

# Manejo de la colitis ulcerosa grave: experiencia a partir de un hospital ministerial

Gonzalo Pizarro J.<sup>1</sup>, Lorena Castro S.<sup>1</sup>, Elisa Hernández C.<sup>1</sup>, Tamara Pérez J.<sup>1</sup> y Rodrigo Quera P.<sup>1,2</sup>

## Management of severe ulcerative colitis: experience from a national health service hospital

**Introduction:** Ulcerative colitis (UC) may present, or evolve as severe crisis. Although guidelines have defined its management and timing in decision-making, this has not been implemented at national level.

**Objective:** To describe the clinical characteristics and management of patients with severe UC in our hospital. **Patients and Methods:** Retrospective review of medical records of 116 patients with inflammatory bowel disease during the period 1975-2012. Of 97 patients with UC, 21 patients with at least one severe crisis were identified. **Results:** The median age among patients with UC crisis was 34 years (17-43). Ten patients debuted with severe crisis. Eleven were in maintenance treatment, all with 5-aminosalicylates (5-ASA), eight with systemic steroids and five with immunomodulators. During the crisis, colonoscopy was performed to 13 patients, 11 with extensive involvement and two left colitis. All patients received steroids and 5-ASA, 14 antibiotics, and seven immunomodulators. No patient received medical rescue therapy (cyclosporine/biological therapy). Nine patients required surgery, two due to toxic megacolon and seven due to intravenous-steroid refractory episode. Five patients received parenteral nutrition and six were hospitalized in the critical patients unit. The range of stay in the hospital was 9-51 days. **Conclusions:** In this study, a significant percentage of patients with CU presented a severe crisis without having a standardized management. It is necessary to establish a consensus for the multidisciplinary management of severe UC. No patient had access to cyclosporine/biological therapy, more than 40% of the cases required surgery. These therapeutic strategies should be incorporated into the therapeutic arsenal in hospitals.

**Key words:** Inflammatory bowel disease, severe ulcerative colitis, steroid-refractory, biological therapy, infliximab, adalimumab, cyclosporine, colectomy.

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago, Chile.  
<sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

Conflictos de interés: Los autores no presentan ningún conflicto de interés.

Recibido: 7 de enero de 2014  
Aceptado: 18 de mayo de 2014

### Correspondencia a:

Dr. Gonzalo Pizarro Jofré  
Instituto Chileno-Japonés de Enfermedades Digestivas  
Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santa Rosa 1234  
Tel.: [+56 9] 90008060  
gonzalo.pizarro.jofre@gmail.com

## Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una patología inflamatoria, de curso crónico y limitada al colon, de etiología no aclarada; sin embargo, sujetos genéticamente susceptibles parecieran tener una respuesta inmune descontrolada contra la flora comensal del colon, lo que determina la inflamación de la mucosa<sup>1</sup>.

La incidencia y prevalencia de la CU es variable, con tasas que fluctúan entre 0,3-13,4 por 100.000 habitantes y 37,5-294 por 100.000 habitantes, respectivamente<sup>2</sup>. La incidencia ha presentado un alza en países con estilos de vida industrializada, lo que sugiere, a la vez, la existencia de factores ambientales que pueden jugar un rol en su etiopatogenia<sup>3</sup>. En Chile es difícil estimar la incidencia y prevalencia de esta patología debido a la falta de estandarización de los criterios diagnósticos, lo que se traduce en subdiagnóstico y falla en la derivación a centros con mayor experiencia en el diagnóstico y manejo<sup>4</sup>.

La inflamación en la CU se restringe con mayor frecuencia a la superficie de la mucosa; ulceraciones profundas sólo son observadas en pacientes con enfermedad grave<sup>5</sup>. Al momento del diagnóstico un tercio de los pacientes presenta proctitis, colitis izquierda en otro tercio y extensa en el tercio restante<sup>6</sup>. Es conocido que, durante el curso de la enfermedad, existe progresión hacia proximal y luego de 20 años, cerca de 50% de los pacientes presentará colitis extensa<sup>7</sup>.

El curso de la enfermedad se caracteriza por brotes, que pueden alternar con períodos de remisión; y sólo una minoría de los pacientes se presenta con actividad continua<sup>2</sup>.

