

## Errores frecuentes en el manejo del paciente grave con enfermedad inflamatoria intestinal

Javier P. Gisbert<sup>a</sup> y Fernando Gomollón<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Universidad Autónoma. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. España.

### INTRODUCCIÓN

El viejo adagio hipocrático «*primun non nocere*», interpretado en un sentido amplio, nos recuerda que el objetivo de la ciencia médica es beneficiar al ser humano, en lo que a la salud se refiere. En realidad, prácticamente hasta mediados del siglo xx la falta de conocimientos científicos era la principal limitación de las disciplinas médicas<sup>1</sup>; es probable que en aquellos tiempos la mayoría de las intervenciones sanitarias causaran daño o no influyeran en la historia natural de las enfermedades<sup>2</sup>. Por otra parte, el progreso científico no es suficiente para garantizar una buena medicina si no tiene en cuenta los principios éticos básicos<sup>3</sup> y se aplica en un medio con desigualdades sociales<sup>4</sup>. En cualquier caso, en el mejor de los escenarios –un país desarrollado con un sistema sanitario bien dotado, equitativo y accesible–, el paciente seguirá expuesto a un riesgo: el «error» humano<sup>5</sup>.

Un informe del Institute of Medicine de Estados Unidos, titulado «To err is human: building a safer health system», puso de actualidad las graves repercusiones de los errores en el sistema sanitario<sup>6</sup>. El trabajo clínico diario implica la toma constante de decisiones, y cada una de ellas está sujeta a un posible error. No es nuestra intención profundizar en el área de la seguridad o del análisis de los tipos de errores (del sistema o personales), aunque todo médico debería conocer la bibliografía fundamental sobre el tema<sup>7-11</sup>. No obstante, conviene reconocer que entre los errores humanos se pueden identificar algunos en los que una buena revisión del conocimiento puede incidir (prevenir)<sup>12</sup>. Unos son los errores basados en las re-

glas (*ruled-based mistakes*), que son los que derivan de aplicar de forma automática una norma aprendida, bien porque ésta no sea adecuada en una situación concreta o porque sea errónea de raíz. El otro tipo de error puede derivar del simple desconocimiento.

El objetivo del presente manuscrito es revisar los errores frecuentes en el manejo del paciente grave con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Esta situación de gravedad es frecuente, puesto que, por ejemplo, hasta un 15% de los pacientes con colitis ulcerosa tendrá durante algún momento de su evolución un brote que requerirá ingreso hospitalario<sup>13</sup>. Durante estos episodios de gravedad la vida del paciente puede correr grave peligro; de hecho, previamente a la introducción de los corticoides, la mortalidad de un brote grave de colitis ulcerosa superaba el 30%<sup>14</sup>. Incluso hoy en día, con una mortalidad próxima al 0%, un diagnóstico o un tratamiento inadecuados pueden producir secuelas irreversibles, como la ceguera causada por una uveítis o las lesiones cutáneas causadas por un pioderma gangrenoso. Es en estos casos de mayor gravedad donde los posibles errores diagnósticos o terapéuticos pueden tener consecuencias más trascendentales. Nuestra aproximación al problema consistirá en enunciar un error que se observa frecuentemente –en la práctica clínica– en el manejo del paciente grave con EII, para posteriormente revisar la evidencia científica que disponemos al respecto y, finalmente, proponer la actitud más adecuada.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON OTRAS ENFERMEDADES

No hay ningún síntoma ni signo patognomónico de la EII, de modo que para llegar a su diagnóstico se precisa la combinación de una serie de datos clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos sugestivos<sup>15</sup>. Además, se deben descartar otras entidades que pueden cursar con una clínica similar, como las enfermedades infecciosas. Aunque el problema del diagnóstico diferencial ante un paciente con clínica compatible se plantea fundamentalmente en los casos no diagnosticados previamente de EII<sup>16</sup>,

Esta revisión pudo realizarse, en parte, gracias a 2 becas concedidas por el Instituto de Salud Carlos III (C03/02 y PI050109).

Correspondencia: Dr. J.P. Gisbert.  
 Playa de Mojácar, 29, Urb. Bonanza. 28669 Boadilla del Monte (Madrid).  
 España.  
 Correo electrónico: gisbert@meditex.es

Recibido el 8-11-2006; aceptado para su publicación el 10-11-2006.

también puede haber dudas diagnósticas al valorar a los pacientes graves con una enfermedad de Crohn o una colitis ulcerosa ya establecida.

**Al ingresar a un paciente previamente diagnosticado de colitis ulcerosa que presenta rectorragia, no es necesario realizar coprocultivos, pues es evidente que se trata de un brote de su enfermedad**

Las infecciones intestinales pueden simular las manifestaciones clínicas, e incluso endoscópicas, de la colitis ulcerosa<sup>17-19</sup>. Además, diversos agentes infecciosos pueden causar una sobreinfección –en pacientes con EII–, capaz de desencadenar una recidiva o agravar un brote de la enfermedad inflamatoria<sup>19-25</sup>. Por ello, en todo paciente que ingresa por un presunto brote de colitis ulcerosa deberán excluirse las causas infecciosas de diarrea<sup>13,26-32</sup>. De este modo, aunque el diagnóstico de colitis ulcerosa sea previamente conocido, es recomendable solicitar coprocultivos para descartar una posible infección por *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* o *Escherichia coli*<sup>13,26-31</sup>. Además, probablemente debería efectuarse un estudio de huevos y parásitos en heces.

No obstante, la rentabilidad real, en la práctica clínica, de la determinación rutinaria de patógenos en las heces en pacientes con supuesta recidiva de su EII no está claramente establecida, aunque parece ser relativamente escasa<sup>33</sup>. Un reciente ensayo en el que se realizó sistemáticamente un estudio de heces en los pacientes que presentaban un brote de EII demostró que el coprocultivo era positivo en sólo el 4% de los casos<sup>33</sup>. Más recientemente, un grupo español<sup>34</sup> ha confirmado estos decepcionantes resultados al evaluar prospectivamente, durante 2 años, la incidencia de sobreinfección intestinal por enteropatógenos (mediante realización sistemática de coprocultivos) en 99 brotes de actividad de EII que requirieron ingreso hospitalario; con esta estrategia diagnóstica únicamente se detectaron 5 infecciones bacterianas (por *C. jejuni*), lo que representa tan sólo el 5% de los casos, y además no se pudo demostrar ninguna correlación entre la infección y el curso de la enfermedad<sup>34</sup>. En cualquier caso, es preciso destacar que, si bien colectivamente el número de pacientes con supuesta recidiva de su EII e infección bacteriana concomitante parece ser muy reducido, individualmente la consecuencia de su correcta identificación es muy relevante. Además, el uso cada vez más común de fármacos que modifican de forma notoria la respuesta a las infecciones en la EII (inmunomoduladores tiopurínicos, anticuerpos monoclonales), solos o en combinación, puede provocar una mayor frecuencia de complicaciones infecciosas<sup>35,36</sup>.

De todos modos, aunque puede ser difícil –o incluso imposible– diferenciar entre el brote de EII y la diarrea enteroinvasiva, no se debe demorar el tratamiento con esteroides a la espera del resultado de los coprocultivos (que puede retrasarse varios días) en un paciente con el diagnóstico previo establecido de colitis ulcerosa o con una sospecha muy fundamentada de esta enfermedad<sup>30,37</sup>.

**La infección por *Clostridium difficile* únicamente debe tenerse en consideración en los pacientes con EII que han recibido antibióticos recientemente**

La infección por *C. difficile* se ha asociado con las exacerbaciones de la EII<sup>20-23,38-43</sup>. No obstante, otros estudios restan importancia a este patógeno<sup>20,44</sup>, por lo que la indicación de estudiar sistemáticamente la presencia de dicha infección no está establecida. El método diagnóstico de elección, tanto en los pacientes sin EII como en los que tienen esta enfermedad, es la determinación de la toxina de *C. difficile* en heces<sup>28</sup>. Algunos autores recomiendan realizar esta prueba sólo si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico o ha estado hospitalizado recientemente, o cuando no haya una respuesta adecuada a la terapia habitual<sup>28,33</sup>. Otros autores, por el contrario, consideran que el estudio de la toxina de *C. difficile* en heces debe solicitarse sistemáticamente en todo paciente que ingresa por un brote grave de EII, al margen de que haya recibido o no tratamiento antibiótico previamente<sup>13,19,26,27,30-32</sup>. Un argumento a favor de esta última estrategia es la demostración de episodios de colitis seudomembranosa en ausencia de tratamiento reciente con antibióticos<sup>21,39</sup>. Además, el paciente no siempre recuerda con precisión si ha tomado antibióticos, particularmente si esto ha ocurrido –como puede ser en este caso– varias semanas antes de producirse al cuadro de colitis<sup>18</sup>.

Con respecto al efecto del tratamiento de la infección por *C. difficile* sobre la actividad de la EII hay también opiniones contrapuestas. Así, algunos estudios han demostrado un efecto beneficioso del tratamiento antibiótico sobre la EII<sup>23,33,38,39,42,45,46</sup>, mientras que otros han comprobado que la mejoría clínica se puede lograr mediante el tratamiento de la EII subyacente y los pacientes negativizan finalmente la toxina en heces sin precisar antibióticos<sup>20,22,41,44</sup>.

En resumen, la relevancia de la infección por *C. difficile* en los pacientes con EII es controvertida, lo que probablemente indica que el papel que este microorganismo desempeña en esta enfermedad puede ser muy diverso: enteropatógeno causante de diarrea infecciosa independientemente de la EII subyacente, colonizador no patógeno en pacientes con esta enfermedad o desencadenante del brote de la EII.

**TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS RADIOLÓGICAS Y ENDOSCÓPICAS**

**La radiografía simple de abdomen no aporta información de interés en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal grave, por lo que puede obviarse**

Al contrario, en todo paciente que es valorado por un brote grave de EII debería realizarse una radiografía simple de abdomen<sup>27-30</sup>. Ésta es la prueba más sencilla, económica y rápida para valorar inicialmente a los pacientes con EII<sup>47</sup>. A pesar del desarrollo de técnicas de imagen más

sofisticadas, la radiología simple de abdomen sigue viéntente, especialmente en la valoración inicial de los casos más graves de EII<sup>47</sup>.

En los pacientes con enfermedad de Crohn, esta prueba puede proporcionarnos información sobre la existencia de una obstrucción intestinal (al identificar la dilatación de las asas y valores hidroaéreos en la radiografía realizada en bipedestación) o de un absceso abdominal (al visualizar una masa habitualmente localizada en la fossa ilíaca derecha)<sup>30,48</sup>. En algunos casos la presencia de un absceso retroperitoneal se puede sospechar por la difuminación de la línea del psoas<sup>49</sup>.

Por su parte, en la colitis ulcerosa la radiografía simple de abdomen es fundamental para descartar la presencia de un megacolon (dilatación > 6 cm en la radiografía realizada en decúbito supino)<sup>30</sup>. Puesto que las heces habitualmente no se localizan en las zonas de la mucosa inflamada, la visualización de éstas (con el denominado patrón en «miga de pan») puede ser útil para estimar la extensión de la afectación cólica<sup>50</sup>. De este modo, cuanto mayor sea la longitud de los segmentos cólicos únicamente llenos de aire, mayor será la extensión y, por consiguiente, la gravedad de la colitis ulcerosa<sup>50</sup>. Además, la visualización de aire en el intestino delgado (neumatización de 3 o más asas intestinales), debido a un cierto grado de ileo paralítico, se ha descrito como un signo de mal pronóstico en la colitis ulcerosa<sup>51,52</sup>. Otros datos, como la valoración del espacio situado entre el gas intragástrico y el gas del colon transverso, nos pueden orientar acerca del grosor de la pared cólica, que es mayor cuanto más grave es la afectación del colon<sup>47</sup>. El contorno del gas intracólico también nos puede dar cierta idea sobre el estado de la mucosa; así, el luminograma puede poner de manifiesto una irregularidad de la mucosa, las ulceraciones presentes en su superficie, el acortamiento o la desaparición de las hasturas<sup>49</sup>. En raras ocasiones, es posible detectar la presencia de gas intramural, localizado dentro de la pared del colon, como consecuencia de la ulceración extensa de la mucosa, lo que representa, por tanto, un signo de gravedad que puede preceder a la perforación cólica<sup>49</sup>. Por último, ante la sospecha clínica de perforación, la radiografía de abdomen –en bipedestación o en decúbito lateral izquierdo– es la primera prueba que se debe realizar. Si ésta es normal y la sospecha de perforación es elevada, debería practicarse una tomografía computarizada (TC)<sup>53</sup>.

**En los brotes graves de colitis ulcerosa (o de enfermedad de Crohn) es necesario realizar una colonoscopia completa, para definir con precisión la extensión de la enfermedad y escoger el tratamiento más adecuado**

En primer lugar, es preciso recalcar que ante un brote grave de colitis ulcerosa (en un paciente con el diagnóstico ya establecido) el conocimiento detallado de la extensión de la enfermedad no cambiará la actitud terapéutica, pues independientemente de la longitud de la afectación cólica será preciso el tratamiento con esteroides i.v. En segundo

lugar, se debe tener presente que la colonoscopia podría desencadenar un megacolon tóxico en estos pacientes graves<sup>54-56</sup>, probablemente debido a la distensión que provoca y que, a su vez, afecta al riego sanguíneo de la pared del colon, aumentando la captación mucosa de productos bacterianos<sup>57</sup>. Por tanto, esta exploración debería evitarse en lo posible en los casos graves de colitis ulcerosa. De igual modo, la realización de un enema de bario está contraindicada en esta situación, pues podría también desencadenar un megacolon tóxico por mecanismos similares a la colonoscopia<sup>27,57-59</sup>. Por tanto, en caso de ser necesaria la exploración endoscópica del colon, ésta debería ser lo más limitada posible –explorando únicamente el recto y la parte más distal del sigma– y efectuarse con sumo cuidado, insuflando la menor cantidad posible de aire y aspirando al final de la exploración<sup>27-30,60,61</sup>. Esta breve y limitada exploración endoscópica será suficiente para evaluar la gravedad de las lesiones (recordemos que en la colitis ulcerosa la afectación más aparente se encuentra habitualmente en el tramo más distal<sup>61</sup>) y para obtener biopsias del recto y del sigma (para valorar infección por citomegalovirus).

En este sentido, las excepciones en las que sí estaría indicada una endoscopia digestiva baja en una colitis grave serían: ante la duda diagnóstica en un paciente sin EII conocida que acude a urgencias por un primer episodio de colitis grave<sup>16</sup>; o si el diagnóstico de colitis ulcerosa era ya conocido, en casos de corticorresistencia (previo al planteamiento de administrar ciclosporina/infliximab o realizar colectomía); en esta última situación, especialmente si la respuesta al tratamiento esteroideo es sólo parcial, la información que nos proporciona la rectosigmoidoscopia puede ayudarnos a tomar la decisión de continuar administrando corticoides u optar por otra alternativa médica o incluso quirúrgica<sup>62-65</sup>. La sobreinfección por citomegalovirus, como se revisará más adelante, puede ser causa de corticorrefractariedad en algunos pacientes graves, y esta posibilidad puede confirmarse o descartarse mediante la realización de una rectosigmoidoscopia y la obtención de biopsias.

