



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

¿Qué novedades aporta la Digestive Disease Week 2014 a mi consulta de enfermedad inflamatoria intestinal?

María Chaparro

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España
Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)

PALABRAS CLAVE

Enfermedad
inflamatoria intestinal;
Enfermedad de Crohn;
Colitis ulcerosa;
Embarazo;
Ancianos;
Cáncer;
Inmunosupresores;
Anti-TNF

KEYWORDS

Inflammatory bowel
disease;
Crohn's disease;
Ulcerative Colitis;
Pregnancy;
Elderly;
Cancer;
Immunosuppressants;
Anti-TNF

Resumen El objetivo del presente artículo es resumir las comunicaciones relacionadas con la fertilidad y el embarazo, la enfermedad inflamatoria intestinal en el paciente anciano, el riesgo de cáncer y su relación con los tratamientos y, finalmente, las novedades sobre los aspectos psicológicos que pueden afectar a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentadas en la Digestive Diseases Week 2014. Los trabajos se han seleccionado a criterio de la autora considerando principalmente aquellos cuyas conclusiones tuvieran una aplicación inmediata para la práctica clínica.

Los fármacos anti-TNF durante la gestación son seguros a corto plazo y, por ahora, parece que también a medio-largo plazo. Para limitar la exposición fetal a los anti-TNF podrían suspenderse, con seguridad para la madre, en el segundo trimestre de la gestación si la paciente está en remisión. Los pacientes ancianos con enfermedad inflamatoria intestinal requieren una monitorización más estrecha que los pacientes jóvenes, por el riesgo de complicaciones, sobre todo infecciosas, asociadas a la enfermedad y a los tratamientos. El efecto de la enfermedad inflamatoria intestinal y de los fármacos empleados para su tratamiento sobre el riesgo de desarrollo sigue sin estar bien establecido, pero quizás la magnitud del efecto parece menor que la descrita previamente. La relación causal entre los factores psicológicos y la aparición de recidiva de la EII no está en absoluto establecida. © 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

What useful developments for my inflammatory bowel disease practice have come from Digestive Disease Week 2014?

Abstract The objective of this article is to summarize reports presented at Digestive Disease Week 2014 that relate to fertility and pregnancy, inflammatory bowel disease in elderly patients, the risk of cancer and its relationship to treatment and finally, developments regarding psychological aspects that may affect patients with inflammatory bowel disease. Studies were selected at the discretion of the author, mainly considering those with conclusions that can be applied immediately to clinical practice. Using anti-TNF drugs during pregnancy is safe in the short term. This currently seems to

Correo electrónico: mariachs2005@gmail.com

be true for the medium and the long term. To limit fetal exposure, the mother can safely stop taking the anti-TNF drugs in the second trimester of the pregnancy if she is in remission. Elderly patients with inflammatory bowel disease require stricter monitoring than younger patients due to the risk of complications, especially infections associated with the disease and treatments. The effect of inflammatory bowel disease and the drugs for its treatment on the risk of development is still not well established, but the magnitude of the effect seems possibly lower than previously described. The causal link between psychological factors and the occurrence of IBD relapse is by no means established.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En la Digestive Diseases Week 2014 (DDW 2014) se han presentado numerosos trabajos sobre epidemiología, monitorización, seguridad y tratamientos en enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En el presente artículo se resumirán las comunicaciones relacionadas con la fertilidad y el embarazo, la EII en el paciente anciano, el riesgo de cáncer y su relación con los tratamientos y, finalmente, las novedades sobre los aspectos psicológicos que pueden afectar a los pacientes con EII. Los trabajos han sido seleccionados a criterio de la autora considerando principalmente aquellos cuyas conclusiones tuvieran una aplicación inmediata para la práctica clínica.

Para cada uno de los temas revisados, en primer lugar pondremos en contexto al lector mediante la exposición breve de un escenario clínico. A continuación resumiremos la información más novedosa presentada al respecto en la DDW 2014 y, finalmente, a modo de conclusión, presentaremos el mensaje que el clínico puede llevarse a su consulta para mejorar la atención a los pacientes.

Fertilidad y embarazo

Escenario clínico 1. Paciente de 29 años, con enfermedad de Crohn (EC) en remisión en tratamiento con anti-TNF y tiopurinas. La paciente nos pregunta si podrá tener hijos, si los tratamientos que recibe para la EII son peligrosos para el feto y si debería interrumpirlos en el caso de quedarse embarazada.

La EII es una enfermedad crónica que a menudo afecta a pacientes jóvenes en su época reproductiva, por lo que tiene un gran impacto en las decisiones sobre la planificación de la descendencia. Los profesionales que atienden a pacientes con EII deberán informar sobre el impacto de la enfermedad en la fertilidad, la evolución del embarazo, la lactancia y los aspectos genéticos y de transmisión a la descendencia.

La fertilidad es un tema de preocupación para los pacientes con EII que desean tener descendencia¹. En este sentido, la mayoría de los estudios muestran que la tasa de infertilidad en las pacientes con EC es similar a la de la población general². La tasa de fertilidad en las pacientes con colitis ulcerosa (CU) también es similar a la de la población sana, con excepción de las pacientes sometidas a co-

lectomía con reservorio ileal³. Esto se debe, principalmente, a las adherencias posquirúrgicas en la región pélvica que pueden ocluir las trompas de Falopio. En los casos en los que las pacientes con EII presenten problemas de fertilidad podrían requerir someterse a fertilización in vitro. Shah et al presentaron en la DDW 2014 los resultados de un interesante estudio con el objetivo de conocer si la eficacia de este procedimiento es igual en las pacientes con EII que en la población general⁴. Para ello se incluyeron 130 pacientes con EII y 508 mujeres sanas y se comparó la tasa de nacidos vivos mediante fertilización in vitro en ambos grupos. El porcentaje de nacidos vivos fue similar en las pacientes con EII que en la población sana (el 32 frente al 30%). Por tanto, en caso de que exista indicación médica para ello, la fertilización in vitro es tan eficaz en las pacientes con EII como en la población general⁴.