Si bien la mayoría de las crisis son de carácter leve a moderado y pueden ser manejadas en forma ambulatoria, hasta 15% de los pacientes podría presentar una crisis grave durante el curso de su enfermedad, requiriendo hospitalización y manejo intensivo<sup>8</sup>, lo que implica alto riesgo de colectomía (11%)<sup>3</sup>. Los esteroides fueron la única opción de tratamiento médico

## Artículo Original

para las crisis grave hasta la aparición de ciclosporina e infliximab en las décadas de 1990 y 2000, respectivamente<sup>9</sup>.

El objetivo de este trabajo es exponer de forma descriptiva y retrospectiva las características clínicas y de manejo de los pacientes con CU grave atendidos en un hospital público de Santiago de Chile.

### Pacientes y Métodos

Estudio descriptivo/retrospectivo, desde fichas clínicas y una base de datos del Policlínico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), que incluyó 116 pacientes adultos con diagnóstico de EII atendidos en el Hospital Clínico San Borja Arriarán entre 1975 y julio de 2012; 97 de ellos con CU según los criterios diagnósticos utilizados por la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO)<sup>10</sup>. Se definió crisis grave según los criterios descritos por Truelove y Witts, sobre la base de la cantidad de deposiciones con sangre macroscópica (más de seis evacuaciones diarias), taquicardia (más de 90 latidos por min), fiebre (temperatura  $> 37,8^{\circ}\text{C}$ ), anemia (hemoglobina menor de 75% del valor normal) y VHS elevada ( $> 30 \text{ mm/h}$ )<sup>11</sup>.

Se analizaron los criterios de gravedad, el tiempo entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico, principales exámenes diagnósticos tales como colonoscopia, imagenología, biopsias y laboratorio sanguíneo. Se identificaron también los tratamientos indicados, búsqueda dirigida de infección concomitante y tiempos de toma de decisión para tratamiento de rescate en casos de cortico-refractariedad.

Para las variables continuas se calcularon medianas, y para variables categóricas se calculó el porcentaje de resultados positivos.

Nuestro estudio contó con la aprobación del Comité de Ética Científico del Servicio de Salud Metropolitano Central.

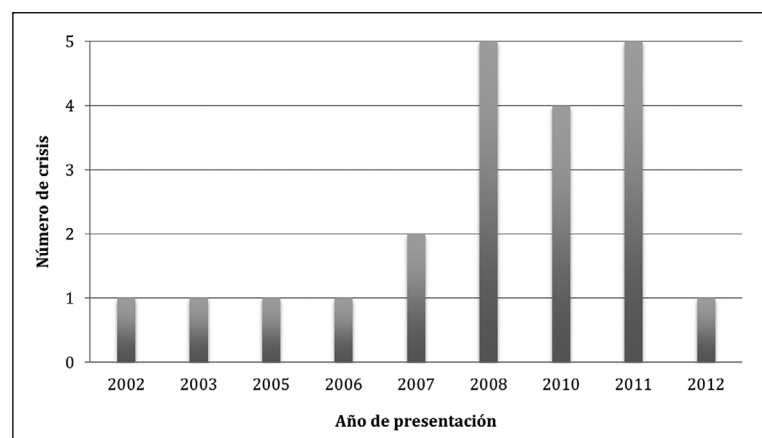


Figura 1. Número de casos según año de presentación.

### Resultados

De 97 pacientes portadores de CU, 21 (22%) presentaron al menos una crisis grave durante este período. La mediana de edad al momento del diagnóstico de CU fue de 27 años (14-49 años), y 12 de los pacientes son mujeres (57%). La mediana de edad al momento de la crisis fue de 34 años (15-49 años). En 11 pacientes hubo, en promedio, un período de seis años entre el inicio de la enfermedad y la primera crisis grave.

La extensión de la enfermedad, según los criterios de la clasificación de Montreal<sup>5</sup>, corresponde a colitis extensa en diez pacientes (48%) y colitis izquierda en dos pacientes (10%). En nueve pacientes (42%) la extensión no fue documentada (Tabla 1). Durante el período descrito se registraron un total de 32 hospitalizaciones por CU grave: siete pacientes fueron hospitalizados en más de una oportunidad por esta condición. El número de hospitalizaciones aumentó desde el año 2007, siendo 81% de los pacientes evaluados con posterioridad a ese año (Figura 1).

En tres pacientes (14%) la suspensión de la terapia fue la causa de la crisis. En el resto la crisis grave fue parte de la evolución de la enfermedad; dos casos (9,5%) presentaron enfermedad progresiva (no lograron remisión desde el diagnóstico); diez pacientes debutaron como crisis grave (10,3%), y en seis pacientes (28,5%) no se pudo obtener esta información.

