



## DOCUMENTO DE CONSENSO

# Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el tratamiento tópico en la colitis ulcerosa



Daniel Ginard<sup>a,\*</sup>, Ignacio Marín-Jiménez<sup>b</sup>, Manuel Barreiro-de Acosta<sup>c</sup>, Elena Ricart<sup>d,e</sup>, Eugeni Domènech<sup>e,f</sup>, Javier P. Gisbert<sup>e,g</sup>, Maria Esteve<sup>e,h</sup> y Miguel Mínguez<sup>i</sup>, en representación de GETECCU

<sup>a</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Son Espases, Palma, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina del Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>d</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

<sup>e</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España

<sup>f</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>g</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital de La Princesa (IIS-IP), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>h</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

<sup>i</sup> Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico de Valencia, Universitat de València, Valencia, España

Recibido el 9 de septiembre de 2019; aceptado el 16 de octubre de 2019

### PALABRAS CLAVE

Tratamiento tópico;  
Colitis ulcerosa;  
Mesalazina;  
Corticoides

**Resumen** Aunque un elevado porcentaje de pacientes con colitis ulcerosa debería recibir tratamiento tópico por vía rectal, los estudios de práctica clínica han demostrado que este está infrutilizado. El propósito de este artículo es el de responder a 10 preguntas concretas sobre qué fármacos están disponibles para uso tópico, su forma de presentación, formulación y métodos de aplicación, así como cuál de ellos es más eficaz e idóneo en los distintos escenarios clínicos de la colitis ulcerosa. Asimismo, se evalúa la posibilidad de combinar diferentes formulaciones y vías de administración, y la utilidad en la fase de remisión de la enfermedad. Por último, se hacen una serie de recomendaciones para una mejor información de los pacientes acerca de una correcta aplicación y administración.

© 2019 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [daniel.ginard@gmail.com](mailto:daniel.ginard@gmail.com) (D. Ginard).

**KEYWORDS**

Topical treatment;  
Ulcerative colitis;  
Mesalazine;  
Corticosteroids

## Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on topical therapy in ulcerative colitis

**Abstract** Although most patients with ulcerative colitis should be given topical treatment, different studies have shown that they are underused in clinical practice. The purpose of this article is to answer 10 specific questions about which drugs are available for topical use in the treatment of ulcerative colitis, and their characteristics in terms of formulation, dosage, presentation, application and proximal distribution of rectal-administered drugs. The efficacy of available topical drugs and the benefits of combining different formulations and routes of administration, and their usefulness during disease remission are evaluated. Finally, a series of recommendations addressed to patients are given on the correct application of topical treatment.

© 2019 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una inflamación crónica de la mucosa cólica que afecta al recto y a una extensión variable del colon de forma continua y se caracteriza generalmente por un curso clínico con brotes de actividad y períodos de remisión<sup>1</sup>. La clasificación de Montreal agrupa fenotípicamente la CU en función de su extensión en proctitis (limitada al recto), colitis izquierda (hasta el ángulo esplénico) y colitis extensa (más allá del ángulo esplénico)<sup>2</sup>. La afectación distal, exclusiva o en el contexto de una CU más extensa, es la responsable en muchos pacientes de síntomas como la urgencia, el tenesmo, los «esputos rectales» o la sensación de deposición incompleta, que condicionan una peor calidad de vida. La extensión macroscópica de la inflamación determina el manejo del paciente y la elección de la vía de administración de algunos tratamientos. El hecho de que algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la CU no obtengan máximas concentraciones en la mucosa cólica cuando se administran por vía oral o incluso parenteral hace que la posibilidad de realizar un tratamiento eficaz y seguro directamente sobre la mucosa afecta sea muy atractiva. Frieri et al. encontraron una correlación inversa entre la concentración de ácido 5-aminosalicílico en las biopsias rectales y la severidad de la inflamación en la CU<sup>3</sup>.

El tratamiento tópico rectal se define como la administración del fármaco por vía anal para conseguir una elevada concentración del mismo en la mucosa que alcanza a cubrir, con escasa disponibilidad sistémica. Las diferentes presentaciones en forma de supositorio, espuma y enema, con variedad de dosis y volúmenes, permiten adaptarse a diferentes extensiones de la enfermedad, tolerancias y preferencias del paciente<sup>4,5</sup>.

Según las guías de consenso de la *European Crohn's and Colitis Organisation*, la mayoría de los pacientes con CU activa debería recibir tratamiento tópico<sup>6</sup>. La mesalazina tópica constituye el tratamiento de elección en la proctitis leve o moderada y se aconseja realizar tratamiento combinado con mesalazina tópica y oral en la CU izquierda y extensa con actividad leve o moderada. En los brotes graves se puede utilizar la terapia tópica como tratamiento

coadyuvante cuando el paciente la tolere, para minimizar los síntomas distales. Además, la terapia tópica también está indicada como tratamiento de mantenimiento en la proctitis y en la CU izquierda<sup>7,8</sup>.