A pesar de que la fertilidad no parece estar disminuida en las pacientes con EII, la mayoría de los estudios refiere una menor tasa de nacimientos en estas pacientes. Esto, probablemente pueda deberse a la decisión voluntaria de no tener descendencia y representa el impacto que supone la EII en el deseo genésico. La preocupación por transmitir la enfermedad y el miedo, en ocasiones infundado, a las complicaciones en la gestación y en el recién nacido son los principales factores que disuaden de tener hijos a estos pacientes.

Huang et al evaluaron el efecto de la información de las pacientes con EII acerca de la fertilidad y el embarazo sobre la paridad y la evolución de las gestaciones⁵. Se invitó a participar a 408 pacientes, de las cuales 250 accedieron a completar la encuesta. El cuestionario incluyó preguntas acerca de la EII, la historia reproductiva y sobre los conocimientos de la paciente acerca de la influencia de su enfermedad en la fertilidad y el embarazo. Los autores observaron que las pacientes con EII sin hijos poseían menos conocimientos específicos sobre reproducción y EII y más dudas al respecto que las pacientes con hijos. El no haber tenido una entrevista con su médico sobre estos aspectos se asoció con un mayor desconocimiento. Los resultados de este estudio subrayan la importancia de transmitir a las pacientes con EII la información adecuada acerca de la fertilidad y el embarazo, por el impacto que esto tiene en sus decisiones sobre planificación familiar⁵.

En este mismo sentido, la valoración preconcepcional de la paciente en una consulta de obstetricia podría tener beneficios sobre la planificación y desarrollo del embarazo. De Lima et al analizaron el posible beneficio de la evaluación de las pacientes con EII en una consulta preconcepcio-

nal⁶. Para ello realizaron un estudio en el que se comparó la evolución de las pacientes que fueron valoradas en la consulta preconcepcional (casos) con las que acudieron posteriormente, una vez que ya estuvieron embarazadas (grupo control); se incluyeron 107 pacientes embarazadas en el grupo de estudio y 103 en el grupo control. En el grupo de estudio ninguna paciente abandonó la medicación para la EII. En el grupo control, 8 pacientes interrumpieron el tratamiento anti-TNF por decisión propia y tras lo cual una de ellas recidivó. Además, comparado con el grupo control, las pacientes que habían acudido a la consulta preconcepcional tomaban con más frecuencia ácido fólico y tuvieron más éxito en el abandono del hábito tabáquico durante el embarazo. El hecho de haber sido atendida en la consulta preconcepcional tuvo un efecto protector en la actividad de la EII durante el embarazo, independientemente del hábito tabáquico, la duración y la actividad de la EII en el período preconcepcional, y esto probablemente se debió a un mejor cumplimiento terapéutico. Los autores concluyeron que la atención en una consulta preconcepcional supone un beneficio para las pacientes por asociarse con un mayor porcentaje de abandono del hábito tabáquico, ingesta de ácido fólico y cumplimiento del tratamiento durante el embarazo, que finalmente se traduce en un mejor control de la enfermedad durante la gestación. Por tanto, una buena comunicación con las pacientes es fundamental, ya que las pacientes que reciben información y consejo antes de la concepción son las que tienen un mejor cumplimiento durante el embarazo⁶.

En general, la mayoría de los tratamientos empleados para la EII son seguros durante la gestación⁷. Es más, la mayoría de las complicaciones durante la gestación se producen en pacientes con enfermedad activa, por lo que el principal objetivo debe ser alcanzar la remisión antes de la concepción y mantenerla durante el embarazo. Narula et al presentaron un metaanálisis con el objetivo de conocer el efecto de la exposición a fármacos anti-TNF en la evolución del embarazo⁸. Se incluyeron 1.216 pacientes procedentes de 5 estudios. Los autores no encontraron diferencias en cuanto a la tasa de evolución desfavorable, el porcentaje de abortos, el parto pretérmino, el bajo peso al nacer o las malformaciones congénitas entre las gestaciones expuestas a anti-TNF y las no expuestas. Los resultados de este metaanálisis subrayan que el tratamiento con anti-TNF durante la gestación es seguro a corto plazo y no se asocia con un mayor riesgo de evolución desfavorable del embarazo⁸.

A pesar de la seguridad a corto plazo del tratamiento anti-TNF durante la gestación, hay pocos datos acerca de la evolución a largo plazo en los niños expuestos in utero a estos fármacos. El estudio PIANO es el estudio más amplio hasta ahora sobre la seguridad de los anti-TNF durante el embarazo en pacientes con EII⁹. Se trata de un estudio prospectivo en el que están participando 30 centros de Estados Unidos. Las pacientes se clasifican en 4 grupos en función de los fármacos recibidos en la concepción y durante la gestación: no expuestas (sin tiopurinas ni anti-TNF), grupo A (tiopurinas), grupo B (infliximab, adalimumab y certolizumab) y grupo AB (tiopurinas y anti-TNF). En la DDW 2014 se presentaron los resultados preliminares del estudio PIANO, en los que se evaluó la asociación entre la medicación para la EII y la actividad durante la gestación,

las complicaciones en el embarazo y el parto, así como la consecución de los hitos de desarrollo en los primeros 4 años de vida (evaluaciones a los 4, 9 y 12 meses y 2, 3 y 4 años). Se analizaron los datos de 1.039 niños. Los autores observaron que los niños expuestos a anti-TNF tuvieron un desarrollo normal, incluso alcanzaron puntuaciones más altas en algunos hitos que los niños no expuestos a estos fármacos. Por tanto, la exposición a fármacos anti-TNF o tiopurínicos in utero no parece afectar al desarrollo posterior de los niños en comparación a los que no han estado expuestos a estos fármacos⁹.