Once pacientes (52%) recibían terapia de mantenimiento previo al desarrollo de la crisis grave, la totalidad de ellos recibía tratamiento con 5-aminosalicilatos (5-ASA) con una dosis media de 2 g/día (1-4 g/día);

Tabla 1. Características generales de los pacientes con colitis ulcerosa grave

	n	(%)
n	21	
Sexo femenino	12	(57)
Edad, mediana	34	(15-49)
Tratamiento de mantenimiento	11	(52)
5-ASA, vo	9	(82)
5-ASA, tópico	2	(27)
Prednisona	8	(72)
Azatioprina	5	(45)
Anti-TNF	0	(0)
Debut	10	(48)
Extensión		
Extensa	10	(48)
Izquierda	2	(6)
No documentada	9	(43)

5-ASA: 5 aminosalicilatos. vo: vía oral.

cuatro de ellos (19%) con dosis subóptimas (dosis menores de 2 g/día). Administración de esteroides vía oral (vo) en ocho pacientes (72%), con dosis que fluctuaron entre 7,5 y 40 mg/día; un paciente era usuario de esteroides locales (enemas de hidrocortisona). Se utilizó azatioprina en cinco pacientes (45%), con dosis que fluctuaron entre 50-200 mg/día; dos de ellos con dosis bajo lo recomendado (dosis menores a 2 g/kg/día) (Tabla 1).

En la Tabla 2 se observan los exámenes de laboratorio realizados a los pacientes durante la crisis grave. Se solicitó coprocultivo a ocho pacientes (38%), resultando positivo en dos casos (*Salmonella* spp y *Campylobacter*, respectivamente). La infección por *Clostridium difficile* fue evaluada por enzimoimmunoensayo (Premier® Toxins A&B, Meridian Bioscience, Inc.) para toxina A y B en siete pacientes (33%), siendo positiva en dos de ellos. De 12 pacientes con estudio colonoscópico, en un caso se identificó la presencia de *Citomegalovirus* en las biopsias (Tabla 2).

Durante la crisis todos los pacientes fueron manejados con 5-ASA y esteroides sistémicos (endovenosa

en 16 pacientes (76%) y por vía oral en 5 pacientes (24%). La duración del tratamiento con esteroides fue de 2-13 días (mediana de 5 días) previo a determinar un cambio de estrategia terapéutica. Siete pacientes recibieron azatioprina durante la crisis (33%), en cinco de ellos se mantuvo como parte del tratamiento previo, y en dos de ellos se inició con la crisis. En 14 (67%) se indicó un esquema antibiótico empírico, siendo la asociación ceftriaxona-metronidazol utilizada en todos ellos (Tabla 3).

En siete pacientes (33%) fue necesario transfundir glóbulos rojos (GR) con una mediana de 2 unidades (rango 1-8). En cinco (24%), se utilizó nutrición parenteral total completa (NPTC). En nueve (43%), se efectuó una colectomía como estrategia de segunda línea para los casos de cortico-refractariedad; en cinco de ellos se estudió *Clostridium difficile*, siendo positivo en un caso. En el mismo paciente se identificó la presencia de *Citomegalovirus* en las biopsias de colon. En ningún paciente cortico-refractario se utilizó una estrategia médica de segunda línea (ciclosporina/terapia biológica). En siete pacientes se determinó la resolución quirúrgica entre los días dos y cinco de esteroides sistémicos, sin embargo, en dos casos la decisión quirúrgica fue tomada posterior al quinto día (6 y 13, respectivamente). Seis pacientes fueron hospitalizados en la Unidad de Pacientes Críticos, ningún paciente falleció durante el manejo de la crisis grave (Tabla 3).

**Tabla 2. Exámenes de laboratorio realizados a los pacientes durante hospitalización por CU grave**

	n-mediana, (%-rango)
Hematocrito, %	30 (19,7-41,6)
Hemoglobina, g/dL	9,8 (6-13,7)
Leucocitos, mm <sup>3</sup>	9.300 (2.800-27.000)
Plaquetas, mm <sup>3</sup>	347.000 (146.000-842.000)
PCR, mg/dL	28 (0,5 - 150)
VHS, mm/h	23,5 (7-82)
Albúmina, g/dL	2,0 (1,4-3,5)
Leucocitos fecales	
Medidos	10 (48)
Positivos	8 (80)
Negativos	2 (20)
Coprocultivo	
Solicitado	8 (38)
Positivo	2 (25)
Negativo	6 (75)
<i>Clostridium difficile</i>	
Solicitado	7 (33)
Positivo	2 (29)
Negativo	5 (71)
Citomegalovirus	
Positivo	1 (5)

PCR: Proteína C reactiva. VHS: Velocidad de sedimentación eritrocitaria.

