

Factores pronósticos en colitis ulcerosa de reciente diagnóstico

GONZALO PIZARRO^{1,2,a}, RODRIGO QUERA³,
CAROLINA FIGUEROA³

Prognostic factors of ulcerative colitis at the moment of diagnosis

The clinical presentation of ulcerative colitis at the moment of diagnosis is variable, and its clinical course is difficult to predict. It can range from a quiescent to a refractory chronic course that may require hospitalization and surgical procedures. It can also have complications such as colorectal cancer. In this review we discuss the role of demographic, clinical, endoscopic, histological and associated factors, which can help to predict the clinical course of the disease at the moment of diagnosis, and to individualize therapy according to this clinical risk. Accurate identification of patients with a newly diagnosed ulcerative colitis who are at high risk of an unfavorable outcome is still a challenge. However, an effective evaluation allows an early diagnosis, a timely and effective treatment.

(Rev Med Chile 2017; 145: 1319-1329)

Key words: Colitis, Ulcerative; Gastrointestinal Diseases; Inflammatory Bowel Diseases; Proctocolectomy, Restorative.

¹Servicio de Gastroenterología, Hospital Barros Lucos Trudeau. Santiago, Chile.

²Servicio de Gastroenterología, Clínica Tabancura. Santiago, Chile.

³Servicio de Gastroenterología, Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^aBecado de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Universidad de Chile - Clínica Las Condes.

Los autores no declaran conflicto de interés.

El trabajo no recibió financiamiento externo.

Recibido el 7 de marzo de 2016, aceptado el 23 de noviembre de 2016.

Correspondencia a:

Dr. Gonzalo Pizarro Jofré
Gran Avenida José Miguel Carrera
3122, San Miguel, Región Metropolitana.
gonzalo.pizarro.jofre@gmail.com

La colitis ulcerosa (CU) es una patología inflamatoria crónica, limitada al colon y recto. Aunque su etiología es desconocida, sujetos genéticamente predispuestos parecen tener una respuesta inmune descontrolada contra el medio ambiente y la microbiota intestinal, lo que determina inflamación y daño en la mucosa¹. Su incidencia ha aumentado en países industrializados, lo que sugiere que factores ambientales jugarían un rol en su etiopatogenia². En Chile, un estudio señala que la tendencia de la CU y la enfermedad de Crohn han aumentado progresivamente durante la última década³.

La presentación clínica al diagnóstico es variable, siendo difícil predecir su evolución, pudiendo ir desde una enfermedad quiescente a un curso crónico refractario, que determina, eventualmente, necesidad de hospitalizaciones, cirugía o complicaciones como el cáncer colorrectal (CCR), comprometiendo finalmente la calidad de vida⁴.

Se reconocen cuatro formas evolutivas: 1) ac-

tividad inicial grave con posterior remisión o curso leve; 2) actividad inicial leve con posterior aumento en la severidad de los síntomas; 3) actividad crónica continua y 4) actividad crónica intermitente. Según resultados de una cohorte poblacional noruega (IBSEN) que incluyó 519 pacientes con CU seguidos por 10 años, 55% tuvo un curso tipo 1, seguido por 37% con actividad crónica intermitente, 6% crónica continua y sólo 4 pacientes con actividad tipo 2⁵.

Los sistemas de clasificación en CU (Truelove-Witts [1955]⁶, Índice de Mayo [IMa] [1987]⁷ y la clasificación de Montreal [2005]⁸) (Tabla 1), miden actividad en un momento determinado, siendo útiles en predecir la evolución en el corto plazo, pero no a largo plazo⁹.

Esta revisión tiene por objetivo detallar factores predictivos, a corto y largo plazo, que permitan un diagnóstico riguroso y precoz, que favorezca la toma de decisiones terapéuticas, y así un tratamiento oportuno y eficaz.

