

Colitis ulcerosa.

Autores:

Alejandro J. Zarate.

Marco Chahuan.

Universidad Finis Terrae.

Introducción.

El término “Enfermedades Inflamatorias Intestinales” (EII) incluye las entidades colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC). Si bien son entidades poco frecuentes, contribuyen en forma considerable a la patología gastrointestinal por su cronicidad y empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes, presentando una elevada morbilidad médica y quirúrgica asociada. La causa precisa de las EII es desconocida, pero individuos con susceptibilidad genética parecen tener alterado el sistema inmune asociado a la mucosa para la flora comensal normal del colon (Danese, 1).

La CU es una enfermedad crónica inflamatoria idiopática de la mucosa colorrectal la cual siempre compromete al recto y generalmente se extiende hacia los segmentos proximales del colon de forma continua, comprometiendo una parte o la totalidad del colon afectando solamente la mucosa (Abraham, 2). Típicamente se presenta en la tercera o cuarta década de vida y se caracteriza por alteraciones intestinales como diarrea hemorrágica, tenesmo y dolor abdominal.

Esta enfermedad se estima que se describió por primera vez en el año 640 A.C, se describió varias formas de diarrea no contagiosa. No fue hasta 1859, que la enfermedad fue nombrada como colitis ulcerosa por primera vez por el Dr. Samuel Wilk quien describió una autopsia realizada a una paciente que había muerto, tras semanas de diarrea con sangre de causa no infecciosa (Wilks, 3).

Epidemiología.

La CU tiene un patrón bimodal de incidencia, el mayor incidencia es entre 15 y 30 años, y la segunda mayor incidencia es entre los 50 y 70 años (Loftus, 4). No hay estudios que demuestren preferencia según género (Bernstein, 5). Países desarrollados como Estados Unidos (EE.UU) y los países del norte de Europa tienen la más alta prevalencia e incidencia de CU a nivel mundial. Según distintas series la incidencia varía desde 9 a 20 casos por 100.000 personas-año en EE.UU y en norte de Europa varía de 9,4 a 19,6 casos por 100.000 personas-año (Berstein, 5).

La prevalencia es de 156 a 249 casos por 100.000 habitantes en EE.UU y en norte de Europa varía entre 243 a 291 casos por 100.000 habitantes (Rubin, 6). La prevalencia es menor en países en desarrollo aunque ha ido en aumento. En Asia la prevalencia va entre 5,3 a 63,6 por 100.000 habitantes (Niriella, 7).

En América Latina la prevalencia de CU también es variable. En Puerto Rico es de 12,53 casos por 100.000 habitantes. (Appleyard, 8) mientras que en Brasil es de 14,81 casos por 100.000 habitantes (Victoria, 9). En Chile no existen datos estadísticos claros sobre la incidencia y prevalencia de CU.

Factores de riesgo

La incidencia ha aumentado en países que han adoptado una vida industrializada la cual se refiere a lugares donde se han adoptado medidas para mejorar la condición global de salud como vacunación, prevención de enfermedades gastrointestinales, alimentos procesados, etc (MOUM, Figueroa, 10-11). Lo anterior sugiere que factores medioambientales pueden influir en gatillar el inicio de la enfermedad, donde la mejoría en los sistemas sanitarios reduce las infecciones gastrointestinales durante la niñez restringiendo la maduración del sistema inmune asociado a la mucosa intestinal.

A. Factores genéticos.

La historia familiar de EII es el factor de riesgo independiente más importante, siendo mayor en parientes de primer grado afectados. Un 5,7%-15,5% de los pacientes con CU tienen el antecedente de parientes de primer grado con la misma enfermedad (Farmer, 12).

B. Factores medioambientales.

Infecciones gastrointestinales previas producidas por *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Campylobacter* spp aumentan al doble el riesgo de producir subsecuentemente CU, lo que indicaría que las infecciones agudas gastrointestinales alterarían la micro flora bacteriana colónica gatillando la enfermedad en personas genéticamente predispuestas (Garcia Rodriguez, 13).

