapa de cáncer significativamente más temprana en comparación con 22 pacientes que no participaron en un programa de vigilancia colonoscópica ($p = 0.039$). La tasa de supervivencia a 5 años fue del 77.2% en el grupo de vigilancia y del 36.3% en el grupo sin vigilancia.

En el análisis de datos combinados de Cochrane de estos 3 estudios, 8 de 110 pacientes en el grupo de vigilancia murieron de CCR en comparación con 13 de 117 pacientes en el grupo sin vigilancia (RR, 0.81, IC del 95%, 0.17-3.83)⁹⁹. El análisis Cochrane concluyó lo siguiente: «no hay pruebas claras de que la colonoscopia de vigilancia prolongue la supervivencia en pacientes con colitis extensa. Hay evidencia de que los cánceres tienden a detectarse en una etapa más temprana en los pacientes que se someten a vigilancia y estos pacientes tienen un mejor pronóstico, pero el sesgo de anticipación puede contribuir sustancialmente a este aparente beneficio. Existe evidencia indirecta de que es posible que la vigilancia sea eficaz para reducir el riesgo de muerte por CCR asociado a IRB y evidencia indirecta de que puede ser aceptablemente rentable»⁹⁹.

Más recientemente, en un estudio realizado en los Países Bajos se identificaron un total de 149 pacientes con CCR asociado a IRB¹⁰⁰. Veintitrés tenían vigilancia colonoscópica antes de que el CCR fuera descubierto. La tasa de supervivencia relacionada con el CCR de 5 años de los pacientes en el grupo de vigilancia fue del 100% en comparación con el 74% en el grupo sin vigilancia ($p = 0.042$). En el grupo de vigilancia, solo un paciente falleció como consecuencia del CCR, en comparación con 29 pacientes en el grupo de control ($p = 0.047$). Además, se encontraron más temprano etapas tumorales en el grupo de vigilancia ($p = 0.004$). Estos resultados proporcionan evidencia de mejoría en la supervivencia de vigilancia colonoscópica en pacientes con IRB mediante la detección de CCR en un estadio tumoral más favorable.

9.2.3. Colonoscopia de detección inicial y esquemas de vigilancia

Declaración 9E

En todos los pacientes con CUCI independientemente de la actividad de la enfermedad, podría llevarse a cabo una colonoscopia de detección de 6-8 años después del comienzo de los síntomas con el fin de evaluar el perfil de riesgo individual del paciente [EL 5, RG D]

Declaración 9 F

Cuando la actividad de la enfermedad se limita al recto sin evidencia endoscópica previa o actual y/o inflamación microscópica proximal al recto, no es necesaria la inclusión en un programa de colonoscopia de vigilancia regular [EL2a, RG B]

Declaración 9 G

En los casos de colangitis esclerosante primaria (CEP) concurrente, deben llevarse a cabo colonoscopias de vigilancia cada año desde el momento del diagnóstico de CEP, independientemente de la actividad y la extensión de la enfermedad [EL3a, RG B]

Declaración 9 H

El perfil de riesgo del CCR se debe determinar en la colonoscopia de detección o la primera colonoscopia de vigilancia de 6 a 8 años después de la primera manifestación. La estratificación del riesgo depende principalmente del grado de la enfermedad, la severidad de la inflamación endoscópica y/o histológica, los pseudopólipos, la concurrencia de CEP y el historial familiar del CCR [EL2b, RG B]

Declaración 9 I

El perfil de riesgo individual dicta los intervalos de colonoscopia de vigilancia: cada 1-2 años (de alto riesgo) o cada 3-4 años (de bajo riesgo) a partir del octavo año después de la primera manifestación tanto en la CUCI extensa como en la CUCI en el lado izquierdo [EL5, RG D]

El perfil de riesgo del CCR se puede determinar en la colonoscopia de detección o en la primera colonoscopia de vigilancia 8 años después del inicio de la enfermedad. La estratificación del riesgo depende principalmente de 4 elementos (por ejemplo, cada uno de estos elementos debe contar con un punto): pancolitis, inflamación endoscópica y/o histológica, pseudopólipos y el historial familiar de CCR (bajo riesgo de 0-2 puntos y alto riesgo de 3-4 puntos). La colonoscopia de vigilancia en curso debe llevarse a cabo con base en el perfil individual de riesgo, ya sea cada 1-2 años (de alto riesgo) o cada 3-4 años (de bajo riesgo) a partir del octavo año después de la aparición de la enfermedad en casos de CUCI extensa, así como en casos de CUCI en el lado izquierdo. Si no hay evidencia de la inflamación endoscópica y/o la histológica en 2 colonoscopias de vigilancia consecutivas, el intervalo de vigilancia se puede incrementar (por ejemplo, de cada 1-2 años a cada 3-4 años).

Un metaanálisis sugiere que las colonoscopias de seguimiento pueden reducir el riesgo de morir de un carcinoma de colon asociado a colitis. Esto se basa en el hecho de que los carcinomas de colon asociados con la colitis son reconocidos más tempranamente; no obstante, pueden presentarse carcinomas en el intervalo⁹⁹.

El riesgo de desarrollar un carcinoma aumenta con la duración de la enfermedad y la extensión de la enfermedad, por lo tanto, la monitorización regular debería comenzar antes en el caso de la pancolitis que en la colitis del lado izquierdo o distal. Cabe destacar que un estudio holandés recientemente ha señalado que hasta el 22% de los pacientes que desarrollan carcinoma de colon asociado a colitis lo hacen antes de comenzar las colonoscopias de vigilancia⁷⁹. Si se excluyen los pacientes que sufren de CEP —ya que deben ser supervisados desde el momento del diagnóstico de la CEP—, los carcinomas «perdidos» se reducen al 15% aproximadamente. Considerando esto y sabiendo que una pancolitis puede desarrollarse a partir de la inflamación descrita inicialmente como una colitis distal sin síntomas clínicos manifiestos, debería llevarse a cabo una colonoscopia completa con múltiples biopsias dentro de 6-8 años después de los primeros síntomas de la enfermedad con el fin de establecer la extensión endoscópica y/o microscópica de la enfermedad y marcar el ritmo de la vigilancia endoscópica posterior.

El intervalo de monitorización debe variar de 1 a 4 años de acuerdo con el perfil de riesgo individual para prevenir el desarrollo de carcinomas en el intervalo^{93,101,102}. Como el riesgo de CCR solo se aumenta mínimamente en los pacientes con proctitis (sin otros factores de riesgo), no se requiere un control regular en este grupo. En contraste, el riesgo de desarrollar un carcinoma en pacientes con CUCI y CEP es no solo 5 veces mayor¹⁰³, sino que se ha reportado que se presenta más temprano (con una mediana de 2.9 años) en el curso de la enfermedad¹⁰⁴ con carcinomas que se presentan con frecuencia en el lado derecho del colon¹⁰⁵. Por lo tanto, los pacientes deben ser controlados anualmente a partir del diagnóstico. Después de la colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal o proctocolectomía restaurativa, los carcinomas se pueden presentar en la mucosa del colon restante distal a la anastomosis o dentro del reservorio¹⁰⁶. Por lo tanto, el colon restante y/o el reservorio deben ser monitorizados a intervalos regulares.

9.2. Colonoscopia**Declaración 9 J**

Una buena preparación intestinal es esencial para la colonoscopia de vigilancia eficaz. Si están presentes residuos fecales, se debe considerar repetir la colonoscopia [EL5, RG D]

Las colonoscopias de vigilancia tienen por objeto detectar la neoplasia con una alta sensibilidad y especificidad. Si es posible, las colonoscopias de vigilancia deben llevarse a cabo en etapa de remisión, ya que la actividad inflamatoria remanente podría ser mal interpretada como

Declaración 9K

La vigilancia colonoscópica se realiza mejor cuando la CUCI está en remisión, ya que de otra manera es difícil discriminar entre la displasia y la inflamación en las biopsias de mucosa [EL5, RG D]

neoplasia intraepitelial. De igual forma que las colonoscopias de detección en la población, por lo demás sana, la calidad de la preparación afectará significativamente la tasa de detección de lesiones¹⁰⁷. Además, existe una correlación entre el tiempo de suspensión y la tasa de detección de las neoplasias¹⁰⁸.

Declaración 9L

La cromoendoscopia con biopsias dirigidas es el procedimiento de vigilancia de elección para los endoscopistas capacitados apropiadamente [EL1b, RG B]. Alternativamente, se deben realizar las biopsias aleatorias (biopsias de cuadrante cada 10 cm) y biopsias dirigidas de cualquier lesión visible si se utiliza endoscopia con luz blanca [EL3, RG B]

Varios estudios realizados durante los últimos años han demostrado que la mayoría de las neoplasias intraepiteliales (IEN, por sus siglas en inglés) se pueden visualizar mediante endoscopia de alta resolución, ya sea mucosa irregular, estenosis o elevaciones de la membrana mucosa¹⁰⁹⁻¹¹¹. Por lo tanto, es muy importante tomar biopsias dirigidas de todas las lesiones sospechosas visibles. Además, con el fin de evaluar la extensión de la enfermedad y la curación de la mucosa, es útil tomar 2 biopsias de cada segmento del colon. Usando solo colonoscopia de luz blanca, las IEN pueden no ser visibles macroscópicamente (alrededor de 20%): Rubin et al. fueron capaces de demostrar en un modelo matemático que se requieren al menos 34 biopsias «ciegas» para lograr un intervalo de confianza del 90% para la detección de carcinomas, con 64 biopsias alcanzando un intervalo de confianza del 95%¹¹². Por lo tanto, se recomienda tomar 4 biopsias cada 10 cm con el fin de lograr una certeza de detección del 90%, aunque la cromoendoscopia por un endoscopista debidamente capacitado es el procedimiento preferido.

Utilizando modelos matemáticos Awais¹¹³ se calculó el intervalo de confianza con el que se puede excluir la displasia, el umbral de detección del tamaño del campo displásico, el área prevista de un campo displásico y el número de biopsias necesarias para un umbral de detección de displasia determinado y el nivel de confianza. En este modelo, 32 biopsias al azar proporcionan solo el 80% de confianza de que se puede detectar la displasia que involucra $\geq 5\%$ del colon. Con el fin de tener un 90% de confianza de alcanzar un umbral de detección de la displasia igual a la endoscopia optimizada (diámetro del círculo de 10 mm con una superficie de 0.785 cm²) se requieren 4,690 biopsias al azar. Cuando una sola biopsia de 18 es displásica, esto predice un área displásica (89 cm²) de varios órdenes de magnitud mayor que los campos displásicos, que son fácilmente detectables por

endoscopia optimizada (1 cm de diámetro), y el tamaño del campo previsto se incrementa rápidamente con múltiples biopsias positivas.

La capacidad mejorada para detectar IEN con endoscopia de alta resolución vuelve controversial la estrategia de la toma de biopsias al azar. Por otra parte, un estudio sobre la aplicación de la recomendación de 40 a 50 biopsias aleatorias en las colonoscopias de vigilancia en Alemania reveló que solo el 9.2% de las colonoscopias de vigilancia se realizaron de acuerdo con la directrices¹¹⁴. Se ha reportado el mismo problema con el cumplimiento de las directrices de vigilancia en varios países¹¹⁵⁻¹¹⁷. También se destaca la utilidad de la toma de biopsias al azar por el hecho de que la IEN fue detectada muy rara vez mediante biopsia al azar en estudios que comparan la colonoscopia convencional con la cromoendoscopia (KieSSLich 2003: 2 IEN en 5,098 biopsias al azar¹¹⁸, Rutter 2004: 0 IEN en 2,906 biopsias al azar¹¹⁹, y Dekker 2007: 1 IEN en 1,522 biopsias al azar)¹²⁰. La alternativa preferida es realizar la cromoendoscopia (índigo carmín o azul de metileno) con biopsias dirigidas. En 2 estudios prospectivos, de un solo centro, más IEN fueron descubiertas con biopsias mediante cromoendoscopia que por endoscopia con luz blanca^{118,119}. Además, Hurlstone¹²¹ reportó que la cromoendoscopia asistida por índigo carmín de gran aumento puede mejorar la detección de neoplasia intraepitelial en la detección endoscópica de los pacientes con CUCI.

El valor de la cromoendoscopia virtual de alta resolución (NBI, FICE, iScan) con biopsias dirigidas no ha sido suficientemente resuelto¹²⁰. Por lo tanto, esta no debería ser usada como estrategia de vigilancia. Sin embargo, todavía no está claro cuánta experiencia técnica se requiere para realizar una cromoendoscopia adecuada y si la última generación de endoscopio que combina HDI y/o HDTV (televisión de alta definición) permitirá una alta tasa de detección de IEN igualmente alta.

9.4. Quimiopreención

9.4.1. 5-ASA y CCR

Se utilizan agentes quimiopreventivos para inhibir, retrasar o revertir la carcinogénesis. Se considera que los 5-aminosalicilatos (5-ASA) reducen el riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con CUCI en estudios de cohortes y de casos-contróles. Un estudio controlado aleatorizado, diseñado específicamente para confirmar este efecto, no es factible dado el número prohibitivo de pacientes en riesgo que tendrían que estar incluidos en cada grupo (de 1,000 a 3,000 de acuerdo a la incidencia de cáncer basada en casos⁷⁸ y la reducción del riesgo proyectada [30 a 50%]). En el metaanálisis de Velayos et al. se revisaron 3 estudios de cohortes¹²²⁻¹²⁴ y 6 estudios de casos-contróles publicados^{84,93,125,126} o presentados¹²⁷ hasta enero de 2004⁸⁷. El riesgo de CCR fue reducido a la mitad en pacientes expuestos a 5-ASA, y esta reducción fue estadísticamente significativa (RM 0.51, IC del 95%, 0.37-0.69). Se han publicado completamente 7 estudios a partir de entonces^{82,86,127-130}. Sin embargo, 4 de ellos no diferencian el riesgo de CCR al de otras formas de displasia avanzada (CCR y displasia de alto grado)⁸² o todas las formas de displasia^{86,87,127}. En 2006, Velayos evaluó los factores de riesgo de 188 casos de CCR (en pacientes con CUCI atendidos en la Clínica Mayo de 1976

a 2002)⁸⁷. En el modelo multivariado final se confirmó una reducción significativa en el riesgo de CCR asociado con una exposición a 5-ASA de al menos un año (RM 0.4, IC del 95%, 0.2-0.9). Dos estudios adicionales se basaron en el número de prescripciones de 5-ASA en grandes bases de datos de Atención a la Salud^{128,129}. Van Staa et al. sugirieron a partir de la base de datos de GPRD que un uso regular de 5-ASA en el año anterior al diagnóstico de CCR se asoció con una reducción significativa en el riesgo. Del mismo modo, Terdiman et al. encontraron una tendencia ($p=0.08$) hacia una disminución del riesgo de CCR con el aumento del número de prescripciones de 5-ASA en el año anterior al diagnóstico de CCR. Sin embargo, Bernstein et al. han actualizado el estudio de casos-controles negativos de la base de datos de Manitoba¹²⁶ y aún no encontraron algún efecto favorable de los 5-ASA. Es de destacar que en esta cohorte no se reportó la extensión de la enfermedad y el análisis actualizado no se ajustó a la propensión de recibir 5-ASA (aunque este tratamiento probablemente se ha recetado específicamente a pacientes con mayor riesgo de CCR con el objetivo de quimioprevención en los últimos años). En conclusión, en la actualización de la literatura no hay una razón clara para cuestionar la afirmación anterior de que los 5-ASA pueden reducir la incidencia de CCR en pacientes con CUCI¹³¹.

9.4.2. Selección de pacientes para la quimioprevención con 5-ASA

Además de un contexto individual (como la CEP o antecedentes familiares de CCR) que pueden justificar la vigilancia endoscópica y la quimioprevención del diagnóstico¹³¹⁻¹³⁴, los 3 determinantes principales de riesgo para el desarrollo de CCR en pacientes con CUCI son la duración de la enfermedad, la extensión acumulada de la enfermedad en cualquier momento y la inflamación crónica macroscópica¹¹⁰ y microscópica^{80,85} de la mucosa del colon¹³¹⁻¹³⁴. La cuestión de si el efecto protector de los 5-ASA en el riesgo de CCR es diferente en pacientes con factores de riesgo conocidos para displasia o cáncer no se ha abordado en la literatura. En un estudio de casos-controles en la cohorte CESAME, se realizó un subanálisis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con o sin colitis extensa (> 50% de la mucosa del colon en cualquier momento) de larga duración (> 10 años)¹³⁵. La razón de momios de la protección fue significativa para pacientes con colitis extensa de larga duración (RM 0.5, IC del 95%, 0.2-0.9), mientras que no lo fue en los pacientes restantes (RM 0.8, IC del 95%, 0.3-1.7). Sin embargo, las declaraciones publicadas sobre el efecto quimiopreventivo de los 5-ASA en la CUCI no se limitan a situaciones particulares (como la colitis de larga duración y/o extensa)¹³¹⁻¹³³, que justifica la quimioprevención de toda la vida a partir del diagnóstico en todos los pacientes, excepto aquellos con proctitis aislada en curso. Se pueden enumerar muchos argumentos para legitimar esta posición: en primer lugar, una proporción significativa de CCR son diagnosticados en los primeros años después del diagnóstico, aunque es probable que una proporción importante de ellos sean casos esporádicos; en segundo lugar, se establece que la carcinogénesis del CCR relacionado con la inflamación y esporádico es muy diferente^{134,136}, pero dada la multiplicidad de los posibles mecanismos de acción moleculares de los 5-ASA en la carcinogénesis¹³⁷, es teóricamente

posible que los 5-ASA tengan un efecto quimiopreventivo en el CCR esporádico, así como en los cánceres provocados por inflamación; en tercer lugar, la inflamación parece ser un importante motor independiente para el CCR relacionado con la CUCI^{80,84,85,111,133}, y no ha sido posible hasta ahora en la práctica habitual evaluar secuencialmente la curación de la mucosa macroscópica y microscópica con el fin de estratificar el impacto de la quimioprevención en función del estado de la inflamación; por último, un estudio de cohorte de observación sugiere que 5-ASA no es capaz de disminuir significativamente la progresión de la displasia de bajo grado a etapas más avanzadas de las neoplasias¹³⁸, y los estudios que evalúan específicamente la relación entre la exposición actual a 5-ASA y el riesgo de displasia no pudieron demostrar, teniendo en cuenta una potencia estadística más limitada, una señal hacia un efecto quimiopreventivo de 5-ASA en la displasia^{82,84,123,131}. Esto plantea la hipótesis de que 5-ASA administrado desde el inicio de la enfermedad y por prolongados períodos tiene un impacto en las primeras etapas de la carcinogénesis relacionada con la inflamación.