Tabla 1. Sistemas de clasificación en colitis ulcerosa

<p>Truelove y Witts⁷</p> <p>Severa</p> <ul style="list-style-type: none"> > 6 deposiciones con sangre macroscópica al día Fiebre (Promedio de la tarde >37,5 °C, o una toma >37,8 °C) Frecuencia cardíaca > 90 lpm Anemia severa (Hb < 75% del valor normal) VHS > 30 mm/Hr <p>Moderada</p> <ul style="list-style-type: none"> Intermedio entre severo y leve <p>Leve</p> <ul style="list-style-type: none"> ≤ 4 deposiciones al día, con escasa cantidad de sangre Ausencia de fiebre Ausencia de taquicardia Anemia no severa VHS < 30 mm/h 	<p>Severidad</p> <p>S0 Remisión clínica: Asintomático</p> <p>S1 CU leve: cuatro o menos deposiciones al día (con o sin sangre), ausencia de cualquier enfermedad sistémica, y parámetros inflamatorios normales (VHS)</p> <p>S2 CU Moderada: más de cuatro deposiciones por día, con mínimos signos de toxicidad sistémica</p> <p>S3 CU Severa: al menos seis deposiciones con sangre al día, frecuencia cardíaca ≥ 90 latidos por minuto, temperatura mínima de 37,5°C, hemoglobina inferior a 10,5 g/dl, y VHS ≥ 30 mm/h</p>																																	
<p>Índice de Mayo⁸</p> <p>Frecuencia de deposiciones</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Número normal de deposiciones para el paciente 1 1-2 deposiciones más que lo habitual 2 3-4 deposiciones más que lo habitual 3 5 o más deposiciones más que lo habitual <p>Sangrado rectal</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Sin sangrado visible 1 Líneas de sangre en la deposición menos de la mitad de las veces 2 Sangrado evidente la mayoría del tiempo 3 Sangrado independiente de las deposiciones <p>Endoscopia (IMaE)</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal, o enfermedad inactiva 1 Enfermedad leve (eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve) 2 Enfermedad moderada (eritema marcado, ausencia del patrón vascular, friabilidad y erosiones) 3 Enfermedad severa (sangrado espontáneo, úlceras) <p>Evaluación médica global</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal 1 Enfermedad leve 2 Enfermedad moderada 3 Enfermedad severa 	<p>Índice de severidad endoscópico en Colitis Ulcerosa (UCEIS)</p> <p>Patrón vascular</p> <table border="0"> <tr> <td>0</td> <td>Normal</td> <td>Patrón vascular normal con arbolización de los capilares claramente definida o con pérdida borrosa o parchada de los márgenes de los capilares</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Obliteración parchada</td> <td>Obliteración parchada del patrón vascular</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Obliteración</td> <td>Obliteración completa del patrón vascular</td> </tr> </table> <p>Sangrado</p> <table border="0"> <tr> <td>0</td> <td>Sin sangrado</td> <td>Sin sangrado visible</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Sangrado mucoso</td> <td>Algunos puntos o restos de sangre coagulada en la superficie mucosa que no se logran lavar adecuadamente</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Sangrado luminal leve</td> <td>Escasa cantidad de sangre líquida en el lúmen</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Sangrado luminal moderado-severo</td> <td>Sangre evidente en el lumen por delante del endoscopio o sangrado en napa después de lavar, o sangrado persistente desde una mucosa hemorrágica</td> </tr> </table> <p>Erosiones y úlceras</p> <table border="0"> <tr> <td>0</td> <td>Normal</td> <td>mucosa normal, sin erosiones o úlceras visibles</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Erosiones</td> <td>Defectos diminutos (5 mm) en la mucosa, de color blanco o amarillo con un borde plano</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Úlceras superficiales</td> <td>Defectos en la mucosa más grandes (> 5 mm): úlceras pequeñas cubiertas por fibrina pero que permanecen superficiales</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Úlceras profundas</td> <td>Defectos mucosos más profundos, excavados con un borde ligeramente elevado</td> </tr> </table>	0	Normal	Patrón vascular normal con arbolización de los capilares claramente definida o con pérdida borrosa o parchada de los márgenes de los capilares	1	Obliteración parchada	Obliteración parchada del patrón vascular	2	Obliteración	Obliteración completa del patrón vascular	0	Sin sangrado	Sin sangrado visible	1	Sangrado mucoso	Algunos puntos o restos de sangre coagulada en la superficie mucosa que no se logran lavar adecuadamente	2	Sangrado luminal leve	Escasa cantidad de sangre líquida en el lúmen	3	Sangrado luminal moderado-severo	Sangre evidente en el lumen por delante del endoscopio o sangrado en napa después de lavar, o sangrado persistente desde una mucosa hemorrágica	0	Normal	mucosa normal, sin erosiones o úlceras visibles	1	Erosiones	Defectos diminutos (5 mm) en la mucosa, de color blanco o amarillo con un borde plano	2	Úlceras superficiales	Defectos en la mucosa más grandes (> 5 mm): úlceras pequeñas cubiertas por fibrina pero que permanecen superficiales	3	Úlceras profundas	Defectos mucosos más profundos, excavados con un borde ligeramente elevado
0	Normal	Patrón vascular normal con arbolización de los capilares claramente definida o con pérdida borrosa o parchada de los márgenes de los capilares																																
1	Obliteración parchada	Obliteración parchada del patrón vascular																																
2	Obliteración	Obliteración completa del patrón vascular																																
0	Sin sangrado	Sin sangrado visible																																
1	Sangrado mucoso	Algunos puntos o restos de sangre coagulada en la superficie mucosa que no se logran lavar adecuadamente																																
2	Sangrado luminal leve	Escasa cantidad de sangre líquida en el lúmen																																
3	Sangrado luminal moderado-severo	Sangre evidente en el lumen por delante del endoscopio o sangrado en napa después de lavar, o sangrado persistente desde una mucosa hemorrágica																																
0	Normal	mucosa normal, sin erosiones o úlceras visibles																																
1	Erosiones	Defectos diminutos (5 mm) en la mucosa, de color blanco o amarillo con un borde plano																																
2	Úlceras superficiales	Defectos en la mucosa más grandes (> 5 mm): úlceras pequeñas cubiertas por fibrina pero que permanecen superficiales																																
3	Úlceras profundas	Defectos mucosos más profundos, excavados con un borde ligeramente elevado																																
<p>Clasificación de Montreal¹⁰</p> <p>Extensión</p> <ul style="list-style-type: none"> E1 Proctitis ulcerosa: compromiso limitado al recto (distal a la unión recto-sigmoidea) E2 Colitis izquierda: compromiso limitado al colon-recto distal al ángulo esplénico E3 Colitis extensa: compromiso proximal al ángulo esplénico 																																		

¿Cuáles son los factores pronósticos más importantes que se deben considerar en un paciente con CU?

Factores demográficos

Edad

Pacientes jóvenes al diagnóstico presentan con mayor frecuencia períodos intercrisis de menor duración, mayor tasa de recaídas, menor respuesta al tratamiento, mayor severidad de la enfermedad, mayor probabilidad de extensión de la enfermedad y un mayor riesgo de colectomía^{5,10-15}. Según datos de una cohorte de pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de CU, la tasa de colectomía a 5 años fue de 20%¹⁶. En el otro extremo, en un seguimiento de 472 pacientes > 60 años al momento del diagnóstico, la probabilidad de colectomía a 10 años fue 8%¹⁷. En el estudio IBSEN, los pacientes > 50 años al diagnóstico, presentaron un riesgo 70% menor de colectomía que aquellos diagnosticados antes de los 30 años⁵. En otro registro prospectivo, con 3.752 pacientes seguidos entre 1984-2008, los pacientes < 25 años al momento del diagnóstico presentaron mayores tasas de colectomía tardía (> 90 días desde la fecha de diagnóstico) que los > 65 años (HR: 3,30, IC 2,08-5,24, $p < 0,0001$). Al contrario, pacientes > 65 años al momento del diagnóstico tuvieron una mayor probabilidad de colectomía temprana (< 90 días desde la fecha de diagnóstico) (HR: 2,00, IC 1,33-3,55, $p = 0,0079$)¹¹.