C. Factores protectores.

La apendicetomía reduce el riesgo de desarrollar colitis ulcerosa en un 69% (OR 0,31, 95% CI 0,25–0,38) (Koutroubakis, 14). Fumadores tienen un curso más leve o moderado de la enfermedad que pacientes que dejaron de fumar.

Fisiopatología

El epitelio colónico está protegido por una capa mucosa la cual es la primera barrera de protección física e inmunológica donde se sintetiza péptidos antimicrobianos y separa físicamente las células inmune locales y las bacterias lumenales. En CU, sub tipos de mucina (mucina 2) está disminuida, además de tener menos uniones estrechas (*tight junction*), sin embargo, el mecanismo por el cual desencadena inflamación crónica aún es incierto.

Con respecto a la microflora bacteriana, juega un rol importante en el desarrollo de la enfermedad ya que el quiebre del balance homeostático entre el sistema inmune de la mucosa y la microflora bacteriana resulta en una respuesta alterada del sistema inmune contra las bacterias comensales no patogénicas del colon. Clásicamente a nivel de la lámina propia están presentes gran cantidad de células dendríticas y macrófagos los cuales tienen una función de presentación

de antígenos a linfocitos T y B. La actividad de células dendríticas esta aumentada y el número de células circulantes se correlacionan con la actividad de la enfermedad lo que indicaría un rol importante en el inicio y perpetuación de la inflamación. Las células dendríticas expresan receptores de reconocimiento microbiano incluyendo los TLR (Toll-like receptors) (Hart, Van Klinken, 15, 16). La activación de TLR'S gatillan respuestas inmunes innatas y adaptativas que llevan a la activación del factor de transcripción nuclear kappa beta (NF-Kb) el cual regula funciones pro inflamatorias y supervivencia celular en macrófagos y células T (Rogler, Spehlmann 17-18). El balance entre la respuesta inmunológica regulatoria (TH2) y efectora (TH1) está alterada haciendo que haya una respuesta anormal TH2 y se activen mayor cantidad de células "*natural killers*" que liberan IL'13 la que tiene efecto citotóxico en el epitelio provocando apoptosis y mayor permeabilidad de las bacterias comensales no patológicas a través del él, activando toda la cascada inflamatoria desencadenada por las células dendríticas (Heller, Vamadevan, 19-20].

A nivel macroscópico, los cambios patológicos evolucionan a medida que avanza y se mantiene la inflamación. Al inicio se observan úlceras de la mucosa y abscesos en las criptas. Posteriormente se forman pseudopólipos (islas de mucosa normal rodeadas de úlceras profundas) y edema de la mucosa. En un estadio más avanzado se observa una mucosa displásica y aplanada.

Diagnóstico.

El diagnóstico de la CU se basa en los síntomas y signos compatibles, siendo la colonoscopia con biopsias múltiples necesaria para confirmar el diagnóstico y valorar con precisión la extensión e intensidad de la enfermedad (tabla 1) (Schroeder, 21). Para el diagnóstico de CU es fundamental descartar otras causas de diarrea como infecciosas (virales, bacterianas, parasitarias, fúngicas) y no infecciosas (Sd. mala absorción, sobrecrecimiento bacteriano, cáncer o inducida por drogas). Por lo general, la inflamación comienza en el recto y avanza ininterrumpidamente hacia proximal, envolviendo parte o la totalidad del colon, sin embargo, en algunos pacientes con proctitis o compromiso del lado

izquierdo de colon pueden presentar una zona de inflamación a nivel de válvula cecal la que se denomina “parche cecal” y no cambia el diagnóstico a enfermedad de Crohn (Danese, 22).

Clínica y exámenes de laboratorio.

A. Historia natural, síntomas y signos.

Clásicamente, la CU se presenta gradualmente y progresa con el tiempo dando cuenta de síntomas y signos tales como: diarrea sanguinolenta, dolor abdominal, urgencia y tenesmo. Menos frecuente pueden presentar baja de peso u otros síntomas sistémicos como febrículas. Al ser una enfermedad crónica, se caracteriza por períodos de activación y remisión de la enfermedad con periodos de recrudecimiento de los síntomas de forma espontánea o provocada por ciertos factores agravantes como enfermedades intercurrentes, uso de antibióticos o falta de adherencia a terapia médica específica de CU (Ford, 23).

