

Proctitis ulcerosa activa y refractaria: Una puesta al día

GINO CASELLI M.¹, GEORGE PINEDO M.¹,
ÁLVARO ZÚÑIGA D.¹, MANUEL ÁLVAREZ L.²

Active and refractory ulcerative proctitis: An update

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory disease of unknown etiology that affects a variable length of the colon, starting from the rectum. When the disease is confined to the rectum is called ulcerative proctitis (UP). Several studies have unsuccessfully attempted to determine the factors that determine the extent of involvement. The goals of therapy in UP are to induce and maintain remission of symptoms and disease. Topical treatment with 5-aminosalicylates (5-ASA) is the treatment of choice to induce remission. In the maintenance phase, long-term follow up studies suggest that treatment with 5-ASA is better than placebo, to maintain the disease inactive. For those patients that do not respond to treatment with topical 5-ASA or have a moderate to severe disease, there are additional therapies such as oral 5-ASA, topical or systemic corticosteroids, immunomodulators, biological therapies (Infliximab) and cyclosporine. Surgery is seldom needed.

(Rev Med Chile 2010; 138: 109-116).

Key words: Colitis, ulcerative, meselamine, proctitis.

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica del tracto digestivo, de causa desconocida. Esta enfermedad se caracteriza por un curso crónico con alternancia de periodos de actividad con periodos de remisión clínica. La incidencia de CU en Norteamérica presenta un rango que va entre 2,2 a 14,3 por cada 100.000 habitantes al año¹. El compromiso continuo desde el recto hacia proximal presenta una extensión variable entre pacientes y en el curso de la enfermedad². La importancia de la extensión radica en que determina la presentación clínica, tratamiento, curso y pronóstico de la CU². Según la extensión, se clasifican en *rectitis* o *proctitis ulcerosa* (PU) cuando esta afecta sólo al recto, *colitis izquierda* o *distal* cuando la inflamación es distal al ángulo esplénico y *colitis extensa* cuando la inflamación llega hasta el colon transverso, derecho o tiene una afectación de todo el colon². Varios estudios han intentado establecer los factores que de-

terminarían la extensión de la afectación. Entre los factores asociados a una extensión exclusivamente rectal están pacientes en edad media, ausencia de hemorragia grave y ausencia de manifestaciones extraintestinales³. Sin embargo, estos factores no han sido replicados, por lo que hasta la actualidad no hay factores sólidamente asociados a PU^{1,4}. La mayoría de los nuevos casos diagnosticados en adultos se presentan como una PU o una colitis distal^{1,5}. Aunque comunicaciones iniciales señalaban que la PU tenía una baja frecuencia⁶, estudios recientes informan que la incidencia de PU ha ido aumentando hasta 48% y 60%^{4,7} considerando que la incidencia de la colitis ha ido disminuyendo en la mayoría de las áreas geográficas⁸.

Algunos autores han sugerido que la PU representa una entidad clínica completamente distinta a la CU^{8,9}. Sin embargo, la mayoría concuerda que la PU representa una forma acotada o inicial de la CU con el potencial de extenderse hacia los segmentos

¹Unidad de Cirugía Colorrectal y ²Departamentos de Cirugía Digestiva y Gastroenterología, Hospital Clínico, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 5 de marzo de 2009, aceptado el 1 de diciembre de 2009.

Correspondencia a:

Dr. George Pinedo Mancilla
E-mail: gpinedo@med.puc.cl
Unidad de Cirugía Colorrectal,
Departamento de Cirugía
Digestiva,
Pontificia Universidad Católica
de Chile
Marcoleta 367, Santiago, Chile
Teléfono: +56-2-3548283
Fax: +56-2-6382793

proximales del colon¹⁰⁻¹². La PU, a diferencia de las otras formas de presentación de CU más extensas, se caracteriza clínicamente por sangrado y/o pujo rectal, sin síntomas sistémicos ni alteración en el examen físico o en los exámenes de laboratorio y puede ser tratada exclusivamente con terapias tópicas por vía rectal⁷.