9.4.3. Inmunosupresores

Los inmunomoduladores (tiopurinas y metotrexato) y agentes biológicos (anti-TNF) podrían teóricamente ya sea aumentar el riesgo de CCR a través de la inmunosupresión, o bien ser quimiopreventivos a través de una reducción de la inflamación crónica de la mucosa. No hay datos para metotrexato y anti-TNF, y los datos para las tiopurinas se contradicen^{84,85,87,122,129,139,140}. Estos incluyen el único estudio publicado diseñado específicamente para abordar el efecto quimiopreventivo de las tiopurinas en el riesgo de CCR en EII¹⁴⁰. No hay evidencia de una acción antineoplásica específica de las tiopurinas; por lo tanto, se debe asumir que las tiopurinas disminuirían el riesgo de cáncer colorrectal, principalmente a través de un efecto antiinflamatorio. Si esto es cierto, el efecto de las tiopurinas debe ser demostrado mejor en el subgrupo de pacientes con mayor riesgo de CCR provocado por inflamación, es decir, los pacientes con colitis extensa de larga duración. La proporción de pacientes con EII en alto riesgo de CCR en remisión clínica estable en terapia con tiopurinas que no tienen inflamación microscópica persistente de la mucosa (es decir, los buenos candidatos para el efecto quimiopreventivo de las tiopurinas) es baja¹⁴¹, y en la actualidad es imposible realizar un subanálisis de estos pacientes en estudios epidemiológicos clínicos.

Cuando se analizan a detalle las series publicadas, el uso de tiopurinas^{80,84,85,87,122,129,139,140} parece restringido a los pacientes más graves en un enfoque clásico de disposición, estableciendo la hipótesis de que los pacientes expuestos a tiopurinas tenían un nivel de inflamación crónica del colon por lo menos tan severo como los pacientes no expuestos. A modo de ejemplo, en el estudio de Matula et al.¹⁴⁰ los pacientes expuestos a tiopurinas eran más propensos a recibir corticosteroides o requerir cirugía, lo que sugiere una media intrínseca mayor de «severidad de la inflamación». En el estudio anidado de casos-controles de la población de Olmsted⁸⁷, menos del 10% de los pacientes de casos-controles fueron expuestos a tiopurinas. Esta tasa fue < 1% en el estudio de Terdiman et al.¹²⁹, lo que sugiere de nuevo que los fármacos se utilizaron solamente en los pacientes

más graves. Una visión más relevante puede provenir de la atención terciaria o de las cohortes basadas en la población con un uso temprano y extenso de tiopurinas que, por tanto, incluyen una proporción significativa de respondedores estables sin inflamación persistente. En la cohorte CESAME de observación prospectiva, un tercio de los pacientes fueron expuestos a tiopurinas, y fue posible demostrar en un subgrupo de la cohorte que la actividad clínica anual general de la EII en pacientes expuestos a tiopurinas no fue mayor que en pacientes no tratados previamente con inmunosupresores¹⁴². En esta cohorte, el uso de tiopurinas se asoció con una reducción de 3 veces en el riesgo de neoplasias avanzadas (displasia de alto grado y CCR) en pacientes con EII con alto riesgo de cáncer provocado por inflamación (colitis extensa de larga duración). Esta tendencia debe ser confirmada en otras grandes cohortes con uso temprano y extenso de inmunosupresores.

9.4.4. Otros fármacos

Los pacientes incluidos en un estudio aleatorizado controlado de ácido ursodesoxicólico en pacientes con CUCI con CEP¹⁴³ que recibieron el fármaco activo experimentaron una reducción significativa de CCR, lo que sugiere que el ácido ursodesoxicólico debe administrarse a pacientes con CUCI y CEP¹³¹⁻¹³³. Los suplementos de ácido fólico, calcio, multivitaminas o estatinas no se han asociado consistentemente con menores tasas de CCR en la CUCI, y ningún estudio importante en este campo se ha publicado desde el primer consenso europeo basado en la evidencia en el manejo de la CUCI¹³¹.

Declaración 9M

La quimioprevención con compuestos 5-ASA puede reducir la incidencia de cáncer colorrectal en pacientes con CUCI y debe ser considerada para todos los pacientes con CUCI [EL2, RG B]. Se debe administrar quimioprevención de cáncer colorrectal con ácido ursodesoxicólico a pacientes con CEP [EL1b, RG B]. No hay pruebas suficientes a favor o en contra para recomendar la quimioprevención con tiopurinas

9.5. Manejo de la displasia

Las recomendaciones terapéuticas para el manejo de la displasia en la CUCI se basan en el patrón macroscópico (plano o elevado) y las características microscópicas de la lesión (indefinido, de bajo grado o de alto grado)^{111,144,145}.

9.5.1. Patrones microscópicos de la displasia

La definición actual, ampliamente utilizada, de la displasia fue propuesta por Riddell et al. en 1983¹⁴⁵. La displasia se definió como la neoplasia inequívoca del epitelio confinado a la membrana basal, sin invasión en la lámina propia. La displasia es el mejor y más fiable marcador de un mayor riesgo de malignidad en pacientes con EII¹⁴⁶.

La displasia (neoplasia intraepitelial-IEN) se clasifica generalmente según el grado del cambio neoplásico en 3 categorías morfológicas: «indefinida», «de bajo grado»

(LGD, por las siglas en inglés) o «de alto grado» (HDG, por las siglas en inglés)¹⁴⁵. Sin embargo, la displasia casi de forma segura evoluciona a lo largo de una escala progresiva (continua) y no en categorías discretas. Esto contribuye al rango de variabilidad significativo en la interpretación del grado de displasia, incluso entre patólogos gastrointestinales experimentados^{147,148}. Los niveles de acuerdo son los más altos para la categoría de HDG y menores para los especímenes en las categorías indefinida y LGD. Estas limitaciones en la evaluación de la displasia han llevado a la recomendación de que los cortes histológicos deban ser revisados por un segundo patólogo gastrointestinal experto.

9.5.2. Patrones macroscópicos de la displasia

Declaración 9N

Las lesiones elevadas displásicas endoscópicamente visibles en un área dentro de la extensión de la CUCI se pueden dividir en parecida a adenoma y no parecida a adenoma por sus características macroscópicas [EL2a, RG B]

Declaración 9O

La presencia de displasia de bajo grado o de alto grado debe ser confirmada por un segundo patólogo externo [EL1b, RG B]

Hay inconsistencia en la literatura acerca de las definiciones utilizadas para designar las características macroscópicas de las lesiones displásicas en la CUCI^{111,144}. Algunos estudios clasifican las lesiones displásicas como planas solo si son indetectables por vía endoscópica, mientras que otros incluyen áreas de la mucosa ligeramente elevadas o visibles tipo placa también en esta categoría. Para los objetivos de este consenso basado en la evidencia, la displasia plana se refiere a las lesiones indetectables por vía endoscópica, mientras que la displasia elevada se refiere a cualquier tipo de lesión endoscópica detectable.

Las lesiones elevadas con displasia (RLD) en la CUCI han sido separadas en términos generales en aquellas que parecen similares a adenomas esporádicos no relacionados con EII, conocidos como «parecidos a adenoma» y aquellos que no parecen adenomas: «no parecidos a adenoma» (el término antiguo «DALM»)¹⁴⁹. Las RLD parecidas a adenoma representan los pólipos bien delimitados, lisos o papilares, no necróticos, sésiles o pedunculados que suelen ser susceptibles a la eliminación por métodos endoscópicos de rutina^{133,134}. Las lesiones no parecidas a adenoma incluyen parches aterciopelados, placas, bultos y nódulos irregulares, engrosamientos semejantes a verrugas, lesiones estenosantes y masas de base amplia^{111,149-151}, y no son, por lo general, susceptibles a la eliminación por polipectomía endoscópica. Las RLD parecidas a adenoma y no parecidas a adenoma se diferencian en función de su aspecto macroscópico (endoscópico). Las características histológicas pueden

ser útiles¹⁵², aunque ambos tipos de lesiones pueden parecer idénticas^{153,154}.

Los pólipos con displasia que se originan en el lado proximal a la zona con afectación macroscópica o histológica son considerados como esporádicos y deben ser tratados en consecuencia.

9.5.3. Manejo de la displasia elevada

Declaración 9 P

Las lesiones elevadas parecidas a adenoma pueden ser tratadas adecuadamente por polipectomía siempre que la lesión pueda extirparse completamente y haya ausencia de displasia en los márgenes de la muestra y no haya evidencia de displasia plana en otro lugar del colon, ya sea al lado o lejos de, la lesión elevada [EL2a, RG B]

Declaración 9 Q

Los pacientes con lesiones elevadas no parecidas a adenoma deben ser sometidos a una colectomía, independientemente del grado de displasia detectada en el análisis de la biopsia debido a la alta asociación con carcinoma metacrónico o sincrónico [EL2a, RG B]

Declaración 9 R

Los pólipos con displasia que se originan en el lado proximal a los segmentos con afectación macroscópica o histológica son considerados como adenomas esporádicos y deben ser tratados en consecuencia [EL2c, RG B]

Las RLD parecidas a adenomas pueden ser tratadas adecuadamente con polipectomía y vigilancia continua. Cuatro estudios no han mostrado diferencias significativas en la incidencia de detección de pólipos en el seguimiento entre pacientes con CUCI y una RLD parecida a adenoma, y los pacientes con CUCI y un adenoma esporádico, o entre uno de estos 2 grupos de pacientes con CUCI y un grupo de control con adenoma esporádico sin CUCI^{111,152,155,156}. En un estudio fueron extirpados 70 pólipos displásicos de 48 pacientes, durante un período de seguimiento medio de 4.1 años; las colonoscopias revelaron pólipos adicionales en el 48%, pero ninguno de ellos desarrolló carcinoma¹⁵⁶. Otro estudio incluyó 34 pacientes con CUCI, 24 con RLD parecidas a adenoma y 10 con adenomas esporádicos, 28 de los cuales fueron tratados mediante polipectomía; el 58.8% de los pacientes con RLD parecidas a adenoma desarrollaron al menos una RLD parecida a adenoma adicional en la evaluación de seguimiento, un paciente tuvo una displasia plana de bajo grado que fue extirpada después de 6 meses de la polipectomía inicial y otro paciente con colangitis esclerosante primaria desarrolló adenocarcinoma 7.5 años después

de la polipectomía inicial. No hubo diferencia significativa en la prevalencia de la formación de pólipos en la evaluación de seguimiento entre los pacientes con CUCI con una RLD parecida a adenoma (62.5%) y los pacientes con CUCI con un adenoma esporádico (50%) o entre cualquiera de estos 2 subgrupos de pacientes con CUCI y un grupo de control con adenoma esporádico sin CUCI (49%)¹⁵⁵. Otro estudio de 40 pacientes sometidos a resección endoscópica de RLD parecida a adenoma reportó un caso de adenocarcinoma después de un período de seguimiento promedio de 4.2 años¹¹¹, que no fue significativamente diferente de la frecuencia de cáncer en la población de vigilancia en su conjunto. Por último, en un estudio de seguimiento reciente que incluyó 148 pacientes con CUCI y lesiones parecidas a adenoma, 87 pacientes fueron tratados con polipectomía; durante un período de seguimiento medio de 6 años solo el 4.6% desarrollaron displasia (2 de los cuales fueron diagnosticados finalmente con carcinoma)¹⁵².

Las biopsias deben tomarse de la mucosa plana que rodea cualquier pólipo displásico para evaluar si está involucrado en el proceso inflamatorio crónico y también para evaluar si hay alguna displasia en la mucosa plana circundante. Si se detecta una RLD parecida a adenoma^{111,152,155-157} dentro de un área de inflamación, puede ser tratada de forma conservadora por polipectomía siempre que la lesión pueda ser completamente extirpada, muestre ausencia de displasia en los márgenes de la muestra y no haya evidencia de displasia plana en otro lugar del colon, ya sea adyacente a, o alejada de la RLD.

Existe una fuerte asociación entre el carcinoma metacrónico o sincrónico con la RLD no parecida a adenoma, que va del 38 al 83%¹⁴⁴. Por esta razón, en general se recomienda que los pacientes con CUCI y una RLD no parecida a adenoma que no pueda extirparse por vía endoscópica deben someterse a una colectomía, independientemente del grado de displasia detectado en el análisis de la biopsia. Sin embargo, la resección de la mucosa endoscópica se ha usado para el tratamiento de las lesiones no parecidas a adenoma en la CUCI. En la mayor serie que reporta los resultados de este enfoque, hubo una tasa de recurrencia mayor en comparación con la extirpación de la mucosa endoscópica para las lesiones esporádicas (14% contra 0%, respectivamente) después de una mediana de seguimiento de 4.8 años¹⁵⁸. Por último, si se produce un pólipo displásico en un área próxima al nivel microscópico de la inflamación, sin displasia en la mucosa plana, puede considerarse como un adenoma esporádico y tratado en consecuencia^{156,159}.

9.5.4. Manejo de la displasia plana

Declaración 9 S

La displasia plana de alto grado justifica una recomendación de la colectomía debido al riesgo de un cáncer colorrectal concomitante o futuro [EL2a, RG B]

La evidencia actual indica que en el momento en que se descubre la displasia plana HDG, el CCR puede estar ya presente en el 42 al 67% de los casos, aunque esta estimación se basa en 3 estudios que incluyen un número limitado de casos

Declaración 9 T

La evidencia actual es insuficiente para evaluar el balance entre riesgos y beneficios de la colectomía para la displasia plana de bajo grado. La decisión de recomendar una colectomía o la continuación de la vigilancia está mejor adaptada al individuo después de una cuidadosa discusión [EL5, RG D]

con HDG (de 6 a 24 pacientes)^{102,160,161}. Por otra parte, una revisión de 10 estudios prospectivos de vigilancia encontró que 15 de 47 pacientes (32%) con HDG desarrollaron CCR tras el seguimiento posterior¹⁶⁰, y los datos actualizados del programa de vigilancia de St Mark indicaron que 2 de 8 pacientes (25%) con HDG que no tuvieron colectomía inmediata progresaron a CCR⁷⁸. En general, el riesgo inmediato y posterior del CCR en pacientes con HDG es lo suficientemente grande para justificar una recomendación de realizar una colectomía.

Las recomendaciones sobre el tratamiento óptimo de los pacientes con CUCI con LGD plana son más controvertidas, en parte porque no todos los estudios reportan sobre el resultado de LGD haciendo una distinción entre las lesiones planas y elevadas. Aunque la tasa de CCR sincrónico es menor para la LGD que para la HDG, aún es considerable. Los resultados de 3 estudios con 10, 11 y 16 pacientes con LGD identificaron CCR en muestras de colectomía en el 20, el 27 y el 19%, respectivamente^{78,160,162}. Un metaanálisis de 20 estudios de vigilancia analizó el riesgo de cáncer de 477 pacientes con LGD plana y 31 pacientes con LGD en una RLD¹⁶³. La incidencia de CCR fue de 14 por 1000 pacientes-año. Para la HDG y/o CCR, fue de 30 por 1000 pacientes-año. El valor predictivo positivo de la LGD plana fue del 22% para el CCR sincrónico y del 36% para HDG sincrónica y CCR. El valor predictivo positivo para la progresión a la HDG y CCR fue del 14.6%. Si se detectó LGD en una RLD, las tasas de cáncer sincrónico y metacrónico fueron más altas. En general, cuando se detecta LGD en la vigilancia, hay un riesgo 9 veces mayor de desarrollar CCR y un riesgo 12 veces mayor de desarrollar HDG o CCR¹⁶³.

Las estimaciones para el riesgo de progresión de la LGD a HDG y CCR, si las lesiones están del lado izquierdo, varían entre los estudios publicados. El metaanálisis antes mencionado indicó que el valor predictivo positivo es de aproximadamente el 14.6% para la progresión de LDG plana a HDG y/o CCR, con variabilidad significativa presente entre los estudios¹⁶³. En general, las altas tasas de progresión se han reportado en estudios retrospectivos, que van desde el 23% en un seguimiento actualizado de 30 años del hospital de St Mark hasta el 33 y el 53% de progresión en 5 años en las series de la Clínica Mayo¹⁶⁴ y los hospitales Mt Sinaí de Nueva York¹⁶², respectivamente. Por el contrario, otros estudios prospectivos han reportado menores tasas de progresión en pacientes con LGD. Un estudio encontró solo un 3% inicial y un 10% posterior en la tasa de progresión de CCR durante un período de seguimiento de 10 años. Puesto que estas tasas no fueron significativamente mayores que las tasas de progresión de 0.8 y 3% entre los pacientes sin displasia, estas observaciones sugieren que la LGD no puede estar asociada con un mayor riesgo de CCR¹⁰¹. Del mismo modo, un estudio prospectivo sueco no encontró progresión

del CCR, y solo 2 casos de progresión a HDG en un periodo de más de 10 años¹⁶⁵. Además, un resumen de 8 estudios reveló que después de que se realizó un diagnóstico de LGD, la vigilancia posterior con un promedio de 4.3 colonoscopias por paciente detecta más lesiones HDG (n=47) que CCR (n=18) o RLD (n=8)¹⁶³. Esto puede ser importante si se tiene en cuenta que el objetivo de la vigilancia es la prevención de la mortalidad por CCR en lugar de la detección de HDG.