A pesar de que las recomendaciones aconsejan la terapia tópica en la mayoría de los pacientes con CU activa, este tratamiento está infrautilizado. En un estudio realizado en pacientes con CU mal controlada remitidos para una segunda opinión se encontró que el 75% de los que presentaban una colitis distal no habían recibido nunca tratamiento tópico<sup>9</sup>. Estos datos han sido confirmados en nuestro medio con un 41% de uso tópico entre los pacientes en los que estaba indicado<sup>10</sup>. En otro estudio, realizado en Suiza, solo el 25% de los pacientes con proctitis recibía tratamiento tópico en monoterapia y el 13% en combinación con terapia sistémica<sup>11</sup>. Los motivos que explican la baja utilización pueden ser la falta de prescripción del médico, ya sea por desconocimiento, por dudas sobre su utilidad o por malas experiencias anteriores, o a causa del paciente, por rechazo del tratamiento tópico o por mala adhesión<sup>4</sup>. En un estudio prospectivo de 70 pacientes con tratamiento tópico se evaluó la adhesión en función de la tasa de retirada del fármaco en la farmacia y se observó que el 71% no era adherente (posesión de < 60% del medicamento). Los principales motivos esgrimidos por los pacientes para la no adherencia fueron el modo de administración (65%) y llevar una vida muy ajetreada (40%)<sup>12</sup>.

Esta revisión sobre el tratamiento tópico en la CU es una actualización de la publicada en *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día* en 2015<sup>13</sup>. Se ha mantenido la estructura en forma de preguntas y respuestas con el objetivo de optimizar su uso, desde el punto de vista de indicaciones, eficacia y aplicabilidad en la práctica clínica. Además, se incluyen una serie de recomendaciones e informaciones dirigidas al paciente para facilitar la correcta administración y cumplimiento del tratamiento tópico, con el fin de mejorar la aceptación, la adhesión y, con ello, la efectividad del mismo. En la siguiente dirección electrónica se puede visualizar un vídeo realizado por GETECCU sobre la administración del tratamiento tópico, que puede ser muy útil para los pacientes: [www.youtube.com/watch?v=oWYfExo8Zj8&t=79s](http://www.youtube.com/watch?v=oWYfExo8Zj8&t=79s)

## ¿Qué fármacos de administración tópica podemos utilizar en el tratamiento de la colitis ulcerosa?

Desde hace más de 50 años se han utilizado diferentes tratamientos de administración tópica en la CU. De forma anecdótica se han usado enemas de nitrato de plata, permanganato potásico, ciclosporina, butirato, nicotina o arsénico<sup>14</sup>.

En la actualidad disponemos de mesalazina y de diferentes corticoides presentados en forma de supositorios, espuma rectal o enemas<sup>14</sup>. En la [tabla 1](#) se resumen las presentaciones comercializadas en España.

Los supositorios de mesalazina son probablemente la forma de presentación más utilizada de tratamiento tópico, sobre todo en la proctitis ulcerosa, que representa más del 30% de las formas de presentación de la CU en nuestro medio<sup>15</sup>. La espuma rectal se caracteriza por tener una mayor viscosidad que los enemas, menor volumen y una fácil dispersión por la mucosa cólica, con una importante adhesión a la misma<sup>16</sup>. Los enemas permiten administrar un mayor volumen y así poder alcanzar tramos más altos del colon<sup>17</sup>. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la ventaja de poder alcanzar porciones más proximales del colon también puede conllevar una peor tolerancia al tratamiento.

A la hora de escoger entre las distintas formulaciones debemos tener en cuenta la baja adhesión de muchos pacientes, fundamentalmente jóvenes, a estos tratamientos tópicos<sup>4,12</sup>, y el hecho de que la administración única diaria ha demostrado ser tan eficaz como la fraccionada en 2 tomas<sup>18</sup>.

Disponemos de datos de un estudio aleatorizado doble ciego con tacrolimus rectal en pacientes con proctitis refractarias, con elevadas tasas de eficacia. El producto no está comercializado y la preparación se realizó en las farmacias de forma magistral<sup>19</sup> y puede hacerse en forma de supositorio o de enema.

## ¿Qué fármacos de administración tópica son más eficaces en la colitis ulcerosa?

Dos metaanálisis compararon la eficacia y la seguridad de la mesalazina tópica con los corticoides tópicos (incluyendo budesonida, hidrocortisona, propionato de fluticasona y beclometasona) en el tratamiento de la CU distal. En el primero se incluyeron 7 ensayos clínicos que compararon directamente corticoides convencionales y 5-aminosalicilatos en distintas formas tópicas (la mayoría comparaban directamente enemas de ambas formulaciones con preparaciones de similar volumen para evitar sesgos). Se concluyó que la mesalazina tópica era más efectiva que los esteroides tópicos para obtener la remisión clínica (*odds ratio* [OR] 2,42; intervalo de confianza [IC] 95% 1,72-3,41), la remisión endoscópica (OR 1,89; IC 95% 1,29-2,76) y la remisión histológica (OR 2,03; IC 95% 1,28-3,20)<sup>20</sup>. En este metaanálisis se incluyeron 2 ensayos clínicos, con un número de pacientes más limitado, que comparaban directamente formas tópicas de budesonida con mesalazina, sin observar diferencias estadísticamente significativas (OR 0,95; IC 95% 0,43-2,10) entre ambos fármacos. El segundo metaanálisis<sup>21</sup>, que incluía un mayor número de estudios, confirma unas tasas significativamente más altas de respuesta en los pacientes tratados con 5-aminosalicilatos tópicos (77%) respecto a los tratados con esteroides tópicos (52%) ( $p = 0,02$ ).

Posteriormente, se publicó un estudio con 237 pacientes con CU leve-moderada aleatorizados a recibir budesonida tópica ( $n = 118$ ) o enemas de mesalazina ( $n = 119$ ) durante 8 semanas, que confirmó los resultados obtenidos en metaanálisis previos<sup>22</sup>. La proporción de pacientes en remisión clínica fue significativamente superior en los tratados con mesalazina comparados con los pacientes tratados con budesonida tópica, tanto en la semana 4 como en la semana 8 (77 vs. 63,5%,  $p < 0,05$ , y 75,3 vs. 59,5%,  $p < 0,02$ , respectivamente).

