

Colitis ulcerosa

TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO *pág. 241*

MANIF. EXTRAINTESTINALES *pág. 246*

MEGACOLON TÓXICO *pág. 256*

PILAR NOS
Y GUILLERMO BASTIDA

Servicio de Medicina Digestiva.
Hospital La Fe. Valencia. España.

Tratamiento

Puntos clave

Como norma general, los brotes leves de la colitis ulcerosa se tratan con aminosalicilatos, los brotes moderados con corticoides orales y los brotes graves con corticoides administrados por vía parenteral.

Los aminosalicilatos tópicos son los fármacos de elección en las colitis distales: proctitis, proctosigmoiditis y colitis izquierda (afectación hasta el ángulo esplénico). Los aminosalicilatos orales son los fármacos de elección en el tratamiento de los brotes leves y moderados.

Los corticoides administrados por vía intravenosa son los fármacos de elección en el tratamiento de los brotes graves. Ante corticorrefractoriedad en esta situación debe indicarse ciclosporina por vía intravenosa.

En las formas con corticodependencia, el tratamiento de mantenimiento de elección será la azatioprina o la 6-mercaptopurina.

Los aminosalicilatos orales son el tratamiento de mantenimiento de elección en las formas extensas; en los casos de afectación distal, el tratamiento de mantenimiento puede ser oral o tópico.

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad que se caracteriza por la inflamación de la mucosa del colon, que sigue un curso clínico con períodos de exacerbación y de remisión. Durante los brotes de actividad inflamatoria se utilizan fármacos capaces de inducir la curación de las lesiones y la resolución de los síntomas y durante los períodos de remisión se emplean fármacos capaces de mantener la enfermedad inactiva.

Tanto el tratamiento específico de los brotes de actividad de la CU como el tratamiento de mantenimiento deben tener en cuenta 2 factores fundamentales: la extensión o localización de las lesiones en el colon y la gravedad del brote. La extensión de la enfermedad es importante porque influye en la decisión de la vía de administración de los fármacos. La gravedad del brote de actividad se cuantifica con el cálculo de un índice de actividad. Como norma general, los brotes leves se tratan con aminosalicilatos; los moderados, con corticoides orales, y los graves, con corticoides administrados por vía parenteral.

En la valoración de la respuesta terapéutica se utilizan índices clínico-analíticos de actividad. En general, existe una buena correlación entre la actividad clínica, la biológica o analítica y la endoscópica. La determinación de ciertos reactivos de fase aguda suele ser de gran utilidad, especialmente la proteína C reactiva. En pacientes con formas de localización distal, las alteraciones analíticas pueden estar ausentes incluso ante actividad clínica y endoscópica grave, por lo que estos parámetros de forma aislada, o incluso los índices de actividad habituales, pueden no reflejar de forma fiable el estado del paciente. La valoración endoscópica de la respuesta al tratamiento, que se produce después de la respuesta clínica, no suele ser necesaria.

Fármacos utilizados

Los aminosalicilatos y corticoides administrados por vías oral y rectal que están comercializados

en España, así como sus principales características aparecen en la tabla 1. Las indicaciones del tratamiento inmunosupresor en la CU y los fármacos utilizados se esquematizan en la tabla 2. Las distintas formulaciones de 5-ASA utilizadas en el tratamiento de la CU tienen un perfil farmacocinético comparable en cuanto a su absorción sistémica y su excreción urinaria y fecal¹.

