



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Epidemiología, diagnóstico, complicaciones y cirugía en la enfermedad inflamatoria intestinal

Beatriz Sicilia

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos (HUBU), Burgos, España

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal; Colitis ulcerosa; Enfermedad de Crohn; Epidemiología; Diagnóstico; Historia natural; Complicaciones; Cirugía

Resumen En esta reunión de la DDW 2012 (Digestive Disease Week 2012) celebrada en San Diego se han presentado múltiples trabajos en relación con la epidemiología de las enfermedades inflamatorias intestinales, algunos de ellos poblacionales, que nos aportan mayor información sobre factores de riesgo ya descritos en la bibliografía y, por otra parte, nos ayudan a eliminar algunos de ellos propuestos sin ninguna evidencia científica. Especial atención se ha prestado en esta reunión a los hallazgos, tanto en evolución natural como en cirugía, de los pacientes mayores de 65 años que claramente han de tratarse como un subgrupo de población “diferente” al de la población estándar de los ensayos clínicos de los que están excluidos. Otro apartado especialmente importante ha sido el de las complicaciones y manifestaciones extraintestinales con *Clostridium difficile* y la colangitis esclerosante primaria como principales protagonistas. Finalmente, y referentes al diagnóstico, la calprotectina se confirma como marcador imprescindible en diferentes escenarios, y nuevas técnicas de imagen como la cromoendoscopia virtual (i-scan) buscan su posición en el manejo de estos pacientes.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Epidemiology; Diagnosis; Natural history; Complications; Surgery

Epidemiology, diagnosis, complications and surgery in inflammatory bowel disease

Abstract In Digestive Disease Week 2012, held in San Diego, numerous studies were presented on the epidemiology of inflammatory bowel disease. Some of these studies were population-based, providing greater information on known risk factors and helping to eliminate proposed risk factors for which there is no known evidence. In this meeting, special attention was paid to the natural history of the disease as well as surgery in patients aged more than 65 years old who should clearly be treated as a separate subgroup from the standard population in clinical trials from which older individuals are excluded. Another especially important topic were extraintestinal complications and manifestations, with *Clostridium difficile* and primary sclerosing cholangitis as the main culprits. Finally, with reference to diagnosis, calprotectin was confirmed as an essential marker in distinct scenarios and new imaging techniques such as virtual chromoendoscopy (i-scan) will be important in the management of these patients, although their precise role remains to be defined.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Correo electrónico: bsicilia4@gmail.com

Introducción

En este tipo de reuniones de primera línea, como es la DDW, y motivados por la intención de tratar bien a nuestros pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EI), fijamos nuestra atención en las comunicaciones o pósters de ensayos clínicos y, en ocasiones, olvidamos que muchas de las evidencias y conceptos que hacen mejor nuestra práctica clínica diaria y nos ayudan a tomar una decisión en un paciente determinado son los derivados de estudios poblacionales, seguimientos prolongados, estudios de casos-controles y metaanálisis de ensayos clínicos. Voy a intentar, en estas líneas, resumir la evidencia presentada en la reunión de este año referente a la epidemiología, (incidencia, mortalidad, factores de riesgo y evolución natural), el diagnóstico, las complicaciones y, finalmente, la cirugía (características y complicaciones).

Epidemiología

Incidencia

De todos es conocido el “clásico gradiente norte-sur” actualmente en discusión y desaparición dados los últimos datos procedentes de los diferentes estudios poblacionales europeos y americanos¹, que vienen a confirmar los diferentes estudios presentados en esta reunión provenientes del estudio poblacional internacional (EPICOM)², así como de forma aislada de Reino Unido³ y Países Bajos⁴, con incidencias de 9-20 casos de colitis ulcerosa (CU) / 100.000 habitantes/año y 6-12 casos de enfermedad de Crohn (EC) / 100.000 habitantes/año; cifras más bajas son las reportadas por los alemanes. Lo que no es tan conocido, pero cada vez hay más evidencia disponible, es el gradiente este/oeste, con diferencias en cifras de incidencia media en países del oeste/este de 9 frente a 4/100.000 habitantes/año, respectivamente, en CU y 6 frente a 3/100.000 habitantes/año en EC, objetivando cifras muy bajas de ambas EI en países asiáticos⁵.