La CU se asocia a múltiples manifestaciones extraintestinales que pueden afectar articulaciones, piel, ojos e hígado (Huang, Williams, 24-25). Artritis es la manifestación extraintestinal más frecuente y puede ser periférica o axial. La periférica se puede subdividir en dos tipos. La tipo 1 es aguda, oligoarticular (menos de 6 articulaciones), se recrudece usualmente con la colitis y es más bien autolimitada. La tipo 2 es más crónica, involucra más de 6 articulaciones especialmente metacarpofalángicas. Se distingue de la artritis reumatoide y de la osteoartritis por ser seronegativa y no degenerativa. La axial involucra sacroileitis y espondilitis anquilosante que caracterizan por disminuir la flexión de la columna espinal (Wordsworth, Rudwaleit, 26-27).

Dentro de las alteraciones dermatológicas las dos más frecuentes son eritema nodoso y pioderma gangrenoso. El eritema nodoso sigue la actividad de la CU mientras que el pioderma gangrenoso es más independiente de la actividad de la CU (Timani, 28).

A nivel de hígado y vías biliares la colangitis esclerosante primaria se asocia más a hombres, que tengan un compromiso más extenso de la mucosa colónica

y no se asocia con el grado de actividad de la CU. Puede progresar a cirrosis, hipertensión portal y es un factor de riesgo para colangiocarcinoma y cáncer colon. Con respecto a las lesiones oculares, las más frecuentes de encontrar son uveítis, escleritis y neuritis óptica.

B. Severidad y localización de la enfermedad

La severidad de la CU puede ser caracterizada como leve, moderada, severa o fulminante (Kornbluth, 29). CU leve consiste en menos de 4 deposiciones por día (con o sin sangre) sin síntomas sistémicos (fiebre, taquicardia, anemia) y marcadores inflamatorios normales. Moderada es cuando hay 4 o más defecaciones sanguinolentas por día con signos mínimos sistémicos. Severa se clasifica como más de 6 defecaciones sanguinolentas por día con evidencia clara de síntomas sistémicos y elevación de marcadores inflamatorios. Fulminante se caracteriza por presentar más de 10 deposiciones sanguinolentas al día más síntomas y signos sistémicos como distensión abdominal, fiebre, taquicardia, anemia, necesidad de transfusión de sangre y dilatación colónica evidenciada por imágenes (megacolon tóxico) (Truelove, 30). También la CU puede clasificarse según la extensión de la enfermedad. Proctitis (limitada al recto), proctosigmoiditis (recto y colon sigmoide), compromiso izquierdo (compromete recto, sigmoides y colon descendente hasta la flexura esplénica) y pancolitis (más allá de la flexura esplénica).

C. Complicaciones locales

Megacolon tóxico: Esta entidad es una complicación grave que se caracteriza por la aparición de dos componentes simultáneos: un cuadro tóxico sistémico (fiebre alta y elevación de parámetros inflamatorios) y una dilatación aguda del colon, total o segmentaria (más de 6 cm de diámetro), no obstructiva, debida a la inflamación aguda de todas las capas del colon con necrosis de la mucosa. Se presenta con más frecuencia en la pancolitis. La radiología simple de abdomen nos muestra un colon dilatado y existe riesgo alto de perforación (Farmer, 32).

La hemorragia masiva es muy poco frecuente y ocurre en menos del 1% de los pacientes con CU; aparece en pacientes con afectación extensa y puede requerir cirugía (Farmer, 32).

La perforación puede presentarse con o sin megacolon asociado, generalmente en pacientes con brotes graves de pancolitis; es más frecuente en el sigmoides. Es la complicación más letal (Jess 33). Finalmente la estenosis es muy rara con los tratamientos actuales de la CU y obliga a excluir un cáncer (Jess 33).

Asociación con cáncer colorrectal.