Todos estos datos justifican que en las guías de la *Euro-pean Crohn's and Colitis Organisation*<sup>6</sup> se consideren las

**Tabla 1** Presentaciones para el tratamiento tópico en la colitis ulcerosa

| Principio activo              | Formulación   | Dosis        | Nombre comercial        |
|-------------------------------|---------------|--------------|-------------------------|
| <i>Mesalazina</i>             |               |              |                         |
|                               | Supositorios  | 500 mg       | Claversal®              |
|                               |               | 1 g          | Pentasa®                |
|                               |               | 1 g          | Salofalk®               |
|                               | Espuma rectal | 1 g          | Claversal®              |
|                               |               | Enema rectal | 1 g/100 ml <sup>a</sup> |
|                               |               | 4 g/60 ml    | Salofalk®               |
| <i>Corticoides</i>            |               |              |                         |
| Budesonida                    | Espuma        | 2 mg         | Intestifalk®            |
|                               | Enemas        | 2 mg         | Entocord®               |
| Triamcinolona                 | Espuma        | 10 mg        | Proctosteroid®          |
| Dipropionato de beclometasona | Enema         | 1 mg         | Beclonema®              |
| Hidrocortisona                | Enemas        | 100 mg       | Cortenema®              |

<sup>a</sup> Los enemas de 1 g están actualmente fuera de la financiación por el sistema público de salud, por lo que su coste total lo debe asumir el paciente.

formas de administración tópica de mesalazina como el tratamiento de primera elección en la proctitis y en la CU izquierda, con un nivel de evidencia 1b y con un grado de recomendación A, quedando los corticoides tópicos relegados a una segunda línea de tratamiento. Del mismo modo, en la guía clínica de GETECCU sobre tratamiento de la CU elaborada con la metodología GRADE<sup>23</sup>, se establece una recomendación fuerte a favor del uso de mesalazina rectal a dosis mínima de 1 g/día frente a corticoides rectales en la inducción de remisión del paciente con brote leve-moderado de CU izquierda. En esta guía, los autores destacan, además de su mayor eficacia, la menor toxicidad de la mesalazina en comparación con los esteroides tópicos.

No existen datos comparativos, pero en una serie retrospectiva con 43 pacientes de reciente publicación, se observó una elevada eficacia de los supositorios de tacrolimus en pacientes refractarios a mesalazina y corticoides tópicos<sup>24</sup>.

### ¿Qué extensión tratamos con cada presentación?

Con el tratamiento tópico se intenta que cada presentación galénica se adapte a las diferentes extensiones de la CU. A pesar de que la clasificación de Montreal ha clasificado a los pacientes en proctitis, colitis izquierda y colitis extensa<sup>2</sup>, en la práctica clínica diaria la forma galénica a utilizar puede ser diferente si la afectación es hasta el sigma o hasta el ángulo esplénico.

Estudios gammagráficos realizados con Tc-99m confirman que los supositorios liberan su contenido exclusivamente en el recto, mientras que la espuma puede alcanzar el sigma y los enemas líquidos se extienden hasta el ángulo esplénico<sup>25-27</sup>, si bien esto también puede variar en función de su viscosidad o el volumen de líquido administrado.

Por este motivo, los supositorios son la forma galénica de elección en la proctitis. La espuma puede emplearse en pacientes con afectación limitada al recto y el sigma, y constituyen la segunda forma galénica más utilizada en la proctitis, ya que más del 40% se libera en el recto<sup>26</sup>. Los enemas suelen emplearse en las formas más extensas, ya que en el recto solamente se libera un 10% del fármaco.

### ¿Qué pacientes con colitis ulcerosa se pueden beneficiar de la terapia tópica?

Potencialmente, cualquier paciente con CU puede beneficiarse del tratamiento tópico, ya que la afectación, al menos rectal, es casi universal en los pacientes con esta enfermedad.

En aquellos pacientes con proctitis o colitis izquierda de leve a moderada, el tratamiento tópico con mesalazina puede considerarse la primera opción terapéutica, sola o combinada, tanto para la inducción de la remisión como para el mantenimiento de la misma<sup>28</sup>.

En los brotes de actividad leve a moderada de colitis extensa el tratamiento tópico añadido al tratamiento oral con mesalazina consigue una mayor y más rápida respuesta clínica<sup>29</sup>.

Incluso en pacientes en brote grave de colitis, el añadir tratamiento tópico consigue mejorar su clínica,

fundamentalmente la relacionada con síntomas distales tales como el tenesmo o la urgencia rectal<sup>6</sup>.

### ¿Cuál es el tratamiento de inducción de la remisión de la proctitis y de la colitis ulcerosa izquierda?

Recientemente se ha publicado la actualización de las Guías de Consenso de la *European Crohn's and Colitis Organisation*<sup>6</sup>, en las que aparece descrito claramente cuál se considera el tratamiento óptimo para cada situación clínica presente en los pacientes con CU. A continuación se describen los aspectos más relevantes para la práctica clínica de las recomendaciones de dichas guías.