A pesar de que los fármacos anti-TNF parecen seguros para el recién nacido, su efecto en la evolución de los niños, principalmente en el desarrollo del sistema inmune, está poco estudiado. Por esto, algunos autores han sugerido que podría recomendarse la interrupción de estos fármacos en el segundo trimestre de la gestación, que es cuando empiezan a atravesar la barrera placentaria. No obstante, a pesar de que la interrupción temprana (en el segundo trimestre de la gestación) del tratamiento podría disminuir la exposición del feto a estos fármacos, también podría asociarse con un mayor riesgo de recidiva de la EII, que podría condicionar la evolución del embarazo. De Lima et al presentaron un estudio en el que evaluaron la evolución de pacientes en las que se suspendió el tratamiento con anti-TNF en el segundo trimestre del embarazo¹⁰. En las pacientes que estaban en remisión, el tratamiento anti-TNF se interrumpió en la semana 25 y en las que presentaban actividad, en la semana 30. No se observaron diferencias en cuanto al peso al nacer, la edad gestacional, la frecuencia de aparición de alteraciones congénitas y la puntuación de APGAR del recién nacido entre los 2 grupos. La concentración de anti-TNF en sangre de cordón en los niños cuyas madres suspendieron el tratamiento en el segundo trimestre fue significativamente más baja que en los que lo suspendieron más tarde. La conclusión de los autores es que la interrupción temprana del tratamiento anti-TNF (en el segundo trimestre) en gestantes en remisión mantenida es segura para la madre y disminuye significativamente la exposición del feto a estos fármacos¹⁰.

Algunos médicos han sugerido que en las pacientes que presentan un brote tras haber suspendido los fármacos anti-TNF durante el embarazo podría iniciarse el tratamiento con esteroides, por ser quizás más seguros para la madre y el feto¹¹. A este respecto, en la DDW 2014 se presentó un subanálisis del estudio PIANO, con el objetivo de conocer el efecto de la exposición a esteroides durante el embarazo en el riesgo de infecciones y en el desarrollo en los niños en los 12 primeros meses de vida. Se incluyeron 969 pacientes que completaron los cuestionarios a los 12 meses del nacimiento. La exposición al tratamiento con esteroides no fue inocua, ya que se asoció con un mayor riesgo de parto pretérmino, infecciones en los primeros meses, diabetes gestacional y bajo peso al nacer¹¹.

Conclusión. Es fundamental una buena comunicación con las pacientes con EII, ya que las que reciben información y consejo médico antes de la concepción son las que tienen un mejor cumplimiento durante el embarazo y una evolución más favorable de la gestación. La fecundación in vitro tiene una tasa de éxitos en las pacientes con EII similar a la

de la población general. Los fármacos anti-TNF son seguros durante la gestación a corto plazo y parece que también a medio-largo plazo. No obstante, los anti-TNF podrían suspenderse precozmente (en el segundo trimestre de la gestación) en las pacientes en remisión, ya que esta estrategia es segura para la madre y disminuye la exposición al fármaco del recién nacido.

Enfermedad inflamatoria intestinal en el paciente anciano

Escenario clínico 2. Paciente varón de 67 años, diagnosticado de EC de afectación ileocólica y patrón inflamatorio. El paciente inició el tratamiento con azatioprina a dosis de 2,5 mg/kg de peso a los 12 meses del diagnóstico por corticoides. Un año más tarde, el paciente presentó un brote grave de su enfermedad, por lo que se indicó el tratamiento con fármacos anti-TNF por fracaso de las tiopurinas. ¿Qué debemos hacer en este caso? ¿Mantenemos el tratamiento combinado? ¿Es igual de eficaz el tratamiento con anti-TNF en los ancianos? ¿Es igual de seguro?

La EII generalmente afecta a pacientes jóvenes. Sin embargo, hasta un 15% de los casos se diagnostica en mayores de 60 años. Debido al aumento de la incidencia de EII, al envejecimiento de la población y al escaso impacto de la EII en la supervivencia de los pacientes es esperable un aumento del número de ancianos con EII¹². El manejo de los pacientes ancianos con EII tiene sus propias particularidades. En primer lugar, no están bien definidas las características de este grupo de pacientes, ya que generalmente los datos proceden de centros de referencia. Además disponemos de pocos datos acerca de la eficacia y seguridad de los tratamientos, ya que en la mayoría de los casos son excluidos de los ensayos clínicos con medicamentos.

Mañosa et al evaluaron las características fenotípicas y el uso de recursos terapéuticos en los pacientes diagnosticados de EII a partir de los 60 años¹³. Los autores realizaron un estudio retrospectivo en el que se incluyeron más de 1.300 pacientes diagnosticados de EII a partir de 60 años y 1.300 controles (pacientes diagnosticados de EII antes de los 60 años) apareados por año de diagnóstico, sexo y tipo de EII. Los pacientes diagnosticados de CU después de los 60 años presentaron una afectación extensa con menos frecuencia que los jóvenes. En el caso de la EC, los mayores de 60 años presentaron afectación exclusivamente cólica y fenotipo estenosante con más frecuencia que los jóvenes y menos frecuencia de patrón fistulizante¹³.

En general se observó una menor tasa de complicaciones asociadas a la EII en los pacientes ancianos, pero una prevalencia más alta de fenómenos tromboembólicos. Con respecto a los tratamientos, se describió un uso menos frecuente de esteroides, inmunomoduladores y biológicos, pero la tasa de cirugía fue similar a la de los pacientes diagnosticados a una edad más joven. Finalmente, en los ancianos se observó una mayor incidencia de hospitalizaciones, neoplasias y muertes. Los autores concluyeron que la EII de debut en el anciano se presenta con un fenotipo menos grave y con menor tasa de complicaciones y menos necesidad de tratamiento inmunosupresor. No obstante, la edad más

avanzada al diagnóstico (y la mayor comorbilidad) se asocia con una mayor frecuencia de hospitalizaciones¹³.