Tratamiento del brote leve-moderado

En el tratamiento de los brotes leves y moderados en la CU distal la eficacia de la mesalazina tópica (supositorios en las proctitis y espuma y enemas en las proctosigmoiditis y colitis izquierda) es algo superior a la de los corticoides tópicos² y claramente superior a la de la mesalazina oral. Esta eficacia parece ser relativamente independiente de la dosis³. Así, los compuestos administrados por vía tópica rectal con mesalazina han mostrado tener una mayor eficacia en inducir la remisión clínica, endoscópica e histológica que los compuestos con corticoides. La elección del preparado a administrar (supositorio, enema o espuma) depende de la extensión de la afectación y de la tolerancia y la preferencia del paciente. Los supositorios alcanzan no más de los primeros 20 cm desde el margen anal y los enemas pueden llegar hasta el ángulo esplénico (fig. 1). La remisión clínica suele alcanzarse en el 70-80% de los casos a las 4-6 semanas⁴. Se ha sugerido una cierta ventaja para la combinación de corticoides más 5-ASA⁵. No existe una evidencia formal de si existen ventajas al añadir al tratamiento con aminosalicilatos tópicos un tratamiento con los mismos compuestos por vía oral. Si se opta por la administración de 5-ASA oral, por intolerancia a la administración rectal, deben utilizarse dosis superiores a los 2 g/día, puesto que dosis inferiores no han demostrado ser más eficaces que el placebo. La inducción de la remisión clínica y

Lectura rápida



En el tratamiento de los brotes leves y moderados de CU distal, la eficacia de la mesalazina tópica (en supositorios en las proctitis y espuma y enemas en las formas de proctosigmoiditis y colitis izquierda) es superior a la de los corticoides tópicos y a la mesalazina oral.

En las formas distales, la elección del tipo de preparado (supositorio, enema o espuma) depende de la extensión de la afectación y de la tolerancia y preferencia del paciente. La remisión clínica se alcanza en el 70-80% de los casos a las 4-6 semanas.

En la colitis distal no parecen haber ventajas al añadir al tratamiento con aminosalicilatos tópicos un tratamiento con los mismos compuestos administrados por vía oral. La ausencia de respuesta al tratamiento con aminosalicilatos exige tratamiento con corticoides.

El tratamiento de los brotes leves y moderados de colitis extensa se basa en la utilización de dosis plenas de aminosalicilatos. Se añaden corticoides ante la falta de respuesta.



Tabla 1. Aminosalicilatos orales y tópicos y corticoides orales y tópicos utilizados en la colitis ulcerosa

Aminosalicilatos por vía oral

Sulfasalazina: Salazopyrina®, comprimidos de 500 mg. Dosis óptima en el brote agudo: 4-5 g/día; dosis de mantenimiento: 2-3 g/día

- En tratamientos prolongados deben administrarse suplementos de ácido fólico
- Efectos secundarios en el 30%: reacciones de hipersensibilidad (hepatitis, pancreatitis, pericarditis, neumonitis)

Mesalazina: Claversal® (comprimidos de 500 mg) y **Lixacol®** (cápsulas de 400 mg) molécula de 5-ASA que se libera por un mecanismo pH dependiente en íleon distal y colon. **Pentasa®** (sobres de 1 g) granulado de liberación prolongada de 5-ASA

- Dosis óptima en brote agudo: 2,4-3 g/día; dosis de mantenimiento: 1,5-2 g/día

Olsalazina: 2 moléculas de 5-ASA unidas por enlace azo. **Rasal®** (cápsulas de 500 mg)

- Dosis óptima en brote agudo: 2 g/día; dosis de mantenimiento: 1 g/día
- Posibilidad de aparición de diarrea secretora como efecto secundario: 10-20%

Aminosalicilatos tópicos por vía intrarrectal

Mesalazina: Claversal® supositorios (500 mg), **Claversal®** espuma (1 g/aplicación) y **Pentasa®** enemas (1 g)

Corticoides por vía parenteral

Prednisolona: Solu-Dacortin H® (ampollas de 10 y 25 mg)

6-Metil-Prednisolona: Urbasón® (ampollas de 8, 20 y 40 mg)

Hidrocortisona: Actocortina® (ampollas de 100 mg)

Corticoides por vía oral

Deflazacor: Dezacor® y **Zamene®** (comprimidos de 6 y 30 mg)

Prednisona: Dacortin® (comprimidos de 2,5, 5 y 30 mg) **Prednisona Alonga®** (comprimidos de 5, 10 y 50 mg)