Por último, cabe mencionar que en caso de que se desee conocer con más precisión la extensión de la afectación intestinal, es posible realizar una gammagrafía con leucocitos marcados, ya que esta técnica es inocua en el brote grave de EII<sup>66</sup>.

## ABSCESOS ABDOMINALES

El absceso abdominal es una complicación relativamente frecuente de los pacientes con enfermedad de Crohn con fenotipo fistulizante<sup>67,68</sup>. Así, se ha estimado que entre un 10 y un 30% de los pacientes con enfermedad de Crohn tendrá esta complicación durante su vida<sup>68-75</sup>. La mayoría de los abscesos abdominales se asocian con una perforación transmural de la pared abdominal –generalmente el ileón terminal– afectada por la enfermedad de Crohn<sup>67,68</sup>; de ahí que la localización más frecuente de los abscesos abdominales en estos pacientes sea la fossa ilíaca derecha<sup>67,68</sup>.

### **En el brote de enfermedad de Crohn no complicada es muy frecuente la fiebre elevada**

Los síntomas de los pacientes con un absceso abdominal pueden ser difíciles de diferenciar de los descritos en los pacientes con un brote de enfermedad de Crohn no complicada<sup>27</sup>. Así, por ejemplo, la presencia de febrícula o fiebre, dolor abdominal o astenia es frecuente en ambas situaciones<sup>76-79</sup>. No obstante, el hallazgo de fiebre elevada ( $> 39^{\circ}\text{C}$ ) podría indicar la presencia de una complicación, típicamente un absceso abdominal<sup>27</sup>. Por tanto, la identificación de fiebre alta en un paciente con enfermedad de Crohn obliga a descartar esta complicación mediante realización de ecografía o, mejor aún, una TC<sup>27</sup>. Es preciso recordar aquí que la respuesta pirética puede estar disminuida en los pacientes tratados con esteroides, lo que podría dificultar el diagnóstico clínico de un absceso abdominal<sup>27</sup>.

### **Los abscesos abdominales se deben tratar inicialmente con antibióticos solos, reservando el drenaje (percutáneo o quirúrgico) para los casos que no respondan a éstos**

Aunque es cierto que algunos autores han descrito la resolución de los abscesos abdominales en pacientes con enfermedad de Crohn únicamente con tratamiento antibiótico<sup>80</sup>, esta observación ha sido excepcional y otros estudios han puesto de manifiesto que los antibióticos aisladamente no son suficientes en la mayoría de los casos<sup>68,81</sup>. Por ello, actualmente se considera que, si es posible, los abscesos abdominales deben drenarse siempre, ya sea percutánea o quirúrgicamente<sup>27,28,67,82</sup>. No obstante, excepcionalmente, pequeños abscesos abdominales visualizados en la TC pueden responder al tratamiento antibiótico aislado, en cuyo caso será obligado efectuar un seguimiento estricto mediante una TC de control e indicar el drenaje de la lesión si ésta no disminuye de tamaño en un tiempo prudencial<sup>80,83</sup>.

### **El método de drenaje de elección de un absceso abdominal es el quirúrgico**

Tradicionalmente, los abscesos abdominales se han drenado por vía quirúrgica. Sin embargo, actualmente se considera que la vía de drenaje de primera elección es la percutánea, guiada por ecografía o TC<sup>27,67,70,71,75,81,84-92</sup>. La colocación de un catéter y su mantenimiento durante unos días o semanas evitará la recidiva del absceso a corto plazo<sup>27</sup>. El drenaje quirúrgico debería reservarse para los casos en que el absceso no sea susceptible de drenaje percutáneo (por ser inaccesible, multilocular o mal definido) o cuando éste fracase. Aunque es relativamente frecuente que la intervención quirúrgica sea en último término necesaria en los pacientes que han presentado un absceso abdominal<sup>93</sup>, el drenaje percutáneo inicial hará que la cirugía posterior, en caso de que sea necesaria, se realice electivamente y en mejores condiciones<sup>67,91,92,94</sup>.

### **En un paciente con un absceso abdominal nunca se deben administrar esteroides, aunque presenten una enfermedad de Crohn activa, ya que éstos facilitan la diseminación de la infección**

Esta recomendación, ampliamente extendida, no tiene realmente una base científica<sup>95,96</sup>. Al contrario, un estudio ha demostrado que el tratamiento esteroideo no se asocia a una mayor incidencia de complicaciones en los pacientes que tienen un absceso abdominal<sup>96</sup>. No obstante, puesto que estos fármacos no tienen efecto alguno sobre la fístula o el absceso en sí, deberían reservarse para los pacientes que presenten actividad de la enfermedad de Crohn. Evidentemente, e independientemente de que se administren o no esteroides, se deberá indicar tratamiento antibiótico y drenar de forma correcta el absceso.

No obstante, los esteroides pueden enmascarar los síntomas propios de la infección (p. ej., la fiebre) o del proceso séptico subyacente (p. ej., irritación peritoneal por absceso o perforación intestinal), por lo que, en este contexto, la valoración clínica debe ser extremadamente cuidadosa y basarse en datos objetivos: analítica, ecografía y TC<sup>19,76</sup>. Además, es bien conocido que estos fármacos favorecen el desarrollo de complicaciones infecciosas (y de abscesos en concreto), tanto en los pacientes no operados como en el postoperatorio en caso de que precisen cirugía<sup>90,97-101</sup>.

### **ESTENOSIS INTESTINAL**

La estenosis intestinal es la complicación más frecuente y la principal causa de cirugía de la enfermedad de Crohn<sup>67,102,103</sup>. Se pueden distinguir 2 tipos fundamentales de estenosis en la enfermedad de Crohn, según su mecanismo patogénico sea predominantemente inflamatorio o fibrótico, aunque en ocasiones puede ser consecuencia de una combinación de ambos<sup>104</sup>. El primero estaría causado por la inflamación y el edema asociados al brote de actividad de la enfermedad, mientras que la variante «fibroestenosante» sería consecuencia de cambios fibróticos crónicos; todo ello tiene consecuencias en el pronóstico y en la respuesta al tratamiento. Las estenosis «inflamatorias» se suelen asociar a síntomas y signos sugerentes de actividad de la enfermedad, como fiebre, leucocitosis, diarrea y elevación de reactantes de fase aguda, pero la diferenciación con una lesión «fibroestenosante» en ocasiones puede ser difícil<sup>104</sup>.

### **Un cuadro obstructivo en un paciente con enfermedad de Crohn se debe siempre a una estenosis intestinal como consecuencia de su enfermedad de base**

La estenosis intestinal debida a la enfermedad de Crohn produce una serie de síntomas típicos de cualquier proceso obstructivo intestinal: dolor cólico, distensión abdominal, vómitos y empeoramiento de la clínica tras la ingestión alimentaria. Si bien el comienzo de los síntomas de

una obstrucción parcial puede ser brusco, la enfermedad de Crohn estenótica casi nunca se presenta de forma «catastrófica» como una obstrucción total, y en la mayoría de los casos no hay afectación vascular asociada<sup>104</sup>. Por tanto, la identificación de una obstrucción completa debe sugerir otra causa, como las adherencias secundarias a cirugía previa, un proceso herniario o un vólvulo intestinal. Es imprescindible distinguir la estrangulación debida a estas últimas complicaciones, que deben operarse inmediatamente, de la obstrucción secundaria al estrechamiento luminal<sup>104</sup>. Inicialmente, esta diferenciación es imposible en no pocas ocasiones, ya que no disponemos de datos patognomónicos de estrangulación, si bien la clínica suele ser más grave. Por ello, es de capital importancia la observación estricta, con vigilancia de la evolución clínica, radiológica y analítica, la clásicamente denominada por los cirujanos como «vigilancia armada»<sup>104</sup>. Por último, cabría señalar que una obstrucción intestinal no complicada debida a una enfermedad de Crohn casi invariablemente se resuelve de forma espontánea (o con tratamiento esteroideo) y rápida (p. ej., en 2 o 3 días), de modo que la ausencia de mejoría evidente en este plazo debe hacer sospechar otro diagnóstico y plantear el tratamiento quirúrgico<sup>27,105</sup>.

## MEGACOLON TÓXICO

El megacolon tóxico se caracteriza por una dilatación cólica no obstructiva, total o segmentaria, asociada a toxicidad sistémica<sup>27,57,106</sup>. La incidencia de esta complicación ha disminuido gradualmente, debido al diagnóstico y el tratamiento cada vez más precoces de la colitis ulcerosa<sup>27,57,59</sup>.

### El megacolon tóxico es una complicación exclusiva de la colitis ulcerosa

El megacolon tóxico puede ocurrir como complicación de cualquier colitis grave, independientemente de su etiología<sup>57,59,67</sup>. Así, prácticamente cualquier proceso inflamatorio del colon puede predisponer a la aparición de esta complicación: EII (incluida tanto la colitis ulcerosa como, más raramente, la enfermedad de Crohn), colitis infecciosa (por *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *C. difficile*, *Cryptosporidium*, *Entameba* o citomegalovirus), isquemia o procesos malignos (como el sarcoma de Kaposi)<sup>59</sup>. Por tanto, ante un megacolon tóxico es obligado descartar otras etiologías diferentes de la EII, como las infecciosas, mediante la realización de coprocultivos, parásitos en heces y toxina de *C. difficile*.

### El diagnóstico de megacolon tóxico se basa exclusivamente en la demostración radiológica de dilatación cólica

La radiografía simple de abdomen es la técnica radiológica más útil para el diagnóstico de megacolon tóxico.

**TABLA I. Criterios diagnósticos de megacolon tóxico\***

- |   |
|---|
| 1. Evidencia radiográfica de dilatación cólica                      |
| 2. Al menos 3 de los siguientes criterios:                          |
| Fiebre > 38 °C  |
| Taquicardia > 120 lat/min   |
| Leucocitosis > 10.500 /μl, con neutrofilia                          |
| Anemia  |
| 3. Además de lo anterior, al menos uno de los siguientes criterios: |
| Deshidratación  |
| Alteración del nivel de conciencia                                  |
| Alteraciones hidroelectrolíticas                                    |
| Hipotensión   |

\*Propuestos por Jalan et al<sup>107</sup>.

En ella, el colon transverso o el derecho suele ser el más dilatado, por lo que es necesario que alcance los 6 cm de diámetro para poder diagnosticar un megacolon tóxico<sup>27,57,106</sup>. Pero el diagnóstico de megacolon tóxico se basa en la coincidencia de dilatación cólica con manifestaciones clínicas de toxicidad sistémica<sup>27,57,67,106</sup>. Por tanto, el mero hallazgo radiológico de una dilatación cólica no es un criterio diagnóstico definitivo. Los criterios clínicos que definen este cuadro y que se emplean de forma generalizada, propuestos por Jalan et al<sup>107</sup> hace ya varias décadas, están resumidos en la tabla I, donde se puede observar que, además de la constatación de la dilatación cólica, se deben cumplir al menos 4 criterios clínicos. No obstante, los criterios mencionados no han sido validados, y la exigencia del cumplimiento de todos ellos podría llevar a retrasar el diagnóstico y el consiguiente tratamiento del megacolon tóxico. Por tanto, una opción más práctica consiste en considerar la existencia de esta complicación cuando se demuestre una dilatación cólica ( $\geq 6$  cm) en un paciente con criterios de colitis ulcerosa grave, definida esta última según la reciente clasificación de Montreal, como la que presenta 6 o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, taquicardia, anemia y aumento de la velocidad de sedimentación globular<sup>108,109</sup>.

### Las manifestaciones clínicas del megacolon tóxico son muy características, por lo que habitualmente su diagnóstico es sencillo

Los datos clínicos característicos del megacolon tóxico incluyen, habitualmente, una diarrea sanguinolenta refractaria al tratamiento médico durante una semana o más (aunque otras veces la aparición del cuadro puede ser más rápida)<sup>57</sup>. En los pacientes con colitis ulcerosa, a diferencia de lo que ocurre en la enfermedad de Crohn, el dolor abdominal continuo es excepcional (aunque el dolor cólico que calma con la deposición es frecuente), por lo que su presencia sugiere la posibilidad de un megacolon tóxico<sup>27,67</sup>. Además, puesto que el dolor intenso no forma parte del cuadro clínico habitual del brote grave de colitis ulcerosa, su aparición indica claramente la posibilidad de una perforación cólica<sup>27,67</sup>.

No obstante, no siempre es sencillo el diagnóstico del megacolon tóxico. Aunque la aparición de diarrea inicial

es prácticamente invariable, posteriormente ésta puede estar disminuida –incluso puede haber estreñimiento–, probablemente debido a la pérdida de función motora del colon (lo que se conoce como «falsa mejoría»)<sup>59</sup>. Acorde con ello, en la exploración física suele demostrarse una disminución o desaparición de los ruidos intestinales y un incremento del timpanismo abdominal<sup>59</sup>. Por último, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que el tratamiento esteroideo pueda enmascarar los síntomas y los signos propios del megacolon tóxico, haciendo aún más difícil su diagnóstico precoz<sup>59</sup>. Por todo ello, es obligado practicar inicialmente una radiografía simple de abdomen en todo paciente con un brote grave de EII, con independencia de que presente dolor abdominal o diarrea, y posteriormente con frecuencia (p. ej., cada 24 o 48 h) durante el seguimiento del brote.

### INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

Al igual que ocurre con otras infecciones por herpesvirus, la infección primaria por citomegalovirus se sigue de un estado latente, a partir del cual el virus puede reactivarse<sup>110,111</sup>. La prevalencia de infección activa por citomegalovirus en pacientes no seleccionados con EII oscila entre el 1 y el 5% de los casos<sup>112-114</sup>. Sin embargo, la prevalencia de esta infección es considerablemente más alta en pacientes que padecen, en concreto, una colitis ulcerosa grave, alcanzando cifras que oscilan alrededor del 10% y prácticamente el 100% según los diversos estudios<sup>115-121</sup>. Esta notable variabilidad en las cifras de prevalencia se debe, al menos en parte, al empleo de diferentes métodos diagnósticos en los múltiples estudios y a la dispar gravedad de los pacientes incluidos en ellos<sup>111</sup>. El riesgo de infección por citomegalovirus se encuentra incrementado en los pacientes con EII debido, fundamentalmente, al frecuente empleo de fármacos inmunodepresores<sup>115,122</sup>. No obstante, aunque la mayoría de los casos de colitis por citomegalovirus en pacientes con EII se han descrito en los que estaban recibiendo tratamiento con esteroides, fármacos tiopurínicos o ciclosporina<sup>110</sup>, excepcionalmente también se han publicado casos de infección sin tratamiento inmunodepresor concomitante<sup>123-127</sup>. La infección por citomegalovirus debe considerarse ante todo paciente con EII que no responda al tratamiento esteroideo<sup>114</sup>.