**Proctitis:** en los pacientes con proctitis activa, 1 g al día de mesalazina en forma de supositorios es el tratamiento de elección para los casos con actividad leve-moderada. La espuma de mesalazina es una alternativa para casos con mala tolerancia a los supositorios. En ciertos casos se puede combinar el empleo de mesalazina tópica con mesalazina oral o añadida a esteroides tópicos, que puede ser más eficaz que cualquiera de estos tratamientos de forma aislada. En casos de proctitis refractaria puede ser necesario el empleo de corticoides, fármacos inmunosupresores o biológicos<sup>30</sup>.

**Colitis izquierda:** la CU izquierda leve-moderada debe tratarse inicialmente con un enema de mesalazina (de 1 a 4 g/día) junto con mesalazina oral (dosis iguales o superiores a 2,4 g/día). El tratamiento tópico con esteroides o aminosalicilatos en monoterapia, al igual que la monoterapia con aminosalicilatos orales, es menos efectiva que el tratamiento combinado de mesalazina oral y tópica<sup>23,31</sup>. Por otro lado, la mesalazina tópica es más eficaz que el tratamiento con esteroides tópicos<sup>22,32</sup>. Respecto a la posología, se ha demostrado que la administración única diaria de mesalazina en tan eficaz como la administración en dosis fraccionada<sup>18</sup>, y puede mejorar el cumplimiento terapéutico en la práctica clínica. En el caso de que los síntomas no mejoren se debe instaurar tratamiento con corticoides sistémicos u orales de acción tópica. En los pacientes con un brote de colitis izquierda grave se debe plantear el ingreso hospitalario y el tratamiento con esteroides sistémicos intravenosos.

### ¿Cuál es el papel de la terapia tópica en el tratamiento de la colitis ulcerosa extensa activa?

La CU extensa con actividad leve-moderada debe tratarse inicialmente con mesalazina oral a dosis iguales o superiores a 2,4 g/día, que se debe combinar con mesalazina tópica (dosis iguales o superiores a 1 g/día), si se tolera, para poder aumentar así la eficacia del tratamiento<sup>6</sup>. Tal como se ha expuesto previamente, se debe tender a la posología en toma única diaria, que es tan eficaz como la dosificación dividida en varias tomas, con un potencial mejor cumplimiento.

El beneficio de combinar el tratamiento oral y rectal de mesalazina para pacientes con CU extensa se demostró en un ensayo clínico que incluyó a 127 pacientes, aleatorizados a recibir mesalazina oral a dosis de 4 g/día asociado a

enemas de mesalazina de 1 g/día, frente a un grupo que recibió la misma mesalazina oral, pero asociada a enemas de placebo<sup>33</sup>. En este estudio, las tasas de remisión y respuesta fueron superiores en el grupo tratado con tratamiento con mesalazina oral y rectal combinada. La remisión se obtuvo en el 64% de los pacientes del grupo de enemas de mesalazina y el 43% del grupo placebo ( $p=0,03$ ) en la semana 8. También fue llamativa la buena aceptación por parte de los pacientes del tratamiento tópico: un 84% de los del grupo de enemas de mesalazina y un 85% del grupo que recibió enemas de placebo estaban dispuestos a recibir el tratamiento combinado en el futuro si se lo indicaba su médico.

### ¿Qué tiempo es necesario para evaluar los resultados del tratamiento tópico?

La resolución rápida del síndrome rectal (urgencia, tenesmo, sangrado rectal) constituye un objetivo esencial en el tratamiento de la CU. Existen pocos estudios en la literatura que evalúen específicamente el tiempo de respuesta tras iniciar tratamiento con mesalazina tópica u oral<sup>33-37</sup>. Sandborn et al.<sup>34</sup> elaboraron un análisis *post hoc* a partir de 2 estudios previos, con el objetivo de evaluar el tiempo del cese del sangrado y de la cicatrización mucosa desde el inicio del tratamiento con mesalazina tópica asociada o no a mesalazina oral. El primer estudio incluyó 76 pacientes con CU distal tratados con suspensión rectal de 4 g de mesalazina y 77 pacientes tratados con placebo. En el día 2, el 31% de los pacientes tratados con mesalazina ya no presentaban sangrado rectal frente al 5,5% de los pacientes tratados con placebo ( $p<0,001$ ). La mediana del cese del sangrado fue de 8 días. En la semana 3, la proporción de pacientes en remisión clínica y endoscópica fue significativamente superior en el grupo tratado con mesalazina tópica comparado con placebo (49 vs. 9,6%,  $p<0,0001$ , y 25 vs. 7,8%,  $p<0,005$ , respectivamente)<sup>35</sup>. En el segundo estudio, se incluyeron 22 pacientes con CU distal tratados con mesalazina oral (2,4 g/día), 18 pacientes tratados con mesalazina tópica (4 g/día) y 20 pacientes tratados con la combinación de ambas. En el día 8, los pacientes tratados con mesalazina tópica o con combinación de mesalazina tópica y oral presentaron una mayor tasa de cese del sangrado rectal comparados con los pacientes tratados solo con mesalazina oral. En la semana 3, los pacientes en tratamiento combinado presentaron una mayor tasa de remisión clínica que los pacientes tratados solo con mesalazina oral (58 vs. 18%,  $p<0,005$ ). El tiempo medio de cese del sangrado fue de 25 días en el grupo tratado con mesalazina oral y de 12 días para el grupo tratado con mesalazina tópica o combinada con oral<sup>36</sup>. En un estudio aleatorizado, doble ciego y comparado con placebo publicado más recientemente, se observó que la tasa de remisión endoscópica tras 4 semanas de tratamiento con supositorios de mesalazina 1 g o placebo fue de 84 y de 36%, respectivamente ( $p<0,0001$ ). La proporción de pacientes con cese de sangrado fue significativamente superior en el grupo tratado con mesalazina comparado con el de placebo tras solo 3 días de tratamiento<sup>37</sup>.