**Tabla 3. Manejo de la crisis de colitis ulcerosa grave**

	n-mediana, (%-rango)
5-ASA	21 (100)
Dosis, mediana	3,5 g/día (1,5-6)
Esteroides sistémicos	21 (100)
Duración, días	
Manejo médico	5 (2-7)
Manejo quirúrgico	4 (3-13)
Azatioprina	7 (33)
Antibiótico empírico	14 (67)
Cirugía	9 (43%)
Estadía en UPC	6 (29)
Duración (días), mediana	14 (5-29)
Transfusión de GR	7 (33)
n de unidades, mediana	2 (1-8)
NPTC	5 (24)
Mortalidad hospitalaria	0 (0)

5-ASA: 5 aminosalicilatos. CsA: Ciclosporina. UPC: Unidad de paciente crítico. GR: Glóbulos rojos. NPTC: Nutrición parenteral total completa.

## Discusión

Nuestro estudio confirma que un porcentaje importante de pacientes con CU presenta una crisis grave durante la evolución de su enfermedad. De un total de 97 pacientes con CU, 21 fueron tratados por al menos una crisis grave (22%); 10,3% presentó la crisis al momento del debut; datos comparables con lo señalado en la literatura. En un estudio retrospectivo realizado en Oxford 24,8% de los pacientes con CU fueron ingresados por al menos una crisis grave<sup>12</sup> y en una serie de Copenhague, 9% debutó con una crisis grave<sup>13</sup>. En nuestro estudio, 57% de los casos son mujeres, y la mediana de edad al momento del diagnóstico fue 27 años; aproximadamente una década más joven que lo señalado por Dinesen y cols<sup>12</sup>, diferencias dadas probablemente por el tamaño muestral.

La extensión de la enfermedad se ha señalado como un factor pronóstico y de gravedad en CU<sup>14,15</sup>. En nuestro estudio, 48% presentaba al diagnóstico una colitis extensa y 10% una colitis izquierda, lo cual contrasta con lo señalado en cuatro estudios en que se observó que entre el 14-37% de los pacientes tiene una colitis extensa, en 36-41% la enfermedad se extiende más allá del recto, y alrededor de 44-49% tienen una proctitis al momento del diagnóstico de la CU<sup>7,8,16</sup>. En el estudio publicado por el grupo de Oxford que incluyó 186 pacientes con crisis grave, los porcentajes de distribución según extensión fueron 21, 49 y 30% para proctitis, colitis izquierda y extensa, respectivamente<sup>12</sup>. Nuestros resultados, sin embargo, son difíciles de comparar dado que en nueve de los 21 pacientes no pudimos obtener información de la extensión del compromiso por colonoscopia.

En nuestro estudio, las causas que gatillaron la crisis grave fueron el abandono de la terapia de mantención en tres de 21 casos, y el inicio de la enfermedad en 10 pacientes. Es importante destacar que dos pacientes llegaron a una crisis grave tras una actividad continua crónica (no se logró nunca inducir la remisión tras el diagnóstico), situación que ha sido publicada en 5-18% de los casos<sup>14,16,17</sup>.

En cuanto al tratamiento de mantención que recibían nuestros pacientes previo a la crisis grave (11 pacientes), la totalidad de ellos estaba recibiendo 5-ASA, estrategia indicada como efectiva, y recomendada para este propósito<sup>9,18-21</sup>; cuatro de los 11 pacientes (36%) en tratamiento de mantención estaban recibiendo azatioprina. Cabe destacar que se utilizó dosis subterapéuticas de 5-ASA y azatioprina en cuatro, y dos pacientes, respectivamente. Por otro lado, ocho pacientes recibían esteroides sistémicos como tratamiento de mantención, sin embargo, no existe evidencia que valide esta estrategia dado la falta de efectividad y la incidencia de eventos adversos<sup>18,20,21</sup>. Llama la atención la disparidad con que los

pacientes fueron manejados, tanto en la utilización de los recursos disponibles, como en la dosificación de éstos, lo cual tiene implicancias en la evolución de la enfermedad, y la probabilidad de presentar una crisis grave por sub-terapia.