**La infección por citomegalovirus siempre que está presente desempeña un papel causal en el brote de colitis ulcerosa o en el episodio de corticorrefractariedad**

Se han publicado numerosos casos clínicos en los que se evalúa el papel de la infección por citomegalovirus en pacientes con EII<sup>110</sup>. Además, disponemos de diversas series cortas de pacientes que, salvo excepciones<sup>128,129</sup>, sugieren un papel etiológico de esta infección, especialmente en la colitis ulcerosa corticorrefractaria<sup>112,113,115-117,130,131</sup>. Por úl-

timo, se han descrito, en repetidas ocasiones, respuestas satisfactorias al ganciclovir en colitis ulcerosas corticorrefractarias<sup>113,115,117-119</sup>. Sin embargo, también se han constatado casos en los que el tratamiento antiviral no ha sido capaz de inducir la remisión clínica o evitar la cirugía<sup>113,115,117</sup>. Además, también se ha comprobado en ocasiones la mejoría clínica de pacientes con colitis ulcerosa e infección concomitante por citomegalovirus que han recibido únicamente tratamiento esteroideo (y no antiviral)<sup>110,132</sup>; esto último indica que, al menos en algunas ocasiones, la infección por citomegalovirus actuaría como un mero comensal o «espectador inocente». La recomendación práctica que se deriva de esta conclusión es que, independientemente de que se decida administrar tratamiento frente al citomegalovirus, no se debe dejar de tratar la enfermedad (inflamatoria intestinal) de base.

### El método diagnóstico de elección para diagnosticar una sobreinfección por citomegalovirus en un paciente con colitis ulcerosa es la serología

La serología es útil para detectar la exposición previa del paciente al citomegalovirus<sup>111</sup>. Por consiguiente, el valor de la serología viene limitado por el hecho de que el antecedente de infección (curada) por citomegalovirus es muy frecuente en la población general. De todos modos, algunos autores han recomendado la evaluación sistemática del estado serológico en todo paciente con colitis ulcerosa activa que va a ser tratado con esteroides<sup>19</sup>; en caso de seropositividad para inmunoglobulina (Ig) G frente a citomegalovirus, si el paciente desarrolla posteriormente corticorrefractariedad, debería investigarse la presencia de infección en biopsias rectales; mientras que en caso de corticorrefractariedad en sujetos con serología IgG negativa debería iniciarse sin demora tratamiento con ciclosporina o infliximab, o evaluarse la posibilidad de una colectomía, y no cabría considerar la posibilidad de sobreinfección por citomegalovirus<sup>19</sup>. Sin embargo, la elevada prevalencia de la positividad serológica frente al citomegalovirus limita considerablemente la utilidad de esta estrategia diagnóstica.

El diagnóstico de infección activa por citomegalovirus habitualmente se establece mediante el estudio histológico –empleando típicamente la tinción de hematoxilina-eosina– de las biopsias cólicas obtenidas mediante endoscopia, al observar la presencia de las células citomegálicas con los característicos cuerpos de inclusión intranucleares (en ocasiones rodeados por un halo claro, lo que les confiere una apariencia en «ojo de búho»)<sup>28,111</sup>. Sin embargo, no es excepcional que la infección por citomegalovirus no haya sido detectada inicialmente (basándose sólo en las biopsias cólicas), pero sí posteriormente en la pieza quirúrgica de pacientes que han sido sometidos a colectomía por una colitis ulcerosa corticorrefractaria<sup>112,116,119,120,129,130</sup>. Esta observación recalca la importancia de alertar al patólogo ante todo pa-

ciente en el que estimemos una posible infección por citomegalovirus.

Más recientemente, se ha demostrado que las técnicas inmunohistoquímicas (que permiten la tinción de los antígenos virales) son superiores a las histológicas que se utilizan habitualmente<sup>111</sup>, por lo que las primeras podrían emplearse cuando las segundas sean negativas y persista la sospecha de infección por citomegalovirus<sup>28,119</sup> o como confirmación diagnóstica<sup>110</sup>. En resumen, el diagnóstico histológico continúa siendo de primera elección para identificar inicialmente la infección por citomegalovirus, si bien la inmunohistoquímica, debido a su elevada fiabilidad, parece altamente recomendable como técnica de confirmación o exclusión.

Las técnicas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa, han demostrado también ser sensibles y específicas para la detección de la infección por citomegalovirus<sup>111,133-135</sup>, y permiten llegar al diagnóstico de forma más sencilla al no precisar la obtención de biopsias cólicas, sino únicamente sangre periférica. Sin embargo, estas técnicas moleculares no permiten distinguir entre infección asintomática y enfermedad activa<sup>111</sup>.

**Ante un paciente con colitis ulcerosa grave corticorresistente en el que se detecta una infección por citomegalovirus y se comienza tratamiento con ganciclovir, es obligado suspender inmediatamente los esteroides**

Cuando se detecta una infección por citomegalovirus en las biopsias cólicas de un paciente con una colitis grave corticorresistente, el médico se enfrenta a la difícil disyuntiva de suspender (rápidamente) el tratamiento inmunodepresor, lo que favorecería la respuesta de la infección a los antivirales pero, por otra parte, podría empeorar la actividad de la EII debida a la propia enfermedad inflamatoria<sup>110</sup>. La recomendación de descender rápida –aunque progresivamente– la dosis de esteroides y de otros inmunodepresores en los pacientes con colitis ulcerosa corticorresistente, en quienes se ha diagnosticado infección por citomegalovirus y se ha comenzado tratamiento con ganciclovir, está ampliamente extendida<sup>28</sup>, pero el beneficio de esta actitud nunca ha sido demostrado y no es tan obvio como podría parecer. También se podría argumentar que los esteroides pueden ser útiles para controlar la inflamación concomitante y, por tanto, que el tratamiento combinado con corticoides y ganciclovir permitiría actuar simultáneamente sobre la inflamación y la infección. En este sentido, desconocemos si el fenómeno de la corticorresistencia es permanente en esta situación de sobreinfección, pero algunos datos indirectos indican que la refractariedad a los esteroides es reversible tanto en condiciones experimentales como clínicas<sup>136</sup>. No sabemos tampoco hasta qué punto el hecho de que tratemos la infección por citomegalovirus revierte el componente inflamatorio que la reactivación viral perpetúa<sup>137</sup>. Por último, debemos recordar aquí la recomendación

mentionada con anterioridad de que, independientemente de que se decida administrar tratamiento frente al citomegalovirus, no se debía dejar de tratar la enfermedad de base. Por todo ello, no parece prudente una retirada inmediata o excesivamente rápida de los corticoides en esta situación<sup>137</sup>.

## NUTRICIÓN

**Los pacientes que ingresan por un brote de colitis ulcerosa se benefician de la dieta absoluta durante los primeros días, ya que ello disminuye la actividad de la enfermedad. La vía de administración de los suplementos nutricionales debe ser la parenteral, porque es más efectiva y mejor tolerada que la enteral**

La desnutrición energético-proteica se asocia con frecuencia a la EII en fase de actividad<sup>138</sup>. Los pacientes que ingresan por un brote grave de colitis ulcerosa a menudo están desnutridos, presentan un estado catabólico y, además, deberán estar forzosamente en ayunas para la realización de las frecuentes pruebas a las que son sometidos<sup>139</sup>. Por otra parte, ni la dieta absoluta ni la nutrición parenteral total han demostrado ser efectivas en el tratamiento de la colitis ulcerosa<sup>140-142</sup>. A modo de ejemplo, en un estudio ya clásico publicado en 1980 se demostró que la tasa de colectomía era similar en los pacientes con colitis ulcerosa que permanecían a dieta absoluta (y nutrición parenteral total) y en los que recibían una dieta oral ordinaria<sup>140</sup>. Estos datos han sido confirmados posteriormente por otro estudio similar<sup>141</sup>. Más recientemente, González-Huix et al<sup>142</sup> han comparado el papel de la nutrición enteral y parenteral totales, como tratamiento adyuvante a los esteroides en la colitis ulcerosa grave, y han demostrado que, aunque ambas son equivalentes, la primera es más barata y se asocia con menos efectos adversos. Esto no es de extrañar, pues la nutrición enteral es más fisiológica y carece de las complicaciones asociadas a la nutrición parenteral, como la infección del catéter de infusión o los diversos problemas metabólicos<sup>143,144</sup>.

En resumen, mantener al paciente con colitis ulcerosa (aunque ésta sea grave) a dieta absoluta con la intención de alcanzar el «reposo intestinal» no sólo no es beneficioso para el enfermo, sino que incrementa su estado de desnutrición y puede ser pernicioso<sup>29</sup>. La dieta absoluta priva a los colonocitos del contacto con los ácidos grasos de cadena corta, vitales para su metabolismo y reparación<sup>139,143-145</sup>. Sólo en casos de EII complicada con obstrucción intestinal, hemorragia masiva, megacolon tóxico o sospecha de perforación se deberá plantear el ayuno y la nutrición parenteral total<sup>29,139</sup>. Por el contrario, en pacientes con EII hospitalizados debe valorarse la necesidad de nutrición artificial, habitualmente mediante suplementos orales. Por tanto, se concluye que en caso de precisarse soporte nutricional, la nutrición enteral debería ser la alternativa de elección, recomendación que queda plasmada en el aforismo «cuando el intestino funciona, úsalolo»<sup>139</sup>.

## FENÓMENOS TROMBOEMBÓLICOS

**Los pacientes con una enfermedad inflamatoria intestinal tienen un riesgo de presentar fenómenos tromboembólicos semejante al de cualquier otra enfermedad de gravedad similar, y esta complicación es exclusiva de los casos muy graves**

La prevalencia de fenómenos tromboembólicos es relativamente elevada en los pacientes con EII. Se han descrito cifras que oscilan entre el 1 y el 8% (y de hasta el 41% en estudios necrópsicos), lo que supone una prevalencia entre 3 y 4 veces mayor a la descrita en la población general<sup>146-160</sup>. El tromboembolismo puede considerarse realmente como una manifestación extraintestinal de la EII<sup>159,160</sup>, puesto que el riesgo de presentar esta complicación es relativamente específico de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, sin afectar a otras enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide, u otros procesos intestinales, como la enfermedad celíaca<sup>157</sup>. En los pacientes con EII, el riesgo incrementado de tener un episodio trombótico no se limita a los casos graves que requieren ingreso hospitalario o cirugía, sino que afecta también a los pacientes con una EII leve que precisa únicamente un control ambulatorio<sup>159</sup>. Aunque la actividad de la EII incrementa el riesgo de sufrir esta complicación<sup>150,156,157,161,162</sup>, hasta la mitad de los pacientes que experimentan una trombosis lo hacen durante un período de remisión de la enfermedad<sup>150,152,163,164</sup>.

**Los fenómenos trombóticos que ocurren en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal son siempre leves**

La presentación clínica más frecuente es la tromboflebitis o la trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores, con o sin embolismo pulmonar asociado<sup>27,160,165</sup>, aunque la trombosis puede ocurrir también en localizaciones atípicas, como en la circulación venosa retiniana, mesentérica, renal o cerebral<sup>159,160</sup>. La relevancia clínica de los fenómenos tromboembólicos es muy elevada, pues estos suponen una de las causas más frecuentes de mortalidad en los pacientes con EII<sup>158,159,166,167</sup>. Considerando globalmente las complicaciones tromboembólicas de la EII, la mortalidad calculada ha sido del 8-25% durante la fase aguda del episodio trombótico<sup>150,156,166</sup>. A modo de ejemplo, la trombosis portal representa aproximadamente el 10% de las trombosis venosas profundas, y tiene una tasa de mortalidad del 50%<sup>168</sup>.

**En los pacientes con colitis ulcerosa que ingresan no está indicada la profilaxis de fenómenos tromboembólicos, ya que habitualmente son jóvenes (y por tanto de bajo riesgo) y presentan rectorragia (que podría empeorar con la anticoagulación)**

La extensión y la gravedad de la afectación intestinal guarda relación con la aparición de las complicaciones trombo-

embólicas<sup>156,166,169-171</sup>, y éstas coinciden con frecuencia con los episodios de actividad de la EII<sup>150,156,157,161,162</sup>. Así, un estudio que valora las complicaciones vasculares de los pacientes con EII ha puesto de manifiesto que el 60% de los enfermos con EII activa presentan un estado de hipercoagulabilidad, mientras que esto sólo ocurre en el 15% de los que se encuentran en remisión<sup>150,171</sup>. Por otra parte, otros factores de riesgo convencionales, como el encamamiento inherente (demasiado a menudo) al ingreso hospitalario de estos pacientes graves, la infección, la colocación de catéteres venosos, la realización de procedimientos agresivos o la cirugía, favorecen aún más la aparición de estas complicaciones<sup>167</sup>.

Por todo lo expuesto, se recomienda realizar profilaxis con heparina de bajo peso molecular sistemáticamente en todos los pacientes que ingresan por un brote, ya sea de enfermedad de Crohn o de colitis ulcerosa<sup>27-30,37,76,159,166</sup>. Así, aunque esta última enfermedad se manifiesta casi invariablemente por rectorragia, también parece recomendable instaurar en ella tratamiento profiláctico con heparina de bajo peso molecular. Aunque esta actitud pueda parecer contraintuitiva, no debemos olvidar que son los pacientes que ingresan –los más graves– quienes precisamente tienen, como se ha mencionado previamente, un mayor riesgo de presentar complicaciones tromboembólicas. Aunque se ha publicado un caso de hemorragia masiva en un paciente con colitis ulcerosa corticorrefractaria que se atribuyó a la administración de heparina de bajo peso molecular<sup>172</sup>, y resulta claro que hay que emplear este fármaco con cautela en los enfermos con una hemorragia grave<sup>167</sup>, en la mayoría de los pacientes la profilaxis de los fenómenos tromboembólicos constituye una parte esencial del tratamiento.

## ANTIDIARREICOS

**Los antidiarreicos son útiles en el tratamiento de la colitis ulcerosa grave, pues disminuyen el número de deposiciones y no tienen riesgo de producir efectos adversos**

El empleo de fármacos que reducen la motilidad digestiva, como los antidiarreicos, los opiáceos o los anticolinérgicos, podría desencadenar un megacolon tóxico en los pacientes con un brote grave de colitis ulcerosa, por lo que están contraindicados<sup>27,30,31,57-59</sup>.

## 5-AMINOSALICILATOS (5-ASA)

La sulfasalazina fue el primer salicilato utilizado, y es el fármaco con más antigüedad en el tratamiento de la EII. Químicamente, se compone de 2 fracciones, sulfapiridina y 5-ASA, unidas por un enlace tipo azo. Posteriormente, se descubrió que el componente más activo era el 5-ASA, mientras que el resto de la molécula era la responsable fundamental de los efectos adversos, lo que permitió el

desarrollo de nuevas formulaciones que contienen sólo el teórico componente activo<sup>173</sup>.