Mortalidad

La mortalidad e incidencia de patología maligna ha sido estudiada en 2 trabajos retrospectivos poblacionales con resultados contradictorios; si bien en el registro chileno⁶, con un seguimiento de 20 años (1988-2004), se describe un aumento de la tasa estandarizada de mortalidad con un valor de 4,3 (2,2-6,4), en el registro australiano⁷, con un seguimiento de 15 años, no se objetivan diferencias con las tasas de mortalidad de la población general. No obstante, ambos coinciden en un aumento de incidencia de neoplasias. En el registro francés prospectivo y poblacional pediátrico (EPI-MAD)^{8,9}, la mortalidad durante el seguimiento no fue diferente a la de la población general, pero sí que se objetivó un aumento de riesgo de 2,7 para el desarrollo de neoplasia, estando el 55% de los niños que desarrollaron esta complicación en tratamiento combinado inmunosupresor.

Respecto al riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal (CCR) en los pacientes con CU se ha presentado un metaanálisis¹⁰ que incluye 67 estudios (57.391 pacientes) con una

incidencia de 1,67/1.000 pacientes/año (1,24/1.000 pacientes/año en estudios poblacionales), cifra claramente inferior a lo estimado previamente; si analizamos los resultados por años de publicación de los estudios, esta incidencia desciende desde 4,29/1.000 pacientes/año comunicada en los años cincuenta hasta 1,09 en la década de 2000-2011.

Factores de riesgo

Un amplio estudio prospectivo francés investiga la incidencia de la depresión en las mujeres con EI frente a la población general, e investiga el papel que pueden tener la toma de anticonceptivos y el tratamiento hormonal en el desarrollo de la EI. Para analizar la incidencia de depresión¹¹ incluyen en el estudio cerca de 250.000 mujeres desde 1978, con un seguimiento final de > 90% y que rellenan un cuestionario cada 2 años en el que se evalúan los síntomas de depresión y se registra la incidencia tanto de EC como de CU. Al final del seguimiento se objetiva que la depresión 4 años antes del diagnóstico de EC es un factor de riesgo (*odds ratio [OR]*: 2,4 [1,4-4,5]) sin asociación cuando la depresión existía 4 años previos al diagnóstico de la EC y sin encontrar tampoco asociación con el desarrollo de CU. Tanto la toma actual de anticonceptivos (OR: 2,5 [1,53-4,6]) como la toma de anticonceptivos en algún momento durante el seguimiento, también se comportó como factor de riesgo para desarrollo de la EC, manteniéndose esta asociación en el análisis multivariante¹². Por último, en 108.000 mujeres de más de 50 años¹³, la toma de tratamiento sustitutivo hormonal actual o durante el seguimiento se comporta como factor de riesgo para desarrollo de CU y no de EC.

Cada vez son más los modelos clínicos y/o serológicos propuestos, tanto para evaluar el riesgo de desarrollo de los pacientes con EI como para valorar la evolución posterior. El Registro Europeo de Investigación del Cáncer (EPIC)¹⁴, que incluye más de 500.000 personas (35-70 años) durante los años 1992 a 1998 y una incidencia de 167 CU y 77 EC concluye que la positividad conjunta de pANCA, ASCA IgG e IGA, OmpC y CBir 1 es precisa para el diagnóstico posterior de los pacientes con EI, y es más precisa cuanto más cercana está la determinación del diagnóstico de la enfermedad, con un área bajo la curva de 0,657 y 0,678 para CU y EC, respectivamente. De esta población también se extrae, al establecer 4 controles para cada caso diagnosticado de EI, que ni la actividad física ni el tratamiento hormonal son factores de riesgo para el desarrollo de EC y que la obesidad tampoco es factor de riesgo ni para el desarrollo de EC ni para CU¹⁵, manteniéndose la ingesta de más de 95 g de proteínas diarias en las mujeres con EC como único factor de riesgo asociado. Dos trabajos más sugieren la utilización de diferentes modelos serológicos, genéticos y de hábitos de vida en el diagnóstico diferencial (DD) de la colitis (CU/EC de colon)¹⁶ o en el DD del síndrome de intestino irritable/EI¹⁷.