Respecto del manejo de la crisis grave, descartar una infección por *Clostridium difficile* y/o *citomegalovirus* al momento de la admisión es perentorio y es una estrategia que está sugerida en todas las guías debido a las implicancias de determinar un peor pronóstico en el corto y mediano plazo<sup>18-22</sup>. *Clostridium difficile* fue buscado dirigidamente sólo en siete de los 21 pacientes, siendo positivo en dos de ellos. Es significativo el hecho de identificar la infección por esta bacteria, ya que es conocida su mayor incidencia en pacientes con EII, incluso en aquellos que no han sido expuestos a tratamiento antibiótico<sup>23,24</sup>. En nuestro centro no se cuenta con técnica de PCR para la detección del gen *tcdB*. En una experiencia nacional, la probabilidad de diagnosticar esta infección en pacientes con crisis de EII fue significativamente mayor mediante esta técnica, que mediante enzimo-inmunoensayo<sup>25</sup>.

En nuestro estudio la infección por *Citomegalovirus* fue diagnosticada sólo en un paciente. Es fundamental determinar la presencia de este virus, particularmente en aquellos pacientes que reciben esteroides/inmunomoduladores dado su rol tanto como gatillante de brotes agudos como factor de refractariedad al tratamiento convencional en una crisis grave<sup>26-28</sup>. Es necesario, no obstante, diferenciar la infección de la colitis por *Citomegalovirus*<sup>28</sup>.

En este trabajo, 14 pacientes (67%) recibieron tratamiento antibiótico, dos de ellos en forma dirigida. No existe evidencia que avale su uso empírico, aunque sea adicionado a la terapia convencional<sup>29-31</sup>. Los antibióticos deben ser considerados sólo si existe evidencia, o alta sospecha, de infección (alto riesgo de perforación, y en especial en los casos de megacolon), o inmediatamente antes de la cirugía<sup>20</sup>.

En nuestra serie, cinco pacientes (24%) recibieron nutrición parenteral total completa (NPTC), todos ellos con albúmina sérica menor de 2,3 g/dL. La NPTC no ha demostrado ser efectiva como tratamiento primario en pacientes adultos hospitalizados con CU grave. Para el manejo nutricional de los pacientes con crisis grave, la nutrición enteral, cuando es tolerada, es lo más apropiado<sup>19</sup>, y se asocia a menos complicaciones e infecciones, y a un porcentaje similar de colectomía que la nutrición parenteral<sup>132-34</sup>.

Existe controversia respecto de cómo se define, temporal y operacionalmente la cortico-refractariedad en crisis grave de CU, no existiendo consenso respecto de cuándo establecer esta condición. Tradicionalmente se consideraba 7-10 días como un tiempo adecuado para evaluar la respuesta, avalado en un

estudio donde no se observó un beneficio al prolongar el tratamiento más allá de este lapso<sup>35</sup>. Posteriormente, Daperno y cols., sugieren una estrategia más conservadora, señalando que pacientes con crisis grave pueden presentar una respuesta tardía al tratamiento esteroideal (día 21)<sup>36</sup>. Como contraparte, un enfoque más agresivo sugiere evaluar la respuesta al tercer día de tratamiento al considerar frecuencia de las deposiciones sanguinolentas y valor de la PCR<sup>37</sup>. Ho y cols., también han señalado el número de deposiciones, dilatación colónica y albúmina al tercer día como predictores independientes de fracaso<sup>38</sup>. Los diferentes criterios de cortico-refractariedad utilizados se mencionan en la Tabla 4. En nuestra serie, los pacientes fueron catalogados como cortico-refractarios de forma variable, destacando el rescate con colectomía de urgencia hasta el día 13 de tratamiento esteroideal. El porcentaje de cortico-refractariedad con necesidad de colectomía en nuestra serie fue 43%, similar a lo publicado en la literatura<sup>39,40</sup>.

Nueve pacientes considerados como refractarios a esteroides endovenosos (43%), fueron manejados directamente con colectomía. Lo anterior debido a la imposibilidad del sistema para utilizar ciclosporina/terapia biológica (infiximab, adalimumab y golimumab). En una serie nacional prospectiva, 44,5% de las colectomías en pacientes portadores de CU fueron en contexto de una crisis grave cortico-refractaria, realizándose esta indicación después de 7 días de tratamiento con esteroides endovenosos<sup>41</sup>.