**El tratamiento tópico con 5-ASA no tiene sentido en el paciente que ingresa por un brote grave de colitis ulcerosa, pues no añade nada al tratamiento con esteroides intravenosos**

En el paciente con colitis ulcerosa que ingresa por un brote grave se pautará, en todos los casos, tratamiento con esteroides intravenosos (i.v.). No obstante, en los pacientes con síntomas rectales predominantes se ha recomendado añadir tratamiento tópico con 5-ASA (p. ej., en forma de enema o espuma)<sup>26,30,31,37</sup>. Este último tratamiento puede ser útil como adyuvante del i.v., sobre todo para controlar la afectación cólica distal<sup>26,30,31</sup>. En ocasiones, el paciente con colitis ulcerosa refiere numerosas deposiciones y puede ser incluso considerado como corticorresistente cuando, en realidad, lo que expulsa son «esputos» rectales en lugar de verdaderas deposiciones, donde predominan el tenesmo y la urgencia defecatoria; es en estos casos donde el tratamiento tópico podría ser más efectivo como tratamiento coadyuvante<sup>174</sup>. Lamentablemente, no es infrecuente que la tolerancia y la capacidad de retener los enemas en estos pacientes sea limitada, debido a la disminución de la elasticidad rectal que a menudo tienen. En ocasiones, la administración del fármaco mediante sistemas artesanales de goteo o reduciendo el volumen total del enema permite aumentar la tolerancia.

## ESTEROIDES

Los glucocorticoides son el grupo de fármacos más útil, aún hoy en día, en el tratamiento de los brotes agudos de la EII<sup>175</sup>. Su elevada potencia y su bajo coste sólo se ven contrarrestados por sus efectos secundarios, muy importantes, especialmente si su utilización se prolonga<sup>175</sup>.

La eficacia de los corticoides en el tratamiento del brote grave de colitis ulcerosa es muy elevada, cercana al 100%. La introducción del tratamiento esteroideo en el año 1955 redujo la mortalidad de la colitis grave hasta el 7%, comparado con el 24% constatado en el grupo placebo, lo que supuso un notable avance en el manejo del paciente grave con EII<sup>14</sup>. No obstante, cuando consideramos las tasas de remisión obtenidas con el tratamiento esteroideo los resultados no son tan brillantes. Así, los esteroides inducen la remisión en aproximadamente el 70% de los pacientes con enfermedad de Crohn moderada-grave, aunque las cifras han oscilado entre menos del 50% y más del 90%<sup>95,173,176-191</sup>. De igual modo, la eficacia de los esteroides en la colitis ulcerosa grave dista mucho de ser perfecta, puesto que la remisión se alcanza, como media, en poco más de la mitad de los casos, aunque las cifras oscilan ampliamente desde menos del 50% hasta más del 80%<sup>14,52,177,179,182,185,190,192-204</sup>. Dicho de otro modo, aproximadamente una cuarta parte, o quizás más, de los pacientes que ingresan por una colitis ulcerosa grave serán re-

fractarios al tratamiento esteroideo. Puesto que el fenómeno de corticorrefractariedad no supone, por tanto, una rareza, debemos estar preparados para identificarlo precozmente y actuar en consecuencia, administrando el tratamiento de segunda línea más adecuado en cada caso.

**Las variables clínicas o analíticas no son útiles para predecir la respuesta de los pacientes con colitis ulcerosa al tratamiento esteroideo**

El principal dilema en el manejo del paciente grave con colitis ulcerosa es cómo identificar precozmente a los que no van a responder al tratamiento esteroideo y que, por tanto, van a ser candidatos a tratamiento con ciclosporina/infliximab o cirugía<sup>205,206</sup>. Si dispusiéramos de algún factor predictor de corticorresistencia, las mencionadas alternativas de rescate podrían emplearse sin demora, incrementando al máximo la probabilidad de éxito terapéutico y disminuyendo la incidencia de complicaciones como consecuencia del excesivo deterioro del paciente<sup>206</sup>. Para ello, se precisan marcadores objetivos y fáciles de obtener e interpretar. Se han propuesto numerosos marcadores, tal como se detalla en la tabla II<sup>51,52,176,179,182,197-200,202-204,207</sup>. Como puede observarse en esta tabla, los potenciales factores predictivos pueden dividirse en radiológicos, clínicos y analíticos<sup>206</sup>. Los marcadores pronósticos radiológicos incluyen la presencia de dilatación del intestino delgado o del colon, o la identificación de islotes mucosos en la radiografía simple de abdomen. Los parámetros clínicos con capacidad pronóstica incluyen, fundamentalmente, el número de deposiciones y la presencia de sangre en éstas, así como el hallazgo de fiebre o taquicardia a la exploración física. Por último, los marcadores analíticos incluyen esencialmente la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular, la albúmina y el pH. El momento preciso (desde la instauración del tratamiento esteroideo) en que estos marcadores pronósticos se evalúan difiere según los estudios; algunos de ellos se recogen al ingreso, mientras que otros se evalúan al primer<sup>182,202,203</sup>, segundo<sup>176</sup>, tercer<sup>179,182,198,202,204</sup> o quinto<sup>203</sup> día de tratamiento. De la valoración conjunta de todos los estudios mencionados se desprende que la cuantificación del número de deposiciones y la presencia de sangre en éstas al ingreso, así como la comprobación de la evolución de estos 2 parámetros a los pocos días de haber iniciado el tratamiento esteroideo (más adelante se discute cuál es el momento más adecuado para ello), nos permite estimar con relativa fiabilidad la probabilidad de éxito terapéutico final. En cualquier caso, no debemos olvidar que los modelos predictivos indican probabilidades, no certeza, y que ninguno de los factores pronósticos descritos dispone de una capacidad de discriminación perfecta entre éxito y fracaso del tratamiento corticoideo<sup>185</sup>. En resumen, aunque como ocurre en la mayoría de las enfermedades no hay ningún criterio pronóstico que aisladamente pueda sustituir a la experiencia del médico y al sentido común de éste, la evaluación protocolizada de un conjunto de variables clínicas nos

TABLA II. Factores predictores de fracaso del tratamiento esteroideo en pacientes con colitis ulcerosa grave

Autor	Criterios clínicos	Criterios analíticos	Criterios radiológicos
Benazzato et al <sup>203</sup> Bernal et al <sup>204</sup>	N.º de deposiciones y fiebre N.º de deposiciones y presencia de sangre en las heces	VSG	
Caprilli et al <sup>51</sup>	N.º de deposiciones	Albúmina	Dilatación del intestino delgado o del colon, incremento del gas intestinal
Carbonnell et al <sup>199</sup>	Duración del brote y criterios de Truelove y Witts		
Chakravarty <sup>182</sup>	N.º de deposiciones y presencia de sangre en las heces		
Chew et al <sup>52</sup>			Dilatación del intestino delgado o del colon, incremento del gas intestinal
Ho et al <sup>202</sup> Kumar et al <sup>200</sup>	N.º de deposiciones	Albúmina PCR, hemoglobina, tiempo de protrombina, fibrinógeno	Dilatación del colon Dilatación del colon
Lennard-Jones et al <sup>176</sup> Lindgren et al <sup>198</sup>	N.º de deposiciones, fiebre y taquicardia N.º de deposiciones, presencia de sangre en las heces y fiebre	Hipoalbuminemia PCR	Dilatación del colon e islotes mucosos
Meyers et al <sup>207</sup> Oshitani et al <sup>179</sup>	N.º de deposiciones y duración del brote N.º de deposiciones y presencia de sangre en las heces	VSG, hemoglobina	
Travis et al <sup>197</sup>	N.º de deposiciones	PCR	

VSG: velocidad de sedimentación global; PCR: proteína C reactiva.

proporciona una idea muy aproximada del pronóstico en cada caso individual.

**Se recomienda empezar siempre con dosis bajas o intermedias de corticoides, y sólo en caso de que no se constate una respuesta, emplear dosis elevadas («completas»)**

La actitud de comenzar con dosis bajas de esteroides e incrementarlas si no se obtiene la respuesta deseada, con la intención de reducir la incidencia de efectos adversos, no tiene una base científica. Una vez que se ha decidido administrar esteroides, éstos deben pautarse en las dosis que han demostrado ser eficaces, esto es, «completas» (véase más adelante). Esta afirmación se basa en diversos argumentos<sup>13,60,175</sup>: *a*) la dosis acumulada de esteroides que recibe el paciente en el que se prescriben dosis «completas» desde el principio suele ser menor que si comenzamos por dosis «bajas» y se aumentan progresivamente (ya que esta última estrategia se asocia frecuentemente con una respuesta clínica incompleta, lo que obliga a incrementar la dosis y, finalmente, se sigue de una mayor duración y una mayor dosis total de esteroides); *b*) se ha sugerido (aunque no demostrado) que el uso paulatino de dosis crecientes de esteroides puede favorecer el desarrollo de corticorresistencia o corticodependencia, y *c*) el empleo desde el principio de dosis «completas» de esteroides hace más fácil definir un brote como refractario, puesto que si tras el tratamiento con dosis altas no se ha obtenido respuesta, ya podremos clasificar al paciente como corticorresistente sin tener dudas sobre una posible insuficiencia de la dosis.

No obstante, la dosis de esteroides que debe administrarse en el tratamiento de la EII no está bien establecida. Un estudio ha comparado 3 dosis de prednisona (20, 40 y 60 mg/día) en pacientes con colitis ulcerosa y ha demostrado que las 2 dosis más elevadas son más efectivas que la de 20

mg/día<sup>208</sup>. El limitado tamaño muestral de este estudio, y la consiguiente reducida potencia estadística, no permitían comprobar si había diferencias respecto a la eficacia de las dosis de 40 y de 60 mg/día de prednisona<sup>208</sup>. La mayoría de los clínicos emplean estos fármacos en dosis que oscilan entre 0,75 y 1 mg/kg/día de prednisona (o equivalente), es decir, aproximadamente entre 40 y 80 mg/día<sup>30,31,37,82,175,209-211</sup>. En los pacientes con EII grave probablemente se deban emplear las dosis máximas que han demostrado ser eficaces, es decir, aproximadamente 60-80 mg/día. La administración de dosis superiores a 1 mg/kg/día de prednisona no incrementan la eficacia y, por el contrario, se asocian con una mayor incidencia de efectos adversos<sup>30,31,212</sup>.

**En el brote grave de enfermedad inflamatoria intestinal los esteroides deben administrarse preferentemente por vía oral**

En los pacientes que ingresan por un brote grave de EII los esteroides deberían administrarse, al menos inicialmente, preferentemente por vía i.v.<sup>37</sup>. Aunque no hay estudios que demuestren que esta vía es preferible a la oral, se ha postulado que la primera obviaría los problemas de absorción que pudieran tener estos pacientes graves (especialmente con enfermedad de Crohn), a menudo con afectación del intestino delgado o sometidos a resecciones quirúrgicas<sup>76,82,213,214</sup>.

**Para poder considerar a un paciente con colitis ulcerosa grave tratado con corticoides por vía i.v. como refractario se debe esperar al menos 10 días**

La determinación del período a partir del cual se define la refractariedad al tratamiento esteroideo es crucial, pues a medida que pasa el tiempo, especialmente en los pacientes que no evolucionan francamente peor, pero que tam-

poco lo hacen favorablemente, pueden desarrollarse complicaciones graves, en ocasiones enmascaradas por la administración de esteroides<sup>215</sup>. Además, la catalogación de un enfermo con colitis ulcerosa como corticorrefractario deberá seguirse del planteamiento de un tratamiento de rescate, ya sea ciclosporina/infliximab o cirugía.

Habitualmente se ha definido la situación de corticorresistencia en el paciente con colitis ulcerosa grave (ingresado) que recibe corticoides i.v. como la ausencia de respuesta al cabo de 7-10 días<sup>26,29,31,37,210,211,216</sup>. No obstante, más recientemente se ha considerado que la respuesta a los corticoides debe evaluarse de forma más precoz. Así, algunos autores han sugerido que 3-5 días de tratamiento podrían ser suficientes<sup>28,30,137,217,218</sup>, mientras otros consideran que 5 días<sup>219</sup>, o quizás entre 5 y 7 días como máximo<sup>27</sup>, podría considerarse como un período razonable para evaluar la respuesta al tratamiento esteroideo. En este sentido, se ha demostrado que la prolongación del tratamiento con esteroides durante más de 7-10 días en los pacientes corticorresistentes no consigue incrementar la respuesta terapéutica y, por el contrario, es perjudicial porque incrementa los efectos adversos y retrasa la administración de otros tratamientos de rescate potencialmente eficaces<sup>195,196</sup>.

Si bien es cierto que la mayoría de los pacientes responden en los primeros 5 días de tratamiento esteroideo<sup>193</sup>, no todos los autores coinciden en la necesidad de esta evaluación precoz<sup>207</sup>. Así, se ha pretendido justificar la prolongación desde 7 hasta 10 días, o hasta 14 días<sup>195,196,220</sup>, o más incluso<sup>201,221</sup>, basándose en que algún estudio ha demostrado que ciertos pacientes pueden ser considerados como respondedores «lentos»<sup>195,222</sup>. A modo de ejemplo, Daperno et al<sup>201</sup> constataron una respuesta favorable tras 10 días de tratamiento esteroideo en tan sólo el 57% de los pacientes con colitis ulcerosa grave; pero, lo que es más llamativo, la prolongación del tratamiento esteroideo durante 10 días más logró la respuesta en un 19% adicional de pa-

cientes<sup>201</sup>. No obstante, en realidad, estos respondedores «lentos» habían sido previamente clasificados como respondedores parciales, es decir, habían mejorado al menos en parte tras el tratamiento con esteroides. En cualquier caso, no debemos olvidar que prolongar excesivamente el tratamiento esteroideo incrementa el riesgo de tener complicaciones graves, como megacolon tóxico, perforación, hemorragia masiva o fallo multiorgánico. Por tanto, si en alguna ocasión –excepcional– optamos por prolongar el tratamiento con esteroides más allá de los 7-10 días, se deberá realizar un seguimiento estricto, con un estrecho control medicoquirúrgico. Parece aquí adecuado recordar el sensato aforismo que insta a no empecinarnos en salvar el colon del paciente, sino al propio paciente<sup>218,223</sup>.

En resumen, en los pacientes con colitis ulcerosa grave la respuesta al tratamiento esteroideo debería inicialmente evaluarse precozmente, tan pronto como al tercer día. La ausencia de respuesta ya en este momento aconsejará la práctica precoz de una rectosigmoidoscopia con toma de biopsias (para descartar una infección por citomegalovirus), lo que nos permitiría ir «por delante» de la enfermedad y hacer posible la planificación, con tiempo, de los posibles tratamientos de rescate (ciclosporina, infliximab o cirugía) antes de que la situación clínica del paciente se deteriore excesivamente. Entre 5 y 7 días (posiblemente 5, y desde luego no más de 7) después de haber iniciado el tratamiento esteroideo debería reevaluarse la respuesta, empleando los factores predictivos clínicos y analíticos previamente comentados, entre los que destaca el número de deposiciones y la presencia de sangre en la heces (tabla II), lo que permitirá estimar con relativa fiabilidad la probabilidad de respuesta ulterior<sup>215</sup>. En este momento (5-7 días) es donde probablemente deberemos decidir si «tirar la toalla» del tratamiento esteroideo y elegir un tratamiento de rescate más eficaz. El mencionado algoritmo diagnóstico-terapéutico se encuentra resumido en la figura 1.