6-metil-prednisolona: Urbasón® (comprimidos de 4, 8 y 40 mg)

Tópicos por vía intrarrectal

Budesonida: Entocort® enemas 2 mg. Dosis óptima: 1 enema al día

Hidrocortisona: se puede preparar diluyendo 1 ampolla de Actocortina® de 100 mg en 100 ml de suero fisiológico

Hemisuccinato de hidrocortisona: Cortenema® con 0,02% en 100 ml. Para que sea eficaz se aumenta la dosis de corticoide añadiendo una ampolla de Actocortina® en cada cortenema

Diacetato de triamcinolona: Proctosteroid® en espuma (cada aplicación libera aproximadamente 10 mg)

la resolución completa de los síntomas se alcanza en el 40-80% de los pacientes⁶.

En los brotes leves o moderados de la CU extensa (que afecta más allá del ángulo esplénico) se deben administrar aminosalicilatos por vía oral. El 5-ASA oral es superior al placebo (con un NNT igual a 6) en la inducción de la remisión y es similar a la sulfasalazina⁷. Existe una tendencia a favor de un beneficio marginal favorable a los nuevos preparados de 5-ASA frente a sulfasalazina, tanto en la inducción de la remisión clínica como de la endoscópica con menores efectos adversos, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas. Si se utiliza sulfasalazina, la dosis máxima debe alcanzarse progresivamente. Se ha sugerido una eficacia similar en los brotes leves y moderados de CU del tratamiento con 4 g de mesalazina oral frente a 2 g de mesalazina oral más 2 g de mesalazina en enema⁸.

La respuesta a los aminosalicilatos debe evaluarse aproximadamente a las 2 semanas de tratamiento. En caso de empeoramiento clínico o cuando el tratamiento con aminosalicilatos no consigue inducir la remisión de un brote leve-moderado en estas 2 semanas, sea cual sea la extensión de la CU, debe iniciarse tratamiento con corticoides sistémicos, que pueden administrarse por vía oral o intravenosa (i.v.), dependiendo del estado del paciente. En algunas ocasiones, por ejemplo, si el paciente ya recibía dosis altas (mayores de 2 g/día) de 5-ASA cuando se inició el brote y éste es moderado, puede optarse por pautar tratamiento directamente con corticoides orales (1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente de 6-metilprednisolona). En la tabla 3 se detallan las equivalencias y normas para el uso de corticoides.

Tratamiento del brote grave

No existe una definición universalmente aceptada de brote grave en la enfermedad. La más usada en la práctica clínica es la definición clásica de Truelove-Witts⁹ (tabla 4). Los brotes de actividad grave requieren ingreso hospitalario y tratamiento con corticoides sistémicos i.v., a dosis de 1 mg/kg/día de prednisona (o equivalente de metilprednisolona). No se han demostrado diferencias en cuanto a eficacia o seguridad según la forma de administración (dosis única, perfusión continua, dosis fragmentadas). Tras 5-10 días de tratamiento con corticoides i.v., si la respuesta clínica es buena, se puede iniciar el descenso de corticoides del orden de 5-10 mg/semana pasando a la vía de administración oral. En los pacientes que respondan más lentamente o que tengan antece-

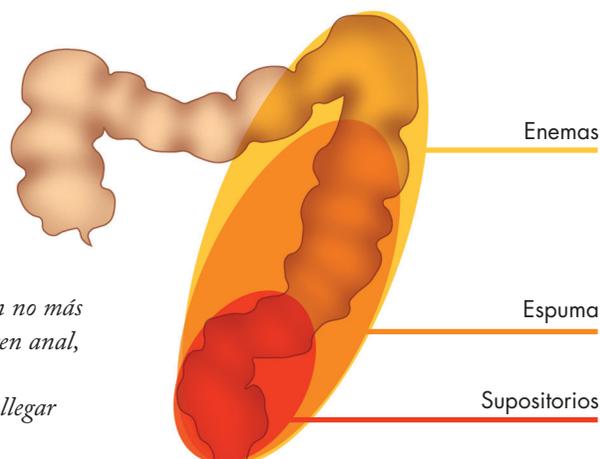


Figura 1. Los supositorios alcanzan no más de los primeros 20 cm desde el margen anal, la espuma puede abarcar la zona rectosigmoidea y los enemas pueden llegar hasta el ángulo esplénico.