Entre otros factores de riesgo excluidos, un estudio poblacional realizado en Manitoba, que incluyó a 951 niños (117 casos con EI y 834 controles) viene a desmentir la “peligrosa idea”, que en algunos países está siendo cada día más popular, de que las vacunas en la infancia (polio, difteria, tétanos, rubéola y parotiditis) confieren algún tipo de riesgo de desarrollar en un futuro una EI¹⁸. Finalmente, la

isotretinoína (derivado de la vitamina A utilizado en el tratamiento del acné) no parece tampoco aumentar el riesgo de desarrollar una EII, según los resultados de un amplio estudio poblacional caso-control francés¹⁹.

Evolución natural

Uno de los registros con mayor número de pacientes incluidos, prospectivo y poblacional es el EPIMAD^{20,21}, que incluye cerca de 10.000 pacientes diagnosticados entre 1988 y 2010 con EII, observando que el diagnóstico de EC es infrecuente en pacientes > 60 años (6% de la cohorte total de EC: 447 pacientes), con mayor porcentaje de localización colónica (B2), mayor enfermedad perianal (EPA) y menor número de complicaciones extraintestinales comparado con EC < 60 años (4.626 pacientes). En la cohorte de CU, los pacientes > 60 años (639) representan el 12% de la cohorte total de CU, y presentan mayor extensión de la enfermedad y menos proctitis comparados con los pacientes < 60 años. Este registro incluye, además, 534 pacientes con diagnóstico de EC a una edad < 17 años observando una localización estable de la enfermedad en el 75% de los casos, con un comportamiento B2/B3 en un 60% tras un seguimiento medio de 11 años (patrón B1 75% al diagnóstico), siendo la probabilidad acumulada a 20 años de recibir anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) o cirugía del 50% y de recibir IMM del 75%. Analizando la evolución retrospectiva, pero con 10 años de seguimiento, de una cohorte poblacional de 133 pacientes con EC diagnosticados entre 1989 y 2001 se presentó el trabajo de J. Gisbert et al^{22,23}, que comunicaron una progresión en la gravedad del comportamiento en cerca del 30% de los pacientes, preferentemente durante los 5 primeros años del seguimiento así como un incremento en la utilización de las tiopurinas a lo largo del seguimiento y una disminución de la necesidad de cirugía cuyos factores de riesgo fueron los ya conocidos (B2, B3, EPA), además del hecho de ser diagnosticado entre 1985 y 1991. En relación con la curación mucosa, 3 nuevos trabajos²⁴⁻²⁶, todos ellos retrospectivos, reafirman la escasa probabilidad de brote o colectomía en pacientes con CU en remisión y con curación mucosa (uno de ellos incluso con curación histológica).

Diagnóstico

La calprotectina se confirma en esta reunión como marcador biológico imprescindible en el diagnóstico de actividad inflamatoria²⁷, como demuestra un estudio prospectivo que la compara con PCR, leucocitos o índice de Lightiger. En este trabajo se incluyen 228 pacientes y 52 controles, y la calprotectina, además de discriminar afectación inflamatoria (índice de Baron > 2) con un porcentaje del 91% (frente al 77% del índice de Lightiger o al 69% de la PCR), fue capaz de diferenciar entre los diferentes grados de actividad endoscópica con diferencias estadísticamente significativas. La calprotectina también es capaz de predecir la recidiva clínica, tal y como muestra un estudio multicéntrico de pacientes con EC en remisión con cápsula endoscópica como “gold standard”²⁸. En este trabajo incluyen 39 pacientes en remisión con actividad inflamatoria activa medida con la

cápsula endoscópica en el 62% de ellos; no obstante, de éstos, un tercio permaneció en remisión clínica al año de la exploración. Todos los pacientes en cicatrización mucosa tenían calprotectina normal y todos los que tenían actividad inflamatoria moderada-grave tenían valores de calprotectina altos, con un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 80%.