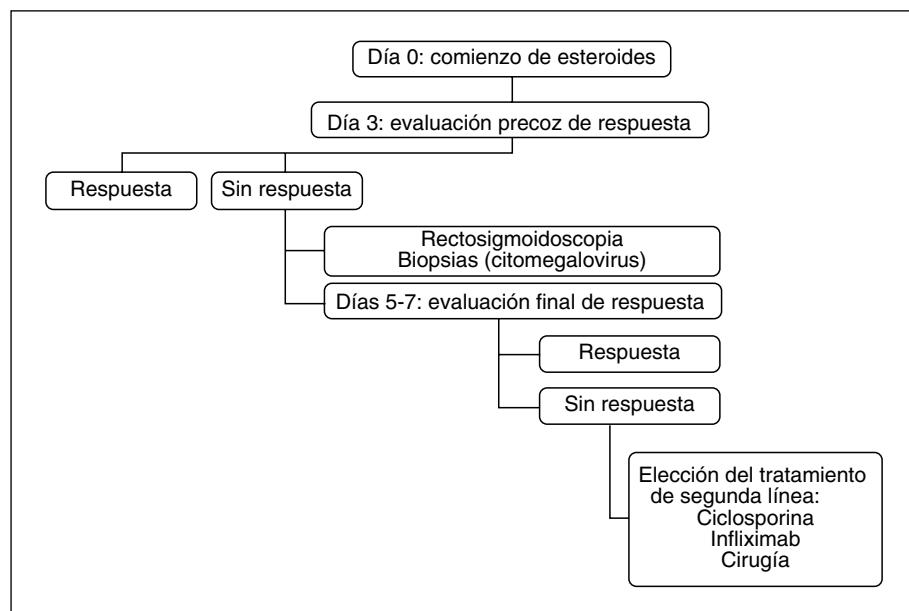


Fig. 1. Evaluación de la respuesta al tratamiento esteroideo en el paciente con colitis ulcerosa grave.

**AZATIOPRINA (AZA) Y MERCAPTOPURINA (MP)**

**La dosis de comienzo del tratamiento con tiopurínicos debe ser inicialmente baja (p. ej., 50 mg de AZA), para posteriormente incrementarse de forma progresiva, con la intención de reducir la aparición de efectos adversos**

Muchos autores comienzan con dosis de 50 mg/día de AZA e incrementan esta dosis en 25 o 50 mg semanalmente<sup>224,225</sup>. Sin embargo, esta actitud no parece estar justificada<sup>105</sup>, pues si el mecanismo de toxicidad de este fármaco fuera alérgico, al no depender de la dosis no se prevendría por comenzar con dosis bajas, y si la toxicidad fuera mediada por un mecanismo no alérgico, requeriría la acumulación de una dosis relativamente elevada para que se produzca, bastante más alta que los 50 mg que recomiendan los defensores de la pauta de ascenso progresivo<sup>226,227</sup>. Por otra parte, puesto que el comienzo con dosis bajas de AZA/MP podría asociarse con un retraso innecesario en la administración de las dosis terapéuticas efectivas, últimamente hay una tendencia creciente a comenzar directamente con la dosis «completa» de inmunodepresores tiopurínicos.

**Puede acelerarse el comienzo de acción de la AZA mediante su administración por vía i.v.**

Es bien sabido que se precisa un tratamiento prolongado –de varios meses– con AZA o MP en los pacientes con EII para conseguir la respuesta clínica<sup>224,228-230</sup>. En 1995, Sandborn et al<sup>231</sup> realizaron un estudio piloto en el que se concluía que una dosis «de carga» i.v. de AZA podía acelerar el comienzo de acción en los pacientes con enfermedad de Crohn que inician tratamiento con AZA. Posteriormente, se ha descrito el uso de AZA por vía i.v. en dosis bajas en 3 pacientes con colitis fulminante, con buena respuesta clínica en todos ellos<sup>232</sup>. Sin embargo, un estudio posterior, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo<sup>233</sup>, no demostró ninguna ventaja de la dosis de carga i.v. de AZA en los pacientes que iban a comenzar tratamiento oral con este fármaco, por lo que actualmente no puede recomendarse esta alternativa terapéutica en los pacientes con enfermedad de Crohn. La experiencia con dosis i.v. de AZA en la colitis ulcerosa es aún más escasa y, aparte de la publicación previamente mencionada<sup>232</sup>, sólo se ha evaluado esta estrategia en otro estudio piloto que incluyó a 9 pacientes hospitalizados con colitis ulcerosa grave refractaria a esteroides. Los pacientes recibieron entre 20 y 40 mg/kg i.v. de AZA en infusión continua durante 36 h o en 3 infusiones de 8 h de duración, con lo que se obtuvo la respuesta y se evitó la colectomía en el 56% de los pacientes, alcanzando el 33% la remisión clínica. No obstante, la ausencia de un grupo control –y en concreto un grupo control con AZA oral– limita considerablemente las conclusiones de este estudio.

**En un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal tratado con AZA, que acude a urgencias por dolor abdominal, éste debe ser siempre atribuido a la propia enfermedad de base**

Los pacientes con EII, sobre todo los que presentan una enfermedad de Crohn, tienen un mayor riesgo de presentar una pancreatitis aguda<sup>234,235</sup>, aunque no está bien establecido hasta qué punto puede ser responsable de esta complicación la medicación que frecuentemente requieren. En este sentido, diversos fármacos empleados en el tratamiento de la EII, como los esteroides, aminosalicílatos o inmunomoduladores tiopurínicos, se han propuesto como posibles causantes de la pancreatitis aguda, aunque los resultados de algunos estudios son discordantes<sup>167,236-240</sup>. De estos fármacos, la AZA y la MP son los más claramente relacionados con esta complicación.

Los efectos adversos como consecuencia del tratamiento con AZA o MP pueden dividirse en 2 grandes categorías: alérgicas y no alérgicas<sup>241</sup>. Entre las primeras se encuentra la pancreatitis aguda, complicación que se ha descrito entre el 0,4 y el 4% de los pacientes tratados con fármacos tiopurínicos<sup>35,239,242-245</sup>. Algun estudio ha sugerido que, de entre los pacientes que reciben AZA o MP, el riesgo de presentar una pancreatitis aguda es mayor en los diagnosticados de EII (fundamentalmente de enfermedad de Crohn), aunque se desconoce el motivo de esta posible mayor susceptibilidad al tratamiento tiopurínico<sup>235</sup>.

La pancreatitis inducida por fármacos en general, y por tiopurínicos en particular, suele ocurrir durante las primeras semanas de tratamiento<sup>242,246</sup>. El episodio de pancreatitis suele ser leve y habitualmente se resuelve rápidamente tras la retirada del fármaco<sup>167</sup>. Este efecto adverso parece estar mediado inmunológicamente y es por ello independiente de la dosis administrada. Así, se ha descrito que una dosis tan baja como 6 mg de MP puede causar un episodio de pancreatitis aguda<sup>242</sup>. Otro argumento que sugiere la naturaleza idiosincrásica de esta complicación es el hecho de que la readministración de AZA/MP se haya asociado casi invariablemente a la reaparición de la pancreatitis aguda<sup>242,247</sup>, recalculando la necesidad de suspender definitivamente estos fármacos una vez que haya aparecido un brote de pancreatitis; ni siquiera debería plantearse el cambio de AZA a MP (o viceversa)<sup>210,211</sup>.

En resumen, ante la aparición de dolor abdominal intenso en un paciente con EII debe siempre descartarse una pancreatitis aguda mediante la evaluación clínica cuidadosa y la determinación de amilasa y/o lipasa séricas, en especial si la clínica aparece en las primeras semanas después de haber iniciado tratamiento con AZA o MP.

**CICLOSPORINA**

La indicación más firmemente establecida hoy en día para el empleo de la ciclosporina en la EII es el brote grave y corticorresistente de colitis ulcerosa<sup>217,248,249</sup>. Para optimizar el tratamiento se recomiendan una selección co-

rrecta de los pacientes y la aplicación de un protocolo estandarizado de tratamiento y seguimiento clínico<sup>217</sup>.

**La dosis recomendada de ciclosporina en el tratamiento de la colitis ulcerosa grave es como mínimo de 4 mg/kg/ día, pues el empleo de dosis inferiores no ha demostrado ser efectivo**

Aunque clásicamente se ha recomendado la dosis de 4 mg/kg/día de ciclosporina<sup>250</sup>, más recientemente se ha sugerido que podrían ser suficientes 2 mg/kg/día<sup>137,210,211,217</sup>. Esta posibilidad se basa en un estudio aleatorizado publicado por Van Assche et al<sup>251</sup> en 2003, en el que se compararon 4 frente a 2 mg/kg/día y se demostró que ambas dosis eran igualmente eficaces. No obstante, como muy acertadamente apuntan Nos e Hinojosa<sup>137</sup> en un ponderado editorial, este estudio debe interpretarse con cautela. En primer lugar, adolece de un defecto metodológico básico, y es que se trata de un estudio realizado en un único centro en el que no se especifica la secuencia de ocultación de la aleatorización. Además, en la pauta seguida en el estudio, tras comenzar con 2 o 4 mg en cada grupo, esta dosis se ajustaba inmediatamente a las concentraciones séricas que los autores del estudio interpretaron como adecuados en 250-350 ng/ml para el grupo de 4 mg y en 120-250 ng/ml para el grupo de 2 mg. Como también recalcan estos autores<sup>137</sup>, en el segundo día de seguimiento el grupo que había comenzado con 4 mg ya estaba con una dosis media de ciclosporina de 2,8 mg y en el octavo día esta dosis era de 2 mg. Por tanto, aunque parece que la intención de los autores era comparar 2 dosis de ciclosporina, lo que en realidad acaban comparando en su estudio es si los valores de este fármaco ajustados más a la alta o a la baja (valores de 250-350 o de 120-250 ng/ml) son igual de eficaces<sup>137</sup>. En todo caso, parece razonable iniciar el tratamiento con una dosis de 2 mg/kg de peso y, en función de la respuesta, la toxicidad y los valores séricos en cada caso individual, ajustar la dosis.

**Al suspender la ciclosporina i.v. es obligado continuar con este fármaco por vía oral durante unos meses para evitar la recidiva de la colitis ulcerosa**

Tradicionalmente, se ha recomendado que, en los pacientes con una colitis ulcerosa corticoresistente que ha sido controlada con ciclosporina i.v., este fármaco debe continuarse posteriormente por vía oral durante unos meses con la intención de prevenir la recidiva de la EI<sup>30,210,211,250</sup>. Sin embargo, algunos autores han demostrado que la administración de fármacos tiopurínicos, como la AZA o la MP, tras la suspensión de la ciclosporina i.v. puede mantener la remisión de la colitis ulcerosa en una elevada proporción de los pacientes, haciendo así innecesaria la administración prolongada de ciclosporina oral<sup>252,253</sup>. Esta última estrategia tendría la ventaja, con respecto a la administración prolongada de ciclosporina oral, de asociarse

con una menor inmunodepresión y, teóricamente, a un menor riesgo de complicaciones infecciosas<sup>254</sup>.

No deja de llamar la atención el hecho de que un fármaco como la AZA (o la MP), que precisa un período de latencia relativamente prolongado, de varios meses, para alcanzar su efecto terapéutico, pueda ser útil en esta situación «aguda» de corticorrefractariedad, donde se precisa un efecto rápido de acción. No obstante, la refractariedad a los corticoides probablemente no representa un fenómeno fijo e irreversible, sino más bien temporal y, una vez controlado con la ciclosporina por vía i.v., podría ser susceptible de tratamiento con otros inmunodepresores, como los tiopurínicos de acción más lenta. En resumen, la elección entre la administración o no de ciclosporina oral tras haber controlado el brote de colitis ulcerosa corticorresistente queda a criterio del médico pero, aunque es evidente que se precisan más estudios, parece que de momento disponemos de evidencia suficiente –aunque sea procedente de estudios no controlados– para elegir la alternativa de obviar la prescripción de ciclosporina oral tras suspender la intravenosa<sup>254</sup>.

**INFILIXIMAB**

**La aparición de una reacción infusional inmediata leve al infliximab obliga a interrumpir su administración inmediatamente y contraindica su readministración en el futuro por el riesgo de aparición de reacciones infusionales más graves**

Las reacciones infusionales se clasifican en agudas y diferidas (o tardías)<sup>211,255</sup>. Las primeras aparecen durante o en las primeras 24 h tras la administración de infliximab, mientras que las segundas se identifican entre las 24 h y los 14 días tras la infusión<sup>211,255</sup>. Las reacciones inmediatas se presentan aproximadamente en un 5-10% de las infusiones e incluyen fiebre, escalofríos, prurito, urticaria, dolor torácico, hipotensión, disnea, náuseas y cefalea<sup>256-261</sup>. La mayoría de estas reacciones infusionales son leves, mientras que sólo aproximadamente el 1% o menos son clasificadas como graves<sup>211,255,259</sup>. Curiosamente, no suelen estar mediadas por un mecanismo alérgico de hipersensibilidad tipo I (excepto quizás la hipotensión y el broncospasmo), lo que explica que baste con disminuir el ritmo de infusión para controlarlas<sup>255,259</sup>; de hecho, en diversos ensayos clínicos se ha constatado que menos del 1% de las reacciones infusionales ha sido la causa de exclusión del estudio<sup>257,258,260</sup>.

La aparición de los mencionados efectos adversos leves debe seguirse del enlentecimiento del ritmo de la infusión (la mayoría de las veces no es necesario siquiera detenerla) y la administración de paracetamol o antihistamínicos (aunque también se podrían prescribir esteroides)<sup>255,259</sup>. Una vez que los síntomas hayan desaparecido, se podrá reiniciar la infusión, esta vez a una velocidad más lenta (p. ej., la mitad de la previa)<sup>255</sup>. Cabe destacar que con esta estrategia se podrá completar la infusión de la dosis adecuada de infliximab sin problemas en la mayoría de

los pacientes, y no estará contraindicado en el futuro la administración de reinfusiones si se considera necesario<sup>255,259</sup>. Evidentemente, la aparición de reacciones alérgicas graves (como hipotensión, disnea o dolor torácico, que sugieren una reacción anafiláctica) obligará a la suspensión definitiva de la infusión de infliximab<sup>255</sup>.

**La mayoría de los fármacos que se emplean en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (esteroides, tiopurínicos e infliximab) incrementan por igual el riesgo de complicaciones posquirúrgicas**

El tratamiento con corticoides representa un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones durante y tras la cirugía<sup>90</sup>. Así, diversos estudios han demostrado que estos fármacos favorecen el desarrollo de abscesos, tanto en los pacientes no operados como en el postoperatorio en caso de que precisen cirugía<sup>90,97-101,262</sup>. Sin embargo, a diferencia de los esteroides, el tratamiento con inmunomoduladores tiopurínicos no incrementa el riesgo de complicaciones postoperatorias (infecciosas u otras) en los pacientes sometidos a cirugía por su EII<sup>90,98,100,263,264</sup>. Por tanto, se concluye que el empleo de AZA y MP puede continuarse con seguridad en el período perioperatorio. Por último, en coincidencia con los tiopurínicos, parece que el empleo de infliximab previamente a la cirugía tampoco supone un riesgo adicional<sup>90,264-266</sup>. En particular, aunque haya el temor de que el cierre rápido de las fístulas como consecuencia del tratamiento con infliximab pudiera favorecer el desarrollo de abscesos abdominales, recientemente se ha comprobado que esto no es así<sup>267</sup>.

**MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES**

La EII se asocia con diversas manifestaciones extraintestinales que pueden afectar a prácticamente cualquier órgano del cuerpo humano<sup>167,268-270</sup>. Estas manifestaciones extradigestivas son frecuentes, y se han descrito en aproximadamente un 20-40% de los pacientes con EII<sup>167,268-270</sup>. Aunque no es frecuente que las complicaciones extraintestinales se manifiesten como una urgencia médica, es importante conocer adecuadamente su forma de presentación, para diagnosticarlas y tratarlas precoz y eficazmente. Hay 2 entidades que merecen una consideración especial: el pioderma gangrenoso y la uveítis.

**El tratamiento de segunda línea del pioderma gangrenoso que no responde a esteroides es siempre la ciclosporina**

El pioderma gangrenoso es, sin duda, la lesión cutánea de mayor gravedad asociada a la EII<sup>270-272</sup>. Aunque esta lesión no es patognomónica de la enfermedad de Crohn ni de la colitis ulcerosa, aproximadamente el 30-50% de los pacientes con pioderma gangrenoso presenta una de estas 2 enfermedades<sup>167,272</sup>. Desde otra perspectiva, en torno al

1-2% de los pacientes con EII tendrá un pioderma gangrenoso durante su evolución<sup>167,273</sup>. Característicamente, esta lesión comienza como pústulas o nódulos fluctuantes, que después se ulceran, con bordes violáceos y eritema periférico<sup>167,268-270</sup>. El pioderma gangrenoso puede aparecer en cualquier localización, pero habitualmente afecta a la zona pretibial o el dorso del pie<sup>167,268-270</sup>.

Aunque el pioderma gangrenoso frecuentemente no guarda relación con la actividad de la enfermedad intestinal, en ocasiones se asocia con los casos más graves de EII<sup>270</sup>. Por ello, no es excepcional observar esta lesión en los pacientes con EII que precisan ingreso hospitalario. Es importante tener presente que el pioderma gangrenoso puede progresar y extenderse rápidamente, y que el tratamiento precoz reduce el riesgo de presentar lesiones cicatrizales y deformidades residuales<sup>274</sup>. Por tanto, ante la sospecha de un pioderma gangrenoso, el paciente debería ser valorado urgentemente por un especialista capaz de diagnosticar y tratar correctamente esta lesión<sup>167,272</sup>.

El tratamiento del pioderma gangrenoso no está claramente establecido y su elección depende en gran parte de la experiencia particular de cada médico<sup>272,273,275</sup>. No obstante, habitualmente se considera que los esteroides sistémicos (prednisona o equivalentes, generalmente en dosis elevadas, al menos de 60 mg/día) es el tratamiento de primera línea<sup>270,275-277</sup>. Clásicamente, se ha considerado la ciclosporina como el tratamiento de elección de segunda línea cuando fracasan los esteroides, pues su empleo se ha asociado, en general, con buenos resultados<sup>272,275,278</sup>. Sin embargo, más recientemente se ha ido acumulando experiencia que sugiere que el infliximab representa una alternativa al menos tan eficaz como la ciclosporina para el tratamiento del pioderma gangrenoso corticorresistente<sup>272,276,277,279-286</sup>. Esto no es de extrañar, pues se ha sugerido que el factor de necrosis tumoral alfa desempeña un papel relevante en esta lesión cutánea<sup>276,287</sup>. En este sentido, muy recientemente se ha publicado el primer estudio aleatorizado en el que un fármaco –en este caso el infliximab– se ha comparado frente a placebo como tratamiento del pioderma gangrenoso<sup>287</sup>. En este relevante estudio, 30 pacientes con pioderma gangrenoso (asociado o no a EII) fueron aleatorizados a recibir infliximab (5 mg/kg) o placebo; la diferencia entre la eficacia de ambas alternativas fue del 40% a las 2 semanas, lo que indica un número necesario a tratar de tan sólo 2 o 3 pacientes<sup>287</sup>.

Una ventaja del infliximab sobre la ciclosporina es su más favorable perfil de seguridad<sup>276,277</sup>. Así, es bien conocido que la ciclosporina se asocia con importantes efectos adversos, como hipertensión, insuficiencia renal, convulsiones o un mayor riesgo de infecciones, lo que en ocasiones –aunque muy raramente– ha llegado a ocasionar la muerte del paciente<sup>217,249,288</sup>. Además, la administración de ciclosporina es más farragosa, pues precisa una infusión i.v. continua y la determinación frecuente de valores séricos; por último, exige descartar la presencia de hipocolesterolemia o hipomagnesemia, alteraciones analíticas que se asocian con un mayor riesgo de presentar convulsiones debidas a este fármaco. Por el contrario, la administración de infliximab es considerablemente más sencilla.

No está establecido el número de infusiones de infliximab que se deben administrar, pero, siguiendo el esquema habitualmente empleado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn<sup>36,289-291</sup>, probablemente sea adecuado comenzar con una pauta de inducción de 3 dosis (5 mg/kg inicialmente, a las 2 y a las 6 semanas)<sup>272,284</sup>. Tampoco está esclarecido si posteriormente es necesario administrar dosis de mantenimiento (p. ej., cada 8 semanas) de infliximab<sup>272</sup>, como es práctica habitual en el tratamiento de la enfermedad de Crohn<sup>36</sup>. Por último, aunque una vez más la información es insuficiente, puesto que el pioderma gangrenoso se considera una lesión grave y con relativa tendencia a la recidiva, se ha aconsejado la administración de AZA/MP concomitantemente al infliximab y, quizás también, el mantenimiento de estos fármacos tiopurínicos durante un tiempo prolongado<sup>272,276,285,287,292</sup>.

**Las manifestaciones oculares de la enfermedad inflamatoria intestinal nunca constituyen una urgencia y, por ello, los pacientes que las presentan deben remitirse para su valoración diferida, de forma ambulatoria, por el oftalmólogo**

Se han descrito 2 tipos fundamentales de manifestaciones oftalmológicas en la EII<sup>167,268,270</sup>. El primero es una afectación «benigna», que incluye procesos como la conjuntivitis, la escleritis o la epiescleritis. Todos ellos se manifiestan por el denominado «ojo rojo», y clínicamente producen sensación de cuerpo extraño, pero no se acompañan de dolor ocular ni de pérdida de visión<sup>293</sup>. Estas afectaciones oculares leves suelen responder favorablemente al tratamiento de base de la EII y, si es necesario, se pueden administrar esteroides tópicos<sup>293</sup>. Por el contrario, las manifestaciones oftalmológicas pueden llegar a ser graves, como ocurre con la uveítis, complicación que se ha descrito en el 0,5-3% de los pacientes con EII<sup>167,294</sup>. La uveítis se manifiesta por alteraciones visuales (visión borrosa o disminución de la agudeza visual), dolor ocular, fotofobia y cefalea<sup>293</sup>. La afectación ocular suele ser bilateral. A diferencia de la epiescleritis, el curso de la uveítis es habitualmente independiente de la actividad de la enfermedad intestinal<sup>167,268,270</sup>. El diagnóstico y el tratamiento precoz de la uveítis es esencial, lo que evitará la aparición de complicaciones como la pérdida irreversible de la visión, por lo que esta manifestación extraintestinal debe considerarse una urgencia oftalmológica. La uveítis puede ser difícil de diferenciar de una conjuntivitis o una epiescleritis para el médico no especialista (a menos que se disponga de lámpara de hendidura y experiencia adecuada para utilizarla), y no resulta prudente instaurar tratamientos de prueba locales por el riesgo de complicaciones. Por tanto, el paciente con EII y manifestaciones oculares debe ser valorado en su momento por el oftalmólogo y no debe remitirse para su evaluación diferida por este especialista<sup>277,293</sup>. El tratamiento de la uveítis se basa en la administración de esteroides tópicos y sistémicos<sup>27,277,293,295</sup>. En algunos casos refractarios se ha descrito el empleo de infliximab con resultados prometedores<sup>296-299</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- McKeown T. Los orígenes de las enfermedades humanas. Madrid: Triacastela; 2006.
- Ilich I. Némesis médica. México: Joaquín Mortiz; 1978.
- Camps V. La voluntad de vivir. 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Ariel; 2005.
- Farmer P. Infections and inequalities. Berkeley: University of California Press; 1999.
- Reason J. Human error: models and management. BMJ. 2000; 320:768-70.
- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To err is human: building a safer health system. Washington, DC: National Academies Press; 1999.
- Reason J. Beyond the organisational accident: the need for «error wisdom» on the frontline. Qual Saf Health Care. 2004; 13 Suppl 2:28-33.
- Brennan TA, Gawande A, Thomas E, Studdert D. Accidental deaths, saved lives, and improved quality. N Engl J Med. 2005;353:1405-9.
- Studdert DM, Mello MM, Gawande AA, Gandhi TK, Kachalia A, Yoon C, et al. Claims, errors, and compensation payments in medical malpractice litigation. N Engl J Med. 2006; 354:2024-33.
- Leape LL, Berwick DM. Safe health care: are we up to it? Bmj. 2000;320:725-6.
- Helmreich RL. On error management: lessons from aviation. Bmj. 2000;320:781-5.
- Reason J. Safety in the operating theatre (II): human error and organisational failure. Qual Saf Health Care. 2005;14:56-60.
- Daperno M, Sostegni R, Rocca R, Rigazio C, Scaglione N, Castellino F, et al. Review article: medical treatment of severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16 Suppl 4:7-12.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. BMJ. 1955;241:1041-8.
- Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 1989;170 Suppl:2-6 [discussion 16-9].
- Leiper K, London IJ, Rhodes JM. Management of the first presentation of severe acute colitis. Baillieres Clin Gastroenterol. 1997;11:129-51.
- Tedesco FJ, Moore S. Infectious diseases mimicking inflammatory bowel disease. Am Surg. 1982;48:243-9.
- Farmer RG. Infectious causes of diarrhea in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. Med Clin North Am. 1990;74:29-38.
- Domenech E, García-Planella E, Mañosa M. Infecciones en la enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día. 2006;5:8-14.
- Rolny P, Jarnerot G, Mollby R. Occurrence of *Clostridium difficile* toxin in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 1983;18:61-4.
- Greenfield C, Aguilar Ramírez JR, Pounder RE, Williams T, Danvers M, Marper SR, et al. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. Gut. 1983;24:713-7.
- Weber P, Koch M, Heizmann WR, Scheurlen M, Jenss H, Hartmann F. Microbic superinfection in relapse of inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol. 1992;14:302-8.
- Kochhar R, Ayyagari A, Goenka MK, Dhali GK, Aggarwal R, Mehta SK. Role of infectious agents in exacerbations of ulcerative colitis in India. A study of *Clostridium difficile*. J Clin Gastroenterol. 1993;16:26-30.
- Stallmach A, Carstens O. Role of infections in the manifestation or reactivation of inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis. 2002;8:213-8.
- Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004;16:775-8.
- Banerjee S, Peppercorn MA. Inflammatory bowel disease. Medical therapy of specific clinical presentations. Gastroenterol Clin North Am. 2002;31:185-202.
- Cheung O, Regueiro MD. Inflammatory bowel disease emergencies. Gastroenterol Clin North Am. 2003;32:1269-88.
- Solem CA, Loftus EV Jr. Management of refractory inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am. 2004;33: 319-34.

29. Chang JC, Cohen RD. Medical management of severe ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33:235-50.
30. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004;53 Suppl 5:1-16.
31. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1371-85.
32. Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis: diagnosis and management. *BMJ*. 2006;333:340-3.
33. Meyer AM, Ramzan NN, Loftus EV Jr, Heigh RI, Leighton JA. The diagnostic yield of stool pathogen studies during relapses of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:772-5.
34. Navarro M, Bernal I, Sánchez-Delgado J, Doménech E, García-Planella E, Mañosa M, et al. Estudio prospectivo sobre la incidencia de infección gastrointestinal por enteropatógenos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en brote de actividad. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;28:168.
35. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med*. 1989;111:641-9.
36. Doménech E, Esteve M, Gomollón F, Hinojosa J, Panes J, Obrador A, et al. GETECCU-2005 recommendations for the use of infliximab (Remicade) in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:126-34.
37. Travis SP. Review article: the management of mild to severe acute ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20 Suppl 4:88-92.
38. Bolton RP, Sherriff RJ, Read AE. Clostridium difficile associated diarrhoea: a role in inflammatory bowel disease? *Lancet*. 1980;1:383-4.
39. Trnka YM, LaMont JT. Association of Clostridium difficile toxin with symptomatic relapse of chronic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1981;80:693-6.
40. Meyers S, Mayer L, Bottone E, Desmond E, Janowitz HD. Occurrence of Clostridium difficile toxin during the course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1981;80:697-70.
41. Hyams JS, McLaughlin JC. Lack of relationship between Clostridium difficile toxin and inflammatory bowel disease in children. *J Clin Gastroenterol*. 1985;7:387-90.
42. Gryboski JD. Clostridium difficile in inflammatory bowel disease relapse. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991;13:39-41.
43. Farrell RJ, LaMont JT. Pathogenesis and clinical manifestations of Clostridium difficile diarrhea and colitis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2000;250:109-25.
44. Keighley MR, Youngs D, Johnson M, Allan RN, Burdon DW. Clostridium difficile toxin in acute diarrhoea complicating inflammatory bowel disease. *Gut*. 1982;23:410-4.
45. LaMont JT, Trnka YM. Therapeutic implications of Clostridium difficile toxin during relapse of chronic inflammatory bowel disease. *Lancet*. 1980;1:381-3.
46. Trnka YM, Lamont JT. Clostridium difficile colitis. *Adv Intern Med*. 1984;29:85-107.
47. Doménech E, Sans M, Panés J, Cabré E. Diagnóstico por la imagen de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Enfermedad inflamatoria intestinal. 2.ª ed. Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. Madrid: Ergon; 2002. p. 303-13.
48. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:1-15.
49. Scotiniotis I, Rubesin SE, Ginsberg GG. Imaging modalities in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28:391-421.
50. Almer S, Bodenmair G, Franzen L, Lindstrom E, Noren B, Strom M. Plain X-ray films and air enema films reflect severe mucosal inflammation in acute ulcerative colitis. *Digestión*. 1995;56:528-33.
51. Caprilli R, Vernia P, Latella G, Torsoli A. Early recognition of toxic megacolon. *J Clin Gastroenterol*. 1987;9:160-4.
52. Chew CN, Nolan DJ, Jewell DP. Small bowel gas in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1991;32:1535-7.
53. Yeung KW, Chang MS, Hsiao CP, Huang JF. CT evaluation of gastrointestinal tract perforation. *Clin Imaging*. 2004;28:329-33.
54. Marshak RH. More on colonoscopy in inflammatory bowel disease [letter]. *Gastroenterology*. 1976;70:147.
55. Present DH. Toxic megacolon. *Med Clin North Am*. 1993; 77:1129-48.
56. The role of colonoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1998;48:689-90.
57. González Lara V, Pérez Calle JL, Marín Jiménez I. Actitud ante un megacolon tóxico. *Rev Esp Enferm Dig*. 2003;95:415-21.
58. Koudahl G, Kristensen M. Toxic megacolon in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1975;10:417-21.
59. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2363-71.
60. Rizzello F, Gionchetti P, Venturi A, Campieri M. Review article: medical treatment of severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17 Suppl 2:7-10.
61. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:11-24.
62. Alemayehu G, Jarnerot G. Colonoscopy during an attack of severe ulcerative colitis is a safe procedure and of great value in clinical decision making. *Am J Gastroenterol*. 1991;86: 187-90.
63. Froehlich F, Larequi-Lauber T, Gonvers JJ, Dubois RW, Burtrand B, Vader JP. Appropriateness of colonoscopy: inflammatory bowel disease. *Endoscopy*. 1999;31:647-53.
64. Lee SD, Cohen RD. Endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31:119-32.
65. Leighton JA, Shen B, Baron TH, Adler DG, Davila R, Egan JV, et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:558-65.
66. Gomollón F. Assessment of intestinal inflammatory disease activity using gammagraphy with 99mTc-HMPAO-labelled leukocytes. *Rev Esp Enferm Dig*. 1997;89:653-6.
67. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg*. 2002;184:45-51.
68. Yamaguchi A, Matsui T, Sakurai T, Ueki T, Nakabayashi S, Yao T, et al. The clinical characteristics and outcome of intra-abdominal abscess in Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2004; 39:441-8.
69. Keighley MR, Eastwood D, Ambrose NS, Allan RN, Burdon DW. Incidence and microbiology of abdominal and pelvic abscess in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1982;83:1271-5.
70. Lambiase RE, Cronan JJ, Dorfman GS, Paoletta LP, Haas RA. Percutaneous drainage of abscesses in patients with Crohn disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150:1043-5.
71. Doemeny JM, Burke DR, Meranze SG. Percutaneous drainage of abscesses in patients with Crohn's disease. *Gastrointest Radiol*. 1988;13:237-41.
72. Cybulsky IJ, Tam P. Intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. *Am Surg*. 1990;56:678-82.
73. Ribeiro MB, Greenstein AJ, Yamazaki Y, Aufses AH Jr. Intra-abdominal abscess in regional enteritis. *Ann Surg*. 1991; 213:32-6.
74. Maeda K, Okada M, Yao T, Sakurai T, Iida M, Fuchigami T, et al. Intestinal and extraintestinal complications of Crohn's disease: predictors and cumulative probability of complications. *J Gastroenterol*. 1994;29:577-82.
75. Jawhari A, Kamm MA, Ong C, Forbes A, Bartram CI, Hawley PR. Intra-abdominal and pelvic abscess in Crohn's disease: results of noninvasive and surgical management. *Br J Surg*. 1998;85:367-71.
76. Parkes M, Jewell DP. Review article: the management of severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:563-73.
77. Rizzello F, Gionchetti P, Venturi A, Morselli C, Campieri M. Review article: the management of refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16 Suppl 4:40-7.
78. Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet*. 2002;359:62-9.
79. Scribano M, Prantero C. Review article: medical treatment of moderate to severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17 Suppl 2:23-30.