Una de las complicaciones que con más frecuencia se asocia a la EII son las infecciones, que pueden ser causa de ingreso hospitalario, así como aumentar la morbilidad y la mortalidad en los pacientes ancianos. Tofani et al evaluaron el efecto de la EII como factor de riesgo de complicaciones infecciosas en los pacientes ancianos¹⁴. Los autores diseñaron un estudio retrospectivo en el que se analizaron datos de 292 pacientes mayores de 65 años y se evaluó el riesgo de infecciones en función de que tuvieran o no EII. El 46% de los pacientes presentó infecciones. El riesgo de infecciones graves (definidas como infecciones sistémicas, que motivaron ingreso o la muerte del paciente) fue mayor en los pacientes con EII, tras ajustar por la edad (*odds ratio* [OR]: 7; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,6-18,8). Los autores concluyeron que tener EII es un factor independiente de riesgo de desarrollo de infecciones graves en el anciano. Estos hallazgos subrayan la importancia de tratar de forma contundente las infecciones en los pacientes ancianos con EII, por su mayor riesgo de desarrollar infecciones graves¹⁴.

Con respecto a los fármacos, los inmunosupresores son fundamentales para el tratamiento de la EII. Sin embargo, los pacientes ancianos generalmente son excluidos de los ensayos clínicos y, por tanto, hay pocos datos sobre la seguridad en este grupo de pacientes. Hou et al estudiaron el riesgo de complicaciones secundarias al tratamiento con fármacos tiopurínicos en pacientes con EII¹⁵. Globalmente, la exposición a fármacos tiopurínicos se asoció con un mayor riesgo de complicaciones en los pacientes ancianos. Al analizar las complicaciones de forma individual se observó que los pacientes ancianos tratados con tiopurinas tuvieron un riesgo más elevado de infecciones (OR: 2,8; IC del 95%, 1,08-7,7), pero no de otras complicaciones. En el análisis multivariante, tras ajustar por sexo, etnia, duración de la enfermedad y consumo de tabaco, el tratamiento con tiopurinas se asoció con un mayor riesgo de aparición de complicaciones (OR: 4,2; IC del 95%, 1,8-9,6). Los autores concluyeron que el tratamiento con tiopurinas se asoció con la aparición de complicaciones en un tercio de los pacientes. Además, las tiopurinas se asociaron con un riesgo 3 veces mayor de complicaciones que el tratamiento con otros fármacos. Por tanto, el tratamiento con tiopurinas en los ancianos requiere una monitorización minuciosa, sobre todo por el riesgo de complicaciones infecciosas¹⁵.

Por otro lado hay pocos datos sobre la eficacia y la seguridad de los fármacos anti-TNF en los pacientes con EII ancianos. Con respecto a la eficacia a corto plazo, Lobatón et al observaron que el porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión fue significativamente más bajo en los ancianos (el 67 frente al 87%; $p < 0,001$)¹⁶. Sin embargo, en los que respondieron la duración de la respuesta a largo plazo fue similar en todos los grupos de edad. En el análisis multivariante, la edad avanzada fue factor independiente de falta de respuesta completa a corto plazo (OR: 3,4; IC del 95%, 1,4-6,6), infecciones graves y efectos adversos graves. La edad mayor de 65 años y tener comorbilidad se asociaron con un mayor riesgo de desarrollo de tumores y de mortalidad. Los autores concluyeron que los pacientes mayores tratados con anti-TNF tienen menor probabilidad de respuesta completa, y que el porcentaje de efectos adversos

es más alto en los ancianos, especialmente en aquellos con comorbilidad asociada¹⁶.

Finalmente, el tratamiento combinado con infliximab y azatioprina ha demostrado ser más eficaz que ambos fármacos en monoterapia en diversos ensayos clínicos. Con respecto a la seguridad, se ha descrito un mayor riesgo de linfoma no hodgkiniano y linfoma hepatosplénico en los pacientes que reciben ambos fármacos y este riesgo parece aumentar con la edad. Debido a que el riesgo de complicaciones —infecciones y linfomas— parece mayor en los pacientes de edad avanzada, es necesario realizar estudios que evalúen la relación riesgo-beneficio del tratamiento combinado en estos pacientes. Scott et al analizaron los riesgos y los beneficios del tratamiento combinado con infliximab y tiopurinas en comparación con infliximab en monoterapia en función de la edad¹⁷. El caso que establecieron como referencia fue el de un paciente varón de 35 años con EC con actividad grave y la evolución se analizó al año. Los datos teóricos se tomaron de los estudios SONIC, GAIN y CHARM¹⁸⁻²⁰. La incidencia de linfoma no hodgkiniano en función de la edad y la mortalidad asociada se obtuvo de diversos registros. La probabilidad de linfoma no hodgkiniano en los pacientes expuestos a azatioprina se obtuvo del registro CESAME²¹ (*hazard ratio* [HR]: 5,28 frente a 1 en los pacientes con infliximab en monoterapia). En el modelo de Markov, el tratamiento combinado frente a la monoterapia con infliximab fue la estrategia más ventajosa en el paciente de referencia (0,77 frente a 0,76 años de vida ajustados por calidad). Además, el tratamiento combinado resultó en un menor número de cirugías (95 frente a 144), muertes (4.133 vs 4.155) y pacientes con enfermedad activa (162 vs. 198). Este beneficio se observó en todas las edades estudiadas, aunque fue menor a medida que se consideraron edades más avanzadas. Cuando se evaluaron los años de vida perdidos por mortalidad, la monoterapia con infliximab fue la opción más ventajosa, siempre que el riesgo de linfoma no hodgkiniano por el tratamiento con azatioprina fuera > 11,5 en los pacientes de 65 años o > 6,9 en los mayores de 75 años, según el HR de desarrollo de linfoma descrito en el estudio CESAME²¹ (HR: 5,2; IC del 95%, 2,01-13,9). Para los varones de 25 años, el tratamiento con infliximab en monoterapia fue la opción más beneficiosa siempre que el riesgo de linfoma hepatosplénico fuera > 24/100.000. Los autores de este estudio concluyeron que para pacientes entre 35 y 65 años el tratamiento combinado es la opción con mejor relación riesgo-beneficio. Sin embargo, en los mayores de 65 años y, más aún, en los mayores de 75 años, la monoterapia es la mejor opción debido al aumento del riesgo de linfoma no hodgkiniano y de mortalidad asociada a dicho linfoma con la terapia combinada¹⁷.