Los 5-aminosalicilatos (5-ASA) y los corticoides están disponibles para uso tópico como agentes antiinflamatorios locales⁷. Estos fármacos pueden llegar directamente al sitio de la inflamación, lo que disminuye la absorción sistémica y minimizan los potenciales efectos secundarios^{7,13}. Los 5-ASA orales también son una alternativa previa al uso de corticoides sistémicos, ya que estos últimos presentan diversos riesgos y limitaciones en su uso a corto y largo plazo y se reservan para las PU activas muy intensas¹⁴. Cuando existe refractariedad a los tratamientos anteriores, los fármacos que pueden ser utilizados para inducir y mantener la remisión son los inmunomoduladores como la azatioprina¹⁵, la 6-mercaptopurina¹⁶ y la terapia con Infliximab^{17,18}.

La mortalidad y el riesgo de cáncer asociado no es mayor que la población general² por lo que usualmente la PU ha sido considerada una forma de presentación leve de la CU. Sin embargo, cerca de 23% de los pacientes portadores de PU puede llegar a una colectomía¹⁹ y entre 41 y 54% de los pacientes aumentará su extensión después de 10 años de enfermedad^{2,11}, lo que indica que la PU no siempre constituye una enfermedad leve.

Esta revisión tiene por objetivo discutir el tratamiento actual y entregar nuevos conceptos sobre la PU activa y refractaria.

Preparados 5-ASA

El tratamiento tópico ha sido utilizado por largo tiempo y ha ofrecido la ventaja de entregar una alta dosis del compuesto directamente al sitio de inflamación, minimizando la absorción y por lo tanto limitando la frecuencia de efectos adversos sistémicos²⁰. Las preparaciones administradas por vía rectal de 5-ASA son el tratamiento de elección de la PU y CU distal de intensidad leve y moderada. Varias formas de este compuesto han sido probadas en distintos estudios clínicos, incluyendo supositorios, enemas, espumas y gel. Los supositorios de mesalazina administrados a dosis de 1 g/día, de preferencia en la noche, deberían ser considerados como el tratamiento de elección en la PU activa, ya

que son superiores a 5-ASA orales con 91% versus 41% en inducción de la remisión^{5,11,21-24}. Estudios con cintigrafía han demostrado que esta droga llega de forma consistente al recto y al sigmoides distal hasta una extensión de 18-20 cm desde el margen anal²⁵, siendo igual de efectivo que los enemas, pero mejor tolerados y preferidos por los pacientes²⁶. La dosificación de los enemas de 5-ASA es de 4 g en 60 ml con una posología de 1-2 veces al día por 4 semanas. Aunque igualmente efectivos que el enema, las espumas y el gel podrían ofrecer la ventaja de una retención intraluminal más prolongada, distribución más homogénea en la mucosa inflamada y mejor tolerancia por los pacientes^{26,28}. El tratamiento de mantención está indicado para todos los casos y la duración mínima es de 1 año^{29,30}, existiendo un pequeño porcentaje de pacientes que podría suspender la terapia completamente, pero con recaídas cercanas a un 86% al completar doce meses de tratamiento³¹. El algoritmo del manejo de PU activa y remisión se muestra en la Figura 1.