80. Lee H, Kim YH, Kim YH, Chang DK, Son HJ, Rhee PL, et al. Nonsurgical treatment of abdominal or pelvic abscess in consecutive patients with Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2006;38:659-64.
81. García JC, Persky SE, Bonis PA, Topazian M. Abscesses in Crohn's disease: outcome of medical versus surgical treatment. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32:409-12.
82. Michetti P, Mottet C, Juillerat P, Felley C, Vader JP, Burnand B, et al. Severe and steroid-resistant Crohn's disease. *Digestion.* 2005;71:19-25.
83. Mortensen NJ. Abscess and Crohn's disease. Early surgery or percutaneous drainage? A British view. *Dig Liver Dis.* 2006;38:666-7.
84. Olak J, Christou NV, Stein LA, Casola G, Meakins JL. Operative vs percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses. Comparison of morbidity and mortality. *Arch Surg.* 1986;121:141-6.
85. Casola G, Van Sonnenberg E, Neff CC, Saba RM, Withers C, Emarine CW. Abscesses in Crohn disease: percutaneous drainage. *Radiology.* 1987;163:19-22.
86. Safrit HD, Mauro MA, Jaques PF. Percutaneous abscess drainage in Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;148:859-62.
87. Ayu P, Williams N, Scott NA, Nicholson DA, Irving MH. Management of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. *Ann R Coll Surg Engl.* 1996;78:5-10.
88. Sahai A, Belair M, Gianfelice D, Cote S, Gratton J, Lahaie R. Percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: short and long-term outcome. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:275-8.
89. Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ, Mueller PR. Percutaneous abscess drainage in Crohn disease: technical success and short- and long-term outcomes during 14 years. *Radiology.* 2002;222:645-51.
90. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut.* 2006;55 Suppl 1:16-35.
91. Gofieri R, Cappelli A, Giampalma E, Rizzello F, Gionchetti P, Lauretti S, et al. CT-guided percutaneous pelvic abscess drainage in Crohn's disease. *Tech Coloproctol.* 2006;10:99-105.
92. Nath SK, Pasricha PJ. Abscess in Crohn's disease. The knife may not be necessary (an American view). *Dig Liver Dis.* 2006;38:665-6.
93. Gutierrez A, Lee H, Sands BE. Outcome of surgical versus percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscesses in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2283-9.
94. Brihier H, Nion-Larmurier I, Afchain P, Tiret E, Beaugerie L, Gendre JP, et al. Intestinal perforation in Crohn's disease. Factors predictive of surgical resection. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29:1105-11.
95. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Becktel JM, Best WR, Kern F Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1979;77:847-69.
96. Felder JB, Adler DJ, Korelitz BI. The safety of corticosteroid therapy in Crohn's disease with an abdominal mass. *Am J Gastroenterol.* 1991;86:1450-5.
97. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:1141-5.
98. Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Pemberton JH, Harmsen WS, Schleck CD, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8:311-6.
99. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Autschbach F, Stern J, Lucas M, et al. Risk factors for ileoanal J pouch-related septic complications in ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Ann Surg.* 2002;235:207-16.
100. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology.* 2003;125:320-7.
101. Agrawal A, Durrani S, Leiper K, Ellis A, Morris AI, Rhodes JM. Effect of systemic corticosteroid therapy on risk for intra-abdominal or pelvic abscess in non-operated Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:1215-20.
102. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology.* 1975;68:627-35.
103. Epidemiological and clinical features of Spanish patients with Crohn's disease. Spanish Epidemiological and Economic Study Group on Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:1121-7.
104. Gisbert JP, Gomollón F, Mate J, Figueroa JM, Alos R, Pajares JM. Treatment of stenosis due to Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2002;25:560-9.
105. Sachar DB. Ten common errors in the management of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9:205-9.
106. Sheth SG, LaMont JT. Toxic megacolon. *Lancet.* 1998;351:509-13.
107. Jalan KN, Circus W, Cord WI. An experience with ulcerative colitis: toxic dilatation in 55 cases. *Gastroenterology.* 1969;57:68-82.
108. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19 Suppl A:5-36.
109. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55:749-53.
110. Hommes DW, Sterringa G, Van Deventer SJ, Tytgat GN, Weel J. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:245-50.
111. Criscuoli V, Rizzuto MR, Cottone M. Cytomegalovirus and inflammatory bowel disease: is there a link? *World J Gastroenterol.* 2006;12:4813-8.
112. Kaufman HS, Kahn AC, Iacobuzio-Donahue C, Talamini MA, Lillemoe KD, Hamilton SR. Cytomegaloviral enterocolitis: clinical associations and outcome. *Dis Colon Rectum.* 1999;42:24-30.
113. Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2137-42.
114. Loftus EV Jr. Hunting for the owl's eye in acute severe colitis: the role of cytomegalovirus. *Dig Liver Dis.* 2004;36:803-5.
115. Vega R, Bertran X, Menacho M, Doménech E, Moreno de Vega V, Hombrados M, et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1053-6.
116. Alcalá MJ, Casellas F, Pallarés J, De Torres I, Malagelada JR. Infección por citomegalovirus en pacientes con colitis ulcerosa tratados con colectomía. *Med Clin (Barc).* 2000;114:201-4.
117. Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, Casa A, Pecoraro G, Oliva L, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:773-5.
118. Wada Y, Matsui T, Matake H, Sakurai T, Yamamoto J, Kikuchi Y, et al. Intractable ulcerative colitis caused by cytomegalovirus infection: a prospective study on prevalence, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:S59-65.
119. Kambham N, Vij R, Cartwright CA, Longacre T. Cytomegalovirus infection in steroid-refractory ulcerative colitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:365-73.
120. Takahashi Y, Tange T. Prevalence of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:722-6.
121. Criscuoli V, Casa A, Orlando A, Pecoraro G, Oliva L, Traina M, et al. Severe acute colitis associated with CMV: a prevalence study. *Dig Liver Dis.* 2004;36:818-20.
122. Hamlin PJ, Shah MN, Scott N, Wyatt JI, Howdle PD. Systemic cytomegalovirus infection complicating ulcerative colitis: a case report and review of the literature. *Postgrad Med J.* 2004;80:233-5.
123. Diepersloot RJ, Kroes AC, Visser W, Jiwa NM, Rothbarth PH. Acute ulcerative proctocolitis associated with primary cy-

- tomegalovirus infection. *Arch Intern Med.* 1990;150:1749-51.
124. Lortholary O, Perronne C, Leport J, Leport C, Vilde JL. Primary cytomegalovirus infection associated with the onset of ulcerative colitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1993;12: 570-2.
125. Orvar K, Murray J, Carmen G, Conklin J. Cytomegalovirus infection associated with onset of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1993;38:2307-10.
126. Loftus EV Jr, Alexander GL, Carpenter HA. Cytomegalovirus as an exacerbating factor in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 1994;19:306-9.
127. Pfau P, Kochman ML, Furth EE, Lichtenstein GR. Cytomegalovirus colitis complicating ulcerative colitis in the steroid-naïve patient. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:895-9.
128. Swarbrick ET, Kingham JG, Price HL, Blackshaw AJ, Griffiths PD, Darougar S, et al. Chlamydia, cytomegalovirus, and Yersinia in inflammatory bowel disease. *Lancet.* 1979;2:11-2.
129. Eyre-Brook IA, Dundas S. Incidence and clinical significance of colonic cytomegalovirus infection in idiopathic inflammatory bowel disease requiring colectomy. *Gut.* 1986;27:1419-25.
130. Cooper HS, Raffensperger EC, Jonas L, Fitts WT Jr. Cytomegalovirus inclusions in patients with ulcerative colitis and toxic dilation requiring colonic resection. *Gastroenterology.* 1977; 72:1253-6.
131. Wakefield AJ, Fox JD, Sawyerr AM, Taylor JE, Sweenie CH, Smith M, et al. Detection of herpesvirus DNA in the large intestine of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease using the nested polymerase chain reaction. *J Med Virol.* 1992;38:183-90.
132. Nishimoto Y, Matsumoto T, Suekane H, Shimizu M, Mikami Y, Iida M. Cytomegalovirus infection in a patient with ulcerative colitis: colonoscopic findings. *Gastrointest Endosc.* 2001; 53:816-8.
133. Brytting M, Xu W, Wahren B, Sundqvist VA. Cytomegalovirus DNA detection in sera from patients with active cytomegalovirus infections. *J Clin Microbiol.* 1992;30:1937-41.
134. Schmidt CA, Oettle H, Peng R, Neuhaus P, Blumhardt G, Lohmann R, et al. Comparison of polymerase chain reaction from plasma and buffy coat with antigen detection and occurrence of immunoglobulin M for the demonstration of cytomegalovirus infection after liver transplantation. *Transplantation.* 2005;59:1133-8.
135. Méndez JC, Espy MJ, Smith TF, Wilson JA, Paya CV. Evaluation of PCR primers for early diagnosis of cytomegalovirus infection following liver transplantation. *J Clin Microbiol.* 1998; 36:526-30.
136. Tsitoura DC, Rothman PB. Enhancement of MEK/ERK signaling promotes glucocorticoid resistance in CD4+ T cells. *J Clin Invest.* 2004;113:619-27.
137. Nos P, Hinojosa J. Ciclosporina en el brote grave de colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:629-31.
138. Fernández-Bañares F, Cabré E. Nutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. Madrid: Ergon; Enfermedad inflamatoria intestinal. 2.ª ed. 2002. p. 351-8.
139. O'Sullivan M, O'Morain C. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20:561-73.
140. Dickinson RJ, Ashton MG, Axon AT, Smith RC, Yeung CK, Hill GL. Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as an adjunct to the routine therapy of acute colitis. *Gastroenterology.* 1980;79:1199-204.
141. McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, Lennard-Jones JE, Le-rebours E, Hecketsweller P, et al. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut.* 1986;27:481-5.
142. González-Huix F, Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M, Abad-Lacruz A, Cabré E, Aceró D, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:227-32.
143. Goh J, O'Morain CA. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17: 307-20.
144. Gassull MA. Review article: the role of nutrition in the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20 Suppl 4:79-83.
145. Roediger WE. The starved colon: diminished mucosal nutrition, diminished absorption, and colitis. *Dis Colon Rectum.* 1990;33:858-62.
146. Dennis C, Karlson KE. Surgical measures as supplements to the management of idiopathic ulcerative colitis; cancer, cirrhosis, and arthritis as frequent complications. *Surgery.* 1952; 32:892-912.
147. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Complications.* *Gut.* 1964;5:1-22.
148. Graef V, Baggenstoss AH, Seaur WG. Venous thrombosis occurring in non-specific ulcerative colitis. *Arch Intern Med.* 1966;117:377-82.
149. Ioan WP Jr, Bargen JA, Gage RB. Life histories of patients with chronic ulcerative colitis: a review of 2,000 cases. *Gastroenterology.* 1968;54 Suppl:819-22.
150. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc.* 1986;61:140-5.
151. Webberley MJ, Hart MT, Melikian V. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: role of platelets. *Gut.* 1993;34: 247-51.
152. Jackson LM, O'Gorman PJ, O'Connell J, Cronin CC, Cotter KP, Shanahan F. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. *Qjm.* 1997;90:183-8.
153. Koutroubakis IE. Role of thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Dig Dis.* 2000;18:161-7.
154. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. 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.
155. Quera R, Shanahan F. Thromboembolism: an important manifestation of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1971-3.
156. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:97-101.
157. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut.* 2004;53:542-8.
158. Twig G, Zandman-Goddard G, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Systemic thromboembolism in inflammatory bowel disease: mechanisms and clinical applications. *Ann NY Acad Sci.* 2005;1051:166-73.
159. Srirajaskanthan R, Winter M, Muller AF. Venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:697-700.
160. Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:617-28.
161. Hudson M, Chitolie A, Hutton RA, Smith MS, Pounder RE, Wakefield AJ. Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1996;38:733-7.
162. Spina L, Saibeni S, Battaglioli T, Peyvandi F, De Franchis R, Vecchi M. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: role of inherited thrombophilia. *Am J Gastroenterol.* 2005;100: 2036-41.
163. Novacek G, Miehsler W, Kapiotis S, Katzenbachler R, Speiser W, Vogelsang H. Thromboembolism and resistance to activated protein C in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:685-90.
164. Wong T, Nightingale J, Winter M, Muller AF. Spontaneous venous thrombosis in inflammatory bowel disease: relevance of factor V Leiden and the prothrombin gene mutation. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1326-8.
165. Yassinger S, Adelman R, Cantor D, Halsted CH, Bolt RJ. Association of inflammatory bowel disease and large vascular lesions. *Gastroenterology.* 1976;71:844-6.
166. Koutroubakis IE. Therapy insight: Vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2:266-72.
167. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4819-31.
168. Capron JP, Remond A, Lebrec D, Delamarre J, Dupas JL, Lorrain A. Gastrointestinal bleeding due to chronic portal vein thrombosis in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 1979;24:232-5.
169. Novotny DA, Rubin RJ, Slezak FA, Porter JA. Arterial thromboembolic complications of inflammatory bowel disease. Report of three cases. *Dis Colon Rectum.* 1992;35:193-6.