Puede haber una diferencia en la historia natural de la LGD, dependiendo de si la displasia se encuentra en la colonoscopia de detección inicial (displasia prevalente) o durante la colonoscopia de seguimiento (displasia incidente). Una revisión de 10 estudios prospectivos reportó que la HDG o el CCR se desarrollaron en 15/55 pacientes con displasia prevalente (29%) en comparación con 33/204 (16%) de aquellos con displasia incidente¹⁶⁰. En cuanto a la relevancia de la ubicación concéntrica de la displasia, en ocasiones se asume que las lesiones unifocales estarían en menor riesgo de progresión que la displasia multifocal. Sin embargo, un estudio reciente encontró que la tasa de progresión de 5 años general de la LGD plana a HDG o CCR fue similar en displasia unifocal y multifocal¹⁶⁴.

La evidencia actual es insuficiente para evaluar el balance entre riesgos y beneficios de la colectomía para la LGD plana. Por lo tanto, la decisión de someterse a una colectomía en comparación con la vigilancia continua en pacientes con LGD plana debe ser individualizada y debatida a profundidad entre paciente, gastroenterólogo y cirujano colorrectal. La colectomía erradicará el riesgo de CCR, pero si un paciente no está dispuesto a someterse a una colectomía, se recomienda vigilancia anual¹³³.

10. Factores psicosomáticos

10.1. Introducción

Se han abordado las controversias sobre el papel de los factores psicosociales en la CUCI en revisiones sistemáticas¹⁶⁶⁻¹⁶⁹. Un modelo biopsicosocial^{170,171} representa una ventaja frente a un modelo biomédico, porque encarna las complejas interacciones biológicas y psicosociales que explican la enfermedad humana. La atención a los factores psicosociales asociados con la CUCI puede tener consecuencias no solo en el bienestar psicosocial y la calidad de vida, sino también en la actividad de la enfermedad en sí.

10.2. Influencia de los factores psicológicos en la enfermedad

10.2.1. Etiología

Declaración 10 A

No hay evidencia concluyente de que la ansiedad, depresión y estrés psicosocial contribuyan al riesgo de aparición de la CUCI [EL2c, RG D]

Un estudio anidado retrospectivo de casos-controles con 12,500 participantes examinó las relaciones temporales sin

posibilidad de sesgo debido al retiro, limitado a pacientes con CUCI que obtenían tratamiento para la depresión o la ansiedad antes del diagnóstico de la CUCI. Se encontró una asociación significativa entre la depresión o la ansiedad y la CUCI (RM 1.49, IC del 95%, 1.12-1.93) cuando la depresión precedía a la CUCI por más de 5 años, lo que es poco probable que esté influenciado por la presentación del síntoma inicial de la CUCI¹⁷². No se han llevado a cabo hasta ahora estudios prospectivos sobre estrés psicosocial como un riesgo para la aparición de la CUCI.

10.2.2. Curso de la enfermedad

Declaración 10B

Los factores psicológicos pueden tener un impacto sobre el curso de la CUCI. El estrés psicológico percibido [EL2a, RG B] y la depresión [EL2a, RG B] son factores de riesgo para recaída de la enfermedad. La depresión se asocia con una baja calidad de vida relacionada con la salud [EL3a, RG B]. La ansiedad se asocia con la falta de cumplimiento con el tratamiento [EL4, RG C]

Una revisión sistemática demostró una asociación entre el estrés psicológico y la actividad de la enfermedad en pacientes con CUCI¹⁶⁷. Otra revisión sistemática reportó una relación significativa entre el estrés y la inflamación en 4 estudios longitudinales que evaluaban el impacto del estrés o la depresión sobre el curso de la enfermedad¹⁶⁹. Un estudio prospectivo demostró que solo el fuerte estrés percibido (RM ajustada = 2.40, IC del 95%, 1.35-4.26) se asoció significativamente con las exacerbaciones sintomáticas¹⁷³. La mayor ansiedad y depresión al inicio del estudio se relacionaron con recaídas más frecuentes en el período de seguimiento en un segundo estudio prospectivo¹⁷⁴. Otro estudio no encontró un aumento del riesgo de recaída en pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mediante una entrevista psiquiátrica¹⁷⁵. La depresión^{176,177} y la neurosis¹⁷⁸ estaban asociadas con baja calidad de la vida relacionada con la salud. La ansiedad y el mal humor se asociaron con la falta de cumplimiento con el tratamiento de la CUCI¹⁷⁹.

10.3. Trastornos psicológicos en la colitis ulcerosa

Declaración 10C

Los trastornos psicológicos y los trastornos mentales son más comunes en pacientes con CUCI activa que en los controles basados en la población, pero no en los pacientes en remisión [EL3a, RG B]

Declaración 10D

Los médicos deben evaluar en particular la depresión entre sus pacientes con enfermedad activa y aquellos con dolor abdominal en remisión [EL2b, RG B]

Una revisión sistemática demuestra que la ansiedad y la depresión están asociadas con actividad de la enfermedad. Sin embargo, la prevalencia de los trastornos mentales (ansiedad y trastornos depresivos) en pacientes con enfermedad activa es comparable con la de los pacientes con otras enfermedades somáticas crónicas¹⁷⁶. Los pacientes en remisión no difieren en la cantidad de angustia psicológica y la frecuencia de los trastornos mentales (ansiedad y trastornos depresivos) respecto a los controles de la población general¹⁸⁰. Hay resultados contradictorios sobre la asociación entre el género y la depresión en pacientes con CUCI activa¹⁸⁰⁻¹⁸². Se ha reportado una asociación consistente entre la ansiedad y el estado de ánimo depresivo y la prevalencia de síntomas semejantes a SII en pacientes en remisión¹⁸³⁻¹⁸⁵.

10.4. Enfoque de los trastornos psicológicos

10.4.1. Comunicación con los pacientes

Declaración 10E

Las consecuencias psicosociales y de calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes deben tomarse en cuenta en la práctica clínica en las visitas regulares. La información individual y la explicación acerca de la enfermedad deben ser proporcionadas a través de una entrevista personal [EL3b, RG B]. El control de la enfermedad de los pacientes se puede mejorar mediante la combinación del automanejo y las consultas centradas en el paciente [EL1b, RG B]

Las percepciones sobre la salud tienen impacto sobre la experiencia de la enfermedad¹⁸⁶. Concientizar al médico sobre el hecho de que los pacientes con angustia psicológica tienen dificultades en procesar información clínicamente relevante¹⁸⁷ puede conducir a mejorar la comunicación médico-paciente¹⁸⁸. Es importante que los pacientes sean informados acerca de su condición a través de una entrevista individual, junto con el apoyo emocional. Esto se debe a que un menor nivel de información se asocia con una mayor preocupación¹⁸⁹. Dado que aproximadamente la mitad de los pacientes en los centros de referencia de la EII utilizan Internet para obtener información relacionada con la EII^{190,191}, los programas de comunicación basados en la web parecen ser viables y aumentan el nivel de conocimientos específicos sobre la enfermedad¹⁹². Los factores psicosociales están fuertemente correlacionados con la utilización de la atención a salud¹⁹³. Se ha reportado falta de cumplimiento con la terapia en más de 40% de los pacientes, y esto es una situación en la que la relación médico-paciente también juega un papel clave¹⁹⁴. Las guías de automanejo, junto con las consultas centradas en los pacientes, mejoran el control de la enfermedad de los pacientes^{195,196}. No obstante, se debe reconocer que los folletos educativos en sí mismos no parecen ser útiles e incluso pueden empeorar la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes que asisten a centros de tercer nivel¹⁹⁷. Además, los programas de educación de pacientes parecen tener una influencia muy limitada o

incluso ninguna en el curso de su enfermedad, su calidad de vida relacionada con la salud o su efecto psicológico¹⁹⁸⁻²⁰².

10.4.2. Apoyo psicológico

Declaración 10F

Los médicos deben evaluar a los pacientes para ansiedad, depresión y necesidad de atención psicológica adicional y recomendar la psicoterapia si se indica [EL2b, RG B]. Los pacientes deben ser informados de la existencia de asociaciones de pacientes [EL5, RG D]

La presencia de trastornos psicológicos contribuye a la mala calidad de vida y el número de visitas al médico, independientemente de la severidad de la afección¹⁹³. Un cuestionario validado basado en la EII está disponible para evaluar la demanda de atención psicológica^{203,204}. Aproximadamente un tercio de los pacientes que asisten a un centro de EII expresan una necesidad de intervención psicológica²⁰⁴. La ansiedad, la edad más temprana, así como el débil apoyo social aumentaron esta demanda. La detección y el tratamiento de los trastornos psicológicos tienen el potencial para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud²⁰⁵. Para la evaluación de la calidad de vida, 2 cuestionarios validados específicos para EII han demostrado ser susceptibles, reproducibles y sensibles para su uso en estudios clínicos: el Cuestionario de Enfermedad Intestinal inflamatoria²⁰⁶ y el Formulario de Evaluación de la Preocupación de los pacientes sobre la Enfermedad inflamatoria Intestinal²⁰⁷. Ya que las estrategias destinadas a mejorar el apoyo social pueden tener un impacto favorable en la angustia psicológica^{208,209}, es importante la capacitación de los gastroenterólogos que integren los factores psicosociales en la práctica clínica. Debido a que los pacientes describen deficiencias en el cuidado de los miembros de la familia, información insuficiente y falta de acceso a los recursos de salud²¹⁰, debe estar disponible atención psicosomática integrada. La atención psicosomática integrada se puede definir como una combinación de atención de los pacientes somática (gastroenterología) y psicológica (psicoterapeuta, psicólogo, psiquiatra), especialmente en los centros terciarios.

10.4.3. Intervención terapéutica

Declaración 10G

Están indicadas intervenciones psicoterapéuticas para trastornos psicológicos y baja calidad de vida asociada con la CU [EL1b, RG B]

Algunos estudios han demostrado que los métodos de psicoterapia y de relajación tienen una influencia positiva sobre las dimensiones psicológicas de la enfermedad, tales como el bienestar psicológico, las estrategias de supervivencia, la calidad de vida y la angustia psicológica²¹¹⁻²¹⁶, así como la percepción del dolor²¹⁷. Los efectos de las intervenciones psicosociales sobre la calidad de vida, la superación, el

estado emocional y la actividad de la enfermedad en la CU se evaluaron en un revisión sistemática²¹⁸. Los autores concluyeron que las intervenciones psicoterapéuticas en general, si se aplican a pacientes no seleccionados, no es probable que tengan un efecto positivo importante. Por lo tanto, el diagnóstico de la CUCI es insuficiente por sí solo para recomendar la psicoterapia en pacientes adultos, pero en adolescentes las intervenciones psicológicas pueden ser benéficas²¹⁸.

10.4.4. Opción terapéutica

Declaración 10H

La elección del método psicoterapéutico depende del trastorno psicológico y mejor debe ser realizado por especialistas (psicoterapeuta, especialista en medicina psicosomática, psiquiatra). Los psicofármacos deben prescribirse para indicaciones definidas [EL5, RG D]

No hay evidencia de que un método psicoterapéutico deba preferirse sobre otro. Los ejercicios de relajación son útiles^{216,217}, ya que son fáciles de aprender y realizar. En la opinión de los expertos existe una ventaja si el psicoterapeuta tiene experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades intestinales inflamatorias crónicas y trabaja en estrecha colaboración con el gastroenterólogo del paciente. No hay estudios específicos sobre el uso de psicofármacos individuales en la CUCI²¹⁹. A pesar de ello, casi todos los expertos creen que hay situaciones clínicas en las que los antidepresivos deben ser recomendados para el tratamiento de los trastornos psicológicos asociados con la CU.

11. Manifestaciones extraintestinales de la colitis ulcerosa

11.1. Introducción

Las manifestaciones extraintestinales (EIM, por sus siglas en inglés) son comunes en la CUCI y afectan hasta al 35% de los pacientes^{220,221}. Los estudios prospectivos detallados que utilizan criterios diagnósticos adecuados son raros. La mayoría de los informes son retrospectivos y basados en la revisión de los expedientes de los pacientes. La ocurrencia de una EIM a menudo parece predisponer a otras. La actividad de ciertas EIM, tales como artritis periférica, eritema nodular, úlceras aftosas orales y epiescleritis, está relacionada con la actividad de la CUCI. Por el contrario, la piodermia gangrenosa, la uveítis, la artropatía axial y la colangitis esclerosante primaria (CEP) generalmente tienen un curso independiente.

Para aquellas EIM cuya actividad refleja la colitis, el tratamiento puede ser paralelo al de la enfermedad subyacente. El tratamiento, de otra forma, se basa principalmente caso por caso ya que las RCT son insuficientes. Esta sección se concentra en las EIM que se encuentran con mayor frecuencia para las que existen al menos algunos datos cuantificables, y no incluye las consecuencias sistémicas de la CUCI severa, como la deficiencia de hierro o la desnutrición.

Declaración 11 A

El diagnóstico de la artritis no axial y la artropatía asociada a la CUCI se hace sobre bases clínicas, con base en rasgos característicos y la exclusión de otras formas específicas de la artritis [EL3b, RG C]. El tipo I es pauciarticular y afecta a las articulaciones grandes de forma aguda en los momentos que la actividad de la CUCI. El tipo II es poliarticular, afectando a un mayor número de articulaciones periféricas independientemente de la actividad de la CUCI [EL2b, RG B]. La artritis axial, incluyendo la sacroileítis y la espondilitis anquilosante, se diagnostica sobre bases reumatológicas convencionales y se apoya por los cambios radiológicos característicos, siendo las imágenes por resonancia magnética las más sensibles [EL2b, RG B]. Aunque HLA B27 está excesivamente representado en la artritis axial en relación con la CUCI, esto no tiene valor diagnóstico [EL2b, RG B]

11.2. Artropatía**11.2.1. Artropatía periférica**

El grupo de Oxford subclasificó la artropatía periférica en tipo I y tipo II, pero solo el tipo I se asoció con actividad de la enfermedad intestinal²²². El tipo I es pauciarticular y afecta a grandes articulaciones (principalmente para el soporte de peso) incluyendo tobillos, rodillas, caderas, muñecas y, a veces, codos y hombros. Por convención, menos de 5 articulaciones se ven afectadas. La artritis es aguda, autolimitante (semanas en lugar de meses) y típicamente asimétrica. Esta artropatía se observa en el 4 al 17% de los pacientes con CUCI. El tipo II es una artritis poliarticular que afecta principalmente a las pequeñas articulaciones de la mano, pero independiente de la actividad de la CUCI, y se observa en el 2.5% de los pacientes con CUCI²²². El diagnóstico de la artritis se hace de forma clínica a partir del hallazgo de articulaciones dolorosas e hinchadas (sinovitis). El diagnóstico diferencial incluye osteoartritis, artritis reumatoide y artritis asociada a enfermedades del tejido conectivo como el lupus. Tiene que diferenciarse de la artralgia (lo que puede complicar la suspensión de corticosteroides), la osteonecrosis relacionada con los corticosteroides y el síndrome tipo lupus relacionado con infliximab²²³.

11.2.2. Artropatía axial

La artropatía axial incluye sacroileítis y espondilitis. Independientemente de la presencia de dolor de espalda inflamatorio, se ha encontrado sacroileítis radiográfica aislada en el 25-50% de los pacientes con CUCI²²⁴⁻²²⁶. El diagnóstico de la espondilitis anquilosante (AS, por sus siglas en inglés), de acuerdo con los criterios de Roma modificados²²⁷, incluye un dolor de espalda crónico inflamatorio (en la noche y en reposo, que mejora con el ejercicio), rigidez matutina, flexión de la columna limitada y, en etapas posteriores, reducción de la expansión del tórax. Las radiografías muestran que la sacroileítis, sindesmofitos y la proliferación ósea evolucionan a anquilosis («columna vertebral de bambú»). Aunque la tomografía computarizada es más sensible para la detección de anomalías estructurales que las radiografías simples,

el actual estándar de oro es la resonancia magnética debido a su capacidad para demostrar la inflamación antes de que ocurran las lesiones óseas^{228,229}. La prevalencia general de la AS en la EII varía entre el 4 y el 10%. HLA-B27 se encuentra en el 25-75% de los pacientes con CUCI y espondilitis anquilosante^{224,230-232}, pero solo en el 7 al 15% de los pacientes con sacroileítis aislada. Los pacientes con EII positivo para HLA-B27 parecen estar en riesgo para el desarrollo de AS²³².

11.2.3. Tratamiento de la artropatía relacionada con reservoritis**Declaración 11 B**

El tratamiento de la artritis periférica de la CUCI subyacente es normalmente eficaz para aliviar los síntomas [EL5, RGD]. Para los síntomas persistentes en ausencia de CUCI activa existe un apoyo general para el uso de un tratamiento a corto plazo con agentes AINE. Las inyecciones locales de esteroides y la fisioterapia también son eficaces [EL4, RGD]. La sulfasalazina tiene un papel en la artritis periférica persistente [EL1a, RG B]. En la artropatía axial, los argumentos son más fuertes en favor de la fisioterapia intensiva [EL2a, RG B], asociada a los AINE, pero las preocupaciones de seguridad suponen que es mejor evitar el tratamiento a largo plazo con AINE si es posible [EL1b, RG B]. Sulfasalazina [EL1a, RG B], metotrexato [EL1b, RG B] y azatioprina [EL3b, RG C] son en general ineficaces o solo marginalmente eficaces. La eficacia de la terapia anti-TNF en pacientes con espondilitis anquilosante y con CU intolerantes o refractarios a AINE está bien establecida [EL1b, RG B]

Las recomendaciones para el tratamiento de la artropatía relacionada con la EII se basan en estudios de espondiloartropatía, predominantemente espondilitis anquilosante. Ningún estudio controlado prospectivo en pacientes con EII está disponible en la literatura. Solo se publican pequeños estudios abiertos o informes de casos²³³⁻²³⁶.