dentos de recidiva precoz en la retirada puede pautarse una pauta de descenso más lenta¹⁰. La indicación de antibioterapia coadyuvante es controvertida. En ensayos controlados no han sido eficaces el metronidazol i.v.¹¹, ciprofloxacino i.v.¹² ni la vancomicina oral¹³. En estudios únicos, la tobramicina oral¹⁴ y la rifaximina¹⁵ han sido superiores al placebo, pero estos ensayos, limitados metodológicamente, requieren confirmación. En la situación de brote grave, debe valorarse la necesidad de nutrición enteral o parenteral, esta última indicada especialmente ante la situación de dilatación cólica. El tratamiento con nutrición no induce remisión en la CU. Es necesario realizar controles radiográficos y analíticos frecuentes para diagnosticar precozmente la situación de megacolon tóxico.

Concepto y tratamiento de la enfermedad refractaria

Tras la administración corticoides, se sabe que la evolución al mes es la siguiente: el 54% de los pacientes está en remisión completa, el 30% en remisión parcial y el 16% no ha respondido (corticorrefractariedad)¹⁶. Se entiende como enfermedad refractaria la que se mantiene en actividad pese al tratamiento con dosis plenas de corticoides. En el

brote grave de CU supone la no remisión tras 5-7 días de tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona i.v. y es indicación de ciclosporina i.v. o cirugía. En las formas distales, aunque no existe un consenso definitivo, se entiende como refractariedad la persistencia de actividad tras tratamiento con mesalazina oral más tópica a dosis plenas asociada a 1 mg/kg/día de prednisona oral durante 4 semanas.

En el tratamiento de la colitis grave refractaria es importante descartar, como causa de no respuesta al tratamiento, la sobreinfección cólica por citomegalovirus mediante la toma de biopsias rectales (estudio con hematoxilina-eosina para detectar cuerpos de inclusión e inmunohistoquímica)¹⁷. Ante la positividad para citomegalovirus se pueden mantener los corticoides sistémicos y añadir ganciclovir durante un mínimo de 2-3 semanas. Si se confirma la situación de refractariedad, las opciones posibles son la resección quirúrgica o la administración de ciclosporina i.v. y debe tomarse la decisión consensuada con el paciente, que debe conocer las alternativas terapéuticas. La ciclosporina i.v. a la dosis de 4 mg/kg/día ha demostrado ser eficaz en la inducción de la remisión clínica y ha evitado la cirugía urgente en el 60% de los pacientes tratados, aunque a los 8 meses del tratamiento el 44% ha precisado colectomía por recidiva¹⁸. Es importante normalizar las concentraciones de magnesemia y colesterol plasmático antes de iniciar el

Tabla 2. Indicaciones del tratamiento inmunosupresor en la colitis ulcerosa

	AZA	6-MP	CyA	MTX
Brote leve y moderado corticorrefractario	Sí	Sí	No	No
Brote grave corticorrefractario	No	No	Sí	No?
Corticoddependencia	Sí	Sí	No	No?
Mantenimiento de la remisión	Sí	Sí	No	No?

AZA: Azatioprina; 6-MP: 6-mercaptopurina. CyA: ciclosporina; MTX: metotrexato.

Lectura rápida



En el brote grave, el tratamiento de elección son los corticoides sistémicos por vía intravenosa (1 mg/kg/día de prednisona o 300 mg de hidrocortisona/día). Tras conseguir la remisión se pasa a la vía oral y se inicia la pauta descendente.