Los datos obtenidos de estos estudios evidencian que el beneficio clínico obtenido con mesalazina tópica es rápido y aparece entre los 2 y los 14 días tras el inicio del tra-

tamiento, pero pueden verse respuestas tardías hasta la semana 8<sup>33</sup>.

### ¿Es útil combinar tratamiento tópico con mesalazina y corticoides?

En cuanto a la eficacia de la combinación de mesalazina y corticoides tópicos, la evidencia científica publicada es muy limitada. En un estudio holandés, a doble ciego, se incluyeron 60 pacientes aleatorizados para recibir tratamiento con enemas de beclometasona (3 mg/100 ml), enemas de mesalazina (2 g/100 ml) o la combinación de ambos (3 mg/2 g/100 ml) durante 4 semanas<sup>38</sup>. La respuesta evaluada como «mejoría subjetiva» fue del 100% en los pacientes en tratamiento combinado, del 76% en los pacientes tratados con mesalazina y del 70% en los pacientes tratados con corticoides, con una  $p<0,01$ , sin diferencias significativas en la aparición de efectos adversos.

Más recientemente, se ha publicado un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico en el que se incluyeron 337 pacientes con proctitis ulcerosa que fueron aleatoriamente asignados a 4 grupos de tratamiento tópico diario con supositorios: budesonida 2 mg, budesonida 4 mg, mesalazina 1 g o la combinación de budesonida 2 mg y mesalazina 1 g<sup>39</sup>. El objetivo primario del estudio fue evaluar el tiempo hasta la resolución de los síntomas, definido como los primeros 3 días consecutivos con un índice de 0 para sangrado rectal y frecuencia defecatoria. El tiempo medio de resolución de los síntomas fue similar entre los grupos tratados con supositorios de budesonida 4 mg (30 días), mesalazina 1 g (29 días), la combinación de budesonida 2 mg y mesalazina 1 g (29 días), y significativamente mayor en el grupo tratado con supositorios de budesonida 2 mg (35 días) ( $p<0,046$ ). En la actualidad, los supositorios de budesonida 4 mg no están comercializados, por lo que los resultados de este estudio no tienen implicaciones prácticas en nuestro medio.

Por lo tanto, aunque existe poca evidencia, en la práctica clínica no es infrecuente añadir tratamiento con corticoides tópicos en aquellos pacientes con CU distal que no alcanzan la remisión con mesalazina tópica exclusiva.

### ¿Cuándo debe utilizarse tratamiento tópico en el mantenimiento de la remisión?

Un metaanálisis reciente incluyó 7 estudios con un total de 555 pacientes que compararon la eficacia de mesalazina tópica con placebo en el mantenimiento de la remisión de CU distal quiescente<sup>40</sup>.

En todos los estudios la mesalazina fue significativamente superior a placebo para mantener la remisión con un riesgo relativo de recidiva clínica de 0,60 (IC 95% 0,49-0,73) y un número necesario de pacientes a tratar para evitar una recidiva de 3. La posología del tratamiento variaba entre los diferentes estudios e incluía mesalazina 500 mg, 1 g o 4 g/día en supositorios o enemas y 1 g o 4 g/3 días en supositorios o enemas. Aunque no alcanzaba la significación estadística, se observó un efecto dosis-respuesta con unas tasas de recidiva inferiores en aquellos pacientes que recibían tratamiento diario en comparación con aquellos que lo recibían intermitentemente. Además, el efecto terapéutico fue mayor

**Tabla 2** Recomendaciones prácticas para pacientes sobre el uso del tratamiento tópico en la colitis ulcerosa

## 1. Posición del paciente y forma de administración:

- **Enema:** es aconsejable tumbarse sobre el lado izquierdo con ambas piernas flexionadas o con la pierna izquierda estirada y la rodilla derecha flexionada. Agitar el envase del enema unos 30 s y tras quitar el protector y una vez lubricado abundantemente, ir introduciendo con delicadeza el aplicador en el ano hasta llegar al tope (unos 3-6 cm). Presionar el recipiente que contiene el enema lentamente hasta observar que se ha introducido la totalidad del contenido en el recto. En el caso de que observe durante la introducción de pequeños volúmenes deseos de defecar, haga descansos de unos segundos hasta que el deseo desaparezca y vuelva a intentarlo. Tras la introducción de la totalidad del volumen, esperar unos 15-30 s e ir retirando lentamente el aplicador. Es aconsejable que permanezca tumbado cómodamente el máximo tiempo posible tras la administración del enema (al menos 30 min)
- **Espuma:** puede colocarse de pie con una pierna apoyada sobre una silla o taburete. Los recipientes comercializados para la administración de la espuma son metálicos y disponen de aplicadores de un solo uso que se conectan firmemente al envase. Cada recipiente lleva una cantidad suficiente para varias aplicaciones (14-16). Tras agitar el envase y quitar la pestaña de seguridad, coloque el aplicador y lubrifíquelo. Posteriormente, sostenga con el dedo índice la cabeza dosificadora del envase. Siempre debe tener el envase en posición tal que la cabeza dosificadora esté hacia abajo. En esta posición, introduzca lentamente el aplicador en el ano hasta llegar al tope. Una vez se sienta cómodo y seguro de la posición, apriete con fuerza la cabeza dosificadora y observará como la espuma se introduce en el recto. Espere unos 10-15 s y retire lentamente el aplicador. Separe el aplicador del tubo y deséchelo metiéndolo en una bolsa de plástico. Retenga la espuma el mayor tiempo posible. El recipiente que contiene la espuma dispone de un sistema de seguridad que bloquea la cabeza para evitar que se salga la espuma accidentalmente
- **Supositorio:** puede aplicarse en cualquiera de las 2 posturas anteriormente descritas (de pie con una pierna apoyada o acostado del lado izquierdo). Es aconsejable utilizar guantes para ponérselo (si usted tiene alergia al látex, deberá utilizar guantes de otro material), si bien a menudo los supositorios resbalan menos cuando se ponen directamente en contacto con la piel y por ello no se utilizan guantes. Antes de sacar el supositorio del envoltorio verifique que tiene una consistencia dura. En caso de que esté blando póngalo unos minutos en la nevera o sumérjalo en agua fría. Tras quitar el envoltorio, sujételo con los dedos de tal manera que el extremo puntiagudo haga tope en el dedo índice y el extremo plano se coloque en el margen del ano. Hay supositorios cuyos extremos tienen la misma forma, de manera que no hay que tomar ninguna precaución a la hora de elegir el extremo que se debe orientar hacia el ano. Es recomendable poner un lubricante previamente en el ano, lubricar el supositorio o ambas cosas. En esta posición, introduzca el supositorio a través del ano hasta el recto. Posteriormente, apriete las nalgas y el ano e intente retener el supositorio el máximo tiempo posible