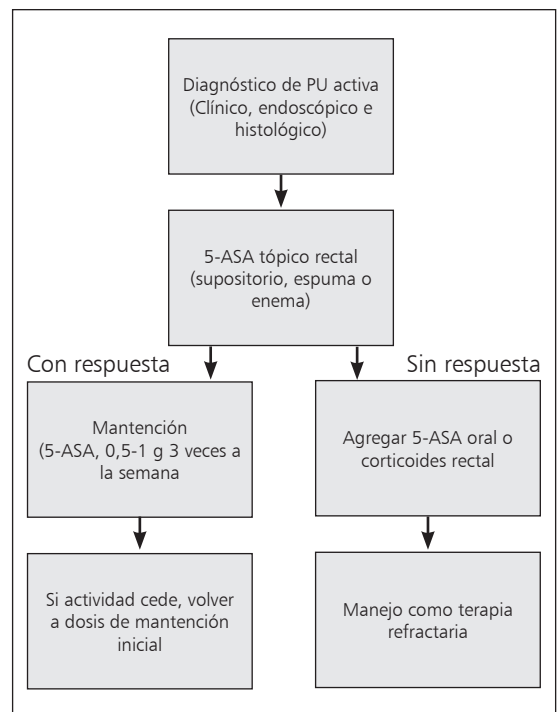


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de PU activa y mantención de remisión. Adaptado de Clinical Guidelines. Inflamm Bowel Dis 2006; 12: 972-8. Regueiro et al¹.

5-ASA de administración oral

Cuando el paciente rehusa el uso de tratamiento tópico o si después de 2-4 semanas de tratamiento con 5-ASA por vía rectal no hay respuesta, los 5-ASA orales (mesalazina o sulfasalazina) son una alternativa. Estudios clínicos randomizados han demostrado beneficios en la adición de compuestos 5-ASA orales (mesalazina) con una dosis superior a los 3 g/día en la CU distal activa³². No hay estudios adecuados que demuestren la eficacia de estos compuestos orales como monoterapia para la PU, aunque su eficacia sí ha sido demostrada para CU más extensas. Se ha postulado que sería especialmente útil para evitar extensión proximal de la enfermedad en la fase de mantención del tratamiento^{32,33}. Su administración puede asociarse a fenómenos alérgicos y cefalea entre otros efectos secundarios¹³.

Los corticoesteroides en el tratamiento de la PU

Para aquellos pacientes en que no hay respuesta después de 2-4 semanas de tratamiento tópico con aminosalicilatos se considera el uso de corticoesteroides. Varios corticoides han sido eficazmente administrados por vía rectal (supositorios, enemas, espumas), incluyendo hidrocortisona (100 a 200 mg en 60 a 200 ml), betametasona, prednisolona fosfato³⁴ y últimamente la inclusión como agente terapéutico de la budesonida³⁵. Los enemas de hidrocortisona fueron significativamente superiores al placebo con 55% versus 10% en inducción de remisión³⁶ y tienen una eficacia comparable a los corticoides sistémicos y con menor inhibición del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal, ya que existe directa absorción a través de las venas rectales superiores y media a la circulación sistémica sin paso por el sistema portal hepático³⁵. La budesonida ha sido largamente estudiada durante la última década, al compararla con mesalazina y otros glucocorticoides. Un estudio comparó la respuesta de la espuma de budesonida y espuma de hidrocortisona en pacientes que fallaron con mesalazina, logrando 52% de respuesta en el grupo de budesonida y 37% de remisión en el grupo que utilizó espuma de hidrocortisona³⁶. La remisión con la espuma de budesonida se lograría en 19% con una dosificación mínima de 2 mg/100 ml por un período de al menos 6 semanas, aunque dosis de 8 mg en 100 ml lograrían remisión en un porcentaje más elevado de 27% versus 4% del

placebo³⁵⁻³⁷. No hay estudios que avalen el uso de corticoides para la mantención de la remisión de la PU¹.