En suma, aunque una edad mayor al diagnóstico sería un factor protector de una enfermedad más severa, en aquellos que la presentan la posibilidad de colectomía temprana es mayor, probablemente por menor utilización de inmunosupresores o terapia biológica en esta población^{18,19}.

Tabaquismo

Los mecanismos por los que este hábito disminuye la susceptibilidad, y determina un mejor pronóstico no están aclarados. Se sugiere que éste sería un factor "ambiental protector"²⁰, proponiendo que la retirada del efecto inmunosupresor del tabaquismo, gatillaría la aparición de la enfermedad en un individuo genéticamente susceptible²¹.

Estudios muestran que, a cualquier edad, ex-fumadores tienen mayor probabilidad de ser diagnosticados con CU que fumadores activos (HR 1,8, IC 1,41-2,44, $p < 0,001$). En el segui-

miento a 5 años, se observó que la regresión de la extensión es más frecuente en fumadores activos que en ex-fumadores o no fumadores (EFNF) (30 vs 8 vs 5%, $p < 0,001$). Aquellos pacientes con mayor consumo (9,18 paquetes/año, mediana) tuvieron menor compromiso, en extensión, que fumadores con menor consumo (0,320 paquete/año (mediana), $p = 0,006$)²⁰. El grupo colaborativo europeo de estudio de enfermedades inflamatorias intestinales (EC-IBD) realizó un seguimiento prospectivo durante 10 años, a 781 pacientes con CU. El riesgo de recaída fue significativamente menor para fumadores activos que para EFNF (RR 0,8, IC 0,6-0,9)¹⁰. Por otra parte, pacientes fumadores tendrían menor riesgo de colectomía (OR 0,55, IC 0,33-0,91)²².

Género

En la cohorte del EC-IBD, se observó que las mujeres presentan un mayor riesgo de recaídas (HR 1,2, IC: 1,1-1,3; $p < 0,001$)¹⁰. Aunque esta serie, mostró que el género no influenciaría las tasas de colectomía, un reciente metanálisis que incluyó 20 artículos confirma que las mujeres tendrían un menor riesgo de cirugía (OR 0,78; IC 0,68-0,90)²². Estudios prospectivos deberán confirmar estos resultados permitiendo definir los mecanismos que expliquen estas posibles diferencias.

Por otra parte, estudios han demostrado que las mujeres presentan una peor calidad de vida relacionada con la EII, especialmente en el aspecto emocional, lo que sugiere que el área psicológica cumple un rol importante en la terapia de la EII^{23,24}.

Cuadro clínico (severidad de la crisis)

En 1996 Travis y cols., evaluaron 36 variables, en 51 episodios de CU grave, desarrollando un índice de predicción de colectomía (Oxford); 85% requirió colectomía si al 3^{er} día de tratamiento (hidrocortisona ev y tópico) presentaban > 8 deposiciones/día, o 3-8 deposiciones/día + PCR > 45 mg/L²⁵. En 2004, Ho y cols. Publicaron los resultados de 167 pacientes con crisis grave de CU. Este estudio propone la dilatación > 5,5 cm en colon transversal (radiografía de abdomen), albúmina sérica al ingreso < 3 g/dl y la frecuencia defecatoria promedio (número de evacuaciones los días 1-3) como los principales factores predictores de falta de respuesta a tratamiento médico estándar (esteroides sistémicos, 5-ami-

nosalicilatos) en 72 h. Los autores proponen un índice que discrimina entre una probabilidad baja (11%), intermedia (45%) y alta (85%) de fracaso a terapia; sugiriendo para los casos de riesgo elevado un tratamiento de rescate (ciclosporina (CsA) endovenosa o cirugía²⁶. Ananthakrishnan y cols., sugieren un índice simplificado del riesgo de colectomía para pacientes hospitalizados por una crisis de CU, dividiéndolos en tres grupos (alto, mediano y bajo riesgo), de acuerdo a una puntuación basada en datos clínicos; destacando el compromiso nutricional y la extensión del área comprometida²⁷. Solberg y cols. desde la cohorte IBSEN, reconocen variables independientemente asociadas con riesgo de colectomía, según parámetros identificados al diagnóstico (extensión (E1-E2 vs E3), edad (< vs > 40 años), necesidad de esteroides sistémicos, proteína C reactiva (PCR) o velocidad de sedimentación (VHS) (< vs > 30), que combinándolos en una matriz de predicción, discrimina entre una probabilidad de colectomía de 2,6% a 40,1% a 10 años de evolución²⁸ (Tabla 2). Una serie prospectiva, con 296 pacientes seguidos luego de inducida la remisión, reveló que al diagnóstico una crisis moderada-severa son factores independientes de colectomía tardía y de recaída. Niveles bajos de hemoglobina y albúmina, cuatro semanas posteriores a la inducción de la remisión, se asociaron con recaída y colectomía tardía. La presencia de una respuesta parcial al tratamiento de inducción predice recaída y colectomía tardía²⁹. Otro registro retrospectivo, con pacientes hospitalizados por crisis de CU, concluyó que la tasa de colectomía electiva ha disminuido, en paralelo con la mayor utilización de inmunomoduladores (azatioprina/6-mercaptopurina) y terapia biológica (infliximab (IFX)). Sin embargo, la tasa de colectomía de emergencia persiste estable³⁰.