Respecto a las técnicas de imagen, la resonancia se afianza en su indicación para valoración del intestino delgado y sus complicaciones; en este sentido, un índice de gravedad de estenosis medida por enterografía (SSS, *stricture severity index*)²⁹ parece ser capaz de predecir la necesidad de cirugía de ciertos pacientes y necesitará ser validado en el futuro.

La cromoendoscopia y el *narrow band imaging* (NBI) siguen “luchando” por su indicación en cribado, presentándose un ensayo clínico aleatorizado (ECA)³⁰ sin diferencias entre ambas técnicas en la detección de lesiones neoplásicas, incluyendo 93 pacientes consecutivos con CU de larga evolución, pero con un tiempo de retirada endoscópica significativamente mayor para la cromoendoscopia de 26 min, frente a 18 min para el NBI ($p = 0,001$).

Por último, destacar una técnica de imagen nueva como es la cromoendoscopia virtual (i-scan), con resultados prometedores en el diagnóstico de curación mucosa y extensión de 78 pacientes consecutivos con CU o EC provenientes de un ECA doble ciego que la compara con la endoscopia de alta resolución³¹.

Complicaciones

Aunque se han comunicado múltiples trabajos respecto a la asociación con otras patologías (cardíacas, pulmonares, psiquiátricas, renales, sexuales, etc.), complicaciones infecciosas (neumococo, Epstein-Barr, citomegalovirus, hongos), iatrogénicas (osteoporosis) y manifestaciones extraintestinales, las comunicaciones y pósters más interesantes se centran en 3 escenarios:

Clostridium difficile

Hay múltiples estudios, 2 de ellos retrospectivos^{32,33}, presentados aquí, que indican que la sobreinfección de *Clostridium difficile* en pacientes con EII aumentan la estancia media y el riesgo de colectomía. Destacar, en este sentido, el estudio presentado este año³⁴, que incluye a 1.185.477 pacientes hospitalizados durante 2005 a 2009, 4.439 tenían EII (0,4%) con *C. difficile* + durante el ingreso en un 3,1% de los pacientes con EII, frente al 0,84% de los pacientes ingresados sin EII (OR: 3,9 [3,3-4,6]; $p < 0,0001$), con una mayor estancia media hospitalaria y mayor mortalidad (OR: 3,94 [1,55-8,74]; $p < 0,0001$).

Por último, desde Estados Unidos se sugiere la utilización de vancomicina en el tratamiento de todos los pacientes con *C. difficile* y EII, independientemente de la gravedad clínica y basados en sus datos retrospectivos, en los que demuestran cómo los pacientes tratados sólo con metronidazol reingresan más, la estancia media es mayor y con mayor porcentaje de reingresos que los tratados con vancomicina³⁵.

Colangitis esclerosante primaria

Los datos más importantes provienen de una cohorte de 263 pacientes diagnosticados de colangitis esclerosante primaria (CEP) desde 1985 hasta 2011 (41 asociando EC y 167 asociando CU) en Cleveland^{36,37}. Los 41 pacientes con CEP y EC asociada se diagnostican de CEP antes, tienen una concentración de bilirrubina menor al diagnóstico, una mayor incidencia de CCR (el 17 frente al 1,8%) y una menor mortalidad o necesidad de trasplante hepático (TOH) en comparación con los pacientes con CEP sin EC. Respecto a los pacientes con CEP y CU se diagnostican de CEP antes, tienen menor número de estenosis biliares (el 7 frente al 23%), menos estenosis dominantes (el 25 frente al 44%) y una mayor incidencia de CCR (el 33 frente al 1,8%), sin diferencias en mortalidad o necesidad de TOH en comparación con los pacientes con CEP sin CU. Respecto a la evolución de la EII post-TOH, presentaron datos de una cohorte nórdica de 439 pacientes³⁸, de los cuales un 67% presentó una mejoría en la evolución clínica posterior de su EII siendo un factor protector el uso de azatioprina (AZA), un 39% empeoró de su EII siendo un factor de riesgo la edad menor de 20 años, y un 44% no cambió su actividad inflamatoria intestinal.