La ciclosporina ha sido utilizada en el tratamiento de pacientes cortico-refractarios, mostrando una respuesta clínica en 60-80% de los casos, por lo que se considera una alternativa válida en pacientes que no han recibido previamente inmunomoduladores<sup>42,43</sup>. En 2006 se aprobó la utilización de infiximab en CU grave, demostrando una disminución del riesgo de colectomía en este grupo de pacientes<sup>44,45</sup>. Recientemente, un estudio evaluó de manera retrospectiva ciclosporina vs infiximab, demostrando mejores tasas de respuesta con anti-TNF $\alpha$  sin existir diferencias en mortalidad comparando ambas terapias médicas de rescate, tampoco al comparar tratamiento médico vs quirúrgico como rescate<sup>46</sup>. Otros estudios han demostrado que la estadía hospitalaria y costos asociados son significativamente más altos en el grupo tratado con ciclosporina al compararlos con el grupo tratado con infiximab; sin haber diferencias en cuanto a efectividad<sup>47</sup>. Las guías clínicas recomiendan como tratamiento de segunda línea la ciclosporina (pacientes vírgenes a azatioprina/6-mercaptopurina) o infiximab<sup>9,18-21</sup>, siendo esta elección guiada por el médico y la experiencia del centro.

De no existir mejoría dentro de 4-7 días desde el inicio de la terapia de rescate, se recomienda realizar colectomía. Intentar terapia de tercera línea luego de

Tabla 4. Criterios de Cortico-refractariedad

Autor	Año	Criterio
Meyers, et al <sup>35</sup>	1987	Hasta 10 días
Travis, et al <sup>37</sup>	1996	Tres días
Daperno, et al <sup>36</sup>	2004	Hasta el día 21
<b>Guías de manejo clínico</b>		
World Gastroenterology Organization <sup>18</sup>	2010	Tres días
American College of Gastroenterology <sup>21</sup>	2010	3-5 días
Toronto Consensus Statements <sup>19</sup>	2011	Tres días
Segundas guías europeas <sup>9</sup>	2012	Tres días
GETECCU <sup>20</sup>	2013	Siete días

un fracaso con ciclosporina o anti-TNF $\alpha$ , con el otro fármaco (ciclosporina post anti-TNF $\alpha$  y viceversa) no es recomendable dado el riesgo de eventos adversos, incluyendo infecciones graves y mortalidad<sup>48,49</sup>. Adalimumab ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la CU. Los resultados de los estudios ULTRA 1 y ULTRA 2 demostraron la eficacia y seguridad de este fármaco en la inducción y mantención de la remisión de pacientes con CU moderada-grave<sup>50,51</sup>. Sin embargo, su efectividad es menor en aquellos pacientes que presentan falta de respuesta primaria a infiximab<sup>52</sup>. Golimumab, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  de administración subcutánea, ha demostrado recientemente su efectividad en el manejo de pacientes con CU moderada-grave<sup>53</sup>.

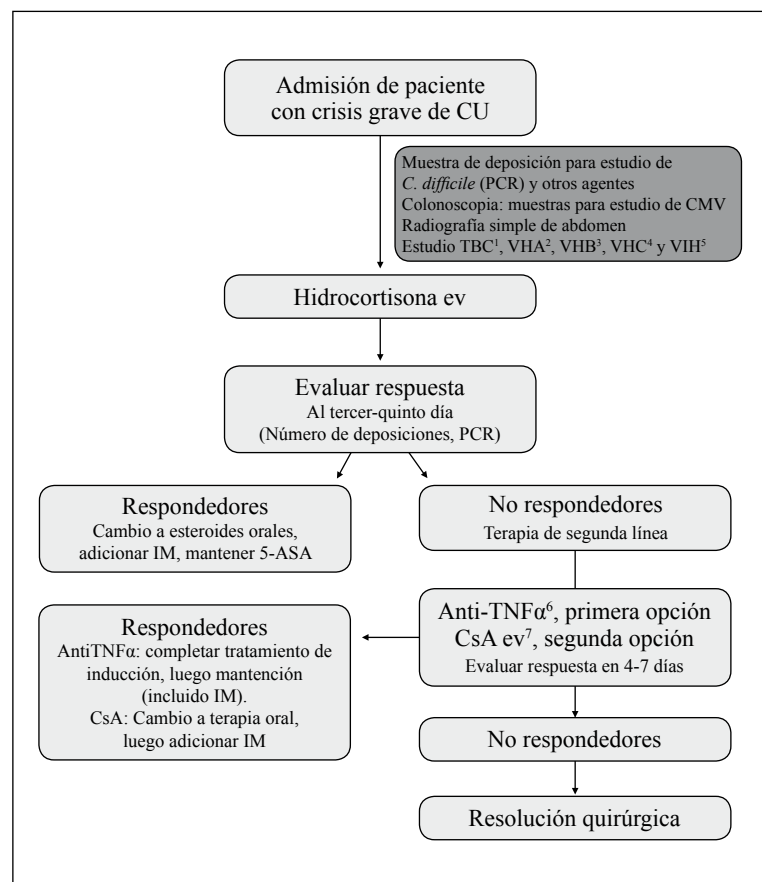
Las principales limitaciones de este trabajo tienen relación con la obtención de los datos desde fichas clínicas, sin poder acceder en 100% de los casos a la información completa de cada paciente. En este sentido, datos como dosis de azatioprina por Kg de peso o extensión de la enfermedad en cada paciente, que creemos relevantes, no se pudieron conocer por dicha falencia. Por otra parte, el número de pacientes incluidos es menor a lo publicado por otras series, por lo que su comparación no es óptima.