Marcadores biológicos

Proteína C reactiva (PCR)

La PCR en la fase aguda de la respuesta inflamatoria, aumenta su producción con el aumento de interleucina (IL)-6, IL1 β y TNF α ³¹. Henriksen y cols., midieron, en 454 pacientes con CU, niveles de PCR al diagnóstico, al año y 5 años de seguimiento; siendo directamente proporcionales con la extensión al momento del diagnóstico. El riesgo de colectomía en pacientes con CU extensa y PCR > 23 mg/l, al diagnóstico, fue casi cinco veces ma-

yor (OR 4,8, IC 1,5-15,1, p = 0,02); y aquellos que mantienen niveles >10 mg/l al año de seguimiento presentan tres veces mayor riesgo de cirugía en los siguientes 4 años (OR 3,0, IC 1,1-7,8, p = 0,02)³². Sandborn y cols, publican los datos referentes al riesgo de colectomía en los estudios ACT1 y 2; una PCR > 20 mg/dl al diagnóstico se asocia con mayor riesgo, independiente del tratamiento recibido (HR 1,73, IC 1,04-2,88, p = 0,04)³³.

Calprotectina fecal (CF)

D'Haens y cols. demostraron correlación entre los niveles de CF y la severidad de la actividad endoscópica (subíndice endoscópico de Mayo (IMaE), extensión de la enfermedad y actividad clínica (IMa)). Un corte de 250 μ g/g mostró sensibilidad/especificidad de 71/85,7% y 100/77,8% para "cualquier grado de inflamación" (IMaE 1-2 vs 0) y para inflamación "moderada-severa" (IMaE 2-3), respectivamente³⁴. En otro estudio, con 90 pacientes con crisis grave, los valores de CF fueron significativamente mayores en pacientes con fracaso a tratamiento médico intensivo (esteroides \pm IFX) vs aquellos que no necesitaron cirugía (1.200 vs 887 μ g/g). El 87% de los pacientes con CF > 1.922 μ g/gr necesitaron colectomía en los seis meses posteriores. Al combinar CF sobre este valor, albumina < 3,4 g/dl y PCR > 53 mg/dl se obtiene una sensibilidad de 66-70% para predecir colectomía durante la hospitalización³⁵.

Marcadores serológicos

Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), clásicamente asociados con vasculitis³⁶, están presentes en 20-85% de los pacientes con CU, específicamente con un patrón perinuclear o atípico (pANCA)³⁷.

Un estudio nacional determinó una prevalencia de 44% y 6% para pANCA y anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), respectivamente. La presencia de pANCA se correlacionó significativamente con CU de < 5 años de evolución, mayor número de crisis y un mayor porcentaje de colectomías³⁸.

En un estudio retrospectivo, pANCA mostró asociación con mayor tasa de recaída (43 vs 27%)³⁹. Otros han relacionado pANCA (+) con falla a tratamiento médico y necesidad de cirugía en CU izquierda, sugiriendo la necesidad de tratamiento inmunomodulador (IM) temprano⁴⁰. En una serie prospectiva, en que se indujo remisión

Tabla 2. Índices de riesgo de colectomía

Ananthakrishnan y cols. ¹⁴					
Características al ingreso		Puntuación			
Anemia		1			
Requerimiento de transfusión		1			
Desnutrición		2			
Nutrición parenteral total		1			
Extensión E3		2			
Traslado desde otro centro		1			
Admisión en hospital docente		1			
Total		0-9			
Estratificación de riesgo de colectomía: bajo (0-1) 1,4%, intermedio (2-3) 4,5%, y alto (> 4) 15,6%.					
Solberg y cols. ¹⁵					
		PCR (mg/L) o VHS (mm/Hr)			
		< 30	≥ 30		
Edad	<40	8,40%	40,10%	Sí	Uso de esteroides
	≥40	2,60%	16,50%	No	
		E1-2	E3	Extensión de la enfermedad	

con IFX, aquellos pacientes pANCA(+)/ASCA(-) tuvieron significativamente menor respuesta clínica a las 10 semanas⁴¹. En otro estudio, pANCA(-) se identificó como predictor independiente de sobrevida libre de recaída, posterior a inducción con IFX⁴².

Marcadores genéticos

Se han identificado diferentes *loci* asociados con riesgo de colectomía y progresión de la extensión (regiones HLA, IL1B, MDR1 y loci HSP70), como también un polimorfismo de nucleótido único asociado con respuesta favorable a IFX (IL23R) y otra variante protectora de CU grave (ATG16L1)⁴³.

Iliev y cols. estudiaron la asociación entre el gen humano de Dectin-1 (receptor de inmunidad innata para hongos), CLEC7A y EII. Compararon alelos de CLEC7A en pacientes con CU refractaria a tratamiento médico y pacientes que no requirieron colectomía; el haplotipo (AG) se relacionó con CU refractaria a tratamiento médico ($p = 0,0005$) y menor tiempo para colectomía⁴⁴.

Waterman y cols. realizaron un estudio de marcadores genéticos en base a un Inmunochip (196.524 polimorfismos), demostrando que ningún polimorfismo se asoció con severidad de

la CU, extensión proximal de la enfermedad o colectomía⁴³.

Aunque esta es un área de creciente desarrollo y amplio potencial; es necesario estudios con una mayor cantidad de pacientes y poblaciones étnicas diferentes para confirmar relaciones significativas que permitan su uso clínico.