Los pacientes con CU de larga evolución presentan un mayor riesgo de cáncer colorrectal que la población general, habiéndose descrito una prevalencia del 3,7% (5,4% en pancolitis) (Jess, 34). La afectación extensa y la enfermedad de larga evolución constituyen los principales factores de riesgo, junto con la existencia de una colangitis esclerosante primaria asociada. Diferentes guías clínicas aconsejan realizar un cribado endoscópico para la detección precoz de displasia mucosa, a partir de los 8-10 años de evolución de colitis extensas, de los 15 años en colitis izquierdas y desde el momento del diagnóstico, en caso de presentar una colangitis esclerosante primaria asociada (Eaden, 35).

Exámenes de laboratorio.

Siempre se debe obtener estudio de deposiciones para descartar otras causas de diarrea. Marcadores inflamatorios como velocidad de eritrosedimentación (VHS), proteína C reactiva (PCR), p-ANCA, pueden estar elevadas pero su normalidad no descarta actividad de la enfermedad. Otros test como calprotectina o lactoferrina fecal son más sensibles y específicos que los marcadores anteriores, pero todos estos se pueden alterar con cualquier infección/inflamación intercurrente de cualquier etiología (Zholudev, 36). Con respecto a la utilidad de los marcadores serológicos para el diagnóstico de CU aún no tienen suficiente sensibilidad y especificidad para establecer el diagnóstico por sí solos (Vermeire, Vermerie, 37,38).

Tratamiento quirúrgico en la colitis ulcerosa.

Aunque la base del tratamiento de la colitis ulcerosa es médica, cerca del 20% de los pacientes necesitaran de algun tipo de cirugía (Leijonmarck, 39). Los objetivos principales de la cirugía son aliviar los síntomas, minimizar el riesgo de cáncer y ofrecer una buena calidad de vida a los pacientes. Hasta 1950, proctocolectomía total con ileostomía terminal era la alternativa quirúrgica para CU. En 1940 fue la primera publicación de colectomía total con anastomosis ileorectal (AIR) de manera de evitar un estoma permanente (Aylett, 40).

En 1978, Parks et al describieron la cirugía de reservorio ileal con anastomosis reservorio anal (RIARA) (Parks, 41). Desde entonces, la RIARA se ha convertido en el procedimiento de elección para los pacientes afectados por CU. La remoción total de la mucosa enferma y el bajo riesgo de cáncer comparado con la AIR son las principales ventajas de esta técnica (tabla 2). La AIR todavía cumple un rol y se justifica en pacientes con tono del esfínter anal normal, sin enfermedad perineal severa y un recto distensible sin evidencias de cáncer o displasia. Indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la CU está dividido en emergencias, urgencias y electivas. Cirugía de emergencia se realizan en los pacientes con colitis fulminante que no responde a tratamiento médico. Urgente en casos de pacientes con CU grave admitidos en el hospital que no responden a un intenso tratamiento médico. Electivas en caso de refractariedad o intolerancia al tratamiento médico de mantención y en casos de displasia o cáncer colorrectal (Cohen, 42).

La elección del procedimiento depende de comorbilidades del paciente, experiencia del cirujano o si es cirugía de emergencia u electiva. En las cirugías de emergencia/urgencia se realiza una colectomía subtotal (preservación del recto) con ileostomía temporal sin remoción del muñón rectal, ya que se debe evitar en la fase aguda la construcción del RIARA por el riesgo de falla de las anastomosis, sepsis, daño de nervios pélvicos o hemorragias pélvicas. Una vez que el paciente haya recuperado de la fase aguda, se realizará la construcción del RIARA.

Para cirugías electivas, lo que se prefiere es la panproctocolectomía con RIARA donde se mantiene la continuidad enteral. La técnica quirúrgica consiste en resección de la totalidad del colon y recto, luego se construye un reservorio ileal distal en la que lo más usado es una configuración en “J”. El reservorio se une a la zona recto anal, mediante una anastomosis reservorio anal, la cual puede ser mecánica o manual, en este último caso se reseca la mucosa rectal más cercana al margen anal. Además, se construye una ileostomía en asa, que generalmente se cierra luego de 3 meses.

