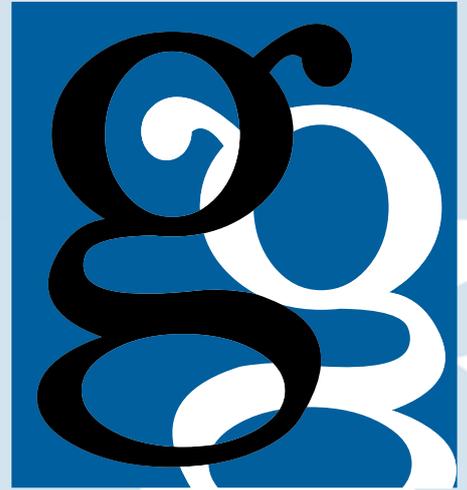


nº 8

Noviembre 2014



EIGA

INFLAMATORIA

“REVISTA OFICIAL DEL GRUPO EIGA”



COMITÉ EDITORIAL

Manuel Barreiro de Acosta
Daniel Carpio López
Javier Castro Alvariño
Ana Echarri Piudo
Alberto Fernández Villaverde

JUNTA DIRECTIVA

Presidente: Javier Castro Alvariño
Vicepresidente: Aurelio Lorenzo González
Secretario: Santos Pereira Bueno
Tesorero: Daniel Carpio López
1ª Vocal: Ana Echarri Piudo
2ª Vocal: Manuel Barreiro de Acosta
3er Vocal: Alberto Fernández Villaverde

ÍNDICE

LA EDITORIAL	1
REVISIÓN	
Biosimilares: ¿Qué son?, ¿Para qué sirven?.....	2
TEMAS DE DEBATE	
Linfoma y enfermedad inflamatoria intestinal	6
Tumores sólidos extracolónicos en la enfermedad inflamatoria intestinal	15
Enfermedad inflamatoria intestinal y embarazo	21
AGENDA	33

SECRETARÍA TÉCNICA:



dirección: C/ Rosalía de Castro, 13 - 1º Izda. 15004 A Coruña
teléfono: 981 216 416 fax: 981 217 542
e-mail: congrega@congrega.es web: www.congrega.es

TIEMPOS NUEVOS: NUEVOS RETOS

Coincide el presente número de nuestra revista con el desarrollo de las 6ª Jornadas de Actualización en EICI, auspiciadas por EIGA.

La ingente cantidad de información científica relativa a la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, está produciendo una auténtica explosión de datos, información y conocimientos de verdad inasumibles, y consecuentemente va a dar lugar a una tremenda paradoja : El peligro de la sobreinformación.

Desde su nacimiento es vocación de EIGA y por ende de estas Jornadas el conseguir extraer la información reciente más relevante que va apareciendo sobre la EICI y trasladarla a formatos asequibles y prácticos para aquellos que nos dedicamos, de forma plena o parcial, al tratamiento de estos padecimientos.

Adoptamos como método, o al menos lo intentamos, el analizar con actitud crítica , como corresponde a la medicina basada en la evidencia, todo aquello que creemos más relevante clínicamente. Por todo ello nos hemos volcado en la elección de los temas a tratar. Temas que va a ser posible desarrollar gracias al esfuerzo y la calidad de los ponentes, todos ellos de un muy alto nivel profesional y científico, con amplia experiencia dentro de esta área de conocimiento tan específica, siendo realmente difícil encontrar un grupo de panelistas de un nivel similar.

Seríamos auténticos miopes si limitáramos nuestra visión a los profesionales médicos y nos hubiéramos olvidado de la Enfermería. Creo que en el futuro inmediato el cuidado de los enfermos crónicos se orienta en dos direcciones: Por un lado el Autocuidado (donde habrá que profundizar) y por otro lado La Enfermería. Hoy en día no se entendería un intento de dar un cuidado integral sin la presencia de la Enfermería en las unidades especializadas, siendo además la EE. II un grupo de procesos donde mas y mejor puede y debe implicarse la enfermería jugando un papel importante y directo en la atención a estos paciente: por ello nuestro apoyo más decidido.

Solamente me queda animaros a todos a participar y colaborar no con sino en EIGA, y ya de antemano: Gracias.

Aurelio Lorenzo González

Vicepresidente de EIGA

BIOSIMILARES: ¿QUÉ SON?, ¿PARA QUÉ SIRVEN?

Estela Fernández Salgado

Servicio Aparato Digestivo
Complejo Hospitalario de Pontevedra

INTRODUCCIÓN

La aparición del tratamiento con anticuerpos monoclonales, en especial los anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α), supuso un cambio en el tratamiento de los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales (EII). Estos tratamientos consiguen modificar el curso de la enfermedad reduciendo las necesidades de cirugía y las hospitalizaciones¹. El uso de los anti-TNF α también revolucionó el manejo de otras patologías de mecanismo inmune como la artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante (EA) y la psoriasis²⁻³.