2. Si usted tiene dificultades de movilidad o no cree ser capaz de autoadministrarse los tratamientos (obesidad, edad avanzada, etc.) solicite ayuda para la administración

3. Momento ideal: al acostarse es un buen momento, pues se facilita la retención prolongada del producto en el intestino

4. El tratamiento tópico (en cualquier forma de presentación) puede provocar urgencia defecatoria (deseo intenso de defecar). Intente aguantar unos minutos, dado que, en general, la urgencia irá desapareciendo lentamente sin que sea necesario defecar. En el caso de que esto ocurra con los enemas, póngase la cantidad máxima que usted pueda retener y observará que en los enemas sucesivos, a medida que vaya disminuyendo la inflamación en su intestino, conseguirá ponerse la totalidad del volumen. En el supuesto de que le suceda con los supositorios, intente reducir el tamaño de los mismos. Para ello es recomendable seccionarlos por la mitad en sentido longitudinal

5. Tenga paciencia en esperar la mejoría de los síntomas. En general, el tiempo que transcurre entre el inicio del tratamiento y la mejoría de los síntomas puede oscilar entre 2 y hasta 14 días. Por ello, se recomienda constancia, salvo que en ese periodo de tiempo la situación clínica empeore, en cuyo caso debe comunicárselo lo antes posible al médico que le atiende

6. No se preocupe por la cantidad de fármaco que le prescriben. Frecuentemente, es necesario administrar mesalazina en dosis elevadas por el ano (de 1 a 4 g) y también por vía oral. Salvo excepciones, la seguridad de estas dosis es muy elevada

7. Si usted ha detectado intolerancia o efectos adversos con la mesalazina oral, comuníquelo a su médico

8. Es recomendable guardar los supositorios en lugar fresco, aunque no necesitan nevera

9. La seguridad y eficacia del tratamiento tópico ha sido demostrada en multitud de estudios clínicos y está avalada por la práctica clínica habitual. El tratamiento le beneficia a usted no solo cuando tiene síntomas (urgencia defecatoria, sangrado, etc.), sino también cuando está usted asintomático, dado que disminuye la probabilidad de que los síntomas vuelvan a aparecer. Por ello, intente ser disciplinado y aplicarse el tratamiento (que generalmente será con menos frecuencia que en la fase de enfermedad activa) aunque se encuentre bien

10. Dado que existen diferentes presentaciones y formas de aplicación de los fármacos (supositorio, enemas o espuma) y que usted puede tener preferencias o dificultades con alguno de ellos, no dude en consultar con su médico cualquier detalle que mejore la administración de los mismos. Frecuentemente, por motivos laborales, sociales o de disponibilidad, se cambian las formas de aplicación (por ejemplo, pasar de utilizar enemas a supositorios), sin que esto tenga consecuencias sobre la evolución de su enfermedad

cuando las dosis semanales de mesalazina eran  $\geq 7$  g. No se observaron diferencias en la incidencia de efectos adversos entre los pacientes tratados con mesalazina tópica o placebo.

En el tratamiento de mantenimiento de la CU, y especialmente en los pacientes con afectación distal en los que está indicado el tratamiento tópico, es esencial valorar las preferencias del paciente para asegurar una buena adhesión al mismo. En general, todas las formas de presentación de la mesalazina tópica han demostrado eficacia y, por el momento, no existen evidencias para recomendar una u otra forma galénica ni tampoco el mejor intervalo de aplicación (diaria frente a intermitente).