No obstante, en otros estudios no se ha observado aumento del riesgo de tumores en los pacientes ancianos con EII en tratamiento con fármacos inmunosupresores. Así, Cheddani et al compararon el riesgo de desarrollo de neoplasia en 841 pacientes con EII mayores de 60 años y con los datos del registro francés de tumores²². Tras una mediana de seguimiento de 6 años, el 12,3% de los pacientes con EII desarrolló neoplasias, lo que se correspondió con un índice de riesgo estandarizado de 1. Once pacientes (1,3%) desarrollaron más de 1 tumor. Globalmente se observó un aumento del riesgo de trastornos linfoproliferativos malignos

en los pacientes con EII y en concreto en los pacientes con CU, pero no en aquellos con EC. Además se observó un aumento de la incidencia de tumores hepáticos en los pacientes con EC, pero no en aquellos con CU. El tratamiento con inmunosupresores no se asoció con un mayor riesgo de desarrollo de neoplasia en general ni con un aumento del riesgo de ninguna neoplasia en particular, incluidos los procesos linfoproliferativos. Los autores de este estudio concluyeron que no hay un aumento del riesgo de desarrollo de neoplasias malignas en los pacientes con EII de debut en la edad anciana²².

Conclusión. En general, los pacientes ancianos con EII parecen tener un curso más *benigno* de la enfermedad, con menor frecuencia de indicación de tratamientos inmunosupresores. Las tiopurinas y anti-TNF se asocian con un mayor riesgo de desarrollo de complicaciones, principalmente infecciones graves. Por esto sería recomendable realizar una vigilancia más estrecha en estos pacientes y dejar el tratamiento en monoterapia siempre que sea posible.

Cáncer y enfermedad inflamatoria intestinal

Escenario clínico 3. Paciente de 47 años, con EC ileocólica con patrón inflamatorio y con una fístula perianal compleja, con buena respuesta al tratamiento combinado con azatioprina y anti-TNF. El paciente es diagnosticado de un melanoma cutáneo en el antebrazo. ¿Qué influencia tienen los tiopurínicos y los anti-TNF en el desarrollo de tumores? En el caso de que el paciente desarrolle un cáncer, ¿qué debemos hacer con el tratamiento para la EII?

Se ha sugerido que el hecho de padecer una EII podría estar asociado con un mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de tumores, bien por el estado inflamatorio crónico que pueden presentar algunos pacientes con esta enfermedad, bien por el efecto de los fármacos inmunosupresores que se emplean para su tratamiento. No obstante, el efecto de la EII y de los fármacos para su tratamiento en el desarrollo de neoplasias no está bien establecido.

Biancone et al evaluaron las características de los casos incidentes de cáncer en pacientes con EII²³. Se incluyeron 89 pacientes con EII que desarrollaron cáncer entre enero de 2012 y octubre de 2013 procedentes de 15 centros. Cada caso se apareó con 2 controles (pacientes con EII sin cáncer). Los tumores más frecuentes fueron los del tracto gastrointestinal (35%), seguidos de los genitourinarios, la piel, el pulmón, la mama y el linfoma. En general, la tasa de incidencia de tumores fue mayor en los pacientes con EC que en aquellos con CU. Con respecto a los distintos tipos de tumores, los gastrointestinales fueron más frecuentes en la CU, mientras que los tumores de piel y los linfomas fueron más frecuentes en la EC. La extensión de la CU y el fenotipo de la EC se relacionaron con la aparición de cualquier tipo de tumor, mientras que el uso de inmunomoduladores y anti-TNF se relacionó específicamente con la aparición de ciertos tumores²³.

Algaba et al evaluaron la incidencia y las características de los tumores intestinales y extraintestinales en los pacientes con EII y las compararon con las de la población de

referencia²⁴. Se incluyeron 107 tumores en 96 pacientes procedentes de una cohorte de 7.606 pacientes con EII. El 11,4% de los pacientes había sido diagnosticado de 2 o más tumores diferentes. La incidencia acumulada de tumores en general fue del 1,4% en los pacientes con EII, frente al 1,8% en la población de referencia (riesgo relativo [RR]: 0,7; IC del 95%, 0,11-5,05). Las neoplasias más frecuentes fueron las de piel, mama y colon. Comparado con la población de referencia, los pacientes con EII tuvieron un riesgo aumentado de cáncer de piel no melanoma y de intestino delgado. Sin embargo, el riesgo de cáncer colorrectal fue más bajo que en la población general²⁴.

Se ha descrito un aumento de los tumores de piel no melanoma en los pacientes con EII en tratamiento con tiopurinas. Bahi et al evaluaron el efecto de la EII en la aparición de cáncer de piel en pacientes de Nueva Zelanda²⁵. Se incluyeron 359 pacientes con una edad media de 41,4 años. Trece de los 145 pacientes que habían recibido tratamiento con tiopurinas desarrollaron cáncer de piel no melanoma, en comparación con 6 casos en los 201 pacientes que no habían estado expuestos al tratamiento con estos fármacos. Además se observaron 16 lesiones cutáneas sospechosas de malignidad en los expuestos y 8 en el grupo control. La tasa de incidencia de cáncer de piel y lesiones cutáneas sospechosas fue de 37/1.000 pacientes-año en el grupo expuesto y de 14/1.000 pacientes-año en el grupo no expuesto a tiopurinas. El tratamiento con tiopurinas durante más de 6 meses se asoció con un mayor riesgo de cáncer de piel y lesiones cutáneas sospechosas de malignidad (RR: 2,67; IC del 95%, 1,4-5,1). Los autores concluyeron que el riesgo de cáncer de piel no melanoma es mayor en los pacientes con EII expuestos al tratamiento con tiopurinas²⁵.