En conclusión, creemos fundamental la generación de guías de práctica clínica locales para el manejo de pacientes con crisis grave de CU, que incluyan el manejo por un equipo multidisciplinario, y que incorporen terapia médica de rescate en pacientes refractarios a los esteroides, destacando el uso de terapia biológica. Se propone un algoritmo para el manejo de este tipo de pacientes (Figura 2).

## Resumen

La colitis ulcerosa (CU) puede debutar, o evolucionar, como crisis grave. Aunque guías han definido su manejo y temporalidad en la toma de decisiones,

## Artículo Original



**Figura 2.** Algoritmo de manejo de la colitis ulcerosa grave. <sup>1</sup>TBC: Tuberculosis. <sup>2</sup>VHA: Virus de la hepatitis A. <sup>3</sup>VHB: Virus de la hepatitis B. <sup>4</sup>VHC: Virus de la hepatitis C. <sup>5</sup>VIH: Virus inmunodeficiencia humana. <sup>6</sup>Infliximab, adalimumab o golimumab. <sup>7</sup>Pacientes vírgenes a tratamiento con IM (inmunosupresor). Concentraciones meta: 200-400 ng/mL.

esto no ha sido masificado a nivel nacional. **Objetivo:** Describir las características clínicas y manejo de pacientes con CU grave en nuestro centro. **Pacientes y Métodos:** Revisión retrospectiva de fichas clínicas de 116 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, durante el período 1975-2012. De 97 pacientes con CU se identifican 21 pacientes con al menos una crisis grave. **Resultados:** La mediana de edad en la crisis fue 34 años (17-43). Diez pacientes debutaron con crisis grave. Once estaban en tratamiento de mantención, todos con 5-aminosalicilatos (5-ASA), ocho con esteroides sistémicos y cinco con inmunomoduladores. Durante la crisis, se realizó colonoscopia a 13 pacientes, 11 con compromiso extenso y dos con colitis izquierda. Todos recibieron esteroides y 5-ASA, 14 antibióticos y siete inmunomoduladores. Ningún paciente recibió terapia médica de rescate (ciclosporina/terapia biológica). Nueve pacientes requirieron cirugía, dos por megacolon tóxico y siete por cortico-refractariedad. Cinco pacientes recibieron nutrición parenteral y seis fueron hospitalizados en una Unidad de Pacientes Críticos. El rango de estadía hospitalaria fue de 9-51 días. **Conclusiones:** En este estudio un porcentaje importante de los pacientes con CU presentó una crisis grave, sin tener un manejo estandarizado. Es necesario establecer un consenso para el manejo multidisciplinario de la CU grave. Ningún paciente tuvo acceso a ciclosporina/terapia biológica, requiriendo cirugía más de 40% de los casos. Estas estrategias terapéuticas deben ser incorporadas al arsenal terapéutico hospitalario.

**Palabras clave:** Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa grave, cortico-refractariedad, terapia biológica, infliximab, adalimumab, ciclosporina, colectomía.