En la artritis periférica se debe hacer hincapié en el tratamiento de la CUCI subyacente, incluyendo corticoides, inmunomoduladores y agentes anti-TNF, según proceda. El alivio sintomático se puede obtener con reposo y fisioterapia. Aunque existe la preocupación de que los AINE pueden agravar la CUCI subyacente^{237,238}, este riesgo parece bajo, sobre todo si se prescribe en dosis bajas y de corta duración²³⁹. El uso de inhibidores de la COX-2, como etoricoxib y celocoxib, parece más seguro con un menor riesgo de exacerbaciones de la enfermedad que los AINE convencionales^{240,241}. Se ha reportado un efecto beneficioso de sulfasalazina en la artropatía de articulaciones grandes^{242,243}. Varios estudios abiertos y algunos estudios controlados han demostrado un efecto impresionante de IFX en la artritis periférica²⁴⁴.

El tratamiento de la artropatía axial en la CUCI se basa en la evidencia de la espondilitis anquilosante. Debe incluir fisioterapia intensiva. Los AINE son la base del tratamiento médico y se recomiendan como tratamiento de primera línea en la AS. Sin embargo, generalmente no se aconseja el

tratamiento a largo plazo con dosis altas de AINE en pacientes con CUCI. El efecto de los corticosteroides está escasamente reportado. Se pueden considerar las inyecciones locales de corticosteroides. Sulfasalazina, metotrexato y azatioprina se consideran ineficaces o solo marginalmente eficaces en la AS con síntomas axiales²⁴⁵. En pacientes con AS activa refractaria o intolerantes a AINE se recomiendan agentes anti-TNF. La eficacia y seguridad de IFX y ADA en la espondilitis anquilosante están bien establecidas^{228,244,246-251}.

11.3. Enfermedad ósea metabólica

La masa ósea baja y la osteoporosis son comunes tanto en pacientes hombres como en mujeres con CUCI (20-50%). Los factores que contribuyen incluyen inflamación crónica, tratamiento con corticoides, edad, tabaquismo, escasa actividad física y deficiencias nutricionales²⁵². El diagnóstico de la osteoporosis se realiza mejor por una puntuación T < -2.5 en la densitometría ósea (DEXA) en pacientes mayores de 50 años, y en pacientes menores de 50 años la «masa ósea baja» se define por una puntuación Z < 2.0.

Declaración 11 C

El diagnóstico de la osteoporosis en adultos se realiza mejor con una puntuación T menor a -2.5 en la densitometría ósea [EL1a, RG A]; todos los otros métodos de diagnóstico tienen limitaciones actuales [EL2b, RG B]. La presencia de osteoporosis identifica a pacientes con riesgo de sufrir fractura superior al promedio y quién debe recibir tratamiento [EL2b, RG B]

La precisión y la reproducibilidad de la ecografía y Q-CT no es suficiente para las mediciones clínicas repetidas²⁵³. La DEXA se realiza mejor en todos los pacientes con CUCI persistentemente activa, en aquellos expuestos repetidamente a corticosteroides y en pacientes con enfermedad de larga duración. La presencia de osteoporosis identifica a pacientes con riesgo de sufrir fractura superior al promedio y quién debe recibir tratamiento. La presencia de osteoporosis es un —aunque no el único— factor de riesgo de fracturas de columna vertebral y de huesos largos periféricos. En estudios recientes, las fracturas vertebrales se han documentado en pacientes con densidad ósea normal y reducida, desafiando el concepto de que la osteoporosis es el principal factor de riesgo para fracturas vertebrales en pacientes jóvenes con EII²⁵⁴⁻²⁵⁶. El predictor más fuerte de futuras fracturas es una fractura vertebral previa. Existe, por tanto, una necesidad de estudios prospectivos en pacientes con EII jóvenes y premenopáusicas para establecer una herramienta de evaluación válida, como el índice FRAX utilizado para mujeres posmenopáusicas^{257,258}.

El tratamiento con calcio 500-1000 mg/día y vitamina D (800-1000 UI/día) aumenta la densidad ósea en pacientes con EII²⁵². No se ha demostrado el valor del calcio y la vitamina D en la prevención de fracturas en pacientes con EII, aunque hay un valor en la osteoporosis posmenopáusica o inducida por esteroides²⁵⁹. Varios bifosfonatos aumentan la densidad ósea en pacientes con CUCI (para la revisión, ver INS²⁵²). La prevención de fracturas con bifosfonatos se ha

Declaración 11 D

La osteopenia puede ser un marcador de pronóstico para osteoporosis futura, pero presenta poco riesgo directo [EL2b, RG C]. Sin embargo, si la puntuación T es inferior a -1.5, se debe recomendar el tratamiento con calcio y vitamina D [EL4, RG C]. El historial previo de fractura existente tienen un significado pronóstico adverso sustancial y los pacientes deben ser tratados para osteoporosis, incluso si la puntuación T es normal [EL4, RG C]

establecido claramente en mujeres posmenopáusicas y en osteoporosis inducida por esteroides, pero no en pacientes jóvenes premenopáusicas con CUCI. Por lo tanto, no es factible una recomendación general de tratamiento con bifosfonatos con base en la densidad ósea reducida. En los pacientes individuales con baja densidad ósea se debe considerar el tratamiento de factores de riesgo adicionales.

Declaración 11 E

Los ejercicios de carga [EL2b, RG B], dejar de fumar [EL3b, RG C], evitar el exceso de alcohol [EL4, RG D] y el mantenimiento adecuado del nivel de calcio en la dieta (> 1 g/día) [EL 2 b, RG B] son benéficos. En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el uso regular de bifosfonatos, calcitonina y sus derivados, y raloxifeno, reducen o previenen la pérdida adicional de hueso [EL2b, RG C]. Los datos en hombres con osteoporosis son menos seguros, pero los bifosfonatos son probablemente valiosos [EL3 b, RG C]. Los datos más recientes también apoyan el uso de sales de estroncio [EL2a, RG B]. Los pacientes que reciben tratamiento con esteroides sistémicos deben recibir calcio y vitamina D como profilaxis [EL5, RG D]

Los pacientes con enfermedad persistentemente activa deben ser tratados de acuerdo con las directrices con tratamiento inmunosupresor (azatioprina, anticuerpos α -TNF) para evitar el tratamiento prolongado con esteroides y la actividad inflamatoria general. Se ha demostrado que una proporción significativa de pacientes con EII son capaces de normalizar su densidad ósea después de 3 años de remisión estable²⁶⁰. Los medicamentos más nuevos, como teriparatida, ranelato de estroncio u OPG recombinante, deben ser estudiados de forma prospectiva en pacientes con CUCI antes de que su uso se pueda recomendar.

11.4. Manifestaciones cutáneas

Declaración 11 F

El diagnóstico de las manifestaciones cutáneas de la EII se hace sobre bases clínicas, con base en sus rasgos característicos y —hasta cierto punto— la exclusión de otros trastornos específicos de la piel; la biopsia puede ser útil en casos atípicos [EL3b, RG C]

Declaración 11 G

El tratamiento del eritema nodular se basa generalmente en el de la CUCI subyacente. Los esteroides sistémicos suelen ser necesarios [EL4, RG D]. La piodermia gangrenosa se trata inicialmente con esteroides sistémicos, con inhibidores de la calcineurina tópicos u orales [EL4, RG D], con infliximab [EL1b, RG C] o adalimumab [EL3b, RG C]

11.4.1. Eritema nodoso (EN)

El eritema nodoso se reconoce fácilmente y se caracteriza por nódulos subcutáneos elevados, doloroso al contacto, de color rojo o violeta, de 1-5 cm de diámetro. Comúnmente afecta a las superficies de extensión de las extremidades, especialmente las zonas tibiales anteriores, y por lo general se produce en momentos de actividad de la CUCI. Normalmente se puede hacer un diagnóstico clínico firme y la biopsia no es generalmente adecuada. Si se realiza, la histología revela paniculitis focal no específica^{261,262}. La prevalencia de EN en la EII varía desde el 4.2 hasta el 7.5%^{221,263,264} y parece ser superior en la enfermedad de Crohn que en la CUCI²⁶⁴. El diagnóstico diferencial incluye enfermedad de Crohn metastásica, que puede aparecer en cualquier sitio como nódulos solitarios o múltiples, placas, úlceras o pápulas violáceas perifoliculares, cuya histología incluye granulomas no caseosos²⁶⁵. Ya que el EN está estrechamente relacionado con la actividad de la enfermedad a pesar de un vínculo genético²⁶⁶, el tratamiento se basa en el de la CUCI subyacente. Por lo general se requieren esteroides sistémicos. En los casos resistentes o cuando hay recaídas frecuentes, se pueden usar inmunomodulación con azatioprina, infliximab o adalimumab^{267,268}.

11.4.2. Piodermia gangrenoso (PG)

Las lesiones son a menudo precedidas por un traumatismo en el sitio a través de un fenómeno conocido como patergia²⁶⁹. El PG puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo, incluyendo los genitales, pero los sitios más comunes son las espinillas y adyacente a los estomas. Inicialmente toman la forma de pápulas o pústulas eritematosas únicas o múltiples, pero la necrosis posterior de la dermis conduce al desarrollo de ulceraciones profundas de excavación que contienen material purulento que es estéril en cultivo a menos que ocurra una infección secundaria de la herida. En publicaciones recientes, el 0.6-2.1% de los pacientes con CUCI desarrollaron PG^{263,264,270}. El PG puede ser paralelo a la actividad de la CUCI subyacente o tener un curso que es independiente de esta. El PG es un diagnóstico de exclusión y podría ser diagnosticado erróneamente en un porcentaje sustancial de casos²⁷¹. Los hallazgos histopatológicos en el PG no son específicos, pero la biopsia puede ser útil para descartar otros trastornos específicos de la piel.

La rápida curación debe ser el objetivo terapéutico, ya que el PG puede ser un trastorno de la piel debilitante. No hay evidencia de que la eficacia de las estrategias de tratamiento para PG difiera entre pacientes con EII y sin EII. La inmunosupresión es la base del tratamiento. Tradicionalmente, los fármacos más comúnmente utilizados con la mejor experiencia clínica fueron corticosteroides

sistémicos y ciclosporina. Los corticosteroides se han considerado el tratamiento de primera línea, con ciclosporina intravenosa (i.v.) y tacrolimus oral e i.v. reservado para los casos refractarios²⁷²⁻²⁷⁵. Infliximab, sin embargo, ha cambiado el manejo del PG en pacientes con CUCI. Su eficacia se reportó por primera vez en pequeños estudios de casos²⁷⁶. El estudio más grande sobre el tratamiento de PG con IFX fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo de 30 pacientes, incluyendo 19 pacientes con EII²⁷⁷. Se administró IFX 5 mg/kg o placebo en la semana 0. En la semana 2 (el criterio de valoración primario), significativamente más pacientes en el grupo de IFX habían mejorado en comparación con placebo (46% vs 6%, p=0.025). En la semana 2, a los sujetos de ambos grupos se les ofreció IFX en fase abierta. En general, 29 pacientes recibieron IFX y la mayoría de ellos mostraron una respuesta clínica beneficiosa: respuesta en el 69%, remisión en el 31% en la semana 6. La tasa de respuesta fue superior al 90% en pacientes con corta duración del PG (< 12 semanas) y menos del 50% en aquellos con enfermedad presente por más de 3 meses. Hasta ahora, ningún estudio ha comparado la eficacia de diferentes fármacos inmunosupresores. Se debe considerar IFX si no se puede lograr una rápida respuesta a los corticosteroides. En pacientes con PG periestomal, el cierre del estoma podría llevar a resolución de las lesiones del PG²⁷⁸. Tacrolimus por vía tópica es una alternativa, pero se recomienda asesoramiento de especialistas.

11.4.3. Síndrome de Sweet

El Síndrome de Sweet se caracteriza por nódulos o pápulas dolorosos al contacto, inflamatorios, de color rojo, que suelen afectar a las extremidades superiores, la cara o el cuello²⁷⁹. Solo ha sido reconocida como una manifestación extraintestinal de la EII relativamente reciente^{280,281}. Es parte del grupo de las dermatosis neutrofílicas agudas, que incluyen el pioderma gangrenoso, pero puede distinguirse por su apariencia, su distribución y sus características histológicas. Hay una fuerte predilección por las mujeres y los pacientes con afectación del colon y otras manifestaciones extraintestinales. La exacerbación se asocia sobre todo con enfermedad activa. Se ha reportado que los corticosteroides sistémicos son eficaces.

11.4.4. Inflamación de la piel inducida por anti-TNF**Declaración 11 H**

El tratamiento anti-TNF puede inducir inflamación de la piel paradójica [EL4], que es un efecto de los fármacos de clase y suele ser reversible al suspender el fármaco [EL4]. Cuando el diagnóstico es incierto, se recomienda la remisión a un dermatólogo para su opinión experta [EL5 RG D]. El tratamiento se basa casi por completo en la extrapolación de la inflamación de la piel paradójica en otras enfermedades crónicas y puede incluir terapia tópica con esteroides, agentes queratolíticos tópicos, análogos de la vitamina D, metotrexato, cambio de anti-TNF o suspensión del anti-TNF [EL3b RG C]

Varios centros han reportado el desarrollo de lesiones psoriásicas y eccematosas en pacientes con enfermedad de Crohn y CUCI que reciben terapia anti-TNF, una observación que no parece estar relacionada con la edad del paciente o la duración del tratamiento²⁸². Se han descrito varios informes de casos aislados y se han publicado series de casos controlados^{282,283}.

Se presentan lesiones cutáneas en aproximadamente el 22% de los pacientes tratados con terapia anti-TNF. El eccema psoriasisiforme, eccema y xerosis fueron el tipo de lesiones cutáneas más comúnmente observadas, y los anticuerpos antineutrófilos (ANA) se asociaron de forma positiva con inflamación de la piel paradójica²⁸⁴.

En un estudio en colaboración francés, Rahier et al. evaluaron las características clínicas, los factores de riesgo y los resultados de la enfermedad cutánea en pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino que presentaban lesiones psoriásicas y eccematosas inducidas por agentes anti-TNF- α ²⁸³. Se estudiaron un total de 85 pacientes, incluyendo enfermedad de Crohn y CUCI, que desarrollaron lesiones psoriásicas (62 pacientes) y eccematosas (23 lesiones). Las ubicaciones de las lesiones eccematosas variaron, mientras que las variedades de lesiones del cuero cabelludo y de flexión fueron en su mayoría psoriásicas. Las lesiones cutáneas no se asociaron con actividad de la EII, pero fueron más frecuentes entre mujeres y se presentaron con cualquier tipo de agente anti-TNF- α (infliximab, adalimumab o certolizumab). El tratamiento tópico con corticoides, queratolíticos (ácido salicílico, urea), emolientes, análogos de la vitamina D y terapia con luz ultravioleta (UV) (UVA o UVB de banda corta) resultó en una remisión parcial o total en casi 50% de los pacientes. Los pacientes con lesiones psoriásicas que no mejoraron con el tratamiento tópico y que cambiaron las terapias anti-TNF- α ocasionalmente desarrollaron lesiones recurrentes, sugiriendo un efecto de clase. En general, el 34% de los pacientes tuvieron que suspender los agentes anti-TNF debido a lesiones cutáneas no controladas²⁸³. La mayor serie de casos, sin embargo, se deriva de la literatura reumatológica, y el tratamiento se basa principalmente en la opinión de expertos^{285,286}.

11.5. Manifestaciones oculares

Declaración 11 I

Los pacientes con manifestaciones oculares deben ser remitidos a un oftalmólogo [EL5, RG D]. La epiescleritis puede no requerir tratamiento sistémico y por lo general responde a esteroides o AINE tópicos [EL4, RG D]. La uveítis se trata con esteroides, y puede ser necesario el uso de ambas rutas: tópica y sistémica [EL3b, RG C]. La terapia con inmunomoduladores, incluyendo el anti-TNF, puede ser útil en casos resistentes [EL4, RG D]

La uveítis y la epiescleritis son las manifestaciones oculares más comunes de la EII. La epiescleritis puede ser indolora, presentando simplemente la esclerótica y la conjuntiva hiperémicas, pero también puede presentarse

picazón y una sensación de ardor²⁸⁷. La epiescleritis puede ser autolimitante, pero por lo general responde a esteroides o AINE tópicos, a analgésicos simples junto con el tratamiento de la CUCI subyacente²⁸⁷.

La uveítis es menos común, pero tiene consecuencias potencialmente más severas. Cuando se relaciona con la CUCI con frecuencia es bilateral, de comienzo insidioso y de larga duración²⁸⁷. Los pacientes se quejan de dolor ocular, visión borrosa, fotofobia y dolor de cabeza. La posibilidad de progresión a pérdida de la visión debe impulsar la remisión urgente a un oftalmólogo. El examen con lámpara de hendidura confirmará el diagnóstico y permitirá la diferenciación entre uveítis anterior y posterior. El tratamiento generalmente consistirá en esteroides por vía tópica y sistémica²⁸⁷. Se han reportado azatioprina, metotrexato, infliximab y adalimumab por separado como valiosos en los casos resistentes.