Hay pocos datos acerca del riesgo de desarrollo de cáncer en pacientes con antecedentes personales de tumores en función de la exposición a fármacos inmunosupresores. En concreto disponemos de 2 estudios publicados en pacientes con artritis reumatoide que sugieren que el riesgo de desarrollo de cáncer de novo o recurrencia de cáncer es similar en los pacientes en tratamiento con anti-TNF y metotrexato y los pacientes con metotrexato en monoterapia^{26,27}. Finalmente, hay un único estudio publicado que evaluó la aparición de cáncer de novo o recurrencia de cáncer en pacientes con EII y antecedentes de tumores²⁸. Se trata de un subanálisis del estudio CESAME, en el que los autores observaron que los pacientes con EII y antecedentes de cáncer tienen un mayor riesgo de desarrollo de tumores (de novo o recurrencias), pero que el tratamiento con fármacos inmunosupresores no incrementa la probabilidad de una nueva neoplasia.

En la DDW 2014 se presentaron 2 series que describían la evolución de pacientes con EII y antecedentes de cáncer en tratamiento con fármacos inmunomoduladores y anti-TNF. En la primera, Onali et al incluyeron a 15 pacientes con EII que habían recibido tratamiento inmunosupresor tras el diagnóstico de cáncer: tiroides (4), piel (2), mama (2), colon (2), próstata (2), linfoma (1), seminoma (1) y carcinoma del apéndice (1)²⁹. El intervalo entre el diagnóstico del tumor y el tratamiento inmunosupresor y/o anti-TNF fue de 6 años (rango, 1-26 años). Tras una mediana de seguimiento de 10 años, ningún paciente presentó recurrencia del tumor. Los autores concluyeron que el tratamiento con tiopu-

rinas o anti-TNF tras el diagnóstico de cáncer no favorece la recurrencia de la neoplasia²⁹.

Guerra et al identificaron a 96 pacientes con EII que habían desarrollado un total de 107 tumores³⁰. El 16% de los tumores fue diagnosticado en pacientes en tratamiento con tiopurinas, el 3% en pacientes en tratamiento con metotrexato, el 2% en pacientes en tratamiento con anti-TNF y el 10% en pacientes en tratamiento combinado con inmunosupresores y anti-TNF. La duración media de los tratamientos fue de 72 meses en el caso de las tiopurinas y de 6 meses en el caso de adalimumab e infliximab. Tras el diagnóstico de cáncer, el tratamiento se mantuvo en el 47% de los pacientes que estaban con tiopurinas y en el 11% de los pacientes que recibían tratamiento combinado. En el resto de los pacientes, el tratamiento se suspendió y en el 21% de los casos se reintrodujo, de acuerdo con el servicio de oncología. No se observó asociación entre el tratamiento para la EII y el desarrollo de cáncer. Los autores concluyeron que el tratamiento con tiopurinas se mantiene en la mitad de los pacientes que desarrollan un tumor. Sin embargo, los anti-TNF se suspenden en la mayoría de los pacientes. Los autores no observaron asociación entre el tratamiento con tiopurinas y anti-TNF y el riesgo de desarrollo de tumores³⁰.

Conclusión. El efecto de la EII y de los fármacos empleados para su tratamiento sobre el riesgo de desarrollo de cáncer sigue sin estar bien establecido, pero quizás la magnitud del efecto parece menor que la descrita previamente. Aún disponemos de pocos datos, pero parece que es el hecho de haber tenido antecedentes de cáncer y no el tratamiento inmunosupresor lo que aumenta el riesgo de una neoplasia de novo o recidiva en los pacientes con EII.

Aspectos psicológicos de la enfermedad inflamatoria intestinal

Escenario clínico 4. Paciente de 50 años, diagnosticada de CU. La paciente refiere la aparición de clínica compatible con brote de su enfermedad como consecuencia de acontecimientos “estresantes” en su vida. ¿Cuál es la relación entre los factores psicológicos y la actividad de la EII? ¿Pueden ser causa de brote?

El efecto de los factores externos en el desarrollo de la EII no está bien definido. Por un lado, la privación de sueño se ha relacionado con la producción de citocinas inflamatorias y con un mayor riesgo de aparición de brote en los pacientes con EII en remisión. Ananthakrishnan et al realizaron un estudio prospectivo desde 1976 hasta 2010 en el que incluyeron datos de 151.871 mujeres a las que se realizó un cuestionario bienal y analizaron la correlación entre la duración del sueño y la incidencia de aparición de CU o EC³¹. La incidencia de EC fue de 8 casos por 100.000 personas-año y la de CU de 10 casos por 100.000 personas-año. En el análisis multivariante, la duración del sueño < 7 h al día se asoció con un mayor riesgo de presentar CU (HR: 1,46; IC del 95%, 1,05-2), pero no de EC. Por tanto, los autores concluyeron que la escasez en las horas de sueño se asocia con un aumento del riesgo de CU. No obstante se

necesitan más estudios para conocer la relación entre el sueño y la patología de la EII³¹.

Algunos autores han sugerido que la depresión podría afectar la evolución de los pacientes con EC. Gaines et al realizaron una encuesta a pacientes con EII y a sus parejas. Ambos respondieron a 3 cuestionarios: inicial, a los 6 meses y a los 12 meses³². Asimismo se evaluó la presencia de depresión en el momento de inclusión en el estudio. Se incluyeron 3.149 pacientes, la mayoría mujeres. Se observó una asociación significativa entre el riesgo de presentar actividad de la enfermedad en los 12 meses siguientes y la puntuación obtenida en el cuestionario inicial de depresión (a mayor puntuación en el cuestionario de depresión, mayor riesgo de presentar actividad de la enfermedad). Este estudio es el primero que describe que los pacientes con EC con depresión tienen más riesgo de presentar la enfermedad activa en los siguientes 12 meses. Estos resultados subrayan la necesidad de realizar estudios prospectivos para conocer mejor la asociación entre EC y depresión³².