Cirugía

En este apartado comentaremos los metaanálisis presentados, los factores de riesgo, los estudios de cirugía en población > 60 años y los trabajos publicados sobre recurrencia.

Metaanálisis

El primero³⁹ analiza 17 ensayos clínicos (ECA) publicados en pacientes con EC comunicando porcentajes de cirugía del 21, 31 y 44% al año, 5 y 10 años, respectivamente, para la población adulta, y del 0,5 y 29% al año y 5 años, respectivamente, para población pediátrica. En los 20 ECA de CU⁴⁰, los porcentajes son del 4,8, 10 y 17% al año, 5 y 10 años, respectivamente, para la población adulta, y del 7, 18 y 21% al año, 5 y 10 años, respectivamente, para la población pediátrica. Otro metaanálisis presentado⁴¹ es el que analiza las complicaciones posquirúrgicas de la colectomía en los pacientes con CU y que nos recuerda que la técnica quirúrgica “cura” la enfermedad pero con un precio a pagar que se resume en: pouchitis (28%), pouchitis crónica (11%), obstrucción ID (18%), reintervención quirúrgica por obstrucción de ID (25%) e infertilidad en el 50% de las mujeres. Destacar respecto a la infertilidad en IPPA un trabajo que concluye que el porcentaje de nacimientos conseguidos (62,5%) y el ratio ciclo de fertilización/nacimiento (21,8%) en pacientes con fertilización en estas pacientes in vitro es similar al de la población general sin EII⁴².

Factores de riesgo para cirugía

En este escenario se han comunicado los datos provenientes de nuestra base de datos ENEIDA⁴³, que incluye 5.753 pacientes con CU (1.347 con AZA o mercaptopurina [MP]) y 282 colectomías (127 [9,2%] con AZA/MP), concluyendo de su análisis multivariante que la utilización de AZA/MP en el

primer año del diagnóstico (OR: 4,2 [2,21- 5,23]), colitis extensa (OR: 1,9 [1,19-2,94]), ciclosporina previa (OR: 2,1 [1,42-3,32]) o biológicos (OR: 2,9 [1,96-4,24]) son factores de riesgo predictivos para colectomía, situándose como factor protector el uso prolongado de AZA/MP (OR: 0,97 [0,96-0,98]). Otros estudios retrospectivos en EC confirman los factores de riesgo ya conocidos, como el patrón B2/B3 o la larga evolución de la enfermedad⁴⁴.

Cirugía en pacientes mayores de 60 años

Dos trabajos retrospectivos analizan el tipo de cirugía y los factores de riesgo asociados en los pacientes con EII mayores de 60 años. El primero^{45,46} procedente de un hospital terciario americano, en el que se incluyen los 120 pacientes con EII (62 EC y 58 CU) que se operaron en los años 1991-2010 comunicando una mortalidad del 5-6% con una estancia media de 8 días para la CU y 11 para la EC y la presencia en el 30% de los pacientes operados de *C. difficile*. El segundo⁴⁷ es un estudio caso-control que incluye 42 pacientes > 60 años operados con EII durante los años 1998-2000 y 42 pacientes < 60 años pareados por edad, sexo, tipo de EII, localización y tipo de cirugía, sin diferencias en la tasa de complicaciones posquirúrgicas entre ambos grupos, y estableciendo como únicos factores de riesgo para la cirugía el índice de comorbilidad de Charlson y las cifras de hemoglobina precirugía, no comportándose como factores de riesgo el índice de masa corporal, la edad, el ASA, la albúmina precirugía, los tratamientos utilizados, el tipo de cirugía (electiva/urgente) ni la cirugía previa.