Se entiende como brote grave refractario el que no responde a dosis plenas de corticoides administrados por vía intravenosa tras 7 días de tratamiento y tras haber descartado sobreinfección por citomegalovirus. El tratamiento farmacológico de elección en esta situación es la ciclosporina por vía intravenosa.

Tras la inducción de la remisión con ciclosporina, el tratamiento de mantenimiento más adecuado es la azatioprina o la 6-mercaptopurina.

Tras la inducción de la remisión con aminosalicilatos o corticoides, el tratamiento de mantenimiento es la sulfasalazina o los nuevos aminosalicilatos.

En la situación de corticoddependencia, entendiéndose como tal la enfermedad que no se consigue controlar al retirar los corticoides, el tratamiento de elección es la azatioprina o 6-mercaptopurina.



Bibliografía recomendada

Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-60.

El estudio pretende determinar la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal tras el primer curso de tratamiento con corticoides. En los pacientes afectados de colitis ulcerosa (n = 185), la respuesta completa inmediata (30 días) se obtuvo en el 54%, la respuesta parcial en el 30% y no se obtuvo respuesta en el 16%. Al año, la respuesta se mantuvo en el 49%, el 14% estaba en situación de corticodependencia y el 29% había sido intervenido.

Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002;50:485-9.

El estudio, pese a ser retrospectivo, es la serie más larga de pacientes tratados con azatioprina. Analiza a un total de 622 casos (346 con colitis ulcerosa). La proporción de pacientes que permanecen en remisión al año y a los 3 y 5 años es del 95, 69 y 55%, respectivamente. Tras la retirada, estos porcentajes son del 63, 44 y 35%. No se establecen diferencias entre los afectados de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. La eficacia del fármaco parece mantenerse razonablemente durante al menos 5 años de tratamiento.

Tabla 3. Equivalencias y recomendaciones para el uso óptimo de los corticoides

Equivalencias de los corticoides

0,3 mg de budesonida =
1 mg de 6-metil-prednisolona =
1,3 mg de prednisona/prednisolona =
1,6 mg de deflazacor =
4,7 mg de hidrocortisona

Recomendaciones para el uso óptimo de los corticoides

Ante brotes graves o en caso de no poder utilizar la vía oral se recurrirá a la vía intravenosa, pasando a la vía oral cuando la situación clínica lo permita

Puede administrarse la dosis oral completa por la mañana; si con ello no se controlan los síntomas nocturnos, pueden utilizarse 2 tomas (mañana y noche)

La dosis inicial utilizada (1 mg/kg/día de prednisona) debe mantenerse hasta la remisión clínica. Dosis superiores de corticoides no parecen ofrecer ventajas terapéuticas.

El tratamiento debe retirarse progresivamente una vez alcanzada la remisión. No hay una pauta estándar de retirada

Si el paciente precisa más de 10 mg de prednisona 6 meses después del inicio del tratamiento, se encuentra en situación de corticodependencia y deben valorarse el tratamiento inmunosupresor o la cirugía

Los corticoides atraviesan la placenta y se transforman en derivados menos activos (cortisona). Son fármacos seguros en el embarazo y probablemente en la lactancia

Siempre que se pauten tratamientos con corticoides debe añadirse calcio, 1.000-1.200 mg/día, y vitamina D, 400-800 mg/día

En los niños que presentan un riesgo añadido de retraso del crecimiento debe valorarse muy bien su indicación. Cuando se utilizan es preferible hacerlo a días alternos

Recientemente, se ha sugerido que tras la inducción de la remisión con ciclosporina, el tratamiento de mantenimiento más adecuado es la azatioprina (2-3 mg/kg de peso/día) o la mercaptopurina (1,5 mg/kg de peso/día) probablemente sin necesidad de ciclosporina oral¹⁹, aunque otros grupos mantienen la ciclosporina durante los primeros 3 meses²⁰. Aunque no hay estudios controlados, el tacrolimus podría ser tan útil como la ciclosporina²¹. El infliximab no parece ser eficaz²² y la aféresis de granulocitos está en estudio²³.