170. Oldenburg B, Fijnheer R, Van der Griend R, Van Berge-Henegouwen GP, Koningsberger JC. Homocysteine in inflammatory bowel disease: a risk factor for thromboembolic complications? *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2825-30.
171. Oldenburg B, Van Tuyl BA, Van der Griend R, Fijnheer R, Van Berge Henegouwen GP. Risk factors for thromboembolic complications in inflammatory bowel disease: the role of hyperhomocysteinaemia. *Dig Dis Sci*. 2005;50:235-40.
172. Kaya S, Hatemi I, Hamzaoglu I, Uzunisimail H. Massive haemorrhage induced by low molecular weight heparin in a patient with steroid refractory ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:613.
173. Buning C, Lochs H. Conventional therapy for Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12:4794-806.
174. Cabré E, Gassull MA. Situaciones clínicas equívocas en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 2.ª ed. Madrid: Ergon; 2002. p. 327-34.
175. Katz JA. Treatment of inflammatory bowel disease with corticosteroids. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33:171-89, vii.
176. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut*. 1975;16: 579-84.
177. Truelove SC, Willoughby CP, Lee EG, Kettlewell MG. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet*. 1978;2:1086-8.
178. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984; 86:249-66.
179. Oshitani N, Kitano A, Fukushima R, Okabe H, Kashima K, Nakamura S, et al. Predictive factors for the response of ulcerative colitis patients during the acute-phase treatment. *Digestion*. 1990;46:107-13.
180. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives*. *Gastroenterology*. 1990;98:811-8.
181. Landi B, Anh TN, Cortot A, Soule JC, Rene E, Gendre JP, et al. Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial. *The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives*. *Gastroenterology*. 1992;102:1647-53.
182. Chakravarty BJ. Predictors and the rate of medical treatment failure in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1993;88: 852-5.
183. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994;35:360-2.
184. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1994;331:842-5.
185. Kornbluth A, Marion JF, Salomon P, Janowitz HD. How effective is current medical therapy for severe ulcerative and Crohn's colitis? An analytic review of selected trials. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20:280-4.
186. Gross V, Andus T, Caesar I, Bischoff SC, Lochs H, Tromm A, et al. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. *German/Austrian Budesonide Study Group*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:905-9.
187. Chun A, Chadi RM, Korelitz BI, Colonna T, Felder JB, Jackson MH, et al. Intravenous corticotrophin vs. hydrocortisone in the treatment of hospitalized patients with Crohn's disease: a randomized double-blind study and follow-up. *Inflamm Bowel Dis*. 1998;4:177-81.
188. 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.
189. Yang YX, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:803-23.
190. Abu-Suboh Abadia M, Casellas F, Vilaseca J, Malagelada JR. Response of first attack of inflammatory bowel disease requiring hospital admission to steroid therapy. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96:539-44; 544-7.
191. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:319-30.
192. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *BMJ*. 1959;25:387-94.
193. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet*. 1974;1:1067-70.
194. Buckell NA, Lennard-Jones JE. How district hospitals see acute colitis. *Lancet*. 1979;1:1226-9.
195. Meyers S, Sachar DB, Goldberg JD, Janowitz HD. Corticotropin versus hydrocortisone in the intravenous treatment of ulcerative colitis. A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Gastroenterology*. 1983;85:351-7.
196. Jarnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1985; 89:1005-13.
197. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38:905-10.
198. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Lofberg R, Persson TB, Sjödahl RI. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10:831-5.
199. Carbonnel F, Gargouri D, Lemann M, Beaugerie L, Cattan S, Cosnes J, et al. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:273-9.
200. Kumar S, Ghoshal UC, Aggarwal R, Saraswat VA, Choudhuri G. Severe ulcerative colitis: prospective study of parameters determining outcome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:1247-52.
201. Daperno M, Sostegni R, Scaglione N, Ercole E, Rigazio C, Rocca R, et al. Outcome of a conservative approach in severe ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. 2004;36:21-8.
202. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:1079-87.
203. Benazzato L, D'Inca R, Grigoletto F, Perissinotto E, Medici V, Angrimani I, et al. Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment. *Dig Liver Dis*. 2004;36:461-6.
204. Bernal I, Manosa M, Doménech E, García-Planella E, Navarro M, Lorenzo-Zuñiga V, et al. Predictors of clinical response to systemic steroids in active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2006;51:1434-8.
205. Gelmann CM. Prediction of treatment refractoriness in ulcerative colitis and Crohn's disease: do we have reliable markers? *Inflamm Bowel Dis*. 2000;6:123-31.
206. Travis SP. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. 2004;36:448-9.
207. Meyers S, Lerer PK, Feuer EJ, Johnson JW, Janowitz HD. Predicting the outcome of corticoid therapy for acute ulcerative colitis. Results of a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol*. 1987;9:50-4.
208. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Lennard-Jones JE, Jones AF. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *BMJ*. 1962; 5302:441-3.
209. Sandborn WJ. Evidence-based treatment algorithm for mild to moderate Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1S-5S.
210. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130:935-9.
211. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130:940-87.
212. Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12:40-1.
213. Shaffer JA, Williams SE, Turnberg LA, Houston JB, Rowland M. Absorption of prednisolone in patients with Crohn's disease. *Gut*. 1983;24:182-6.

214. Shepherd HA, Barr GD, Jewell DP. Use of an intravenous steroid regimen in the treatment of acute Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 1986;8:154-9.
215. Esteve M, Gassull MA. Corticorresistencia y corticodependencia en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 2.<sup>a</sup> ed. Madrid: Ergon; 2002. p. 315-25.
216. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002;347:417-29.
217. García-López S, Gomollón-García F, Pérez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:607-14.
218. Travis S. Review article: saving the colon in severe colitis: the case for medical therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24 Suppl 3:68-73.
219. 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.
220. Meyers S, Janowitz HD. Systemic corticosteroid therapy of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1985;89:1189-91.
221. Gold DM, Levine JJ, Weinstein TA, Kessler B, Pettei MJ. Prolonged medical therapy for severe pediatric ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:732-5.
222. Fedorak RN. Conservative approach to severe ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. 2004;36:4-6.
223. Sachar DB. Clinical and colonoscopic surveillance in ulcerative colitis: are we saving colons or saving lives? *Gastroenterology*. 1993;105:588-97.
224. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1699-708.
225. Siegel CA, Sands BE. Review article: practical management of inflammatory bowel disease patients taking immunomodulators. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:1-16.
226. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:423-33.
227. Sandborn WJ. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*. 2001;48:591-2.
228. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000545.
229. Su C, Lichtenstein GR. Treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33:209-34.
230. Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:731-43.
231. Sandborn WJ, Van OE, Zins BJ, Tremaine WJ, Mays DC, Lipsky JJ. An intravenous loading dose of azathioprine decreases the time to response in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1995;109:1808-17.
232. Casson DH, Davies SE, Thomson MA, Lewis A, Walker-Smith JA, Murch SH. Low-dose intravenous azathioprine may be effective in the management of acute fulminant colitis complicating inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:891-5.
233. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, Targan SR, Sninsky CA, Sutherland LR, et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group. *Gastroenterology*. 1999;117:527-35.
234. Rasmussen HH, Fonager K, Sorensen HT, Pedersen L, Dahlstrup JF, Steffensen FH. Risk of acute pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. A Danish 16-year nationwide follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:199-201.
235. Weersma RK, Peters FT, Oostenbrug LE, Van den Berg AP, Van Haastert M, Ploeg RJ, et al. Increased incidence of azathioprine-induced pancreatitis in Crohn's disease compared with other diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:843-50.
236. Levine RA, McGuire RF. Corticosteroid-induced pancreatitis: a case report demonstrating recurrence with rechallenge. *Am J Gastroenterol*. 1988;83:1161-4.
237. McArthur KE. Review article: drug-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10:23-38.
238. Keljo DJ, Sugerman KS. Pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;25:108-12.
239. Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, Thorlacius-Ussing O, Sorensen HT. Risk of acute pancreatitis in users of azathioprine: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1305-8.
240. Munk EM, Pedersen L, Floyd A, Norgard B, Rasmussen HH, Sorensen HT. Inflammatory bowel diseases, 5-aminosalicylic acid and sulfasalazine treatment and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:884-8.
241. Gisbert JP, Gomollón F, Mate J, Pajares JM. Questions and answers on the role of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:401-15.
242. Haber CJ, Meltzer SJ, Present DH, Korelitz BI. Nature and course of pancreatitis caused by 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1986;91:982-6.
243. O'Brien JJ, Bayless TM, Bayless JA. Use of azathioprine or 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1991;101:39-46.
244. Warman JI, Korelitz BI, Fleisher MR, Janardhanam R. Cumulative experience with short- and long-term toxicity to 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2003;37:220-5.
245. De Jong DJ, Goulet M, Naber TH. Side effects of azathioprine in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:207-12.
246. Stein RB, Hanauer SB. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. *Drug Saf*. 2000;23:429-48.
247. Cappell MS, Das KM. Rapid development of pancreatitis following reuse of 6-mercaptopurine. *J Clin Gastroenterol*. 1989;11:679-81.
248. González-Lama Y, Gisbert JP. Ciclosporina y otros inmunomoduladores. *Gastroenterología y Hepatología Continuada*. Madrid: Doyma, S.A.; 2006. p. 57-61.
249. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD004277.
250. Kornbluth A, Present DH, Lichtiger S, Hanauer S. Cyclosporin for severe ulcerative colitis: a user's guide. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1424-8.
251. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125:1025-31.
252. Fernández-Banares F, Bertran X, Esteve-Comas M, Cabré E, Menacho M, Humber P, et al. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:2498-9.
253. Doménech E, García-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Cabré 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.
254. Doménech E, Gomollón F, Obrador A, Panes J, Gassull MA. Is oral cyclosporin necessary to switch from i.v. to thiopurines? *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:555-6; author reply 556-7.
255. Han PD, Cohen RD. Managing immunogenic responses to infliximab: treatment implications for patients with Crohn's disease. *Drugs*. 2004;64:1767-77.
256. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3469-77.
257. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, Alsahl M, Falchuk KR, Michetti P, et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3490-7.
258. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.

259. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1315-24.
260. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:402-13.
261. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004;126:19-31.
262. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:621-30.
263. Tay GS, Binion DG, Eastwood D, Otterson MF. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. *Surgery*. 2003;134: 565-72 [discussion 572-3].
264. Subramanian V, Pollok RC, Kang JY, Kumar D. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *Br J Surg*. 2006;93:793-9.
265. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Pemberton JH, Wolff BG, Young-Fadok T, et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:878-83.
266. Marchal L, D'Haens G, Van Assche G, Vermeire S, Noman M, Ferrante M, et al. The risk of post-operative complications associated with infliximab therapy for Crohn's disease: a controlled cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19: 749-54.
267. Sands BE, Blank MA, Diamond RH, Barrett JP, Van Deventer SJ. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23:1127-36.
268. Judge T, Lichtenstein GR. The NOD2 gene and Crohn's disease: another triumph for molecular genetics. *Gastroenterology*. 2002;122:826-8.
269. Juillerat P, Mottet C, Froehlich F, Felley C, Vader JP, Burnand B, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion*. 2005;71:31-6.
270. Kethu SR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:467-75.
271. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J*. 2005;81:580-5.
272. Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *Bmj*. 2006;333:181-4.
273. Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet*. 1998;351:581-5.
274. Harris AJ, Regan P, Burge S. Early diagnosis of pyoderma gangrenosum is important to prevent disfigurement. *Bmj*. 1998;316:52-3.
275. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:273-83.
276. Campbell S, Cripps S, Jewell DP. Therapy Insight: pyoderma gangrenosum-old disease, new management. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:587-94.
277. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:36-58.
278. Friedman S, Marion JF, Scherl E, Rubin PH, Present DH. Intravenous cyclosporine in refractory pyoderma gangrenosum complicating inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7:1-7.
279. Tan MH, Gordon M, Lebwohl O, George J, Lebwohl MG. Improvement of Pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn disease with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody. *Arch Dermatol*. 2001;137:930-3.
280. Ljung T, Staun M, Grove O, Fausa O, Vatn MH, Hellstrom PM. Pyoderma gangrenosum associated with crohn disease: effect of TNF-alpha blockade with infliximab. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:1108-10.
281. Romero-Gómez M, Sánchez-Munoz D. Infliximab induces remission of pyoderma gangrenosum. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:907.
282. Grange F, Djilali-Bouzina F, Weiss AM, Polette A, Guillame JC. Corticosteroid-resistant pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease: rapid cure with infliximab. *Dermatology*. 2002;205:278-80.
283. Zaccagna A, Bertone A, Puiatti P, Picciotto F, Sprujsenik T, Santucci R, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody (infliximab) for the treatment of Pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. *Eur J Dermatol*. 2003;13:258-60.
284. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1821-6.
285. López San Roman A, Bermejo F, Aldanondo I, Carrera E, Boixeda D, Muñoz Zato E. Pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis: response to infliximab. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96:420-2; 422-4.
286. Kaur MR, Lewis HM. Severe recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with infliximab. *Br J Dermatol*. 2005;153:689-91.
287. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*. 2006;55:505-9.
288. Durai D, Hawthorne AB. Review article: how and when to use cyclosporin in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:907-16.
289. Siddiqui MA, Scott LJ. Infliximab: a review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2005;65:2179-208.
290. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Drugs*. 2005;65:2253-86.
291. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease: seven years on. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:451-63.
292. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2004;126:1593-610.
293. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10: 135-9.
294. Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:61-4.
295. Soukiasian SH, Foster CS, Raizman MB. Treatment strategies for scleritis and uveitis associated with inflammatory bowel disease. *Am J Ophthalmol*. 1994;118:601-11.
296. Fries W, Giofre MR, Catanoso M, Lo Gullo R. Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sacroileitis with infliximab. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:499-500.
297. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Makanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology*. 2004;111:352-6.
298. Markowitz J, Hyams J, Mack D, Leleiko N, Evans J, Kugathasan S, et al. Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1124-9.
299. Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Griffiths A, Mack D, Bousvaros A, et al. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1118-23.