11.6. Enfermedad hepatoiliar

Declaración 11 L

El diagnóstico de trastornos hepatoiliares en asociación con la CUCI sigue las rutas de investigación estándar señaladas por las anomalías en las pruebas de la función hepática, con ecografía y serología para identificar las causas autoinmunitarias e infecciosas específicas [EL2a, RG B]. La colangiografía por resonancia magnética se ha establecido como la prueba diagnóstica de primera línea para colangitis esclerosante primaria [EL2a, RG B]. La colangitis esclerosante primaria aumenta sustancialmente el riesgo tanto de colangiocarcinoma como de carcinoma colorrectal [EL1a, RG Un]

Las anomalías en las pruebas hepáticas son comunes en la EII y se asocian con una reducción pequeña pero significativa en la supervivencia²⁸⁸. La colangitis esclerosante primaria (CEP) constituye la afección más importante relativamente específica para la EII subyacente. Sin embargo, la pericolangitis, la esteatosis, la hepatitis crónica, la cirrosis y la formación de cálculos biliares también están representados en exceso. Además, muchos de los fármacos utilizados para la EII tienen el potencial de causar hepatotoxicidad. En la mayoría de los casos, la afección será detectada por las pruebas de la función hepática anormales en la detección de rutina más que en los síntomas o signos de enfermedad hepática. Un patrón predominantemente obstructivo de las enzimas hepáticas o la presencia de síntomas biliares sugerirá una evaluación ecográfica, la cual puede revelar litiasis biliar, esteatosis o cirrosis franca; con menos frecuencia mostrará un patrón de conducto anormal indicativo de CEP. Si la ecografía es normal, los efectos secundarios de los medicamentos se considerarán poco probables, y si las pruebas serológicas para otra enfermedad hepática primaria son negativas, entonces la probabilidad de CEP se incrementa significativamente. La prueba de diagnóstico habitual es la colangiografía por resonancia magnética (MRCP, por sus siglas en inglés), que mostrará el patrón característico de los

conductos biliares irregulares, que contienen áreas de estrechamiento y dilatación^{289,290}. Si la MRCP es normal, es más seguro, y probablemente más útil para el diagnóstico (dado que es probable la afectación predominante de conducto pequeño), llevar a cabo una biopsia de hígado que la colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) diagnóstica para confirmar la CEP^{290,291}. CEP es un factor de riesgo importante para colangiocarcinoma y cáncer de colon²⁹¹.

Declaración 11 M

El ácido ursodesoxicólico mejora las pruebas anormales de la función hepática [EL1b, RG B], pero no la histología y el pronóstico en la CEP. La CPRE se debe utilizar para el tratamiento de las estenosis dominantes por la dilatación y/o colocación de endoprótesis vasculares [EL4, RG C]. La enfermedad hepática avanzada puede requerir trasplante [EL2a, RG B]

El ácido ursodesoxicólico (ursodiol) fue adoptado rápidamente como un tratamiento para la CEP una vez que se ha demostrado que mejora las enzimas hepáticas²⁹², pero ha tomado un tiempo para que surjan pruebas razonablemente convincentes que apoyen el beneficio real a partir de una dosis diaria de 20 mg/kg en relación con la progresión histológica²⁹³. Sin embargo, en un estudio reciente controlado con placebo con alta dosis de ursodiol (28-30 mg/kg/día), los pacientes en el grupo de ursodiol tuvieron un resultado significativamente peor a pesar de la mejoría en las pruebas de la función hepática²⁹⁴. Por lo tanto, las dosis de ursodiol no deben superar los 20 mg/kg/día. El ursodiol puede reducir el riesgo de cáncer de colon en pacientes con CEP^{143,295}. El beneficio de la terapia con esteroides se ha examinado con resultados contradictorios. Tacrolimus resultó en una rápida disminución de enzimas hepáticas, pero sin mejoría histológica²⁹⁶. La CPRE todavía puede ser necesaria para confirmar el diagnóstico de CEP en unos pocos casos, y sigue siendo el procedimiento de elección para manejar las estenosis biliares dominantes²⁹¹. En enfermedad avanzada con insuficiencia hepática no hay alternativa al trasplante de hígado, pero la recurrencia del CEP en el hígado trasplantado ocurre en aproximadamente el 20% de los pacientes²⁹⁷. Debido al mayor riesgo de cáncer colorrectal, en general se considera apropiado realizar la colonoscopia de detección anual desde el momento del diagnóstico.

11.7. Tromboembolia venosa

Declaración 11 N

El riesgo de trombosis y la mortalidad relacionada se duplica en pacientes con CUCI en comparación con los controles [EL2, RG C]. En pacientes en situación de riesgo de tromboembolia, se debe considerar la prevención tanto con tromboprofilaxis mecánica como con heparina (LMWH o UFH) [EL5, RG D]. El tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en la EII debe seguir las opciones establecidas de terapia anti-trombótica [EL1a, RG A], teniendo en cuenta el posible aumento del riesgo de sangrado [EL5, RG D]

Los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de tromboembolia venosa (TVP), que representa una causa importante de morbilidad. La prevalencia de TVP en la EII varía entre el 1.2 y el 6.7% en estudios clínicos²⁹⁸⁻³⁰¹. Un estudio basado en la población y un estudio de casos-controles revelaron que los pacientes con EII tienen al menos un riesgo 2 veces mayor que la población en general y los sujetos control, respectivamente^{299,302,303}. Por otra parte, el riesgo de recurrencia es mayor en pacientes con EII en comparación con pacientes sin EII³⁰⁴. La trombosis venosa profunda (TVP) de la pierna y la embolia pulmonar (EP) son las manifestaciones tromboembólicas más comunes, pero también se han descrito sitios inusuales de TVP, como el cerebrovascular, portal, mesentérico, y en venas de la retina. La razón para el aumento del riesgo no se comprende completamente. Los factores de riesgo adquiridos parecen ser más relevantes, y muchas de las alteraciones hemostáticas son paralelas a la actividad inflamatoria³⁰¹. Por lo tanto, la mayoría del TVP se producen durante la fase activa de la EII²⁹⁹.

El diagnóstico de TVP no se considera con más detalle, y se deben seguir las directrices internacionales^{305,306} con base en las técnicas de imagen apropiadas. Los procedimientos más utilizados son la ecografía y la venografía para el diagnóstico de la TVP y la gammagrafía de ventilación-perfusión y tomografía axial computarizada con multidetector helicoidal para el diagnóstico de la EP.

La base del tratamiento de la TVP aguda y la EP es la terapia de anticoagulación y debe seguir las directrices internacionales^{307,308}. El beneficio del tratamiento anticoagulante es independiente del diagnóstico de la CUCI. En los pacientes con TVP aguda y/o EP la terapia anticoagulante debe ser continua, si es posible, al menos durante 3 meses usando heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada o fondaparinux para el tratamiento inicial, seguido de antagonistas de la vitamina K. El tratamiento a largo plazo se debe considerar para pacientes con un segundo episodio de tromboembolia venosa no provocado.

No se conoce el riesgo de complicaciones hemorrágicas en pacientes con EII en tratamiento con anticoagulantes en comparación con pacientes sin EII. Puede ocurrir sangrado gastrointestinal mayor, pero es raro. Un metaanálisis que evaluó el uso de heparina para el tratamiento de la CUCI incluyó 8 estudios aleatorizados controlados³⁰⁹. En 6 de 268 pacientes en los grupos de heparina se reportó un incremento en la hemorragia rectal: solo 3 de ellos tuvieron que ser retirados del estudio, incluyendo un paciente que requirió cirugía urgente. La hospitalización por una enfermedad médica aguda se asocia de forma independiente con un aumento de 8 veces de riesgo de TVP³¹⁰. Este riesgo se puede reducir mediante la profilaxis anticoagulante con heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada o fondaparinux^{310,311}. El número de pacientes con EII incluidos en los estudios fue demasiado pequeño como para sacar conclusiones suficientes acerca de la eficacia de la profilaxis anticoagulante, específicamente en la EII^{312,313}. Sin embargo, los pacientes con EII hospitalizados tienen una mayor tasa de TVP que los pacientes sin EII hospitalizados, asociado con un aumento de la mortalidad relacionada con la comorbilidad y la edad por VTE^{298,300}. Los pacientes hospitalizados con enfermedad severa o fulminante aguda son tratados adecuadamente con profilaxis anticoagulante con heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada o

fondaparinux, especialmente en el caso de una inmovilización prolongada^{299,300,311-313}. La profilaxis con anticoagulante después de la cirugía abdominal debe seguir las directrices establecidas³¹⁰. Los factores de riesgo no específicos para EII para el TVP podrían aumentar aún más el riesgo. Por lo tanto, los pacientes con CUCI deben ser informados acerca de los factores de riesgo de TVP, como el uso de anticonceptivos orales y los viajes de larga distancia.

11.8. Enfermedad cardiopulmonar

La afección cardíaca se debe considerar no solo rara, pero es generalmente subclínica. El tratamiento de la afección cardíaca relacionada con EII depende del modelo específico de la afección y los pacientes deben ser evaluados por un cardiólogo. La enfermedad pulmonar representa la manifestación extraintestinal menos frecuente de la EII, pero es probable que su prevalencia real sea desconocida. Los síntomas respiratorios pueden estar presentes en > 50% de los pacientes con EII, pero estos suelen ser leves, atribuidos al consumo de tabaco o ignorados. Los fármacos como sulfasalazina, mesalazina y metotrexato pueden causar una neumonitis. Los síntomas respiratorios en pacientes en tratamiento con anti-TNF no deben ser ignorados, ya que podrían indicar la aparición de infecciones oportunistas serias. El tratamiento de la enfermedad respiratoria relacionada con la EII depende del modelo específico de afectación. La cirugía del colon puede agravar la enfermedad previa de vías respiratorias.

11.9. Anemia

11.9.1. Introducción

El tema de la anemia ha recibido poca atención anteriormente³¹⁴, y no fue cubierto como tema separado en la primera edición de estas directrices. Sin embargo, la anemia es la manifestación extraintestinal más común de la EII. No siempre es fácil obtener datos específicos sobre la CUCI, pero los datos epidemiológicos recientes confirman que la anemia es frecuente en la enfermedad de Crohn y la CUCI³¹⁵. La anemia es particularmente común en la enfermedad severa, afectando al 66% de todos los pacientes hospitalizados³¹⁶ y al 40% de los pacientes en los centros de referencia³¹⁵. La deficiencia de hierro es más frecuente que la anemia, estando presente hasta en hasta el 45% de los pacientes con EII^{316,317}.

La anemia es una afección clínica muy relevante que puede afectar la calidad de vida o la capacidad de trabajar³¹⁸. Por otra parte, se puede asociar con comorbilidades severas, como hepatitis C asociada a una transfusión, complicaciones posquirúrgicas³¹⁹ o incluso riesgo de muerte³²⁰. La mayoría de estos hechos han sido plenamente reconocidos solo en los últimos años³¹⁶, y un grupo internacional de expertos ha desarrollado directrices³²¹. Y existen otras opiniones para el lector que busca más detalles^{322,323}.

En la CUCI, los 2 factores más importantes son la deficiencia de hierro y la inflamación activa, mientras que la anemia hemolítica y la anemia inducida por fármacos son menos frecuentes³²². La anemia ferropénica (IDA) puede ser consecuencia de pérdida crónica de sangre, reducción de la

ingesta o absorción de hierro, anemia de enfermedad crónica (ACD, también conocida como anemia por inflamación) y anemia de origen mixto (AMO). Aunque es poco común, también deben tenerse en cuenta la anemia inducida por deficiencia de vitamina B₁₂ o folato y la anemia inducida por fármacos (sulfasalazina, tiopurinas, metotrexato, inhibidores de la calcineurina). La determinación de los factores causales no es solo de interés académico: un tratamiento eficaz solo es posible si los factores que contribuyen en un paciente en particular están claramente definidos³¹⁶.

Declaración 11 O

La anemia se define de acuerdo con los criterios de la OMS [EL5, RGD]. Las principales formas de anemia en la CU son la anemia ferropénica, la anemia por enfermedad crónica y la anemia de origen mixto [EL5, RGD]

La anemia se define por la OMS como una disminución de la hemoglobina en la sangre a una concentración de < 12 g/dl (120 g/l) en mujeres y < 13 g/dl (130 g/l) en hombres. Estos parámetros se pueden aplicar igualmente a pacientes con CU. Sin embargo, al determinar la anemia puramente sobre la base de los niveles de hemoglobina, es importante tener en cuenta el embarazo, la altitud, el consumo de cigarrillos y, posiblemente, el origen étnico³²⁴. Por lo tanto, la OMS ha definido valores de corte internacionales diferenciados de hemoglobina y hematócrito³²¹.

La evaluación completa de un paciente debe incluir no solo la hemoglobina, sino también los valores hematológicos, el hierro, los niveles de vitamina B₁₂ y ácido fólico, y los marcadores de inflamación³²¹.

11.9.2. Diagnóstico de la deficiencia de hierro

Declaración 11 P

Los criterios de diagnóstico para la deficiencia de hierro dependen del nivel de inflamación del colon. En pacientes sin evidencia de inflamación de un nivel de ferritina sérica < 30 µg/l o saturación de transferrina < 16% definen la deficiencia de hierro. En presencia de inflamación, el límite inferior de ferritina sérica en consonancia con las reservas de hierro normales es de 100 µg/l [EL2, RGD]. En presencia de evidencia bioquímica o clínica de inflamación, los criterios de diagnóstico para la anemia por enfermedad crónica (ACD) son ferritina sérica > 100 µg/l y saturación de transferrina < 16%. Si el nivel de ferritina sérica está entre 30 µg/l y < 100 µg/l, es probable una combinación de deficiencia de hierro real y ACD [EL 2, RGD]

Normalmente, un volumen globular medio (MCV) bajo y hemoglobina corpuscular media (MCH) baja son parámetros confiables de la deficiencia de hierro. Sin embargo, en la CUCI una MCV normal no excluye la deficiencia de hierro como la causa de la anemia, ya que los pacientes tratados con azatioprina o 6-mercaptopurina pueden tener MCV normal o incluso elevado. Por el contrario, un MCV bajo no

implica necesariamente la deficiencia de hierro, debido a que en presencia de ACD puede ser normal o bajo^{317,325}. La precisión del diagnóstico para la IDA puede mejorarse sustancialmente, incluyendo parámetros del metabolismo del hierro^{317,326}.

La deficiencia de hierro aislada en ausencia de inflamación, por lo general está indicada por la combinación de bajo contenido de hierro, ferritina baja y baja saturación de transferrina (TfS) con concentraciones elevadas del receptor de transferrina (sTfR). Sin embargo, el diagnóstico de la deficiencia de hierro también puede ser complicado en la CUCI por el hecho de que, en este contexto, la deficiencia de hierro y la anemia de enfermedades crónicas coexisten con frecuencia e interactúan de manera compleja³²⁶, de manera que una diferenciación confiable utilizando estos métodos de laboratorio puede ser imposible³²³. Con el fin de determinar el tipo exacto de anemia en cualquier marco clínico específico, debe evaluarse una combinación de parámetros³²³.

En ausencia de inflamación bioquímica (CRP elevada, leucocitosis) o clínica, la ferritina es un indicador confiable de los niveles de almacenamiento de hierro. Un nivel de ferritina sérica < 15 µg/l indica deficiencia de hierro absoluta³²¹. Un nivel de TfS por debajo de 16% también es un marcador sensible de deficiencia de hierro, aunque tiene una baja especificidad de solo el 40-50%³²⁷.

Sin embargo, igual que la ferritina, la transferrina se ve afectada por la reacción de la fase aguda; puede presentarse un aumento en los niveles de ferritina sérica en el curso de procesos inflamatorios, sugiriendo un estado de hierro normal en pacientes que realmente tienen deficiencia de hierro. Por lo tanto, deben llevarse a cabo mediciones de los parámetros inflamatorios que son independientes del metabolismo del hierro (ESR, CRP) para ayudar al diagnóstico^{321,323}.

Por lo tanto, en presencia de evidencia bioquímica de inflamación, el límite inferior de la ferritina, consistente con las reservas de hierro normales, se debe aumentar a 100 µg/l y la hipoferrremia debe considerarse probable si la TfS es < 16% y la ferritina sérica está entre 30 y 100 g/l. La ACD es probable si la ferritina sérica es > 100 µg/l y la TfS es < 16%^{321,323,328}.

Si está disponible, la determinación de sTfR (alta en la deficiencia de hierro, normal o baja en la ACD) puede ayudar a hacer un diagnóstico correcto³²⁸. Se ha sugerido la concentración de hemoglobina en los reticulocitos como un indicador más exacto de las reservas de hierro en el contexto de la inflamación, y también podría ser útil en la monitorización de la respuesta a la terapia, aunque la experiencia directa en la EII es limitada^{323,329}. El mensaje principal para el clínico es que la evaluación de la anemia en un paciente determinado siempre es incompleta si el estado inflamatorio no está claramente definido.

11.9.3. Tratamiento de la anemia y deficiencia de hierro

Declaración 11 Q

El tratamiento debe ser considerado para todos los pacientes con un nivel de hemoglobina por debajo de lo normal. El enfoque de tratamiento depende principalmente de los síntomas, la severidad de la anemia y la etiología [EL4, RG D]

La inflamación crónica es frecuentemente una cuestión clave que lleva al desarrollo de anemia en pacientes con CUCI, y la probabilidad de anemia aumenta con la severidad de la colitis³¹⁶. Por lo tanto, el tratamiento de la CUCI subyacente es el primer paso en el tratamiento de la anemia. Sin embargo, esto por sí solo rara vez es suficiente para normalizar los niveles de hemoglobina, y en la práctica clínica real hay una clara evidencia de que la anemia se trata a menudo con deficiencia^{315,321}.