En las formas distales de CU entendemos como refractariedad la persistencia de actividad tras tratamiento con mesalazina oral más tópica a dosis plenas asociada con 40-60 mg de prednisona oral durante un mes. En esta situación está indicado el tratamiento con inmunosupresores (azatioprina o 6-mercaptopurina), aunque se ha sugerido que su eficacia no es tan alta como en las formas extensas²⁴.

Corticodependencia

Se entiende como tal la recidiva dentro de los 30 días siguientes a la suspensión del tratamiento con corticoides o durante la fase de reducción de la dosis, de forma que no se consiga su retirada prolongada y/o el paciente presente más de 2 brotes al año que obliguen a pautar tratamiento, oral o i.v., con corticoides. Esta eventualidad acontece en el 22% de los pacientes¹⁶.

La alternativa terapéutica más eficaz en esta situación es la administración de azatioprina oral (2-2,5mg/kg de peso/día) o de 6-mercaptopurina (1-1,5mg/kg de peso/día), logrando la retirada de los esteroides en alrededor del 65% de los pacientes tratados^{25,26}. Es importante recordar que el fármaco es de acción lenta y se aconseja mantener el tratamiento hasta 6 meses antes de considerar su fracaso terapéutico.

Tratamiento de mantenimiento

Una vez inducida la remisión clínica mediante aminosalicilatos o esteroides, es aconsejable seguir con tratamiento para mantener la remisión. En los casos de CU extensa, está indicada la administración de 5-ASA o sulfasalazina oral, con un NNT de 6²⁷. No se ha establecido la duración del tratamiento de mantenimiento e incluso se ha sugerido que en los pacientes en remisión prolongada mantenida durante 2 años podría no ser necesario seguir administrando tratamiento de mantenimiento²⁸. Debemos recordar la posibilidad de infertilidad en varones, secundaria al tratamiento con sulfasalazina. En

tratamiento con el fin de reducir el riesgo de convulsiones. Durante el tratamiento deben controlarse estrictamente los valores de tensión arterial y de función renal y deben determinarse las concentraciones plasmáticas del fármaco cada 2-3 días. Estos valores deben mantenerse entre 150 y 300 ng/ml evaluados mediante HPLC. La duración del tratamiento oscila entre 7 y 14 días y deben mantenerse las dosis previas de esteroides i.v. iniciando su descenso si el paciente mejora. En caso de falta de respuesta debe indicarse la colectomía.



Tabla 4. Índice de actividad de la colitis ulcerosa (Truelove-Witts)

	Leve	Grave
Número de deposiciones	≤ 4	≥ 6
Sangre en heces	±	+++
Temperatura	Sin fiebre	Fiebre
Pulso	Sin taquicardia	> 90 ppm
Hemoglobina	Anemia no grave	Varones < 10,5 Mujeres < 9
VSG	< 30	> 30

Brote moderado: valores intermedios entre leve y grave.

pacientes con CU distal puede optarse por el tratamiento oral mencionado o por tratamiento tópico en forma de supositorios, enemas o espuma de mesalazina²⁹.

En los casos de corticodependencia, tras conseguir la retirada de los corticoides con azatioprina o 6-mercaptopurina, éstos se deben seguir administrando para mantener la remisión sin que tampoco esté establecida cuál debe ser la duración del tratamiento³⁰.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Ensayo clínico controlado
■ Epidemiología