Factores pronósticos endoscópicos

Se han propuesto, al menos, nueve índices para determinar la severidad del compromiso mucoso en CU⁴⁵. Destacan el IMAE⁷ y el Índice de severidad endoscópico (UCEIS), siendo este último el único índice validado⁴⁶ (Tabla 1).

Carbonnel y cols., mostraron que en 43/46 (93%) pacientes con CU grave y lesiones graves (úlceras extensas y profundas) al ingreso requirieron cirugía, vs 10/39 (26%) sin lesiones graves (OR 41)^{45,47}. Dapermo y cols. demostraron una asociación significativa de menor respuesta a esteroides en presencia de úlceras profundas y pérdida extensa de la mucosa (OR 20,64, IC: 4,5-94,15, $p < 0,0001$)⁴⁸. Otro estudio señala que un UCEIS $\geq 7/8$ al ingreso requiere tratamiento de rescate (CsA/IFX) en 79%⁴⁹. La extensión del compromiso también se asocia con mayor riesgo de colectomía; 19% en 10 años para CU extensa versus 5% para proctitis⁵.

Curación de la mucosa

La Organización Internacional de Enfermedad Inflamatoria Intestinal definió curación de la mucosa (CM) en CU como la ausencia de friabilidad, sangre, erosiones y úlceras en todos los segmentos visualizados de la mucosa del colon⁵⁰. Sin embargo, diferentes estudios han permitido la presencia de eritema y friabilidad en esta definición⁵¹. Froslic y cols., siguieron por 5 años a 354 pacientes con CU; aquellos con IMAE 0, al año de tratamiento, presentan un menor riesgo de colectomía (RR 0,22, IC 0,06-0,79, $p = 0,02$)⁵². Colombel y cols., reportan que los pacientes que logran CM temprana (IMaE 0-1 en la semana 8 de tratamiento con IFX) presentan, en forma significativa, una mayor probabilidad de mantenerse libre de colectomía (95% vs 80% IMAE 3; $p = 0,0004$), y una mayor probabilidad de mantener remisión clínica (73-47% vs 10% IMAE 3; $p < 0,0001$) y CM (77-54% vs 6,7% IMAE 3; $p < 0,0001$) a la semana 54⁵³.

Otro estudio señala que el riesgo de CCR, en CU extensa que alcanzan CM, sería el mismo que en población general⁵⁴. En un seguimiento de un año, a 138 pacientes en remisión libre de esteroides (44,2% IMAE 0 vs 55,8% IMAE 1), aquellos con IMAE 1 presentaron un riesgo tres veces mayor de recaída ($p = 0,026$)⁵⁵. Desde 2011 la CM emerge como una meta importante en el tratamiento⁵⁶, proponiéndose escalar en la terapia en búsqueda de este objetivo⁵⁷.

Predictores histológicos

Dado que la curación endoscópica de la mucosa no es un indicador preciso de curación histológica, y 16-100% de los pacientes en remisión endoscópica presentarían inflamación histológica⁵⁸, la evaluación histológica se está convirtiendo en un objetivo potencial, no sólo para evaluar la actividad de la CU, sino para predecir su evolución y tratamiento⁵⁹. La remisión histológica sería mejor predictor de menor uso de corticosteroides y necesidad de hospitalización por crisis grave al compararla con remisión endoscópica (HR 0,42, 0,2-0,9, $p = 0,02$; HR 0,21, 0,1-0,7, $p = 0,02$; respectivamente)⁶⁰.

Se han propuesto diversos índices para evaluar el grado de actividad histológica en CU, todos con un adecuado grado de correlación⁶¹. Los más utilizados son el índice de Riley y el de Geboes, este último incorpora seis criterios que evalúan inflamación aguda y crónica⁶². Bessissow y cols, re-

trospectivamente estudian 75 pacientes con IMAE0 en tratamiento de mantención con mesalazina, IM y/o biológico. Un 40% presentó un índice Geboes $\geq 3,1$ (enfermedad activa) y 21% presentó plasmocitosis basal (asociado con recaída temprana¹²). En el análisis multivariado, plasmocitosis basal representó 5 veces mayor riesgo de recaída en un año (IC 1,32-19,99, $p = 0,019$)⁶³. Estos resultados confirman el rol de la actividad histológica en la evolución de la CU.

Estudios han planteado una adecuada correlación entre histología y endocitoscopia⁵⁹, sugiriendo esta técnica como una herramienta útil en la predicción de recaída⁶⁴.

Co-infecciones

Aunque la mayoría de los estudios relacionados con infección intestinal en EII han sido enfocados a *Clostridium difficile* y *Citomegalovirus*, otros han planteado evaluar el rol de otras infecciones intestinales en su desarrollo y evolución⁶⁵.

Citomegalovirus

Es fundamental descartar su presencia en pacientes con CU grave, especialmente en aquellos que se encuentran en tratamiento con esteroides/inmunosupresores⁶⁶⁻⁶⁸. Un estudio cohorte retrospectivo de 10 años, determinó una prevalencia de 22,7% en CU y 16% en EC. Esta infección se asoció significativamente con las siguientes variables al ingreso: edad > 30 años (OR 14,26, IC 2,89-118,57), duración de la enfermedad < 5 años (OR 7,69, IC 1,80-45,41), tratamiento inmunosupresor (IM \pm IFX o ADA) (OR 6,73, IC 1,67-35,63) y leucocitos < 11.000 (OR 4,49, IC 1,15-21,79)⁶⁹. La presencia de *Citomegalovirus* durante una crisis grave se ha asociado significativamente con corticorefractariedad (OR 2,28, IC 1,10-4,72, $p = 0,026$)⁷⁰. Un recuento de ≥ 5 células positivas para inmunohistoquímica por muestra de biopsia se asociaría, de manera significativa, con mayores tasas de colectomía⁷¹. Por otro lado, se han observado altas tasas de remisión con tratamiento antiviral (71-81%)⁷².