A pesar de los beneficios entregados por los compuestos 5-ASA y corticoides de administración rectal, algunos pacientes fallan en lograr la remisión y requieren de terapia adicional. El incumplimiento de la administración de medicamentos es considerado como el factor de refractariedad más importante de la PU, por lo que al reintroducir la terapia se podría lograr una buena respuesta. Los pacientes deben además ser evaluados para descartar hipersensibilidad a los aminosalicilatos (colitis alérgica), caracterizado por dolor abdominal y diarrea¹ y mediante exámenes o endoscopia descartar una sobreinfección por *Clostridium difficile*, una extensión de la enfermedad hacia segmentos proximales del colon o la presencia de una enfermedad de Crohn. La infección por *Citomegalovirus* también debe ser excluida en los pacientes refractarios. Los pacientes que no responden a terapia rectal y/u oral (5-ASA y corticoesteroides) representan un importante problema; aquí las opciones incluyen azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP), inmunomoduladores, Infliximab, antibiototerapia e incluso cirugía¹.

Antibiototerapia

A diferencia de la enfermedad de Crohn, no se ha probado la efectividad de los antibióticos en la colitis ulcerosa¹. Tanto la ciprofloxacina, tobramicina y metronidazol han sido estudiados y a pesar de una clara tendencia a la mejoría, no mostraron superioridad en cuanto a la inducción o mantención de la remisión en CU³⁸. A pesar que en algunos estudios hubo una respuesta clínica y endoscópica cercana al 80%, la remisión no fue sostenida y la recurrencia fue similar al placebo³⁹. No hay estudios del efecto de los antibióticos en PU.

Azatioprina y 6-mercaptopurina en PU

La AZA y la 6-MP representan una pieza clave en la terapia de las EII⁴⁰, fundamentalmente en los casos corticodependientes y resistentes. Evidencia científica sólida disponible sobre el papel de la AZA y 6-MP en la CU es más limitada que en la EC⁴¹; se han publicado 3 estudios controlados con placebo que evalúan la eficacia de estos fármacos en la inducción de remisión de pacientes con CU activa, en los cuales se ha determinado que AZA no

tiene efectos en lograr la remisión, pero sí disminuyendo la proporción de recidiva^{42,43}. Tampoco ha sido mayormente evaluada en cuanto a la mantención de la remisión de la CU. No existen estudios que evalúen la efectividad de estos compuestos exclusivamente en PU o colitis distal, pero es una alternativa válida en el tratamiento³².

Ciclosporina

Existen datos en la CU grave que demuestran que la ciclosporina es eficaz en inducir remisión⁴⁴. La respuesta relativamente rápida hace que el uso de ciclosporina sea potencialmente atractivo, pero el beneficio a largo plazo no es claro, sobretodo cuando efectos adversos potencialmente fatales pueden aparecer, como la nefrotoxicidad y las infecciones oportunistas. No existen estudios clínicos randomizados que muestren efectividad de este inmunosupresor para la PU refractaria y los estudios son sólo anecdóticos^{45,46}.

Terapia biológica en la PU

Las terapias biológicas intentan recuperar el balance entre efectos proinflamatorios y antiinflamatorios que se observa en las EII. El *Infliximab* es un anticuerpo monoclonal quimérico (IgG) derivado de un ADN recombinante, formado por genes de origen humano y murino. Se une y

neutraliza al factor de necrosis tumoral de tipo alfa ($\text{TNF}\alpha$), logrando interrumpir la cascada secuencial de activación de las vías inflamatorias mediadas por esta citoquina. El uso de *Infliximab* se revisó en los estudios randomizados y controlados ACT 1 y ACT 2, demostrando su beneficio en pacientes con CU moderada y severamente activa, además de la CU refractaria⁴⁷. Estos ensayos, sin embargo, excluyeron en la práctica a los pacientes con sólo PU. Dentro de las ventajas de este fármaco se incluyen un rápido inicio de acción y la posibilidad de conseguir la normalización endoscópica e histológica de la mucosa. Se demostró 30% de remisión y 60% de mejoría en los pacientes. Cifras cercanas a 70% de los pacientes refractarios a 5-ASA, corticoides o AZA/6-MP responden a *Infliximab*⁴⁸. Sin embargo, el uso de *Infliximab* en esta condición es escaso¹. El algoritmo del manejo de PU refractaria se muestra en la Figura 2.