Estas moléculas también se conocen como medicamentos biológicos, porque en su complejo proceso industrial de fabricación se emplean células vivas y técnicas de ADN recombinante. Dados los elevados costes de fabricación y el largo proceso de investigación previo al desarrollo del fármaco, hace que se trate de tratamientos muy caros.

A diferencia de los fármacos sintetizados químicamente que son moléculas sencillas y de pequeño tamaño (ácido acetilsalicílico 180 Da y omeprazol 345 Da), los biológicos son grandes (interferón α 19000 Da e infliximab 149000) y presentan una estructura muy compleja con potencial para inducir inmunogenicidad.

En los últimos años el uso de medicamentos biológicos se ha incrementado, con el consiguiente aumento del gasto sanitario. La aparición de los biosimilares supone la posibilidad de disminuir estos costes y hacer dichos tratamientos más accesibles a los pacientes, al igual que ha sucedido con el uso de los fármacos genéricos.

La caducidad de la patente de infliximab en la Unión Europea (UE) en el año 2014 abre paso a la introducción de éstos fármacos, creando una incertidumbre entre los especialistas en Gastroenterología sobre su eficacia y seguridad en el tratamiento de la EII.

BIOSIMILARES

¿Qué son?

Los medicamentos biosimilares, son fármacos biológicos similares a otro ya autorizado (“de referencia”). Se denominan biosimilares en la UE, follow-on biologics en Estados Unidos y subsequent entry biologics en Canadá. Se trata del mismo principio activo, pero el proceso de producción no es el mismo puesto que a éste no se tiene acceso (continúa siendo un secreto industrial a pesar de caducar la patente). Pequeñas variaciones en dicho proceso pueden provocar diferencias en la glicosilación, que podrían tener como consecuencia cambios en cuánto a la farmacocinética, estabilidad e inmunogenicidad. Esto podría tener como consecuencia efectos impredecibles sobre la eficacia y la seguridad del fármaco⁴. Por ejemplo, a finales de los años 90 se produjo un aumento exponencial de los casos de aplasia pura de células rojas cuando se sustituyó la albúmina humana por polisorbato 80 y glicina como estabilizantes en la epoetina alfa, debido a la formación de anticuerpos contra el biológico que presentaba una reacción cruzada con toda la eritropoyetina circulante.

En la UE, los tratamientos biológicos deben ser autorizados por la European Medicines Agency

(EMA). La EMA estableció en 2005 un proceso legal específico para la autorización de los biosimilares⁵, reconoce que es imposible que sean idénticos al fármaco de referencia pero se les exige que sean similares en cuanto a calidad, seguridad y eficacia⁶. Los biosimilares aprobados previamente en la UE son eritropoyetinas, factores de maduración y somatoprina (con pesos moleculares muy inferiores a los anticuerpos monoclonales) (Tabla 1).

Tabla 1. Biosimilares comercializados en UE

TIPO DE PRODUCTO	PRODUCTO DE REFERENCIA	BIOSIMILARES
Epoetinas	Epoetin-alfa (Eprex®, Erypo®)	HX575 (epoetin alfa) Abseamed®, Epoetin Alfa Hexal®, Binocrit® SB-309 (epoetin zeta) Retacrit®, Silapo®
Factores de estimulación de colonias de granulocitos	Filgrastim (Neupogen®)	XM02 (Biograstrim®, Ratiograstrim®, Tevagrastrim®) EP2006 (Zarzio®, Filgrastim Hexal®) PLD108 (Nivestim®)
Hormonas de crecimiento	Somatoprina (Genotropin®, Humatrope®)	EP2000 (Omnitrope®)

En estos momentos se están llevando a cabo estudios con varios biosimilares de anticuerpos monoclonales: infliximab, adalimumab, etanercept, rituximab, bevacizumab y trastuzumab⁷⁻⁹.

En 2013, el biosimilar de infliximab CT-P13 se ha convertido en el primer anticuerpo monoclonal biosimilar que ha sido evaluado positivamente por la EMA¹⁰. CT-P13 (Remsima; Celltrion Inc., Incheon, Korea and Inflectra; Hospira, Lake Forest, Illinois, USA) fue aprobado en Corea del Sur en 2012 y se usa a nivel clínico.