Clostridium difficile

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) presenta una mayor incidencia en pacientes con EII en crisis, particularmente en CU⁷³, incidiendo su pronóstico a corto y mediano plazo⁷⁴⁻⁷⁸. Se des-

criben factores de riesgo: 1) uso de antibióticos: su uso en los últimos 30 días representa un OR de 12 (IC 1,2-124,2)⁷⁹, sin embargo, la ausencia de exposición a antibióticos no debe limitar su estudio; 2) Inmunosupresión: Schneeweiss y cols. determinan un riesgo tres veces mayor de ICD asociado al uso de esteroides, pero no a otros IM o IFX⁸⁰.

La ICD se ha asociado en el corto plazo con mayores costos de tratamiento, estadía hospitalaria y riesgo de colectomía⁸¹. Al año de seguimiento, se asociaría a mayor número de hospitalizaciones y consultas en servicio de urgencia por crisis de CU⁸². Un estudio de caso-control mostró que posterior a una ICD 53% de los pacientes requirió modificaciones en el tratamiento⁸³. Un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado de esta infección es relevante para mejorar el resultado en pacientes con CU⁸⁴.

Colangitis esclerosante primaria (CEP)

La CEP se identificó como factor predictor de progresión de la extensión en un estudio prospectivo con 420 pacientes (HR 12,83, IC 1,36-121,10) seguidos por 10 años¹⁴. Broome y cols. demostraron un riesgo acumulado de CCR en pacientes con CU y CEP de 9%, 31% y hasta 50% en 10, 20 y 25 años; en comparación con 2%, 5% y 10% en pacientes sólo con CU⁸⁵. Un meta-análisis mostró que un 21% de los pacientes con CU y CEP desarrolló CCR vs 4% en pacientes sin CEP (OR 4,79, IC 3,58-6,41)⁸⁶. Por lo referido, se recomienda vigilancia endoscópica desde su diagnóstico y anualmente en forma indefinida⁸⁷.

Conclusión

La CU es una enfermedad heterogénea en su desarrollo y evolución siendo importante identificar sobre todo al diagnóstico aquellos pacientes que presentarán un curso rápido y severo. Esta evaluación permitirá definir precozmente aquellos pacientes que deberán iniciar una terapia más agresiva (IM y/o terapia biológica) disminuyendo el riesgo de complicaciones y colectomía. Aunque múltiples variables han sido consideradas al momento de definir el pronóstico de estos pacientes (Tabla 3), la mayoría han sido definidas desde estudios retrospectivos. Las variables más importantes parecen ser el antecedente de hos-

Tabla 3. Factores pronósticos en CU de reciente diagnóstico

Demográficos
Edad
Género
Tabaquismo
Cuadro clínico
Marcadores biológicos
Proteína C reactiva
Calprotectina fecal
Marcadores serológicos
pANCA
ASCA
Marcadores genéticos
Marcadores endoscópicos
Curación de la mucosa
Predictores histológicos
Co-infecciones
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Citomegalovirus</i>
Colangitis esclerosante primaria

pitalización precoz al diagnóstico, niveles bajos de hemoglobina, valores elevados de PCR y CF, presencia de úlceras profundas en la colonoscopia, sobreinfección agregada y ausencia de curación de la mucosa durante la evolución. Estudios prospectivos son necesarios para validar estos factores pronósticos o definir si otras variables como la microbiota tienen algún rol en la evolución de estos pacientes.

Referencias

1. Sepúlveda SE, Beltrán CJ, Peralta A, Rivas P, Rojas N, Figueroa C, et al. [Inflammatory bowel diseases: an immunological approach]. *Rev Med Chile* 2008; 136 (3): 367-75.
2. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)*. 2012; 380 (9853): 1606-19.
3. Simian D, Fluxá D, Flores L, Lubascher J, Ibáñez P, Figueroa C, et al. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World journal of gastroenterology* 2016; 22 (22): 5267-75.
4. Brostrom O. Prognosis in ulcerative colitis. *The Medical clinics of North America* 1990; 74 (1): 201-18.