Recurrencia

Dos trabajos interesantes confirman la elevada eficacia de los tratamientos biológicos en la prevención de la recurrencia de pacientes de alto riesgo. Un ensayo italiano⁴⁸, con 22 pacientes consecutivos a los que se les aleatoriza a infliximab o AZA (+2 meses metronidazol) con recurrencia endoscópica del 9 (1/11) y 40% (4/10), respectivamente. Y otro prospectivo y multicéntrico español⁴⁹, observacional, que incluye 29 pacientes a los que se les pauta tratamiento con adalimumab, con porcentaje de recurrencia endoscópica del 20%. Por último, no olvidar que los pacientes con ostoma también desarrollan recurrencia de su EC, aunque parece que más lentamente, como así confirma un trabajo retrospectivo⁵⁰ en el que se realiza seguimiento de los 83 pacientes con EC portadores de estoma en los años 1973-2010, presentando recurrencia clínica 27 pacientes (32%) después de un seguimiento medio de 1,7 años (0-17,6 años) y recurrencia quirúrgica 22 pacientes (44%), siendo más frecuente en los pacientes con localización ileocolónica que en los de localización exclusivamente colónica.

Finalmente destacar el estudio TABACROHN⁵¹, presentado en comunicación oral y con discusión posterior, demostrando con contundencia que un 31% de pacientes que dejan de fumar (el 23% mantenido durante el seguimiento) de un estudio multicéntrico prospectivo que incluye a 408 pacientes fumadores con EC son cifras superiores a las reportadas en la bibliografía en otros ámbitos, animándonos a seguir aconsejando a nuestros pacientes con EC la suspensión del hábito tabáquico. Y destacar también que se pre-

sentaron los resultados que justifican desde España la vacunación a doble dosis de nuestros pacientes con EI en tratamiento con inmunosupresores, con una respuesta inicial a la vacuna de la hepatitis B en 210 pacientes de cerca del 60% (> 10 UI/l) rescatando con la revacunación al 42% con porcentajes significativamente inferiores en los pacientes en tratamiento con anti-TNF⁵².

Conflictos de intereses

La autora ha participado como ponente y en diferentes proyectos de investigación de MSD y Abbott.