Como se mencionó anteriormente, la anemia tiene un profundo efecto sobre la calidad de vida. Por lo tanto, la normalización de los niveles de hemoglobina es una meta objetiva y auditable del tratamiento de la CUCI^{316,321}. En la práctica clínica, la recurrencia de la anemia es común (> 50% después de un año), y es a menudo indicativa de inflamación intestinal en curso³³⁰. La monitorización a largo plazo de los pacientes tratados con éxito para anemia parece justificada con el fin de detectar y tratar a personas con anemia recurrente. Por lo tanto, los pacientes con CUCI en remisión y aquellos con enfermedad leve deben ser monitorizados cada 12 y 6 meses, respectivamente³²¹. Los niveles de vitamina B₁₂ y folato se deben revisar al menos anualmente o si se presenta macrocitosis³²¹.

Declaración 11 R

Los suplementos de hierro deben iniciarse cuando está presente la anemia por deficiencia de hierro [EL1, RG A] y deben tenerse en cuenta cuando existe deficiencia de hierro sin anemia [EL4, RG D]. El hierro intravenoso es más eficaz y mejor tolerado que los suplementos de hierro por vía oral [EL1, RG A]. Las indicaciones absolutas para el hierro intravenoso incluyen anemia severa (hemoglobina < 10.0 g/dl) e intolerancia o respuesta inadecuada al hierro por vía oral [EL1a, RG A]. El hierro intravenoso debe considerarse en combinación con un agente eritropoyético en casos seleccionados en los que se requiere una respuesta rápida [EL5, RG D]

Si la anemia está presente y se ha demostrado la deficiencia de hierro, se debe iniciar el uso de suplementos de hierro³³¹. En los casos de deficiencia de hierro sin anemia se requiere un enfoque individualizado. El objetivo principal de la terapia para la IDA es suministrar suficiente hierro para aumentar los niveles de hemoglobina por > 2 g/dl o aumentarlos hasta los valores normales en un plazo de 4 semanas, para reponer las reservas de hierro (saturación de transferrina > 30%), para aliviar los síntomas relacionados con la anemia y para mejorar la calidad de vida. Los niveles de saturación de transferrina > 50% y los niveles de ferritina > 800 g/l se consideran tóxicos y deben ser evitados³²¹.

En la práctica actual, la fórmula de Ganzoni (déficit de hierro [mg] = peso corporal [kg] × (Hb objetivo – Hb real [g/dl] × 2.4) + hierro almacenado (500 mg)) se utiliza para calcular el requerimiento de hierro individual³³². Sin embargo, esta fórmula es inconveniente y propensa a errores, utilizada de forma inconsistente en la práctica clínica, y casi seguramente subestima las necesidades de hierro en la EII³³³.

Los suplementos de hierro se pueden administrar por vía oral, intramuscular o intravenosa. La elección del método de uso de suplementos está determinada por los síntomas, la etiología y la severidad de la afección, la dinámica de la disminución de hemoglobina, las comorbilidades y los riesgos de la terapia^{321,323}. Durante muchos años, los suplementos de hierro por vía oral han sido el tratamiento de elección. El uso de preparaciones de hierro por vía i.v. se ha considerado un último recurso debido a las preocupaciones de seguridad³³⁴. Algunos pacientes pueden responder al hierro por vía oral. Un estudio observacional muy detallado ha demostrado que los pacientes con anemia leve (Hb > 10 g/dl) pueden ser tratados de manera adecuada de acuerdo con las directrices actuales³²¹ con 100 mg/día de sulfato de hierro³³⁵. Sin embargo, ya que más de 90% del hierro ingerido queda sin absorber, las preparaciones de hierro por vía oral con frecuencia conducen a la aparición de efectos adversos gastrointestinales, como náuseas, flatulencias, diarrea y erosión gástrica. Por otra parte, los estudios en animales y humanos indican que la generación de especies reactivas de oxígeno (reacción de Fenton) por el hierro no absorbido puede potencialmente llevar a exacerbación de la EII³³⁵⁻³³⁹. Por otro lado, se debe evitar la administración de suplementos de hierro por vía intramuscular³²³, ya que no hay evidencia clínica clara que demuestre que sea menos tóxico o más eficaz que el hierro por vía oral o i.v.

En los últimos años han surgido varias preparaciones de hierro i.v. seguro y se han convertido en el estándar de atención para el reemplazo de hierro en algunas circunstancias en los campos de la nefrología y la oncología^{334,340,341}.

A pesar de una serie de estudios de observación controlados en CUCI y enfermedad de Crohn que demuestran que el hierro i.v. no solo es clínicamente eficaz sino también seguro, los gastroenterólogos aún parecen reacios a administrar hierro por vía i.v.³²⁸. Varios estudios no aleatorizados³²¹ y aleatorizados³⁴²⁻³⁴⁴ han demostrado que el hierro i.v. es al menos tan eficaz como el hierro por vía oral, genera tasas de respuesta más rápidas y es más seguro en todos, excepto en muy pocos pacientes que pueden experimentar efectos secundarios. La terapia con hierro por vía i.v. se recomienda en los siguientes casos: para pacientes con deficiencia de hierro que no toleran o no responden al uso de suplementos de hierro por vía oral (es decir, aquellos que demuestran un aumento insuficiente en los parámetros de hierro sérico en las primeras 2 semanas de tratamiento); para pacientes con anemia severa (nivel de hemoglobina < 10 g/dl [100 g/l]), para pacientes con actividad pronunciada de la enfermedad, y para pacientes que están siendo tratados con agentes estimulantes de eritropoyesis³²³.

Declaración 11 S

Se debe considerar terapia eritropoyética cuando la anemia no mejora a pesar del tratamiento con hierro por vía i.v. y para controlar la inflamación [EL2, RG B]. Para optimizar el efecto de los agentes eritropoyéticos el tratamiento se debe combinar con la administración de suplementos de hierro por vía i.v. [EL 2, RGB]

En algunos pacientes, el tratamiento de la EII subyacente en conjunto con el uso de suplementos de hierro, ácido fólico

y vitamina B₁₂ es insuficiente para corregir la anemia. En tales casos, el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA, por sus siglas en inglés) es una opción válida³⁴⁵. Un ensayo clínico aleatorizado demostró que la eritropoyetina combinada con hierro i.v. fue eficaz en la corrección de la anemia en la mayoría de los pacientes con EII, lo cual fue confirmado en otros estudios^{314,345,346}. Existen datos limitados sobre la dosis exacta y el fármaco que debe administrarse, y en este campo en rápida evolución, la experiencia local de hematólogos o nefrólogos puede ser útil³⁴⁵. Sin embargo, la dosis individual y el éxito terapéutico son críticamente dependientes no solo de la disponibilidad de hierro suficiente, sino también del nivel de actividad de la inflamación. El aumento de la eritropoyesis requiere hierro adicional para la producción de grupos hemo; el suministro de hierro se considera óptimo cuando la saturación de transferrina se calcula que es del 30-40% y las cantidades de concentración de ferritina sérica son 200-500 µg/l^{321,323}. El tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis, por lo tanto, siempre debe combinarse con la administración de hierro por vía i.v., ya que siempre es de esperarse la deficiencia de hierro funcional^{321,323}. Se debe tener en cuenta que el uso de los ESA es un factor de riesgo para trombosis, una complicación por lo demás común en la EII, y en particular en la CUCI. La amplia experiencia en oncología y nefrología^{347,348} sugiere que el objetivo terapéutico con los ESA debe ser por consiguiente una concentración de hemoglobina de 11 a 13 g/dl. No está claro si el mismo objetivo se puede aplicar al tratamiento de la anemia en pacientes con EII.

Declaración 11 T

La transfusión de sangre debe restringirse a situaciones clínicas muy especiales, como anemia grave aguda con inestabilidad hemodinámica, debilidad y fatiga severas relacionadas con la anemia y/o el fracaso de todos los otros tratamientos [EL5 RG D]

La transfusión de glóbulos rojos (GR) se utilizó con bastante frecuencia en el pasado. Sin embargo, a pesar de que los riesgos de infección se han reducido en gran medida,³⁴⁹ las transfusiones de glóbulos rojos siguen asociadas a un mayor riesgo de eventos tromboticos venosos y arteriales³⁵⁰, reacciones de la transfusión agudas y tardías y a inmunomodulación inducida por transfusión^{317,349,351}. Por otra parte, los glóbulos rojos son un recurso caro y escaso³⁵². Por lo tanto, el uso de transfusión de glóbulos rojos se debe limitar solo a ciertas situaciones específicas: anemia aguda con inestabilidad hemodinámica, fatiga severa relacionada con anemia y/o fracaso de otros tratamientos.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Jesus K. Yamamoto-Furusho (Presidente de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation-PANCCO) por todo su esfuerzo y dedicación para la traducción y supervisión de estas guías ECCO al idioma español.

Estamos especialmente agradecidos con la Sra. Sylke Weidmann y Anna Saelter, Frankfurt, por su asistencia secretarial, y con la señora Julia Gabriel y Nicole Eichinger, de la oficina de ECCO, por su contribución sustancial en la coordinación y la integración del Consenso. Estamos muy agradecidos con todos los que expresaron su interés y compromiso con el proceso del Consenso de ECCO (procedimientos estándar en www.ecco-ibd.eu).

Anexo 1. Miembros de los grupos de trabajo para la actualización 2011/2012

Pouchitis

Paolo Gionchetti (IT), Presidente

Francisco Portela (PT)

Herbert Tilg (AT)

Vigilancia del cáncer colorrectal en la CU

Laurent Beaugerie (FR)

Bernd Bokemeyer (DE), Presidente

Bas Oldenburg (NL)

Julian Panes (ES)

Psicosomático

Winfried Häusler (DE)

Gabriele Moser (AT), Presidente

Gerhard Rogler (CH)

Manifestación extraintestinal de la CU y la anemia

Silvio Danese (IT), Presidente

Fernando Gomollón (ES)

Klaus Herrlinger (DE)

Jürgen Michael Stein (DE)

Los colaboradores en el consenso fueron los siguientes:

M. Allez, Hôpital Saint-Louis, París, Francia

L. Beaugerie, Hospital Saint-Antoine, París, Francia

B. Bokemeyer, Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis, Minden, Alemania

Y. Chowers, Rambam Health Care Center, Haifa, Israel

J.-F. Colombel, Hospital Huriez, Lille, Francia

S. Danese, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milán, Italia

G. D' Haens, Academic Medical Centre, Amsterdam, Países Bajos

A. D' Hoore, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Bélgica

A. Dignass, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt, Alemania

R. Eliakim, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

P. Gionchetti, Università di Bologna, Bolonia, Italia

F. Gomollón García, del Hospital Clínico Universitario, Zaragoza España

W. Häuser, Klinikum Saarbrücken, Alemania Saarbrücken

K. Herrlinger, Asklepios Klinik Nord - Heidberg, Hamburgo, Alemania

J. Lindsay, Barts y el London NHS Trust, Londres, Reino Unido

C. Maaser, Klinikum Lüneburg, Lüneburg, Alemania

F. Magro, Hospital Sao Joao, Porto, Portugal

G. Mantzaris, Evangelismos Hospital, Atenas, Grecia

G. Moser, University Hospital Vienna, Viena, Austria

G. Novacek, Medical University of Viena, Viena, Austria

B. Oldenburg, University Medical Centre UMC Utrecht, Utrecht, Países Bajos

T. Øresland, Akershus University Hospital, Lorenskog, Noruega

J. Panes, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

F. Portela, Coimbra University Hospital, Coimbra, Portugal

W. Reinisch, University Hospital Vienna, Viena, Austria

G. Rogler, University Hospital Zurich, Zúrich, Suiza

M. Sans, Centro Médico Teknon, Barcelona, España

E. Stange, Robert Bosch Krankenhaus, Stuttgart, Alemania

J. M. Stein, Crohn Colitis Center, Frankfurt, Alemania

A. Sturm, Krankenhaus Waldfriede, Berlín, Alemania

H. Tilg, Bezirkskrankenhaus Hall in Tirol, Hall in Tirol, Austria

S. Travis, John Radcliffe Hospital, Oxford, Reino Unido

G. van Assche, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Bélgica

S. Vermeire, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Bélgica

A. Windsor, University College London Hospital, Londres, Reino Unido

Los colaboradores de la reunión de consenso por país fueron:

Alemania: Bokemeyer, Dignass, Häuser, Herrlinger, Maaser, Stange, Stein, Sturm

Austria: Moser, Novacek, Reinisch, Tilg

Bélgica: D' Haens, D' Hoore, Franchimont, van Assche, Vermeire

Bulgaria: Kotzev, Spassova

Croacia: Cukovic Cavka, Vucelic

República Checa: Bortlik, Douda

Dinamarca: Dahlerup, Kjeldsen

Eslovaquia: Gregus, Huorka

Eslovenia: Stabuc

España: Casellas Jorda, Gomollón García, Panes, Sans

Finlandia: Färkkilä

Francia: Allez, Beaugerie, Carbonnel, Colombel

Grecia: Karagiannis, Mantzaris, Tsianos

Hungría: Lakatos,

Irlanda: Egan, O'Morain

Israel: Eliacim, Odas

Italia: Danese, Gionchetti, Cottone, Kohn

Lituania: Kriukas, Kupcinskas

Noruega: Berset, Øresland, Jahnsen

Polonia: Rydzewska

Portugal: Magro Portela

Rumania: Cijevschi Prelipcean, Diculescu

Rusia: Belousova, Potapov

Serbia: Tarabar

Suecia: Hertervig

Suiza: Rogler, Michetti, Seibold

Países Bajos: Fidler, Weersma

Reino Unido: Lindsay, Travis, Windsor

Turquía: Ferhat Celik, Törüner

Ucrania: Dorofeyev, Zviagintseva

Bibliografía

1. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg*. 1995;222:120-7.
2. Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: Definition, pathogenesis, and treatment. *Gastroenterology*. 1994;107:1856-60.
3. Hurst RD, Molinari M, Chung TP, et al. Prospective study of the incidence, timing and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy. *Arch Surg*. 1996;131:497-500, discussion 501-502.
4. 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;85:800-3.
5. Penna C, Dozois R, Tremaine W, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 1996;38:234-9.
6. Simchuk EJ, Thirlby RC. Risk factors and true incidence of pouchitis in patients after ileal pouch-anal anastomoses. *World J Surg*. 2000;24:851-6.
7. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, et al. Clinical approach to diseases of ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2796-807.
8. Stahlberg D, Gullberg K, Liljeqvist L, et al. Pouchitis following pelvic pouch operation for ulcerative colitis. Incidence, cumulative risk, and risk factors. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:1012-8.
9. Svaninger G, Nordgren S, Oresland T, et al. Incidence and characteristics of pouchitis in the Kock continent ileostomy and the pelvic pouch. *Scand J Gastroenterol*. 1993;28:695-700.
10. Penna C, Turet E, Kartheuser A, et al. Function of ileal J pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 1993;80:765-7.
11. Tjandra JJ, Fazio VW, Church JM, et al. Similar functional results after restorative proctocolectomy in patients with familial adenomatous polyposis and mucosal ulcerative colitis. *Am J Surg*. 1993;165:322-5.
12. Dozois RR, Goldberg SM, Rothenberger DA, et al. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir. *Int J Colorectal Dis*. 1986;1:2-19.
13. Marcello PW, Roberts PL, Schoetz DJ Jr, et al. Long-term results of the ileoanal pouch procedure. *Arch Surg*. 1993;128:500-3, discussion 503-504.
14. Sagar PM, Pemberton JH. Ileo-anal pouch function and dysfunction. *Dig Dis*. 1997;15:172-88.
15. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. *Gastroenterology*. 2001;121:261-7.
16. Shen B, Lashner BA, Bennett AE, et al. Treatment of rectal cuff inflammation (cuffitis) in patients with ulcerative colitis following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1527-31.
17. Tytgat GN, van Deventer SJ. Pouchitis. *Int J Colorectal Dis*. 1988;3:226-8.
18. Pemberton JH. The problem with pouchitis. *Gastroenterology*. 1993;104:1209-11.
19. Shepherd NA, Hulten L, Tytgat GN, et al. Pouchitis. *Int J Colorectal Dis*. 1989;4:205-29.
20. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. Irritable pouch syndrome: A new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:972-7.
21. Pardi DS, Shen B. Endoscopy in the management of patients after ileal pouch surgery for ulcerative colitis. *Endoscopy*. 2008;40:529-33.
22. Moskowitz RL, Shepherd NA, Nicholls RJ. An assessment of inflammation in the reservoir after restorative proctocolectomy with ileoanal ileal reservoir. *Int J Colorectal Dis*. 1986;1:167-74.
23. Shepherd NA, Jass JR, Duval I, et al. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: Pathological and histochemical study of mucosal biopsy specimens. *J Clin Pathol*. 1987;40:601-7.
24. Setti Carraro PG, Talbot IC, Nicholls JR. Patterns of distribution of endoscopic and histological changes in the ileal reservoir after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. A long-term follow-up study. *Int J Colorectal Dis*. 1998;13:103-7.
25. Shepherd NA, Healey CJ, Warren BF, et al. Distribution of mucosal pathology and an assessment of colonic phenotypic change in the pelvic ileal reservoir. *Gut*. 1993;34:101-5.
26. Ruseler-van Embden JG, Schouten WR, van Lieshout LM. Pouchitis: Result of microbial imbalance? *Gut*. 1994;35:658-64.
27. Biancone L, Palmieri G, Lombardi A, et al. Tropomyosin expression in the ileal pouch: A relationship with the development of pouchitis in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2719-26.
28. Pardi DS, Sandborn WJ. Systematic review: The management of pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1087-96.
29. Shen B, Bennett AE, Fazio VW, et al. Collagenous pouchitis. *Dig Liver Dis*. 2006;38:704-9.
30. Shen B, Goldblum JR, Hull TL, et al. *Clostridium difficile*-associated pouchitis. *Dig Dis Sci*. 2006;51:2361-4.
31. Bell AJ, Price AB, Forbes A, et al. Pre-pouch ileitis: A disease of the ileum in ulcerative colitis after restorative proctocolectomy. *Colorectal Dis*. 2006;8:402-10.
32. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, et al. Effect of withdrawal of nonsteroidal anti-inflammatory drug use on ileal pouch disorders. *Dig Dis Sci*. 2007;52:3321-8.
33. Landy J, al-Hassi HO, McLaughlin SD, et al. Etiology of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1146-55.
34. Schmidt CM, Lazenby AJ, Hendrickson RJ, et al. Preoperative terminal ileal and colonic resection histopathology predicts risk of pouchitis in patients after ileoanal pull-through procedure. *Ann Surg*. 1998;227:654-62 [discussion 663-665].
35. Lohmuller JL, Pemberton JH, Dozois RR, et al. Pouchitis and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg*. 1990;211:622-7 [discussion 627-629].
36. Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell M, et al. Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38:362-4.
37. Achkar JP, Al-Haddad M, Lashner B, et al. Differentiating risk factors for acute and chronic pouchitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:60-6.
38. Carter MJ, di Giovine FS, Cox A, et al. The interleukin 1 receptor antagonist gene allele 2 as a predictor of pouchitis following colectomy and IPAA in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;121:805-11.
39. Fleshner PR, Vasilias EA, Kam LY, et al. High level perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) in ulcerative colitis patients before colectomy predicts the development of chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Gut*. 2001;49:671-7.
40. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, et al. Risk factors for diseases of ileal pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:81-9 [quiz 2-3].
41. Shen B, Sanmiguel C, Bennett AE, et al. Irritable pouch syndrome is characterized by visceral hypersensitivity. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:994-1002.
42. Lipman JM, Kiran RP, Shen B, et al. Perioperative factors during ileal pouch-anal anastomosis predict pouchitis. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:311-7.