Otras terapias de investigación

Parches transdérmicos y enemas de nicotina⁴⁷, heparinas de bajo peso molecular⁵⁰, ácidos grasos de cadena liviana de administración rectal⁴⁵ y probióticos⁵¹ han sido descartados para el manejo de la CU izquierda o PU, dado su bajo nivel de evidencia y su baja eficacia en la inducción de la remisión de la crisis activa.

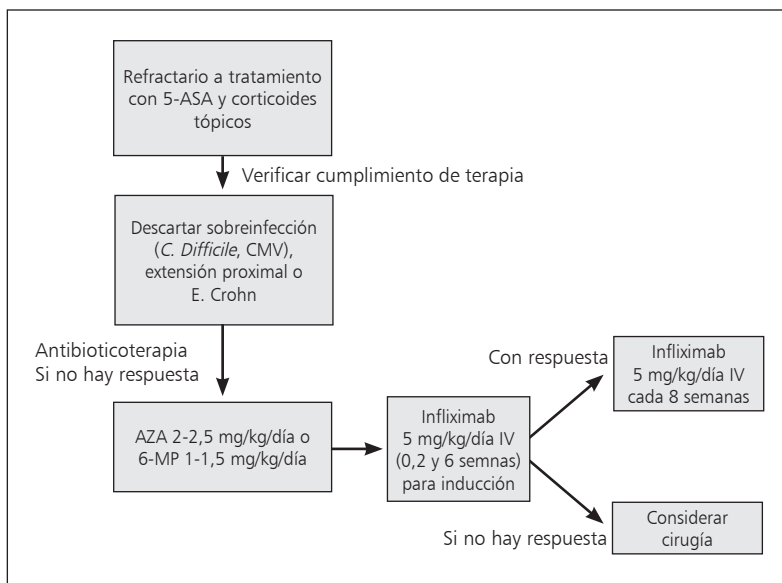


Figura 2. Algoritmo de tratamiento de PU refractaria a 5-ASA y corticoides.

Cirugía en la proctitis ulcerosa

A pesar que la PU puede ser de difícil manejo y a veces refractario a toda terapia, es infrecuente que la cirugía sea considerada como una opción de tratamiento. Las cifras van entre 2-9% a 5 años^{52,53} hasta 23% a 20 años⁵⁴. Para aquellos pacientes que sí requerirán cirugía, la proctocolectomía con ileostomía terminal o la confección de un reservorio ileal con anastomosis reservorio-anal constituyen las opciones¹. Destacamos que no hay estudios publicados que demuestren resultados a corto o largo plazo de la cirugía en PU refractaria.

¿Cual es el futuro del tratamiento de la PU?

Los protocolos de estrategia terapéutica basados en la mejor evidencia científica hacen que el pronóstico de los pacientes con PU haya mejorado de forma importante durante los últimos años. Con la disponibilidad de las terapias biológicas y los avances en cirugía colorrectal se abren nuevas expectativas para evaluar la utilidad de estas alternativas en las PU refractarias al tratamiento clásico. Esto ha estado asociado a la aparición de nuevas drogas con las cuales se obtendría una mejoría de los síntomas con menos efectos adversos, los que no están aún disponibles.

El uso de enemas de *factor de crecimiento epidérmico (EGF)* ha entregado buenos resultados y un tratamiento efectivo en la colitis izquierda y PU leve a moderada cuando ha sido asociada a mesalamina oral⁵⁵. Este compuesto estimula la migración y proliferación celular y repara las injurias de la mucosa gástrica, intestinal y colónica. Estudios muestran una remisión de 83% en el grupo del enema de *EGF* vs 8% del grupo placebo después de 2 semanas de tratamiento. A pesar de reducir la actividad y de inducir remisión clínica, se deben realizar estudios clínicos que comparen *EGF* versus dosis altas de mesalamina o corticoides⁵⁵.