## Referencias

- Sepúlveda SE, Beltrán CJ, Peralta A, Rivas P, Rojas N, Figueroa C, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal: una mirada inmunológica. *Rev Med Chile* 2008; 136: 367-75.
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785-94.
- Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-19.
- Figueroa C, Quera R, Valenzuela J, Jensen C. Enfermedades inflamatorias intestinales: Experiencia de dos centros chilenos. *Rev Med Chile* 2005; 133: 1295-304.
- 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: 5a-36a.
- Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1564-9.
- Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 260-6.
- Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1137-46.
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012; 6: 991-1030.
- Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. European evidence-based

- Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 1-23.
- 11.- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-8.
  - 12.- Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, Heap G, Cummings F, Warren BF, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 431-7.
  - 13.- Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1247-56.
  - 14.- Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 431-40.
  - 15.- Hoie O, Wolters FL, Riis L, Bernklev T, Aamodt G, Clofent J, et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology* 2007; 132: 507-15.
  - 16.- Hendriksen C, Kreiner S, Binder V. Long term prognosis in ulcerative colitis-based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut* 1985; 26: 158-63.
  - 17.- Stonnington CM, Phillips SF, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Prognosis of chronic ulcerative colitis in a community. *Gut* 1987; 28: 1261-6.
  - 18.- Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 112-24.
  - 19.- Bitton A, Buie D, Enns R, Feagan BG, Jones JL, Marshall JK, et al. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 179-94.
  - 20.- Gomollon F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterología y hepatología* 2013; 36: e1-47.
  - 21.- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501-23.
  - 22.- Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut* 2011; 60: 130-3.
  - 23.- Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K, Binion DG. Temporal trends in disease outcomes related to *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 976-83.
  - 24.- Ricciardi R, Ogilvie JW Jr, Roberts PL, Marcello PW, Concannon TW, Baxter NN. Epidemiology of *Clostridium difficile* colitis in hospitalized patients with inflammatory bowel diseases. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 40-5.
  - 25.- Agüero C, Ortega J, Díaz F, Álvarez M, Miquel J, Candia R. Baja tasa de infección por *Clostridium difficile* en crisis moderada a severa de enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Latinoam* 2013; 24 (Sup 2): S34.
  - 26.- 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.
  - 27.- Domenech E, Vega R, Ojanguren I, Hernández A, García-Planella E, Bernal I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflam Bowel Dis* 2008; 14: 1373-9.
  - 28.- Figueroa C. Citomegalovirus en enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Latinoam* 2013; 24 (Sup 1): S41-3.
  - 29.- 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.
  - 30.- Mantzaris GJ, Hatzis A, Kontogiannis P, Triadaphyllou G. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 43-6.
  - 31.- Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, Amberiadis P, Kourtessas D, Christidou A, et al. A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 971-4.
  - 32.- González-Huix F, Fernández-Banares F, Esteve-Comas M, Abad-Lacruz A, Cabre E, Acero D, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 227-32.
  - 33.- McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, Lennard-Jones JE, Lerebours E, Hecketsweiler P, et al. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut* 1986; 27: 481-5.
  - 34.- 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.
  - 35.- 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.
  - 36.- 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.
  - 37.- 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.
  - 38.- 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.
  - 39.- 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.

## Artículo Original

- 40.- Truelove SC, Willoughby CP, Lee EG, Kettlewell MG. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1978; 2: 1086-8.
- 41.- Zúñiga A, Molina M, García-Huidobro I, López F, Rahmer A, Duarte I, et al. Colectomía total de urgencia por colitis ulcerosa grave. *Rev Chil Cir* 2004; 56: 21-6.
- 42.- Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (1): Cd004277.
- 43.- García-López S, Gomollon-García F, Pérez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterología y hepatología* 2005; 28: 607-14.
- 44.- Jamerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.
- 45.- Gisbert JP, González-Lama Y, Mate J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 19-37.
- 46.- Lynch RW, Lowe D, Protheroe A, Driscoll R, Rhodes JM, Arnott ID. Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 935-45.
- 47.- Lowenberg M, Duijvis N, Ponsioen C, Van den Brink G, Bemelman W, Fockens P, et al. Reduced Length of Hospitalisation and Treatment Costs With Infliximab *Versus* Ciclosporin in Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2013; 144 (Suppl 1): S-428.
- 48.- Manosa M, López San Román A, García-Planella E, Bastida G, Hinojosa J, González-Lama Y, et al. Infliximab rescue therapy after cyclosporin failure in steroid-refractory ulcerative colitis. *Digestion* 2009; 80: 30-5.
- 49.- Leblanc S, Allez M, Seksik P, Flourie B, Peeters H, Dupas JL, et al. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 771-7.
- 50.- Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65.
- 51.- Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; 60: 780-7.
- 52.- Ghosh S, Wolf D, Sandborn W, Colombel J-F, Lazar A, Eichner S, et al. Sustained efficacy in patients with ulcerative colitis treated with adalimumab: results from ULTRA 2. *Gastroenterology* 2013; 144 (Suppl 1): S230.
- 53.- Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 85-95.