Bibliografía

1. Saro C, Sicilia B. Incidence of IBD; is still increasing? *World J Gastroenter.* 2008;14:5491-8.
2. Burisch J, Xia B, Cukovic-Cavka S, Kaimakliotis J, Duricova D, Shonova O, et al. Is There an east-west gradient in the incidence of IBD in Europe? and further far east in China? first results from the Epicom Study. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S569-70.
3. Sifflédeen JS, Fleming KM, Crooks C, Card TR. Adult and pediatric IBD incidence in the UK: A large population-based study using the general practice research database. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S797.
4. Rossen N, Van Rijn BD, Karregat EP, Boonstra K, Kingma PJ, Naber AH, et al. Epidemiology and characteristics of inflammatory bowel disease in a large population-based cohort in central Netherlands. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1: S793.
5. Zhao J, Ng SC, Burisch J, Lei Y, Li J, Zou K, et al. First prospective, population-based inflammatory bowel disease incidence study in China - the emergence of "western" disease. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S792.
6. Salas R, Sepulveda OO, Cofre C, Ibáñez P, Bueno SM, Kalergis AM, et al. Survival & cause-specific mortality of chilean inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S261.
7. Selinger CP, Andrews JM, Dent O, Leong RW. Survival over >20 years in a large Australian metropolitan cohort of inflammatory bowel disease patients: no excess overall mortality. *Gastroenterology.* 2012;142: Suppl 1:S252.
8. Peneau A, Salleron J, Fumery M, Savoye G, Lerebours E, Dupas JL, et al. Long-term outcome of paediatric-onset Crohn's disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S25.
9. Gower-Rousseau C, Savoye G, Turck D, Fumery M, Salleron J, Peneau A, et al. Mortality and cancer in paediatric inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S661.
10. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Has the risk of developing colorectal cancer in patients with ulcerative colitis been overstated? a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S251.
11. Ananthakrishnan AN, Khallili H, Pan A, Higuchi LM, De Silva PS, Richter JM, et al. A prospective study of depressive symptoms and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S88.
12. Khallili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Reproductive factors and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: results from two large prospective cohorts of US women. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S89.
13. Khallili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Hormonal replacement therapy and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease among postmenopausal women: results from a large prospective cohort of US women. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S88-9.
14. Van Schaik FD, Oldenburg B, Hart A, Siersema PD, Van Oijen MG, Bueno-de Mesquita HB. Serological markers can predict inflammatory bowel disease years before the diagnosis: results from a nested case-control study within a European cohort study. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S39.
15. Jantchou P, Carbonnel F, Hart A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Dietary protein intake and risk of Crohn's disease: results of a prospective European cohort study. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S89.
16. Essers JB, Ripke S, Neale B, Xavier RJ, Vu M, Dubinsky M, et al. Genetics, serologies, and smoking predict highly morbid Crohn's disease in erroneously diagnosed UC patients. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S39-40.
17. Plevy SE, Stockfish TP, Lockton S, Croner LJ, Singh S, Princen F. Combined serologic, genetic, and inflammatory markers can accurately differentiate non-IBD, Crohn's disease, and ulcerative colitis patients. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S41.
18. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Early childhood immunizations are not associated with pediatric IBD: A population-based analysis. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S88.
19. Racine A, Cuerq A, Bijon A, Ricordeau P, Allemand H, Boutron-Ruault MC, et al. Isotretinoin use and risk of inflammatory bowel disease: a case control study from the French National Health Insurance System. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S88.
20. Charpentier C, Dauchet L, Savoye G, Fumery M, Salleron J, Merle V, et al. Clinical and phenotypic characteristics of ulcerative colitis at diagnosis according to age: a population-based study. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S24-5.
21. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Dauchet L, Dupas JL, et al. Clinical and phenotypic characteristics of Crohn's disease in elderly people: a population-based study. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S253.
22. Casals-Seoane F, Chaparro M, Gisbert JP. The natural history of Crohn's disease: a long-term (> 10 years) follow-up study. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S254.
23. Casals-Seoane F, Chaparro M, Gisbert JP. The natural history of Crohn's disease: impact of the introduction of thiopurines on its outcome. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S254.
24. Laharie D, Filippi J, Roblin X, Nancey S, Chevaux JB, Hebuterne X, et al. Impact of mucosal healing on long-term outcomes in ulcerative colitis treated with infliximab: a multicenter experience. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S363.
25. Feagins LA, Melton SD, Iqbal R, Dunbar KB, Spechler SJ. Clinical Implications of Endoscopic and Histological Signs of Active Colitis in Patients With Ulcerative Colitis in Clinical Remission. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S655.
26. Inoue N, Takabayashi K, Matsuoka K, Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H, et al. Complete mucosal healing is associated with long-term remission in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S383.
27. Schoepfer A, Beglinger C, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Armstrong D. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the lichtiger index, CRP or blood leukocytes. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S114.
28. Aggarwal V, Day AS, Connor SJ, Leach ST, Brown GJ, Singh et al. Multicenter capsule endoscopy study of small bowel Crohn's disease patients in clinical remission: long term follow up and correlation with faecal biomarkers and clinical outcome. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S169.
29. Nepal S, Bahura R, Shen B, Atreja A. Development and validation of a novel enterography-based stricture severity score (SSS)