El *Rebamipide* es un aminoácido derivado de la 2 (1H)-quinolinona, que fue utilizado para la protección de la mucosa gástrica y duodenal. Éste actúa a través de la supresión de las funciones de los neutrófilos, la estimulación de la regeneración de células epiteliales y un aumento de la expresión del *factor de crecimiento epidérmico (EGF)* y de su receptor. A través de un estudio prospectivo se determinó que el enema de *Rebamipide* en colitis distal y PU activa como terapia local tópica podía ser efectivo en el tratamiento de la enfermedad activa leve y moderada⁵⁶. No se presentaron efectos

adversos relacionados con el *Rebamipide* en los 16 pacientes incluidos en el estudio⁵⁷.

El *Tacrolimus* es un fármaco inmunosupresor producido por el *Streptomyces tsukubaensis*, que ha sido empleado principalmente en trasplantes y en enfermedades autoinmunes. Posee un mecanismo similar al de la ciclosporina, pero es mejor tolerado y tiene una potencia 100 veces mayor que ésta. Actúa directamente sobre los linfocitos T, inhibiendo la transcripción de la IL-2, disminuye la respuesta de los linfocitos a los antígenos⁵⁸ e inhibe la liberación de mediadores de la inflamación desde los mastocitos y basófilos. Lawrence et al⁵⁸, lograron una remisión completa después de 8 semanas de tratamiento con *Tacrolimus* rectal en el 75% de los pacientes estudiados, todos ellos resistentes a terapia convencional. Los pacientes que no respondieron presentaron progresión hacia enfermedad proximal, donde el compuesto no llegó de forma tópica. Ensayos clínicos randomizados son necesarios para evaluar su efectividad versus placebo.

En resumen, la administración tópica de 5-ASA en supositorios, enema o espumas es el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con PU. La administración local de 5-ASA es más eficaz que los 5-ASA orales, pero la combinación oral y tópica debe ser considerada para los casos sin respuesta adecuada a alguna de estas terapias por separado. Corticoides tópicos son el tratamiento de segunda línea ya sea como tratamiento único o en combinación con 5-ASA tópico. El tratamiento de mantención está indicado en todos los casos y el uso preferente corresponde a los 5-ASA tópicos, siendo la formulación oral también una alternativa. Los pacientes refractarios o intolerantes a 5-ASA pueden requerir inmunomoduladores o terapia biológica. Los esteroides sistémicos o la cirugía debe ser empleada en casos muy especiales.