Los eventos adversos asociados son obstrucción intestino delgado 30%, pouchitis 26,8%, incontinencia fecal 14,3%, sepsis pélvica 7,5% y es la más complicada, fistulas del reservorio 4,5%, disfunción sexual 3%, e infertilidad femenina con 3 veces más riesgo (De Zeeuw, 43).

En nuestro país, el trabajo de Zarate et al, resumen al experiencia de más de 107 pacientes operados por CU a quienes se les realizó una reservorio, destacando un 12,1% de complicaciones postoperatorias específicas y un 2,7% de pacientes reoperados, en el mismo trabajo en el seguimiento a más de 36 meses destaca un función inestinal satisfactoria en el 92% de los pacientes (Zarate, 44).

Puntos importantes a recordar.

La colitis ulcerosa es un tipo de enfermedad inflamatoria del intestino.

Se estima que su prevalencia esta en aumento a nivel mundial

Al sospechar que un paciente tiene colitis ulcerosa debe tener una evaluación multidisciplinaria.

El paciente con sospecha de colitis ulcerosa debe realizarse una colonoscopia total y biopsias, para apoyar el diagnóstico.

El principal tratamiento es médico.

La cirugía se reserva para cuadros de urgencia, o falla al tratamiento médico.

Las principales opciones quirúrgicas en el paciente electivo son la colectomía total con anastomosis ileorectal y la panproctocolectomía con reservorio ileal.

Tabla 1: Características clínicas y anatomopatológicas de colitis ulcerosa

Clínica
Sangrado vía anal
Diarrea
Dolor abdominal
Tenesmo rectal
Urgencia
Manifestaciones extraintestinales
Manifestaciones endoscópicas
Úlceras
Erosiones
Eritema
Pérdida del patrón vascular
Friabilidad

Tabla 2: Ventajas y desventajas de colectomía con anastomosis ileorectal versus panproctocolectomía con reservorio ileal con anastomosis reservorio anal.

	AIR	RIARA
VENTAJAS	Menor riesgo de disfunción sexual y urinaria	Menor riesgo de cáncer
	Menor infertilidad	Sin necesidad de terapia médica de mantenimiento
	Menor movimientos intestinales por día	
	Mejor continencia	
DESVENTAJAS	Necesidad de terapia médica de mantenimiento	Técnica compleja
	Riesgo de reaparición de la CU	Mayor frecuencia de eventos adversos postoperatorios: Sepsis pélvica, lesión de nervios pélvicos
	Riesgo de cáncer o displasia	Pouchitis

AIR: Anastomosis ileorectal.

RIARA: Reservorio ileal con anastomosis reservorio anal.

Referencias.

1. **Danese S**, Fiocchi C. Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2011; 365(18):1713-1725.
2. **Abraham C**, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; **361**: 2066–78.
3. **Wilks S**. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *London Medical Times & Gazette*. 1859;2:264.
4. **Loftus EV Jr**, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; **31**: 1–20.
5. **Bernstein CN**, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 993–1002.
6. **Rubin GP**, Hungin AP, Kelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; **14**: 1553–59.
7. **Niriella MA**, De Silva AP, Dayaratne AH, Ariyasinghe MH, Navarathne MM, Peiris RS, Samarasekara DN, Satharasinghe RL, Rajindrajith S, Dassanayake AS, Wickramasinghe AR, de Silva HJ. Prevalence of inflammatory bowel disease in two districts of Sri Lanka: a hospital based survey. *BMC Gastroenterol* 2010; **10**: 32 [PMID: 20302651 DOI: 10.1186/1471-230X-10-32]
8. **Appleyard CB**, Hernández G, Rios-Bedoya CF. Basic epidemiology of inflammatory bowel disease in Puerto Rico. *Inflamm Bowel Dis* 2004; **10**: 106-111 [PMID: 15168809]
9. **Victoria CR**, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol* 2009; **46**: 20-25 [PMID:19466305]
10. **Figueroa C**, QUERA R, VALENZUELA J, JENSEN B. Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Experiencia de dos centros chilenos [Inflammatory

bowel disease: Experience of two Chilean centers]. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1295-304.