- to predict the need of surgery in patients with strictureting Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S190-1.
30. Bisschops R, Bessisow T, Baert FJ, Ferrante M, Ballet V, Willekens H, et al. Chromo-endoscopy versus narrow band imaging in ulcerative colitis: a prospective randomized controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 75 Suppl:AB148.
 31. Neumann H, Vieth M, Grauer M, Mudter J, Gunther G, Atreja R, et al. Virtual chromoendoscopy with i-scan for diagnosis of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease - a randomized double-blind controlled study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 75 Suppl:AB147.
 32. Feuerstadt P, Berg DR, Reddy S, Das R, Aroniadis OC, Brandt LJ. Biopsy-proven ulcerative colitis (UC) complicated by *C. difficile* infection (CDI) is associated with increased rates of colectomy. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S783.
 33. Ananthakrishnan AN, Guzmán Pérez R, Gainer VS, Murphy SN. Predictors of severe *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012;142:S664-5.
 34. Khanna S, Loftus EV, Baddour L, Pardi DS. Incidence and outcomes from *Clostridium difficile* infection in hospitalized adults with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012;142:S122.
 35. Horton HA, Dezfoli S, Berel D, Hirsch J, Targan SR, Ippoliti A, et al. Patients with ulcerative colitis hospitalized with *Clostridium difficile* infection (CDI) should be treated with vancomycin regardless of CDI severity. *Gastroenterology*. 2012;142:S123.
 36. Navaneethan U, Venkatesh PGK, Mukewar S, Lashner B, Remzi FH, Kiran PR, et al. Impact of ulcerative colitis on the long term outcome of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2012;142:S8.
 37. Navaneethan U, Mukewar S, Venkatesh PGK, Lashner B, Remzi FH, Kiran PR, et al. Impact of Crohn's disease on the long term outcome of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2012;142:S260-1.
 38. Jorgensen K, Lindstrom L, Cvancarova M, Schrumpf E, Vatn MH, Boberg KM. Clinical course of inflammatory bowel disease in liver transplanted PSC patients: a Nordic multicenter study. *Gastroenterology*. 2012;142:S7-8.
 39. Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME, De Bruyn J, Jette N, Rioux KP, et al. Cumulative incidence of first intestinal surgery in adult and pediatric Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2012;142:S790.
 40. Negron ME, Frolkis AD, Dykeman J, Barkema H, Rioux KP, De Buck J, et al. Risk of surgery following diagnosis in adult and pediatric ulcerative colitis patients: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2012;142:S797.
 41. Leonard P, Yang M, Chao J, Mulani P. Complications associated with colectomy in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142:S401.
 42. Pabby V, Shah S, Cheifetz AS, Burakoff R, Friedman S. In vitro fertilization in patients with ulcerative colitis and ileal pouch anastomosis. *Gastroenterology*. 2012;142:S68.
 43. Cañas-Ventura A, Márquez L, Panes J, Domenech E, Gisbert JP, García-Sánchez V, et al. Risk of colectomy in patients with ulcerative colitis under thiopurine treatment. Study of Prevalence and Predictive Factors. Eneida Project. *Gastroenterology*. 2012;142:S384.
 44. Pittet V, Rogler G, Michetti PF, Fournier N, Vader J-P, Schoepfer A, et al. Medical treatments and risk factors for resection surgery in Crohn's disease: results from the Swiss IBD Cohort Study. *Gastroenterology*. 2012;142:S569.
 45. Juneja M, Regueiro M, Dunn MA, Barrie A, Binion DG. Surgical outcomes in geriatric ulcerative colitis: a tertiary referral center experience. *Gastroenterology*. 2012;142:S257-8.
 46. Juneja M, Regueiro M, Dunn MA, Barrie A, Binion DG. Surgery in geriatric Crohn's disease patients requiring hospitalization. *Gastroenterology*. 2012;142:S258.
 47. Bautista MC, Otterson MF, Zadvornova Y, Eastwood D, Naik AS, Stein DJ, et al. Surgical outcomes in the elderly with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012;142:S254-5.
 48. Armuzzi A, Felice C, Marzo M, Pugliese D, Andrisani G, Papa A, et al. Prevention of postoperative recurrence with azathioprine or anti-tnf alpha in patients with crohn's disease: an open-label pilot study. *Gastroenterology*. 2012;142:S780.
 49. Aguas M, Bastida G, Cerrillo E, Beltran B, Iborra M, Muñoz F, et al. Impact of adalimumab in the prevention of postoperative recurrences of Crohn's disease in high-risk patients. *Gastroenterology*. 2012;142:S384.
 50. Koriche D, Salleron J, Gower-Rousseau C, Cortot A, Colombel J-F, Zerbib P. Recurrence of Crohn's disease after definitive stoma: a retrospective study in 83 patients.
 51. Nuñez T, Etchevers MJ, Merino O, Gallego S, García-Sánchez V, Marín Jiménez I, et al. High smoking cessation rate in crohns disease patients attending a multicenter anti-tobacco program: the TABACROHN Study. *Gastroenterology*. 2012;142:S76.
 52. Gisbert J, Villagrasa JR, Rodríguez Nogueiras A, Chaparro M. Efficacy of hepatitis B vaccination and re-vaccination and factors impacting on the response in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2012;142:S362.