Referencias

1. Regueiro M, Loftus E, Steinhart H, Cohen R. Clinical Guidelines for the medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: Summary statement. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 972-8.
2. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein C, Brant S, 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. *Canad J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A: 5-36.
3. Farmer R, Easley K, Rankin G. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1137-46.
 4. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Bonder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3-11.
 5. Loftus E. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-17.
 6. Powell-Tuck J, Ritchie J, Lennard-Jones J. The prognosis of idiopathic proctitis. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 727-32.
 7. Pica R, Paoluzi O, Iacopini F, Marcheggiano A, Crispino P, Rivera M, et al. Oral mesalazine (5-ASA) treatment may protect against proximal extension of mucosal inflammation in ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 731-6.
 8. Russel M, Stockbrugger R. Epidemiology of inflammatory bowel disease: An update. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 417-27.
 9. Farmer R. Nonspecific ulcerative proctitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 16: 157-74.
 10. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami H. Ulcerative proctitis in central Sweden 1965-1983: A population-based epidemiological study. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 97-102.
 11. Campieri M, De Franchis R, Bianchi Porro G, Ranzi T, Brunetti G, Barbara L. Mesalazine (5-Aminosalicylic acid) suppositories in the treatment of ulcerative proctitis or distal proctosigmoiditis: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 663-8.
 12. Breschi G, Parisi G, Gambardella L, Banti S, Bertoni M, Rindi G, et al. Evaluation of clinical patterns in ulcerative colitis: a long-term follow-up. *Int J Clin Pharmacol Res* 1997; 17: 17-22.
 13. Loftus E JR, Kane S, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 179-89.
 14. Truelove S, Jewell D. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974; 1: 1041-8.
 15. Hawthorne A, Logan R, Hawkey C, Foster P, Axon A, Swarbrick E, et al. Randomized controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992; 305: 20-2.
 16. George J, Present DH, Pou R, Bodian C, Rubin P. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1711-4.
 17. Eaden J, Abrams K, Mayberry J. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-35.
 18. Rutgeerts P, Sandborn W, Feagan B, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
 19. Mir-Madjlessi S, Michener W, Farmer R. Course and prognosis of idiopathic ulcerative proctosigmoiditis in young patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 571-5.
 20. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Campieri M. Review article: Problematic proctitis and distal colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl 4): 93S-96S.
 21. Gionchetti P, Rizzello F, Belluzzi A. 5-Aminosalicylic acid as enemas or suppositories in distal ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 406-9.
 22. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ferretti M, Brignola C, Miglioli M, et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 93-7.
 23. Ngo Y, Gelinet J, Ivanovic A, Kag J, Schenowitz G, Vilotte J, Rambaud J. Efficacy of a daily application of mesalazine (Pentasa) suppository with progressive release, in the treatment of ulcerative proctitis. A double-blind versus placebo randomized trial. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16: 782-6.
 24. Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, Brignola C, Tampieri M, Iannone P, et al. **Optimum dosage of 5-aminosalicylic acid as rectal enemas in patients with active ulcerative colitis.** *Gut* 1991; 32: 929-31.
 25. Williams C, Haber G, Aquino J. Double blind, placebo-controlled evaluation of 5-ASA suppositories in active proctitis and measurement of extent of spreads using 99m-Tc labelled 5-ASA suppositories. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 71S-75S.
 26. Van Bodegraven A, Boer B, Lourens J, Tuynmn H, Sindram J. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 327-32.
 27. Campieri M, Paoluzi P, D'Albasio G, Brunetti G, Pera A, Barbara L. Better quality of therapy with 5-ASA colonic foam in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 679-84.
 28. Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud J. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomised double blind placebo controlled multicentre study. *Gut* 1998; 42: 195-9.
 29. Mantzaris G, Hatzis A, Petraki K, Spiliadi C, Triantaphyl-