- Sandborn WJ, Hanauer SB. Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:29-42.
- Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40:775-81.
- Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1263-76.
- Falasco G, Zinicola R, Forbes A. Review article: immunosuppressants in distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:181-7.
- Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:549-53.
- Vecchi M, Saibeni S, Devani M, Rondonotti E, de Franchis R. Review article: diagnosis, monitoring and treatment of distal colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(Suppl 2):2-6.
- Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000543.
- Vecchi M, Meucci G, Gionchetti P, Beltrami M, Di Maurizio P, Beretta L, et al. Oral versus combination mesalazine therapy in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:251-6.
- Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974;1:1067-70.
- Rizzello F, Gionchetti P, Venturi A, Campieri M. Medical treatment of severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(Suppl 2):7-10.
- Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut* 1986;27:1210-2.
- Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, Amberiadis P, Kourtesas D, Christidou A, et al. A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:971-4.
- Dickinson RJ, O'Connor HJ, Pinder I, Hamilton I, Johnston D, Axon AT. Double-blind controlled trial of oral vancomycin as adjunctive treatment in acute exacerbation of idiopathic colitis. *Gut* 1985;26:1380-4.
- Burke DA, Axon ATR, Clayden SA, Dixon MF, Johnston D, Lacey RW. The efficacy of tobramycin in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1990;4:123-9.
- Gionchetti P, Rizzello F, Ferrieri A, Venturi A, Brignola C, Ferretti M, et al. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid treatment: a double-blind, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 1999;44:1220-1.
- Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-560.
- Vega R, Bertran X, Menacho M, Domenech E, Moreno de Vega V, Hombrados M, et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1053-6.
- Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-45.
- Domenech E, García-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Cabre E, Fluvia L, et al. Azathioprine without oral cyclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous cyclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2061-5.
- Kornbluth A, Present DH, Lichtiger S, Hanauer S. Cyclosporin for severe ulcerative colitis: a user's guide. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1424-8.
- Fellermann K, Ludwig D, Stahl M, David-Walek T, Stange EF. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol* 1998;93:1860-6.
- Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kuhbacher T, Ghosh S, Arnott JD, et al. Inliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003;52:998-1002.
- Tomomasa T, Kobayashi A, Kaneko H, Mika S, Maisawa S, Chino Y, et al. Granulocyte adsorptive apheresis for pediatric patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2003;48:750-4.
- Falasco G, Zinicola R, Forbes A. Review article: Immunosuppressants in distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:181-7.
- Sood A, Kaushal V, Midha V, Bhatia KL, Sood N, Malhotra V. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2002;37:270-4.
- Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992;305:20-2.
- Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4:CD000544.
- Ardizzone S, Petrillo M, Imbesi V, Cerutti R, Bollani S, Bianchi Porro G. Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission? *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:373-9.
- Kamm MA. Review article: maintenance of remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 4):21-4.
- Fraser Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002;50:485-9.

Bibliografía recomendada

Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1263-76.

Esta revisión, complementada con un metaanálisis, analiza todos los estudios publicados entre 1958 y 1997 sobre el tratamiento de la colitis de localización distal. Identifica 67 estudios que valoran el tratamiento en fase aguda y concluye que los enemas de mesalazina alcanzan la remisión dependiendo de la duración del tratamiento y no de la dosis, y que la remisión clínica obtenida con ellos es superior a la alcanzada con la mesalazina oral. Sobre el tratamiento de mantenimiento se detectan 17 estudios. Los resultados del análisis conjunto de todos ellos indican que las diversas formulaciones de mesalazina presentan resultados similares y que existe una tendencia a mayor eficacia con más dosis. Los enemas de mesalazina (2-3 veces/semana) son también eficaces para mantener la remisión. Los supositorios de mesalazina también son útiles en el mantenimiento de la remisión en las proctitis. Los efectos adversos son más frecuentes con la salazopirina oral que con mesalazina oral y son dependientes de la dosis.

Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000543.

Este metaanálisis analiza la eficacia, dosis-respuesta y seguridad de las nuevas formulaciones de 5-ASA comparándolas con placebo y con sulfasalazina en la inducción de la remisión en la colitis ulcerosa. El 5-ASA fue superior a placebo en todas las variables analizadas (mejoría global, mejoría clínica y remisión) y similar a la sulfasalazina, aunque los efectos adversos fueron más frecuentes con esta última.