## ¿Es seguro el tratamiento tópico en la colitis ulcerosa?

Los tratamientos tópicos pueden tener efectos secundarios molestos, como fugas o pérdidas del fármaco, problemas de retención y distensión. Las complicaciones graves como la perforación rectal por la cánula de aplicación están descritas, pero son excepcionales<sup>14</sup>. En un estudio suizo se evaluaron los efectos secundarios de los diferentes tratamientos recibidos en una cohorte de 779 pacientes con CU. Veinticinco de los 334 (7,5%) pacientes con tratamiento tópico (mesalazina o corticoides) presentaron efectos secundarios frente al 13% de los pacientes tratados con mesalazina oral, el 48% de los tratados con inmunomoduladores ( $p < 0,001$ ) y el 24% de los tratados con anti-TNF alfa ( $p < 0,001$ )<sup>11</sup>. Los efectos secundarios más comunes del tratamiento tópico con mesalazina fueron el dolor durante la aplicación, la diarrea por incontinencia y el *rash* cutáneo.

La mesalazina tópica no presenta efectos secundarios sistémicos relevantes. Los 127 pacientes de un estudio recibieron mesalazina oral y fueron aleatorizados a recibir enemas de mesalazina de 1g/día frente a enemas de placebo<sup>33</sup>. El porcentaje de pacientes con al menos un efecto adverso a las 8 semanas fue de un 34% en el grupo con enemas de mesalazina comparado con el 50% en el grupo placebo. La mayoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve o moderada. En un metaanálisis se incluyeron 4 estudios con 214 pacientes que comparaban la eficacia y la seguridad de la mesalazina tópica frente a la mesalazina oral en el tratamiento de la CU leve-moderada. El 21% de los pacientes con tratamiento tópico presentó algún efecto adverso frente al 33% de los pacientes en tratamiento oral (riesgo relativo 0,61; IC 95% 0,24-1,52)<sup>41</sup>. Los efectos idiosincrásicos del tratamiento con mesalazina tópica son anecdóticos, con 2 casos publicados de pancreatitis secundarios a este<sup>14</sup>.

La budesonida tópica tiene una baja biodisponibilidad (10-15%), con menos efectos adversos que los corticoides sistémicos. En un metaanálisis que comparaba budesonida tópica y placebo no se encontraron diferencias significativas en la tasa de efectos secundarios (riesgo relativo 2,06;  $p = 0,203$ ) ni en la interrupción del tratamiento (riesgo relativo 1,38;  $p = 0,648$ )<sup>42</sup>, y se consideró un tratamiento seguro, con escasos efectos adversos. Aunque la absorción intestinal puede causar descensos en los niveles de cortisol, no suele provocar efectos clínicos relevantes<sup>39</sup>.

En la [tabla 2](#) se resumen las recomendaciones prácticas para que los pacientes adquieran los conocimientos básicos para el uso de los tratamientos tópicos, así como una serie de consejos para incrementar la tolerancia y la adhesión al tratamiento.

## Conflicto de intereses

Daniel Ginard es consultor y miembro de *advisory boards*, realiza conferencias o ha recibido fondos para investigación de AbbVie, Adacyte Therapeutics, Amgen, Takeda, Janssen, Chiesi, Otsuka Pharmaceutical y Fresenius Kabi.

Ignacio Marín-Jiménez es consultor y miembro de *advisory boards*, realiza conferencias o ha recibido fondos para investigación de MSD, AbbVie, Amgen, Hospira, Takeda, Janssen, Pfizer, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Chiesi, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutical, Sandoz y Tillotts Pharma.

Manuel Barreiro-de Acosta es consultor y miembro de *advisory boards*, realiza conferencias o ha recibido fondos para investigación de MSD, AbbVie, Hospira, Takeda, Janssen, Pfizer, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Chiesi, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutical y Tillotts Pharma.

Elena Ricart es consultora y miembro de *advisory boards*, realiza conferencias o ha recibido fondos para investigación de MSD, AbbVie, Takeda, Janssen, Pfizer, Ferring, Otsuka Pharmaceutical y Fresenius Kabi.

Eugeni Domènech ha recibido honorarios por la realización de conferencias o consejo de experto, se le ha facilitado la asistencia a cursos o congresos, o su unidad ha recibido donaciones o ayudas para la realización de eventos o para proyectos de investigación, de MSD, AbbVie, Takeda, Kern Pharma, Pfizer, Janssen, Celgene, Otsuka Pharmaceutical, Adacyte, Ferring, Shire Pharmaceuticals, Tillotts Pharma, Thermofisher, Grifols, Gebro.

Javier Gisbert ha recibido asesoramiento científico, soporte para investigación o actividades formativas de MSD, AbbVie, Hospira, Pfizer, Kern Pharma, Biogen, Takeda, Janssen, Roche, Sandoz, Celgene, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Tillotts Pharma, Chiesi, Casen Fleet, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutical, Vifor Pharma.

María Esteve ha recibido honorarios personales de Janssen, Pfizer, Menarini, Tillotts Pharma y Takeda, y fondos para investigación de MSD y AbbVie.

Miguel Mínguez ha colaborado como consultor con MSD, AbbVie, Janssen, Takeda y Shire Pharmaceuticals.

## Bibliografía

1. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;6:640-70.
2. 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.