- lou G. Intermittent therapy with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas maintains remission in ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 58-62.
30. Banerjee S, Peppercorn M. Inflammatory bowel disease: medical therapy for specific clinical presentations. *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31: 185-202.
 31. Regueiro M, Loftus E, Steinhart H, Cohen R. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: Clinical Evaluation of Therapeutic Trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 979-94.
 32. Lakatos P, Lakatos L. Ulcerative proctitis: a review of pharmacotherapy and management. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 741-9.
 33. Marshall J, Irvine E. Rectal corticosteroids versus alternative treatment in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; 40: 775-81.
 34. Truelove S, Hambling M. Treatment of ulcerative colitis with local hydrocortisone hemisuccinate sodium; a report on a controlled therapeutic trial. *BMJ* 1958; 2: 1072-7.
 35. Hanauer S, Robinson M, Pruitt R, Lazenby A, Persson T, Nilsson L, et al. Budesonide enema for treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis. A dose ranking study. U.S. Budesonide enema study group. *Gastroenterology* 1998; 115: 525-32.
 36. Bar-Meir S, Fidler H, Faszczuk M, Bianchi G, Stuirnolo G, Mickisch O, et al. Budesonide foam vs hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 929-36.
 37. Lobo A, Burke D, Sobala G, Axon A. Oral Tobramycin in ulcerative colitis: effect on maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 155-8.
 38. Turunen U, Frakkila M, Hakala K, Seppala K, Sivonen A, Ogren M, et al. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1998; 115: 1072-8.
 39. Ejderhamm J, Browaldh L, Oldaeus G, Saalman R, Stenhammar L. Treatment with glucocorticosteroid enemas in children with ulcerative colitis; a randomized single-blind multicenter comparison between budesonide and prednisolone. *Gut* 1999; 45 (Suppl V): A170.
 40. Gisbert J, Gomollon F, Maté J, Pajares J. Preguntas y respuestas sobre el papel de la azatioprina y la 6-mercaptopurina en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 401-15.
 41. Jewell D, Truelove S. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *BMJ* 1974; 4: 627-30.
 42. Caprilli R, Carratu R, Babbini M. A double-blind comparison of the effectiveness of azathioprine and sulfasalazine in idiopathic proctocolitis. Preliminary report. *Dig Dis* 1975; 20: 115-20.
 43. Sood A, Midha V, Sood N, Kaushal V. Role of azathioprine in severe ulcerative colitis: one-year, placebo-controlled, randomized trial. *Indian J Gastroenterol* 2000; 19: 14-6.
 44. Shibolet O, Regushevskaya E, Mayer Brezis, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis (Review). *Cochrane Database of Syst Rev* 2005; 1: 1-16.
 45. Breuer R, Soergel K, Lashner B, Christ M, Hanauer S, Vanaguna A, et al. Short-chain fatty acid rectal irrigation for left-sided ulcerative colitis: a randomised, placebo controlled trial. *Gut* 1997; 40: 485-91.
 46. Hyams J, Davis P, Lerer T, Colletti R, Bousvaros A, Leichter A, et al. Clinical outcome of ulcerative proctitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 149-52.
 47. Hanauer S, Feagan B, Lichtenstein G, Mayer L, Schreiber S, Colombel J, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
 48. Van Der Hagen S, Baeten C, Soeters P, Russel M, Beets-Tan R, Van Gemert W. Anti-TNF-alpha (Infliximab) used as induction treatment in case of active proctitis in a multistep strategy followed by definitive surgery of complex anal fistulas in Crohn's disease: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 758-67.
 49. Sandborn W, Tremaine W, Leighton J, Lawson G, Zins B, Compton R, et al. Nicotine tartrate liquid enemas for mildly and moderately active left-sided ulcerative colitis unresponsive to first-line therapy: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 661-71.
 50. Bloom S, Kiilerich S, Lassen M, Forbes A, Leiper K, Langholz E, et al. Low molecular weight heparin (tinziparin) vs placebo in the treatment of mild to moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 871-8.
 51. Bibiloni R, Fedorak R, Tannock G, Madsen K, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1539-46.
 52. Moum B, Ekbohm A, Vatn M, Aadland E, Sauar J, Lygren I, et al. Clinical course during the 1st year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective population-based study in Southeastern Norway, 1990-93. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1005-12.
 53. Ritchie J, Powell-Tuck J, Lennard-Jones J. Clinical outcome of the first ten years of ulcerative colitis and proctitis. *Lancet* 1978; 1: 1140-3.

54. Gionchetti P, Ardizzone S, Benvenuti M, Bianchi-Porro G, Biasco G, Cesari P, et al. A new mesalazine gel enema in the treatment of left-sided ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 381-8.
55. Sinha A, Nightingale J, West K, Berlanga-Acosta J, Playford R. Epidermal growth factor enemas with oral mesalamine for mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis or proctitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 350-7.
56. Mariyama K, Takeshima F, Hamamoto T. Efficacy of Rebamipide enemas in active distal ulcerative colitis and proctitis: A prospective study report. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 2323-9.
57. Arakawa T, Kobayashi F, Yoshiwaka T, Tarnawski A. Rebamipide: overview of its mechanism of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci* 1998; 43 (Suppl 9): 5S-13S.
58. Lawrence I, Copeland T. Rectal Tacrolimus in the treatment of resistant ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1214-20.