43. Sandborn W. Pouchitis: Risk factors, frequency, natural history, classification and public health perspective. En: Trends in Inflammatory Bowel Disease. Lancaster, UK: Kluwer Academic Publishers; 1997. p. 51–63.
44. Pardi DS, d'Haens G, Shen B, et al. Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1424–31.
45. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: A Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clin Proc.* 1994;69:409–15.
46. Evgenikos N, Bartolo DC, Hamer-Hodges DW, et al. Comparison of the Moskowitz criteria and the pouchitis disease activity index (PDAI) for diagnosis of ileoanal pouch inflammation. *Colorectal Dis.* 2001;3:161–4.
47. Heuschen UA, Allemeyer EH, Hinz U, et al. Diagnosing pouchitis: Comparative validation of two scoring systems in routine follow-up. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:776–86 [discussion 786–788].
48. Sandborn W, McLeod R, Jewell D. Pharmacotherapy for inducing and maintaining remission in pouchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD001176.
49. Madden MV, McIntyre AS, Nicholls RJ. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. *Dig Dis Sci.* 1994;39:1193–6.
50. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7:301–5.
51. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal-pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;6:CD001176.
52. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, et al. Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:498–508.
53. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:713–8.
54. Abdelrazeq AS, Kelly SM, Lund JN, et al. Rifaximiniprofloxacin combination therapy is effective in chronic active refractory pouchitis. *Colorectal Dis.* 2005;7:182–6.
55. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:909–17.
56. Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:1231–6.
57. Navaneethan U, Venkatesh PG, Bennett AE, et al. Impact of budesonide on liver function tests and gut inflammation in patients with primary sclerosing cholangitis and ileal pouch anal anastomosis. *J Crohns Colitis.* 2012;6:536–42.
58. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, et al. Budesonide enema in pouchitis—a double-blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:27–34.
59. Winter TA, Dalton HR, Merrett MN, et al. Cyclosporin A retention enemas in refractory distal ulcerative colitis and 'pouchitis'. *Scand J Gastroenterol.* 1993;28:701–4.
60. De Silva HJ, Ireland A, Kettlewell M, et al. Short-chain fatty acid irrigation in severe pouchitis. *N Engl J Med.* 1989;321:1416–7.
61. Tremaine W, Sandborn W, Phillips SF, et al. Short-chain fatty acid (SCFA) enema therapy for treatment-resistant pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) for ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1999;106:A784.
62. Wischmeyer P, Pemberton JH, Phillips SF. Chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: Responses to butyrate and glutamine suppositories in a pilot study. *Mayo Clin Proc.* 1993;68:978–81.
63. Ferrante M, d'Haens G, Dewit O, et al. Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and Crohn's disease-related complications of the pouch: A Belgian case series. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:243–9.
64. Calabrese C, Gionchetti P, Rizzello F, et al. Short-term treatment with infliximab in chronic refractory pouchitis and ileitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:759–64.
65. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Souto R, et al. Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: A multicenter study. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:812–7.
66. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Gordillo J, et al. Efficacy of adalimumab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis previously treated with infliximab: A case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:756–8.
67. Miner P, Wedel M, Bane B, et al. An enema formulation of alicaforsen, an antisense inhibitor of intercellular adhesion molecule-1, in the treatment of chronic, unremitting pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:281–6.
68. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2000;119:305–9.
69. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut.* 2004;53:108–14.
70. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2003;124:1202–9.
71. Kuhbacher T, Ott SJ, Helwig U, et al. Bacterial and fungal microbiota in relation to probiotic therapy (VSL#3) in pouchitis. *Gut.* 2006;55:833–41.
72. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, et al. Comprehensive evaluation of inflammatory and noninflammatory sequelae of ileal pouch-anal anastomoses. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:93–101.
73. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut.* 2001;48:526–35.
74. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, et al. A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Cancer.* 1981;48:2742–5.
75. Baars JE, Looman CW, Steyerberg EW, et al. The risk of inflammatory bowel disease-related colorectal carcinoma is limited: Results from a nationwide nested case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2010;106:319–28.
76. Winther KV, Jess T, Langholz E, et al. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: A population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:1088–95.
77. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: A population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 2006;130:1039–46.
78. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2006;130:1030–8.
79. Lutgens MW, Vleggaar FP, Schipper ME, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2008;57:1246–51.
80. Mathy C, Schneider K, Chen YY, et al. Gross versus microscopic pancolitis and the occurrence of neoplasia in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9:351–5.
81. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, et al. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2009;50:158–64.
82. Bergeron V, Vienne A, Sokol H, et al. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2405–11.

83. Jayaram H, Satsangi J, Chapman RW. Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: Fact or fiction? *Gut*. 2001;48:430–4.
84. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126:451–9.
85. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: A cohort study. *Gastroenterology*. 2007;133:1099–105 [quiz 1340–1341].
86. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, et al. Risk factors for colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: A nested case-control study from Copenhagen county, Denmark and Olmsted county, Minnesota. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:829–36.
87. Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology*. 2006;130:1941–9.
88. Gyde SN, Prior P, Allan RN, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: A cohort study of primary referrals from three centres. *Gut*. 1988;29:206–17.
89. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, et al. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology*. 1998;115:1079–83.
90. Jonsson B, Ahsgren L, Andersson LO, et al. Colorectal cancer surveillance in patients with ulcerative colitis. *Br J Surg*. 1994;81:689–91.
91. Nugent FW, Haggitt RC, Gilpin PA. Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1991;100:1241–8.
92. Lofberg R, Brostrom O, Karlen P, et al. Colonoscopic surveillance in long-standing total ulcerative colitis—a 15-year follow-up study. *Gastroenterology*. 1990;99:1021–31.
93. Eaden J, Abrams K, Ekobom A, et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: A case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:145–53.
94. Rosenstock E, Farmer RG, Petras R, et al. Surveillance for colonic carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1985;89:1342–6.
95. Giardiello FMGA, Baylews TM, Goodman SN, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: Survival in patients with and without colorectal cancer symptoms. *Inflamm Bowel Dis*. 1996;2:6–10.
96. 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;42:711–4.
97. Lashner BA, Turner BC, Bostwick DG, et al. Dysplasia and cancer complicating strictures in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 1990;35:349–52.
98. Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ Jr, et al. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1993;105:418–24.
99. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, et al. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD000279.
100. Lutgens MW, Oldenburg B, Siersema PD, et al. Colonoscopic surveillance improves survival after colorectal cancer diagnosis in inflammatory bowel disease. *Br J Cancer*. 2009;101:1671–5.
101. Lim CH, Dixon MF, Vail A, et al. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut*. 2003;52:1127–32.
102. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1994;107:934–44.
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;56:48–54.
104. Melville DM, Jass JR, Morson BC, et al. Observer study of the grading of dysplasia in ulcerative colitis: Comparison with clinical outcome. *Hum Pathol*. 1989;20:1008–14.
105. Claessen MM, Lutgens MW, van Buuren HR, et al. More right-sided IBD-associated colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1331–6.
106. Scarpa M, van Koperen PJ, Ubbink DT, et al. Systematic review of dysplasia after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Br J Surg*. 2007;94:534–45.
107. Thomas-Gibson S, Rogers P, Cooper S, et al. Judgement of the quality of bowel preparation at screening flexible sigmoidoscopy is associated with variability in adenoma detection rates. *Endoscopy*. 2006;38:456–60.
108. Toruner M, Harewood GC, Loftus EV Jr, et al. Endoscopic factors in the diagnosis of colorectal dysplasia in chronic inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:428–34.
109. Rubin DT, Rothe JA, Hetzel JT, et al. Are dysplasia and colorectal cancer endoscopically visible in patients with ulcerative colitis? *Gastrointest Endosc*. 2007;65:998–1004.
110. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: Endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*. 2004;53:1813–6.
111. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:334–9.
112. Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1992;103:1611–20.
113. Awais D, Siegel CA, Higgins PD. Modelling dysplasia detection in ulcerative colitis: Clinical implications of surveillance intensity. *Gut*. 2009;58:1498–503.
114. Kaltz B, Bokemeyer B, Hoffmann J, et al. Surveillance colonoscopy in ulcerative colitis patients in Germany. *Z Gastroenterol*. 2007;45:325–31.
115. Kottachchi D, Yung D, Marshall JK. Adherence to guidelines for surveillance colonoscopy in patients with ulcerative colitis at a Canadian quaternary care hospital. *Can J Gastroenterol*. 2009;23:613–7.
116. van Rijn AF, Fockens P, Siersema PD, et al. Adherence to surveillance guidelines for dysplasia and colorectal carcinoma in ulcerative and Crohn's colitis patients in the Netherlands. *World J Gastroenterol*. 2009;15:226–30.
117. Velayos FS, Liu L, Lewis JD, et al. Prevalence of colorectal cancer surveillance for ulcerative colitis in an integrated health care delivery system. *Gastroenterology*. 2010;139:1511–8.
118. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;124:880–8.
119. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, et al. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut*. 2004;53:256–60.
120. Dekker E, van den Broek FJ, Reitsma JB, et al. Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy*. 2007;39:216–21.
121. Hurlstone DP, Sanders DS, Lobo AJ, et al. Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: A prospective evaluation. *Endoscopy*. 2005;37:1186–92.
122. Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, et al. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1997;112:29–32.
123. Lindberg BU, Broome U, Persson B. Proximal colorectal dysplasia or cancer in ulcerative colitis. The impact of primary

- sclerosing cholangitis and sulfasalazine: Results from a 20-year surveillance study. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:77-85.
124. Moody GA, Jayanthi V, Probert CS, et al. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: A retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:1179-83.
 125. Pinczowski D, Ekbohm A, Baron J, et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology*. 1994;107:117-20.
 126. Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, et al. Does the use of 5-aminosalicylates in inflammatory bowel disease prevent the development of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2784-8.
 127. Rubin DT, LoSavio A, Yadron N, et al. Aminosalicilate therapy in the prevention of dysplasia and colorectal cancer in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1346-50.
 128. Van Staa TP, Card T, Logan RF, et al. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: A large epidemiological study. *Gut*. 2005;54:1573-8.
 129. Terdiman JP, Steinbuch M, Blumentals WA, et al. 5-Aminosalicylic acid therapy and the risk of colorectal cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:367-71.
 130. Bernstein CN, Nugent Z, Blanchard JF. 5-Aminosalicylate is not chemoprophylactic for colorectal cancer in IBD: A population based study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:731-6.
 131. Biancone L, Michetti P, Travis SP, et al. ECCO f European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2008;2:63-92.
 132. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2010;138:738-45.
 133. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010;59:666-89.
 134. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2010;138:746-74 [774 e1-4; quiz e12-3].
 135. Beaugerie L, Seksik P, Bouvier AM, et al. Thiopurine therapy is associated with a three-fold decrease in the incidence of advanced colorectal neoplasia in IBD patients with long-standing extensive colitis: Results from the CESAME cohort. *Gastroenterology*. 2009;136:A-A54.
 136. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2004;126:1634-48.
 137. Lyakhovich A, Gasche C. Systematic review: Molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:202-9.
 138. Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al. Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: Effect of mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1225-30 [quiz 1177].
 139. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med*. 2001;134:89-95.
 140. Matula S, Croog V, Itzkowitz S, et al. Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: The effect of 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:1015-21.
 141. Bergeron V, Nion-Larmurier I, Vienne A, et al. Azathioprine (AZA) is associated with less histological inflammation of the colon in inactive IBD. *Gastroenterology*. 2010;138:5-693.
 142. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: A prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374:1617-25.
 143. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2003;124:889-93.
 144. Odze RD. Adenomas and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis: A clinical, pathological, and molecular review. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1746-50.
 145. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol*. 1983;14:931-68.
 146. Goldman H. Significance and detection of dysplasia in chronic colitis. *Cancer*. 1996;78:2261-3.
 147. Odze RD, Goldblum J, Noffsinger A, et al. Interobserver variability in the diagnosis of ulcerative colitis-associated dysplasia by telepathology. *Mod Pathol*. 2002;15:379-86.
 148. Eaden J, Abrams K, McKay H, et al. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol*. 2001;194:152-7.
 149. Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BH, et al. Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: An indication for colectomy. *Gastroenterology*. 1981;80:366-74.
 150. 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;31:800-6.
 151. Butt JH, Konishi F, Morson BC, et al. Macroscopic lesions in dysplasia and carcinoma complicating ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 1983;28:18-26.
 152. Vieth M, Behrens H, Stolte M. Sporadic adenoma in ulcerative colitis: Endoscopic resection is an adequate treatment. *Gut*. 2006;55:1151-5.
 153. Torres C, Antonioli D, Odze RD. Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease: A clinical, pathologic, and follow-up study of 89 polyps from 59 patients. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:275-84.
 154. Suzuki K, Muto T, Shinozaki M, et al. Differential diagnosis of dysplasia-associated lesion or mass and coincidental adenoma in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:322-7.
 155. Odze RD, Farraye FA, Hecht JL, et al. Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:534-41.
 156. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: Conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology*. 1999;117:1295-300.
 157. Friedman S, Odze RD, Farraye FA. Management of neoplastic polyps in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9:260-6.
 158. Hurlstone DP, Sanders DS, Atkinson R, et al. Endoscopic mucosal resection for flat neoplasia in chronic ulcerative colitis: Can we change the endoscopic management paradigm? *Gut*. 2007;56:838-46.
 159. Engelsgjerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1999;117:1288-94 [discussion 1488-1491].
 160. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet*. 1994;343:71-4.
 161. Hata K, Watanabe T, Kazama S, et al. Earlier surveillance colonoscopy programme improves survival in patients with ulcerative colitis associated colorectal cancer: Results of a 23-year surveillance programme in the Japanese population. *Br J Cancer*. 2003;89:1232-6.

162. Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125:1311–9.
163. Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, et al. Meta-analysis: Cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:657–68.
164. Ullman TA, Loftus EV Jr, Kakar S, et al. The fate of low grade dysplasia in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:922–7.
165. Befrits R, Ljung T, Jaramillo E, et al. Low-grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: A follow-up study. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:615–20.
166. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: A review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1105–18.
167. Camara RJ, Ziegler R, Begre S, et al. The role of psychological stress in inflammatory bowel disease: Quality assessment of methods of 18 prospective studies and suggestions for future research. *Digestion*. 2009;80:129–39.
168. Rampton D. Does stress influence inflammatory bowel disease? The clinical data. *Dig Dis*. 2009;27 Suppl 1:76–9.
169. Maunder RG, Levenstein S. The role of stress in the development and clinical course of inflammatory bowel disease: Epidemiological evidence. *Curr Mol Med*. 2008;8:247–52.
170. Drossman DA. Presidential address: Gastrointestinal illness and the biopsychosocial model. *Psychosom Med*. 1998;60:258–67.
171. Engel GL. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*. 1977;196:129–36.
172. Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, et al. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health*. 2001;55:716–20.
173. Bernstein CN, Singh S, Graff LA, et al. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1994–2002.
174. Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, et al. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: A prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med*. 2004;66:79–84.
175. Vidal A, Gomez-Gil E, Sans M, et al. Life events and inflammatory bowel disease relapse: A prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:775–81.
176. Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, et al. Controversies surrounding the comorbidity of depression and anxiety in inflammatory bowel disease patients: A literature review. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:225–34.
177. Janke K-H, Klump B, Gregor M, et al. Determinants of life satisfaction in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:272–86.
178. Boye B, Jahnsen J, Mogleby K, et al. The INSPIRE study: Are different personality traits related to disease-specific quality of life (IBDQ) in distressed patients with ulcerative colitis and Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:680–6.
179. Nahon S, Lahmek P, Saas C, et al. Socioeconomic and psychological factors associated with nonadherence to treatment in inflammatory bowel disease patients: Results of the ISSEO survey. *Inflamm Bowel Dis*. 2010.
180. Häuser W, Janke K-H, Klump B, et al. Anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: Comparisons with chronic liver disease patients and the general population. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:621–32.
181. Fuller-Thomson E, Sulman J. Depression and inflammatory bowel disease: Findings from two nationally representative Canadian surveys. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:697–707.
182. Hardt J, Muche-Borowski C, Conrad S, et al. Inflammatory bowel diseases as multi-focal disorders: Results from a multi-regional survey on bodily and psychosocial problems in IBD patients. *Z Gastroenterol*. 2010;48:381–91.
183. Simren M, Axelsson J, Gillberg R, et al. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: The impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:389–96.
184. Pace F, Molteni P, Bollani S, et al. Inflammatory bowel disease versus irritable bowel syndrome: A hospital-based, case-control study of disease impact on quality of life. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:1031–8.
185. Jones MP, Wessinger S, Crowell MD. Coping strategies and interpersonal support in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:474–81.
186. Drossman DA, Leserman J, Mitchell CM, et al. Health status and health care use in persons with inflammatory bowel disease. A national sample. *Dig Dis Sci*. 1991;36:1746–55.
187. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Bitton A, et al. Psychosocial correlates of patient-physician discordance in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2174–83.
188. von Wietersheim J, Jantschek G, Sommer W, et al. Education of patients with inflammatory bowel diseases. *Wien Med Wochenschr*. 1999;149:352–4.
189. Moser G, Tillinger W, Sachs G, et al. Disease-related worries and concerns: A study on out-patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7:853–8.
190. Cima RR, Anderson KJ, Larson DW, et al. Internet use by patients in an inflammatory bowel disease specialty clinic. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1266–70.
191. Angelucci E, Orlando A, Ardizzone S, et al. Internet use among inflammatory bowel disease patients: An Italian multicenter survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:1036–41.
192. Elkjaer M, Burisch J, Avnstrøm S, et al. Development of a Web-based concept for patients with ulcerative colitis and 5-aminosalicylic acid treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:695–704.
193. de Boer AG, Sprangers MA, Bartelsman JF, et al. Predictors of health care utilization in patients with inflammatory bowel disease: A longitudinal study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10:783–9.
194. Lakatos PL. Prevalence, predictors, and clinical consequences of medical adherence in IBD: How to improve it? *World J Gastroenterol*. 2009;15:4234–9.
195. Kennedy AP, Nelson E, Reeves D, et al. A randomised controlled trial to assess the effectiveness and cost of a patient orientated selfmanagement approach to chronic inflammatory bowel disease. *Gut*. 2004;53:1639–45.
196. Robinson A, Thompson DG, Wilkin D, et al. Guided self-management and patient-directed follow-up of ulcerative colitis: A randomised trial. *Lancet*. 2001;358:976–81.
197. Borgaonkar MR, Townson G, Donnelly M, et al. Providing disease-related information worsens health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8:264–9.
198. Lange A, Haslbeck E, Andus T, et al. Patient education in inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol*. 1996;34:411–5.
199. Larsson K, Sundberg Hjelm M, Karlbom U, et al. A group-based patient education programme for high-anxiety patients with Crohn disease or ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:763–9.
200. Bregenzler N, Lange A, Furst A, et al. Patient education in inflammatory bowel disease does not influence patients knowledge and long-term psychosocial well-being. *Z Gastroenterol*. 2005;43:367–71.
201. Oxelmark L, Magnusson A, Löfberg R, et al. Group-based intervention program in inflammatory bowel disease patients: Effects on quality of life. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:182–90.
202. Jaghult S, Larson J, Wredling R, et al. A multiprofessional education programme for patients with inflammatory bowel

- disease: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:1452–9.
203. Miehsler W, Weichselberger M, Offerlbauer-Ernst A, et al. Assessing the demand for psychological care in chronic diseases: Development and validation of a questionnaire based on the example of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:637–45.
 204. Miehsler W, Dejaco C, Moser G. Factor analysis of ADAPT questionnaire for assessment of subjective need for psychological interventions. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:142–3.
 205. Guthrie E, Jackson J, Shaffer J, et al. Psychological disorder and severity of inflammatory bowel disease predict health-related quality of life in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1994–9.
 206. Irvine EJ. Quality of life—measurement in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1993;199:36–9.
 207. Drossman DA, Leserman J, Li ZM, et al. The rating form of IBD patient concerns: A new measure of health status. *Psychosom Med.* 1991;53:701–12.
 208. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Bitton A, et al. Psychological distress, social support, and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1470–9.
 209. Wahed M, Corser M, Goodhand JR, et al. Does psychological counseling alter the natural history of inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:664–9.
 210. Casellas F, Fontanet G, Borrueal N, et al. The opinion of patients with inflammatory bowel disease on healthcare received. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004;96:174–84.
 211. Patterson M. An evaluation of the effectiveness of psychotherapy in the treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1964;71:286.
 212. Mussell M, Böcker U, Nagel N, et al. Reducing psychological distress in patients with inflammatory bowel disease by cognitive-behavioural treatment: Exploratory study of effectiveness. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:755–62.
 213. Schwarz SP, Blanchard EB. Evaluation of a psychological treatment for inflammatory bowel disease. *Behav Res Ther.* 1991;29:167–77.
 214. Milne B, Joachim G, Niedhardt J. A stress management program for inflammatory bowel disease. *J Adv Nurs.* 1986;11:561–7.
 215. Elsenbruch S, Langhorst J, Popkirowa K, et al. Effects of mind-body therapy on quality of life and neuroendocrine and cellular immune functions in patients with ulcerative colitis. *Psychother Psychosom.* 2005;74:277–87.
 216. Langhorst J, Mueller T, Luedtke R, et al. Effects of a comprehensive lifestyle modification program on quality-of-life in patients with ulcerative colitis: A twelve-month follow-up. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:734–45.
 217. Shaw L, Ehrlich A. Relaxation training as a treatment for chronic pain caused by ulcerative colitis. *Pain.* 1987;29:287–93.
 218. Timmer A, Preiss JC, Motschall E, et al. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011. CD006913-CD006913.
 219. Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, et al. Antidepressants and inflammatory bowel disease: A systematic review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2006;2:24.
 220. Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11:7227–36.
 221. Barreiro-de Acosta M, Dominguez-Munoz JE, Nunez-Pardo de Vera MC, et al. Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:73–8.
 222. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: Their articular distribution and natural history. *Gut.* 1998;42:387–91.
 223. Fornaciari G, Salvarani C, Beltrami M, et al. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol.* 2001;15:399–403.
 224. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, et al. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: Prevalence and HLA association. *J Rheumatol.* 2000;27:2860–5.
 225. Peeters H, Vander Cruyssen B, Mielants H, et al. Clinical and genetic factors associated with sacroiliitis in Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:132–7.
 226. Queiro R, Maiz O, Intxausti J, et al. Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: A clinical and follow-up study. *Clin Rheumatol.* 2000;19:445–9.
 227. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361–8.
 228. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: A systematic comparison of conventional X rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1046–55.
 229. Puhakka KB, Jurik AG, Schiottz-Christensen B, et al. MRI abnormalities of sacroiliac joints in early spondylarthropathy: A 1-year follow-up study. *Scand J Rheumatol.* 2004;33:332–8.
 230. Steer S, Jones H, Hibbert J, et al. Low back pain, sacroiliitis, and the relationship with HLA-B27 in Crohn's disease. *J Rheumatol.* 2003;30:518–22.
 231. Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, et al. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1990;17:1482–6.
 232. Palm O, Moum B, Ongre A, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: A population study (the IBSEN study). *J Rheumatol.* 2002;29:511–5.
 233. Herfarth H, Obermeier F, Andus T, et al. Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2688–90.
 234. Van den Bosch F, Kruithof E, de Vos M, et al. Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: Effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet.* 2000;356:1821–2.
 235. Generini S, Giacomelli R, Fedi R, et al. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: An open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1664–9.
 236. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, et al. Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:74–6.
 237. Cipolla G, Crema F, Sacco S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease: Current perspectives. *Pharmacol Res.* 2002;46:1–6.
 238. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: A case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1949–54.
 239. Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SR. A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:751–7.
 240. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, et al. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:311–7.
 241. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: A randomized,

- placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:203–11.
242. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996;39:2004–12.
 243. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1995;38:618–27.
 244. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2002;46:755–65.
 245. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: A systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:423–32.
 246. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: Evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:340–5.
 247. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: A randomised controlled multicentre trial. *Lancet.* 2002;359:1187–93.
 248. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med.* 2002;346:1349–56.
 249. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:4005–14.
 250. Van der Heijde D, Dijkman B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:582–91.
 251. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2136–46.
 252. Reinshagen M. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2008;2:202–7.
 253. Wahner H. Technical aspects and clinical interpretation of bone mineral measurements. *Public Health Rep.* 1989;104 Suppl:27–30.
 254. Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M, et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut.* 2002;51:654–8.
 255. Siffledeen JS, Siminoski K, Jen H, et al. Vertebral fractures and role of low bone mineral density in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:721–8.
 256. Stockbrugger RW, Schoon EJ, Bollani S, et al. Discordance between the degree of osteopenia and the prevalence of spontaneous vertebral fractures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1519–27.
 257. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2001;12:519–28.
 258. Goodhand JR, Kamperidis N, Nguyen H, et al. Application of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX) to predict need for DEXA scanning and treatment in patients with inflammatory bowel disease at risk of osteoporosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:551–8.
 259. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005;293:2257–64.
 260. Reffitt DM, Meenan J, Sanderson JD, et al. Bone density improves with disease remission in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:1267–73.
 261. Requena L, Sanchez Yus E. Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26:114–25.
 262. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J.* 2005;81:580–5.
 263. Freeman HJ. Erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in 50 patients with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:603–6.
 264. Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M, et al. Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non-Hispanic Whites: Characterization of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1012–23.
 265. Emanuel PO, Phelps RG. Metastatic Crohn's disease: A histopathologic study of 12 cases. *J Cutan Pathol.* 2008;35:457–61.
 266. 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;123:714–8.
 267. Clayton TH, Walker BP, Stables GI. Treatment of chronic erythema nodosum with infliximab. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:823–4.
 268. Ortego-Centeno N, Callejas-Rubio JL, Sanchez-Cano D, et al. Refractory chronic erythema nodosum successfully treated with adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2007;21:408–10.
 269. Callen JP, Jackson JM. Pyoderma gangrenosum: An update. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33:787–802.
 270. Menachem Y, Gotsman I. Clinical manifestations of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Isr Med Assoc J.* 2004;6:88–90.
 271. Weenig RH, Davis MD, Dahl PR, et al. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med.* 2002;347:1412–8.
 272. Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ.* 2006;333:181–4.
 273. Juillerat P, Mottet C, Pittet V, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion.* 2007;76:141–8.
 274. Matis WL, Ellis CN, Griffiths CE, et al. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine. *Arch Dermatol.* 1992;128:1060–4.
 275. Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AU. Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1273–81.
 276. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, et al. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1821–6.
 277. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: A randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut.* 2006;55:505–9.
 278. Poritz LS, Lebo MA, Bobb AD, et al. Management of peristomal pyoderma gangrenosum. *J Am Coll Surg.* 2008;206:311–5.
 279. Cohen PR. Sweet's syndrome—a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:34.
 280. Travis S, Innes N, Davies MG, et al., The South West Gastroenterology Group. Sweet's syndrome: An unusual cutaneous feature of Crohn's disease or ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997;9:715–20.
 281. Ytting H, Vind I, Bang D, et al. Sweet's syndrome—an extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2005;72:195–200.
 282. Fiorino G, Allez M, Malesci A, et al. Review article: Anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:921–7.

283. Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:1048–55.
284. Cleynen I, Vermeire S. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9:496–503.
285. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: Clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:233–40.
286. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: A literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 2008;59:996–1001.
287. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, et al. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:135–9.
288. Mendes FD, Levy C, Enders FB, et al. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:344–50.
289. Vitellas KM, Enns RA, Keogan MT, et al. Comparison of MR cholangiopancreatographic techniques with contrast-enhanced cholangiography in the evaluation of sclerosing cholangitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178:327–34.
290. Talwalkar JA, Angulo P, Johnson CD, et al. Cost-minimization analysis of MRC versus ERCP for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2004;40:39–45.
291. Cullen SN, Chapman RW. The medical management of primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis.* 2006;26:52–61.
292. Lindor KD, Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med.* 1997;336:691–5.
293. Mitchell SA, Bansal DS, Hunt N, et al. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2001;121:900–7.
294. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2009;50:808–14.
295. Sjoqvist U, Tribukait B, Ost A, et al. Ursodeoxycholic acid treatment in IBD-patients with colorectal dysplasia and/or DNA-aneuploidy: A prospective, double-blind, randomized controlled pilot study. *Anticancer Res.* 2004;24:3121–7.
296. Van Thiel DH, Carroll P, Abu-Elmagd K, et al. Tacrolimus (FK 506), a treatment for primary sclerosing cholangitis: Results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:455–9.
297. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology.* 1999;29:1050–6.
298. Bernstein CN, Nabalamba A. Hospitalization-based major comorbidity of inflammatory bowel disease in Canada. *Can J Gastroenterol.* 2007;21:507–11.
299. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut.* 2004;53:542–8.
300. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2272–80.
301. Danese S, Papa A, Saibeni S, et al. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:174–86.
302. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2001;85:430–4.
303. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: A population-based nationwide study. *Gut.* 2011;60:937–43.
304. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology.* 2009;139:779–87.
305. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2000;21:1301–36.
306. Qaseem A, Snow V, Barry P, et al. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: A clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2007;146:454–8.
307. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol.* 2006;25:101–61.
308. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133:454S–545S.
309. Shen J, Ran ZH, Tong JL, et al. Meta-analysis: the utility and safety of heparin in the treatment of active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:653–63.
310. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133:381S–453S.
311. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med.* 2007;146:278–88.
312. Ali Khan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: Analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med.* 2004;164:963–8.
313. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 1999;341:793–800.
314. Gasche C. Anemia in IBD: The overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6:142–50 [discussion 151].
315. Voegtlin M, Vavricka SR, Schoepfer AM, et al. Prevalence of anaemia in inflammatory bowel disease in Switzerland: A cross-sectional study in patients from private practices and university hospitals. *J Crohns Colitis.* 2010;4:642–8.
316. Gisbert JP, Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1299–307.
317. Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A, et al. Evolution of adverse changes in stored RBCs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:17063–8.
318. Wells CW, Lewis S, Barton JR, et al. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:123–30.
319. Bruewer M, Utech M, Rijcken EJ, et al. Preoperative steroid administration: Effect on morbidity among patients undergoing intestinal bowel resection for Crohns disease. *World J Surg.* 2003;27:1306–10.
320. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: Managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1507–23.
321. Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1545–53.

322. Gomollon F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4659–65.
323. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:599–610.
324. Sullivan KM, Mei Z, Grummer-Strawn L, et al. Haemoglobin adjustments to define anaemia. *Trop Med Int Health.* 2008;13:1267–71.
325. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1011–23.
326. Bermejo F, Garcia-Lopez S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4638–43.
327. Guagnozzi D, Severi C, Ialongo P, et al. Ferritin as a simple indicator of iron deficiency in anemic IBD patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:150–1.
328. Munoz M, Villar I, Garcia-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4617–26.
329. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem.* 2002;48:1066–76.
330. Kulnigg S, Teischinger L, Dejaco C, et al. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1460–7.
331. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2000;46 Suppl 3-4:IV1–5.
332. Ganzoni AM. Intravenous iron-dextran: Therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr.* 1970;100:301–3.
333. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: The ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1182–92.
334. Auerbach M, Coyne D, Ballard H. Intravenous iron: From anathema to standard of care. *Am J Hematol.* 2008;83:580–8.
335. Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, et al. Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: Hematological response and quality of life improvement. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1485–91.
336. Aghdassi E, Carrier J, Cullen J, et al. Effect of iron supplementation on oxidative stress and intestinal inflammation in rats with acute colitis. *Dig Dis Sci.* 2001;46:1088–94.
337. Carrier J, Aghdassi E, Cullen J, et al. Iron supplementation increases disease activity and vitamin E ameliorates the effect in rats with dextran sulfate sodium-induced colitis. *J Nutr.* 2002;132:3146–50.
338. Carrier J, Aghdassi E, Platt I, et al. Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:1989–99.
339. Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:1058–65.
340. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, et al. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:378–82.
341. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: A systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116 Suppl 7A:11S–26S.
342. Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997;126:782–7.
343. Lindgren S, Wikman O, Befrits R, et al. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: A randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44:838–45.
344. Schroder O, Mickisch O, Seidler U, et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease—a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2503–9.
345. Moreno Lopez R, Sicilia Aladren B, Gomollon Garcia F. Use of agents stimulating erythropoiesis in digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4675–85.
346. Koutroubakis IE, Karmiris K, Makreas S, et al. Effectiveness of darbepoetin-alfa in combination with intravenous iron sucrose in patients with inflammatory bowel disease and refractory anaemia: A pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:421–5.
347. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: A meta-analysis. *Lancet.* 2007;369:381–8.
348. Singh AK. Resolved: Targeting a higher hemoglobin is associated with greater risk in patients with CKD anemia: pro. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1436–41.
349. Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood.* 2008;112:2617–26.
350. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, et al. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med.* 2008;168:2377–81.
351. Jensen LS, Puho E, Pedersen L, et al. Long-term survival after colorectal surgery associated with buffy-coat-poor and leucocyte-depleted blood transfusion: A follow-up study. *Lancet.* 2005;365:681–2.
352. Garcia-Erce JA, Gomollon F, Munoz M. Blood transfusion for the treatment of acute anaemia in inflammatory bowel disease and other digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4686–94.