5. 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). *Scandinavian journal of gastroenterology* 2009; 44 (4): 431-40.
6. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British Medical Journal* 1955; 2 (4947): 1041-8.
7. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine* 1987; 317 (26): 1625-9.
8. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55 (6): 749-53.
9. 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. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2005; 19 Suppl A: 5a-36a.
10. Hoie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *The American journal of gastroenterology* 2007; 102 (8): 1692-701.
11. Targownik LE, Singh H, Nugent Z, Bernstein CN. The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort. *The American journal of gastroenterology* 2012; 107 (8): 1228-35.
12. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120 (1): 13-20.
13. Roth LS, Chande N, Ponich T, Roth ML, Gregor J. Predictors of disease severity in ulcerative colitis patients from Southwestern Ontario. *World journal of gastroenterology* 2010; 16 (2): 232-6.
14. Etchevers MJ, Aceituno M, García-Bosch O, Ordas I, Sans M, Ricart E, et al. Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases* 2009; 15 (9): 1320-5.
15. Ha CY, Newberry RD, Stone CD, Ciorba MA. Patients with late-adult-onset ulcerative colitis have better outcomes than those with early onset disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2010; 8 (8): 682-7.e1.
16. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Tilloy E, Brazier F, Merle V, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *The American journal of gastroenterology* 2009; 104 (8): 2080-8.
17. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberrenne JE, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut* 2014; 63 (3): 423-32.
18. Lin WC, Tung CC, Lin HH, Lin CC, Chang CW, Yen HH, et al. Elderly Adults with Late-Onset Ulcerative Colitis Tend to Have Atypical, Milder Initial Clinical Presentations but Higher Surgical Rates and Mortality: A Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2016.
19. Shi HY, Chan FK, Leung WK, Li MK, Leung CM, Sze SF, et al. Natural History of Elderly-onset Ulcerative Colitis: Results from a Territory-wide Inflammatory Bowel Disease Registry. *Journal of Crohn's & colitis* 2016; 10 (2): 176-85.
20. Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, Baneshi MR, Smith LA, Arnott ID, et al. Smoking habit and load influence age at diagnosis and disease extent in ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology* 2007; 102 (3): 589-97.
21. Abraham N, Selby W, Lazarus R, Solomon M. Is smoking an indirect risk factor for the development of ulcerative colitis? An age- and sex-matched case-control study. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2003; 18 (2): 139-46.
22. Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, Magro F. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Crohn's & colitis* 2015; 9 (2): 156-63.
23. Huppertz-Hauss G, Lie Hoivik M, Jelsness-Jorgensen LP, Henriksen M, Hoie O, Jahnsen J, et al. Health-related Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease 20 Years After Diagnosis: Results from the IBSEN Study. *Inflammatory bowel diseases* 2016; 22 (7): 1679-87.
24. Zheng K, Zhang S, Wang C, Zhao W, Shen H. Health-related quality of life in Chinese patients with mild and moderately active ulcerative colitis. *PLoS One* 2015; 10 (4): e0124211.
25. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38 (6): 905-10.
26. 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 thera-

- py or surgery. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004; 19 (10): 1079-87.
27. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saecian K. Simple score to identify colectomy risk in ulcerative colitis hospitalizations. *Inflammatory bowel diseases* 2010; 16 (9): 1532-40.
 28. Solberg IC, Hoivik ML, Cvancarova M, Moum B. Risk matrix model for prediction of colectomy in a population-based study of ulcerative colitis patients (the IBSEN study). *Scandinavian journal of gastroenterology* 2015; 50 (12): 1456-62.
 29. Shiga H, Takagi S, Inoue R, Kinouchi Y, Ohkubo T, Takahashi S, et al. What determines the later clinical course of patients who do not undergo colectomy at the first attack? A Japanese cohort study on ulcerative colitis. *Digestion* 2010; 81 (2): 104-12.
 30. Kaplan GG, Seow CH, Ghosh S, Molodecky N, Rezaie A, Moran GW, et al. Decreasing colectomy rates for ulcerative colitis: a population-based time trend study. *The American journal of gastroenterology* 2012; 107 (12): 1879-87.
 31. Darlington GJ, Wilson DR, Lachman LB. Monocyte-conditioned medium, interleukin-1, and tumor necrosis factor stimulate the acute phase response in human hepatoma cells in vitro. *The Journal of cell biology* 1986; 103 (3): 787-93.
 32. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut* 2008; 57 (11): 1518-23.
 33. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009; 137 (4): 1250-60; quiz 520.
 34. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2012; 18 (12): 2218-24.
 35. Ho GT, Lee HM, Brydon G, Ting T, Hare N, Drummond H, et al. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology* 2009; 104 (3): 673-8.
 36. Mendoza JL, Abreu MT. Biological markers in inflammatory bowel disease: practical consideration for clinicians. *Gastroenterologie clinique et biologique* 2009; 33 Suppl 3: S158-73.
 37. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW, et al. Diagnostic precision of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology* 2006; 101 (10): 2410-22.
 38. Vergara AT, Cofré LP, Cifuentes AS, Pulgar AU, Puebla AC, Velasco PS. Prevalencia de marcadores serológicos ANCA y ASCA en una población con colitis ulcerosa. *Rev Med Chile* 2006; 134: 960-4.
 39. Lombardi G, Annese V, Piepoli A, Bovio P, Latiano A, Napolitano G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease: clinical role and review of the literature. *Diseases of the colon and rectum* 2000; 43 (7): 999-1007.
 40. Abreu MT. Controversies in IBD. Serologic tests are helpful in managing inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2002; 8 (3): 224-6; discussion 3, 30-1.
 41. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, Noman M, Van Assche G, Schnitzler F, et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases* 2007; 13 (2): 123-8.
 42. Arias MT, Vande Casteele N, Vermeire S, de Buck van Overstraeten A, Billiet T, Baert F, et al. A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2015; 13 (3): 531-8.
 43. Waterman M, Knight J, Dinani A, Xu W, Stempak JM, Croitoru K, et al. Predictors of Outcome in Ulcerative Colitis. *Inflammatory bowel diseases* 2015; 21 (9): 2097-105.
 44. Iliev ID, Funari VA, Taylor KD, Nguyen Q, Reyes CN, Strom SP, et al. Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor Dectin-1 influence colitis. *Science (New York, NY)* 2012; 336 (6086): 1314-7.
 45. Allez M, Lemann M. Role of endoscopy in predicting the disease course in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology* 2010; 16 (21): 2626-32.
 46. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012; 61 (4): 535-42.
 47. Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M, Bitoun A, Valleur P, Hautefeuille P, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Digestive diseases and sciences* 1994; 39 (7): 1550-7.
 48. Daperno M, Sostegni R, Scaglione N, Ercole E, Rigazio C, Rocca R, et al. Outcome of a conservative approach in severe ulcerative colitis. *Digestive and liver disease:*