3. Frieri G, Giacomelli R, Pimpo M, Palumbo G, Passacantando A, Pantaleoni G, et al. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration inversely correlates with severity of colonic inflammation in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2000;47:410–4.
4. Kato S, Ishibashi A, Kani K, Yakabi K. Optimized management of ulcerative proctitis: When and how to use mesalazine suppository. *Digestion*. 2018;97:59–63.
5. Ghosh S, Daperno M. Topical therapy in ulcerative colitis: Always a bridesmaid but never a bride? *Gastroenterology*. 2015;148:701–10.
6. Harbord M, Eliakin R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. 2017;7:769–84.
7. Calafat M, Lobatón T, Mañosa M, Marín L, Caballero N, Larraín M, et al. Therapeutic requirements in active ulcerative proctitis: A single-centre study. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40:663–8.
8. Frieri G, Pimpo M, Galletti B, Palumbo G, Corrao G, Latella G, et al. Long-term oral plus topical mesalazine in frequently relapsing ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. 2005;37:92–6.
9. Reddy S, Friedman S, Telford J, Strate L, Ookubo R, Banks P. Are patients with inflammatory bowel disease receiving optimal care? *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1357–61.
10. Chaparro M, Gisbert JP, Wilk M, Manz M, Vavricka SR. Errores frecuentes en el manejo ambulatorio de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: estudio ERRATA. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:172.
11. Seibold F, Fournier N, Beglinder C, Mottet C, Pittet V, Rogler G. Topical therapy is underused in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2014;8:56–63.
12. Boyle M, Ting A, Cury D, Nanda K, Cheifetz A, Moss A. Adherence to rectal mesalamine in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:2873–8.
13. Ginard D, Marín-Jiménez I, Barreiro de Acosta M, Ricart E, Domènech E, Gisbert JP, et al. Recomendaciones sobre el uso e indicaciones del tratamiento tóxico en pacientes con colitis ulcerosa. *Enferm Inflamm Intest Dia*. 2015;14:41–7.
14. Frei P, Biedermann L, Manser C, Wilk M, Manz M, Vavricka SR, et al. Topical therapies in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012;86 Suppl 1:36–44.
15. Barreiro-de Acosta M, Magro F, Carpio D, Lago P, Echarri A, Cotter J, et al. Ulcerative colitis in Northern Portugal and Galicia in Spain. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1227–38.
16. Loew BJ, Siegel CA. Foam preparations for the treatment of ulcerative colitis. *Curr Drug Deliv*. 2012;9:338–44.
17. Van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J, Tuynman HA, Sindram JW. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10:327–32.
18. Andus T, Kocjan A, Müser M, Baranovsky A, Mikhailova TL, Zvyagintseva TD, et al. Clinical trial: A novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1947–56.
19. Lawrance I, Baird A, Lightower D, Radford-Smith G, Andrews J, Connor S. Efficacy of rectal tacrolimus for induction therapy in patients with resistant ulcerative proctitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1248–55.
20. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut*. 1997;40:775–81.
21. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1263–76.
22. Hartmann F, Stein J, BudMesa-Study Group. Clinical trial: Controlled, open, randomized multicentre study comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide or mesalazine enemas in active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:368–76.
23. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: A GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:e1–47.
24. Jaeger SU, Klag T, Hoeger K, Klumpp S, Escher M, Malek N, et al. Tacrolimus suppositories in therapy-resistant ulcerative proctitis. *Inflamm Intest Dis*. 2019;3:116–24.
25. Williams CN, Haber G, Aquino JA. Double-blind, placebo-controlled evaluation of 5-ASA suppositories in active distal proctitis and measurement of extent of spread using 99mTc-labeled 5-ASA suppositories. *Dig Dis Sci*. 1987;32:715–55.
26. Campieri M, Corbelli C, Gionchetti P, Brignola C, Belluzzi A, di Febo G, et al. Spread and distribution of 5-ASA colonic foam and 5-ASA enema in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 1992;37:1890–7.
27. Marshall JK, Irvine EJ. Putting rectal 5-aminosalicylic acid in its place: The role in distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1628–36.
28. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart D, Sadbonn W. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380:1606–19.
29. Probert CS, Dignass AU, Lindgren S, Oudkerk M, Marteau P. Combined oral and rectal mesalazine for the treatment of mild-to-moderately active ulcerative colitis: Rapid symptom resolution and improvements in quality of life. *J Crohns Colitis*. 2014;8:200–7.
30. Gecse K, Lakatos P. Ulcerative proctitis: An update on the pharmacotherapy and management. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:1565–73.
31. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks O, Bruble L, Deren J, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1867–71.
32. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD004115.
33. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassull M, Tan TG, Dignass A, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: A randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*. 2005;54:960–5.
34. Sandborn WJ, Hanauer S, Lichtenstein GR, Safdi M, Edeline M, Scott Harris M. Early symptomatic response and mucosal healing with mesalazine rectal suspension therapy in active distal ulcerative colitis: Additional results from two controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:747–56.
35. Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil T, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctitis and proctitis. *Gastroenterology*. 1987;92:1894–8.
36. Vecchi M, Meucci G, Gionchetti P, Beltrami M, Maurizio P, Peretta L, et al. Oral versus combination mesalazine therapy in active ulcerative colitis: A double-blind, double-dummy, randomized multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:251–6.
37. Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, Ota A, Nakamura S, Hibi T. Randomised clinical trial: Evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation - A placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:264–73.
38. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3mg) versus 5-aminosalicylic acid (2g) versus the combination of both (3mg/2g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:549–53.



39. Kruis W, Neshta V, Pesegova M, Alekseeva O, Andreev P, Datsenko O, et al. Budesonide suppositories are effective and safe for treating acute ulcerative proctitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:98–106.e4.
40. Ford AC, Khan KJ, Sandborn WJ, Hanauer SB, Moayyedi P. Efficacy of topical 5-aminosalicylates in preventing relapse of quiescent ulcerative colitis: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:513–9.
41. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:167–76.
42. Zeng J, Lv L, Mei Z. Budesonide foam for mild to moderate distal ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:558–66.