CT-P13 fue estudiado en 2 ensayos clínicos randomizados-controlados. El primero de los estudios fue un fase 1, denominado PLANETAS, que incluye 250 pacientes diagnosticados de Espondilitis Anquilosante (EA)¹¹. Este estudio se diseñó para demostrar la equivalencia farmacocinética y comparar eficacia y seguridad entre infliximab y CT-P13, no como otros estudios fase 1 diseñados para buscar la dosis eficaz. El resultado mostró que fueron

similares desde el punto de vista farmacocinético y de eficacia clínica. Los anticuerpos anti-infliximab fueron detectados en un 9.1% de los pacientes tratados con CT-P13 y en un 11% de los pacientes tratados con infliximab en la semana 14, y del 27.4% y del 22.5%, respectivamente, en la semana 30. CT-P13 fue bien tolerado y presentó un perfil de seguridad similar al de infliximab a las 30 semanas.

Estos resultados fueron confirmados en un estudio fase III, randomizado, doble-ciego, multicéntrico, denominado PLANETRA. Fue realizado en pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide (AR) con enfermedad activa a pesar de tratamiento con metotrexate (MTX)¹². Los pacientes recibieron 3 mg/kg de CT-P13 (n=302) o infliximab (n=304), asociado a MTX (12.5-25 mg/semanales) y ácido fólico. La eficacia clínica de CT-P13 fue similar a la de infliximab, presentando los dos fármacos un perfil farmacocinético, de seguridad y de inmunogenicidad similares. Los anticuerpos anti-infliximab fueron detectados en un 25.4% de los pacientes tratados con CT-P13 y en un 25.8% de los pacientes tratados con infliximab en la semana 14, y del 48.4% y del 48.2%, respectivamente, en la semana 30.

¿Para qué sirven?

La generalización del uso de los biosimilares permitirá un ahorro muy importante para los sistemas sanitarios, disminuyendo el coste entre un 25-30%¹³. En Alemania, la European Generic Medicine Association, estima el ahorro en aproximadamente 8 billones de euros para el 2020¹⁴.

Otros posibles beneficios serían mejoras en las propiedades farmacocinéticas con respecto al anticuerpo original que por ejemplo aumenten su vida media o disminuyan la inmunogenicidad.

Infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®) y golimumab (Simponi®) son los únicos biológicos aprobados para el tratamiento de la EII en la UE.

La valoración del CT-P13 por la EMA basada en los estudios realizados en reumatología, en especial el estudio PLANETRA, permitirá la comercialización

de dicho fármaco y su uso en EII. En Estados Unidos la Food and Drug Administration (FDA) y en la UE la EMA, permiten la extrapolación a otras indicaciones del original con semejante mecanismo patogénico sin necesidad de realizar ensayos clínicos independientes. Por el contrario en Canadá son más rigurosos y exigen que éstos se realicen para la aprobación del producto para todas las indicaciones.

La European Crohn's Colitis Organization (ECCO) publicó en 2013 su posicionamiento sobre el uso de los biosimilares en EII, aconsejando la realización de estudios específicos en pacientes con EII para asegurar la eficacia y seguridad en esta indicación¹⁵. También la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) y la Sociedad Española de Farmacología (SEF) concluyen en su documento de posición conjunta, que la obtención de licencia para el tratamiento de una enfermedad no permite la extrapolación de resultados a otra patología distinta. Aconsejan, como ocurre con los originales, que para la obtención de una determinada indicación se realice un ensayo clínico promovido con tal fin¹⁶.

Muchos fármacos que han demostrado ser eficaces en AR, como etanercept o abatacept, no lo han sido en EII¹⁷⁻¹⁸. Además la dosis de infliximab utilizada en EII (5 mg/kg) es superior a la utilizada en AR (3 mg/kg). Además infliximab en EII se utiliza en frecuencia en monoterapia y en cambio en AR se usa combinado con MTX, y la inmunosupresión reduce el la formación de anticuerpos anti-TNF¹⁹. Por ello, la mayoría de los médicos que tratan pacientes con EII se oponen a la extrapolación desde otras indicaciones.

Otro concepto es la intercambiabilidad del biosimilar y el agente original. La FDA define la intercambiabilidad como la posibilidad de que el producto original pueda ser sustituido por un biosimilar sin la indicación del médico prescriptor, es decir por el farmacéutico (como ocurre con los genéricos). La ECCO aconseja que cualquier decisión de sustituir el fármaco original deba ser tomada con

la aprobación del médico prescriptor y puesta en conocimiento del paciente¹⁵.

Por todo ello se debe diseñar un estricto programa de fármaco-vigilancia tras la aprobación de los nuevos biosimilares.