- official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver 2004; 36 (1): 21-8.
49. Corte C, Fernandopulle N, Catuneanu AM, Burger D, Cesarini M, White L, et al. Association between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis* 2015; 9 (5): 376-81.
 50. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132 (2): 763-86.
 51. Dave M, Loftus EV, Jr. Mucosal healing in inflammatory bowel disease-a true paradigm of success? *Gastroenterology & hepatology* 2012; 8 (1): 29-38.
 52. Frosliel KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133 (2): 412-22.
 53. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141 (4): 1194-201.
 54. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004; 53 (12): 1813-6.
 55. Boal Carvalho P, Dias de Castro F, Rosa B, Moreira MJ, Cotter J. Mucosal Healing in Ulcerative Colitis - When Zero is Better. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015.
 56. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, Campbell S, Franchimont D, Fidler H, et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO (I): Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2011; 5 (5): 477-83.
 57. Walsh A, Palmer R, Travis S. Mucosal healing as a target of therapy for colonic inflammatory bowel disease and methods to score disease activity. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America* 2014; 24 (3): 367-78.
 58. Bryant RV, Winer S, Spl T, Riddell RH. Systematic review: Histological remission in inflammatory bowel disease. Is 'complete' remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014; 8 (12): 1582-97.
 59. Marchal Bressenot A, Riddell RH, Boulagnon-Rombi C, Reinisch W, Danese S, Schreiber S, et al. Review article: the histological assessment of disease activity in ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2015; 42 (8): 957-67.
 60. Bryant RV, Burger DC, Delo J, Walsh AJ, Thomas S, von Herbay A, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut* 2015.
 61. Bressenot A, Salleron J, Bastien C, Danese S, Boulagnon-Rombi C, Peyrin-Biroulet L. Comparing histological activity indexes in UC. *Gut* 2015; 64 (9): 1412-8.
 62. Geboes K, Riddell R, Ost A, Jensfelt B, Persson T, Lofberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut* 2000; 47 (3): 404-9.
 63. Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, Bisschops R, Van Steen K, Geboes K, et al. Prognostic value of serologic and histologic markers on clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. *The American journal of gastroenterology* 2012; 107 (11): 1684-92.
 64. Nishiyama S, Oka S, Tanaka S, Sagami S, Nagai K, Ueno Y, et al. Clinical usefulness of endocytoscopy in the remission stage of ulcerative colitis: a pilot study. *Journal of gastroenterology* 2015; 50 (11): 1087-93.
 65. Lobaton T, Domenech E. Bacterial Intestinal Superinfections in Inflammatory Bowel Diseases Beyond *Clostridium difficile*. *Inflammatory bowel disease* 2016; 22 (7): 1755-62.
 66. 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. *The American journal of gastroenterology* 2001; 96 (3): 773-5.
 67. 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. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14 (10): 1373-9.
 68. Figueroa C. Citomegalovirus en enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastr Latinoam* 2013; 24 (Suplemento N°1): S41-3.
 69. Gauss A, Rosenstiel S, Schnitzler P, Hinz U, Rehlen T, Kadmon M, et al. Intestinal cytomegalovirus infection in patients hospitalized for exacerbation of inflammatory bowel disease: a 10-year tertiary referral center experience. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2015; 27 (6): 712-20.
 70. Lee HS, Park SH, Kim SH, Kim J, Choi J, Lee HJ, et al. Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Cytomegalovirus Colitis in Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis. *Inflammatory bowel diseases* 2016; 22 (4): 912-8.
 71. Zagorowicz E, Bugajski M, Wieszczy P, Pietrzak A, Magdziak A, Mroz A. Cytomegalovirus Infection in Ulcerative Colitis is Related to Severe Inflammation and a High

- Count of Cytomegalovirus-positive Cells in Biopsy Is a Risk Factor for Colectomy. *Journal of Crohn's & colitis* 2016; 10 (10): 1205-11.
72. Sager K, Alam S, Bond A, Chinnappan L, Probert CS. Review article: cytomegalovirus and inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2015; 41 (8): 725-33.
 73. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo da H, Stone CD. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2007; 5 (3): 339-44.
 74. 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. *Inflammatory bowel diseases* 2010; 16 (1): 112-24.
 75. 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. *The American journal of gastroenterology* 2012; 107 (2): 179-94; author reply 95.
 76. Gomollon F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J. [Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU]. *Gastroenterología y hepatología* 2013; 36 (8): e1-47.
 77. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *The American journal of gastroenterology* 2010; 105 (3): 501-23; quiz 24.
 78. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut* 2011; 60 (1): 130-3.
 79. Kariv R, Navaneethan U, Venkatesh PG, López R, Shen B. Impact of *Clostridium difficile* infection in patients with ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis* 2011; 5 (1): 34-40.
 80. Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, Canning C, Lee J, Bressler B. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009; 30 (3): 253-64.
 81. Navaneethan U, Venkatesh PG, Shen B. *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease: understanding the evolving relationship. *World journal of gastroenterology* 2010; 16 (39): 4892-904.
 82. Jodorkovsky D, Young Y, Abreu MT. Clinical outcomes of patients with ulcerative colitis and co-existing *Clostridium difficile* infection. *Digestive diseases and sciences* 2010; 55 (2): 415-20.
 83. Chiplunker A, Ananthkrishnan AN, Beaulieu DB, Naik AS, Zadornova Y, Skaros S, et al. Long-term impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2009; 136 (Suppl 1): S1145.
 84. Trifan A, Stanciu C, Stoica O, Girleanu I, Cojocariu C. Impact of *Clostridium difficile* infection on inflammatory bowel disease outcome: a review. *World journal of gastroenterology* 2014; 20 (33): 11736-42.
 85. Broome U, Lofberg R, Veress B, Eriksson LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology (Baltimore, Md)* 1995; 22 (5): 1404-8.
 86. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy* 2002; 56 (1): 48-54.
 87. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA Technical Review on the Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 138 (2): 746-74.