11. **Moum B**, EKBOM A. Epidemiology of inflammatory bowel disease-methodological considerations. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 364-9.
12. **Farmer RG**, Michener WM, Mortimer EA. Studies of family history among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol* 1980; **9**: 271-77.
13. **Garcia Rodriguez LA**, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1588-94.
14. **Koutroubakis IE**, Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2000
15. **Hart AL**, Al-Hassi HO, Rigby RJ, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2005; **129**: 50-65.
16. **Van Klinken BJ**, Van der Wal JW, Einerhand AW, Buller HA, Dekker J. Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. *Gut* 1999; **44**: 387-93.
17. **Rogler G**, Brand K, Vogl D, et al. Nuclear factor kappaB is activated in macrophages and epithelial cells of inflamed intestinal mucosa. *Gastroenterology* 1998; **115**: 357-69.
18. **Spehlmann ME**, Eckmann L. Nuclear factor-kappa B in intestinal protection and destruction. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; **25**: 92-99.
19. **Heller F**, Florian P, Bojarski C, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; **129**: 550-64.
20. **Vamadevan AS**, Fukata M, Arnold ET, Thomas LS, Hsu D, Abreu MT. Regulation of Toll-like receptor 4-associated MD-2 in intestinal epithelial cells: a comprehensive analysis. *Innate Immun* 2010; **16**: 93-103.

21. **Schroeder KW**, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; **317**: 1625–29.
22. **Danese S**, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 160(10):704-711.
23. **Ford AC**, Moayyedi P, Hanauer SB. Ulcerative colitis. *BMJ*. 2013; 346:f432.
24. **Huang B**, Kwan LY, Shih DQ. Extraintestinal manifestations of ulcerative colitis.
25. **Williams H**, Walker D, Orchard TR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(6):597-605
26. **Wordsworth P**. Arthritis and inflammatory bowel disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2000;2(2):87-88.
27. **Rudwaleit M**, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(3):451-471.
28. **Timani S**, Mutasim DF. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol*. 2008;26(3):265-273.
29. **Kornbluth A**, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501-523.
30. **Truelove SC**, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis. *Br Med J*. 1955;2(4947):1041.
31. **Peeters M**, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):730-734.
32. **Farmer GR**, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history and progression of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 1993;38:1137-46.
33. **Jess T**, Gamborg M, Munkholm P, Sorensen TI. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 609–17.

34. **Jess T**, Loftus EV Jr, Velayos FS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1039–46.
35. **Eaden JA**, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; **48**: 526-535
36. **Zholudev A**, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti- Ompc in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(11):2235-2241.
37. **Vermeire S**, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55(3):426-431.
38. **Vermeire S**, Van Assche G, Rutgeerts P. Serum sickness, encephalitis and other complications of anti-cytokine therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(1):101-112.
39. **Leijonmarck CE**, Persson PG, Hellers G. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study. *Gut* 1990; **31**: 329–33.
40. **Aylett SO**. Three hundred cases of diffuse ulcerative colitis treated by total colectomy and ileo-rectal anastomosis. *Br Med J* 1966; **1**: 1001-1005 [PMID: 5909842 DOI: 10.1136/bmj.1.5494.1001]
41. **Parks AG**, Nicholls RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *Br Med J* 1978; **2**: 85-88
42. **Cohen JL**, Strong SA, Hyman NH, et al, and the Standards Practice Task Force American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2005; **48**: 1997–2009
43. **De Zeeuw S**, Ahmed Ali U, Donders RA, Hueting WE, Keus F, van Laarhoven CJ. Update of complications and functional outcome of the ileo-pouch anal anastomosis: overview of evidence and meta-analysis of 96 observational studies. *Int J Colorectal Dis* 2012; **27**: 843-853

- 44. Zarate AJ**, Zúñiga A, Pinedo G, López F, Molina M, Viviani P. Reservoir ileal con anastomosis reservorio anal por colitis ulcerosa: Complicaciones y resultados funcionales a largo plazo. Rev Méd Chile 2008; 136: 467-474