Por otro lado, no se ha demostrado la existencia de una asociación clara entre el estrés y la presencia de inflamación en humanos. Targownik et al realizaron un estudio en el que incluyeron a 265 pacientes con EC, en los que se evaluó la actividad de la EC mediante el índice de Harvey-Bradshaw y un índice clínico desarrollado en Manitoba, así como la calprotectina ($> 250 \mu\text{g}$ se consideró inflamación significativa) y el estrés percibido y distrés psicológico mediante las escalas apropiadas³³. Los pacientes se evaluaron basalmente y a los 3 meses. El 15% de los pacientes pasó de tener enfermedad inactiva a tener enfermedad activa a los 3 meses. Los pacientes con un mayor nivel de estrés psicológico presentaron una mayor probabilidad de presentar un brote de la enfermedad durante los meses siguientes basado en el índice de Manitoba (el 23 frente al 9%; $p = 0,02$), aunque no se observó esta diferencia si se definía el brote basado en el índice de Harvey-Bradshaw. Tampoco se observaron diferencias entre los cambios en el estado inflamatorio (medido por la calprotectina) y en función del estrés percibido y el distrés psicológico. Los autores concluyeron que no parece haber relación entre el distrés psicológico y el estrés percibido y la aparición de brote de la enfermedad (medido por el índice de Harvey-Bradshaw y la calprotectina). Se necesitan más estudios que evalúen la relación entre los síntomas psíquicos y el desarrollo de inflamación o la percepción de actividad en los pacientes con EC³³.

En este mismo sentido, Voigt et al evaluaron los marcadores psicológicos que se correlacionaban con la aparición de brote de actividad en la CU³⁴. Se incluyeron pacientes con CU que hubieran tenido al menos 1 brote de enfermedad en los últimos 12 meses y estuvieran en dosis estable de tratamiento al menos 3 meses. Se incluyeron 54 pacientes, de los cuales el 50% presentó un brote a lo largo de los 12 meses del seguimiento. Se observó asociación entre los valores séricos de IL-6, IL-8 y puntuación en el *subscore* endoscópico de Mayo. Además, la expresión de distintos genes en la mucosa del colon también se correlacionó con la recidiva, tanto temprana como tardía. Sin embargo, ni los marcadores de estrés, como la ACTH (hormona corticotropina) sérica en ayunas o el cortisol urinario, ni el índice de calidad de vida, ni otras evaluaciones psicológicas fueron predictores de la aparición de un brote³⁴.

No está bien establecida la influencia de los factores psicológicos en la aparición de recidivas de la EII, pero sí que pueden influir en la demanda de recursos sanitarios por parte del paciente. Ferreiro et al analizaron a 776 pacientes con EII y evaluaron su estrategia de afrontamiento mediante un test específico³⁵. Las estrategias más frecuentemente adoptadas fueron la centrada en el problema y la de evitación, y la menos frecuente la estrategia centrada en emociones. El hecho de adoptar una estrategia de evitación se asoció con un mayor número de visitas a urgencias y consultas no programadas, si bien no se acompañó de una mayor frecuencia de ingresos hospitalarios (lo que probablemente se traduce en que no presentaron una peor evolución de la enfermedad). Los autores concluyeron que las estrategias más empleadas por los pacientes con EII son las centradas en el problema y la de evitación. Los pacientes con evitación realizan un mayor número de visitas a urgencias en los meses siguientes, aunque esto no parece indicar una peor evolución de la enfermedad. Estos pacientes quizás se beneficiarían de apoyo psicológico para disminuir su utilización de recursos sanitarios³⁵.

Finalmente, la fatiga es un síntoma frecuente en los pacientes con EII y aparece en muchas ocasiones incluso en pacientes que están en remisión de la enfermedad³⁶. El objetivo de un estudio presentado este año en la DDW fue conocer la prevalencia de fatiga en pacientes con EII y comparar la puntuación con los de la población general y su relación con el sexo, el tipo de EII, la actividad de la enfermedad, la anemia, la depresión y los trastornos del sueño. Se incluyeron 322 pacientes a los que se realizó un cuestionario específico denominado Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-II). La fatiga se definió como una puntuación < 30 puntos en dicho cuestionario. La prevalencia de fatiga fue similar en los pacientes con EC y CU, pero fue más alta en las mujeres que en los varones (el 64,7 frente al 41,4%; $p < 0,001$) y en los pacientes con enfermedad activa que en aquellos con enfermedad inactiva. Por el contrario, la presencia de anemia no afectó a la puntuación del índice de depresión (28 frente a 29). Los pacientes con EII tenían una puntuación significativamente más baja en el cuestionario (indicando más fatiga) que la población general (29 frente a 40; $p < 0,001$). La presencia de depresión y las alteraciones en el ritmo del sueño se relacionaron con una mayor fatiga. Hasta el 64% de los pacientes con enfermedad inactiva tenía alteraciones del sueño, y estos tenían una mayor probabilidad de presentar fatiga. Los autores concluyeron que la fatiga es frecuente en los pacientes con EII, incluso en los que están en remisión. El sexo femenino, la enfermedad activa, la depresión y las alteraciones en el sueño, pero no la anemia o el tipo de EII, se asocian a una mayor prevalencia de fatiga³⁶.

Conclusión. Por ahora, la relación causal entre los factores psicológicos y la aparición de recidiva de la EII no está en absoluto establecida.

Conclusiones

Los estudios presentados en la DDW 2014 subrayan la importancia de la información adecuada sobre fertilidad y gesta-

ción en las pacientes con EII en edad fértil. De hecho podrían incluso beneficiarse de la atención en una consulta obstétrica preconcepcional. La fecundación in vitro es tan eficaz en las pacientes con EII como en la población general. Los fármacos anti-TNF durante la gestación son seguros a corto plazo y, por ahora, parece que también a medio-largo plazo. Para limitar la exposición fetal a los anti-TNF podrían suspenderse, con seguridad para la madre, en el segundo trimestre de la gestación si la paciente está en remisión.

La EII tiene un curso más benigno cuando se diagnostica en ancianos, con una menor frecuencia de indicación de tratamientos inmunosupresores. No obstante, las tasas de cirugía son similares a las descritas en pacientes jóvenes. Los tratamientos con fármacos inmunosupresores (tiopurinas y biológicos) se asocian con un mayor riesgo de complicaciones infecciosas graves y, quizás, con un mayor riesgo de procesos linfoproliferativos. Es por esto que los pacientes con EII requieren una monitorización más estrecha que los jóvenes.

El efecto de la EII y de los fármacos empleados para su tratamiento sobre el riesgo de desarrollo de cáncer sigue sin estar bien establecido, pero quizás la magnitud del efecto parece menor que la descrita previamente. En el caso del cáncer de piel no melanoma, sí parece estar incrementado en los pacientes con EII en tratamiento con tiopurinas y, por tanto, deberíamos prestar especial atención a las recomendaciones sobre protección solar y evaluación de las lesiones sospechosas en estos pacientes.

La relación causal entre los factores psicológicos y la aparición de recidiva de la EII no está en absoluto establecida. La adopción de ciertas estrategias de adaptación por parte de los pacientes con EII podría asociarse con una mayor demanda de atención médica, si bien esto no parece traducirse en un peor control de la EII.

Conflicto de intereses

La autora ha participado como ponente y ha recibido becas de investigación de MSD y Abbvie.

Bibliografía

- Mountfield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:720-5.
- Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997;58:229-37.
- Olsen KO, Joelsson M, Laurberg S, Oresland T. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br J Surg*. 1999;86:493-5.
- Shah S, Pabby V, Dodge LE, Moragiani VA, Fox JH, Missmer SA, et al. In vitro fertilization in women with inflammatory bowel disease is as successful as in women from the general infertility population. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-79.
- Huang V, Kroeker KI, Goodman KJ, Hegadoren K, Fedorak RN. Low IBD-specific reproductive knowledge and absence of family planning discussion with a physician are associated with childlessness in women with IBD. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-774.
- De Lima A, Zelinkova Z, Van der Ent C, Van der Woude CJ. Pre-conception care in IBD women leads to less disease relapses during pregnancy. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-78.
- Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1426-38.
- Narula N, Al-Dabbagh R, Dhillon A, Sands BE, Marshall JK. Anti-TNF α therapies are safe during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-582.
- Mahadevan U, Martin CF, Chambers C, Kane SV, Dubinsky M, Sandborn W, et al. Achievement of developmental milestones among offspring of women with inflammatory bowel disease: the PIANO registry. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-1.
- De Lima A, Zelinkova Z, Van der Ent C, Van der Woude CJ. Anti-TNF is safe to stop in the second trimester of pregnancy in IBD women in remission. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-78.
- Lin K, Martin CF, Dassopoulos T, Degli Esposti SD, Wolf DC, Degli Esposti SD, et al. Pregnancy outcomes amongst mothers with inflammatory bowel disease exposed to systemic corticosteroids: Results of the PIANO Registry. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-1.
- Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:459-77.
- Mañosa M, Calafat M, De Francisco R, García Caparrós C, Casanova MJ, Huelín P, et al. Phenotypic characteristics and use of therapeutic resources in elderly-onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-235.
- Tofani C, Valentin T, Tierney A, Lichtenstein GR. IBD is an independent risk factor for major infectious complications in elderly patients. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-446.
- Hou J, Ahmed N, Malaty HM, Abraham B, Sellin JH. Medications associated with complications among elderly patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-580.
- Lobatón Ortega T, Vermeire S, Ballet V, Rutgeerts PJ, Van Assche GA, Ferrante M. Efficacy and safety of anti-tnf therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-579.
- Scott FI, Vajravelu RK, Bewtra M, Mamtani R, Lewis JD. The impact of age-specific risks of lymphoma on the decision to use combination therapy with infliximab and azathioprine versus infliximab alone: a Markov model. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-1.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383-95.
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:829-38.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kamm MA, Yu AP, Wu EQ, et al. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1170-9.
- Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lemann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374:1617-25.
- Cheddani H, Dauchet L, Charpentier C, Fumery M, Salleron J, Bouvier AM, et al. Cancer in elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-101.

23. Biancone L, Petruzzello C, Armuzzi A, Scribano ML, Orlando A, Castiglione F. Characterization of incident cases of cancer in inflammatory bowel disease: a prospective multicenter matched-pair IG-IBD Study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-448.
24. Algaba A, Guerra I, Quintanilla E, López-Serrano P, García-Sánchez MC, Taxonera C. Incidence and characteristics of intestinal and extraintestinal cancers in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-54.
25. Bahi M, Gray A, Walmsley RS, Schultz M. The effect of immunomodulator therapy on non-melanomatous skin cancer incidence in a cohort of ibd patients in New Zealand. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-581.
26. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, Hyrich KL, Symmons DP. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:755-63.
27. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, Burmester GR, Krummel-Lorenz B, Demary W, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R5.
28. Beaugerie L, Carrat F, Colombel JF, Bouvier AM, Sokol H, Babouri A, et al. Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. *Gut*. 2013. [Epub ahead of print].
29. Onali S, Condino G, Petruzzello C, Ascolani M, Calabrese E, Lolli E, et al. Thiopurines and anti-TNFs in patients with inflammatory bowel disease and a previous diagnosis of cancer. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-577.
30. Guerra I, Algaba A, Quintanilla E, Pérez-Calle JL, García-Sánchez MC, Taxonera C, et al. Management and course of inflammatory bowel disease patients with associated cancer. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-54.
31. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, De Silva PS, Higuichi LM, Fuchs C, et al. Reduced sleep duration is associated with an increased risk of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-177.
32. Gaines LS, Horst SN, Slaughter JC, Shelton R, Haman K, Wang L, et al. An internet-based cohort study of the association between depression and exacerbation of Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-177.
33. Targownik L, Sexton KA, Bernstein MT, Walker JR, Graff LA, Miller N, et al. The effect of psychological distress and perceived stress on change in symptom activity and inflammation over time in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-234.
34. Voigt RM, Jedel S, Taylor-Clift A, Forsyth CB, Raeisi S, Shaikh M, et al. Biopsychological markers predict ulcerative colitis disease flare-up. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-425.
35. Ferreira R, Barreiro-de Acosta M, Lorenzo A, Domínguez-Muñoz E. Influence of coping strategies on the clinical course of inflammatory bowel disease: a prospective, observational cohort study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-439.
36. Dittrich AE, Madsen K, Dieleman LA, Halloran BP, Fedorak RN, Kroeker KI. IBD patients have significant fatigue, depression, and sleep disturbance, even in the absence of active disease. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-772.