CONCLUSIONES

La aprobación de los biosimilares de infliximab en el entorno de la UE abre una nueva etapa en el manejo de los pacientes con EII, que supone una gran incertidumbre para los pacientes y los gastroenterólogos especializados en EII. La necesidad de conseguir un sistema sanitario sostenible nos obliga a intentar disminuir los costes farmacéuticos. Es para ello necesario garantizar el uso de los fármacos más eficaces y seguros al menor coste posible, siempre avalados por los estándares exigidos por las agencias reguladoras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schnitzler F, Fidler H, Ferrance M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results of a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58:492-500
2. Wiens A, Venson R, Correr CJ, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy* 2010;30:339-53
3. Bansback N, Sizto S, Sun H, et al. Efficacy of systemic treatment for moderate to severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analysis. *Dermatology* 2009;219:209-18
4. Jefferis R. Glycosylation as a strategy to improve antibody-based therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:226-34
5. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. 2005. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408
6. European Medicines Agency. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products).2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp
7. Visser J, Feuerstein I, Stangler T, et al. Physicochemical and functional comparability between the proposed biosimilar rituximab GP2013 and originator rituximab. *BioDrugs* 2013;27:495-507

8. Yi S, Kim SE, Park M-K, et al. Comparative pharmacokinetics of HD203, a biosimilar of etanercept, with marketed etanercept (Enbrel®): a double-blind, single-dose, crossover study in healthy volunteers. *BioDrugs* 2012;26:177-184
9. Gu N, Yi S, Kim T-E, et al. Comparative pharmacokinetics and tolerability of branded etanercept (25mg) and its biosimilar(25mg): a randomized, open-label, single-doses, two-sequence, crossover study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther* 2011;33:2029-2037
10. European medicine Agency (EMA). EMA statement on Inflectra. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/summary_of_opinion_initial_authorisation/human/002778/WC500144831.pdf
11. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 an innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1605-1612
12. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1613-1620
13. Malik NN. Controlling the cost of innovative cancer therapeutics. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:550-552
14. Ebbers HC, Crow SA, Vulto AG, et al. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nat Biotechnol* 2012;30:1186-90
15. Danese S, Gomollon F; Governing Board and Operational Board of ECCO. ECCO position statement: the use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis* 2013;7:586-589
16. Argüelles-Arias F, Barreiro-de-Acosta M, Carballo F, et al. Joint position statement by Spanish Society of Gastroenterology and Spanish Society of Pharmacology on biosimilar therapy for inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:37-43
17. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088-1094
18. Sandborn WJ, Colombel J-F, Sands BE, et al. Abatacept for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;143:62-69
19. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1398-1395

LINFOMA Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Dra. Elena Castro Ortiz

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario Lucus Augusti

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades linfoproliferativas (ELP) son un grupo de trastornos originados por la proliferación descontrolada de células B, T y/o Natural Killer (NK). Se pueden clasificar en cuatro grupos: 1) trastornos de células B maduras (los más frecuentes son la leucemia linfocítica crónica, linfoma folicular y el linfoma difuso de células B grandes); 2) trastornos de células T y NK maduras (incluyen enfermedades poco frecuentes pero con afectación intestinal, como el linfoma intestinal de células T asociado a enteropatía y el linfoma de células T hepatoesplénico); 3) linfoma de Hodgkin y 4) los trastornos linfoproliferativos postrasplante asociados a estados de inmunodeficiencia primaria o secundaria (por ejemplo: VIH, postrasplante y otras patologías que requieren tratamiento inmunosupresor)^{1,2}.

La incidencia de las enfermedades linfoproliferativas está en aumento y alcanza tasas que oscilan entre 15-100 casos por cada 100.000 habitantes/año según los rangos de edad³. El riesgo aumenta en caso de tener antecedentes familiares y también en pacientes inmunosuprimidos. Por ejemplo, en pacientes receptores de un trasplante renal, el riesgo aumenta entre 6 y 20 veces y este exceso de riesgo parece que se debe al tratamiento inmunosupresor^{4,5}. Algunas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, la enfermedad celíaca y el lupus eritematoso sistémico, se asocian a un aumento del riesgo de ELP⁶, al igual que determinados agentes infecciosos como el virus de Epstein Barr (VEB), el virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1), el virus herpes tipo 8 (VHH-8) o virus del sarcoma de Kaposi y la infección por *Helicobacter pylori*¹.

En los últimos años, el uso de tiopurinas e inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), ha aumentado el debate por su posible asociación con el desarrollo de linfomas y se discute si el riesgo se asocia a la EII per se o a los tratamientos de la misma.

RIESGO DE LINFOMA EN LA EII

Hasta la fecha se han publicado al menos 10 estudios poblacionales que han evaluado el riesgo de desarrollar un linfoma asociado a la propia EII⁷⁻¹⁷, independientemente del tratamiento utilizado. Los dos estudios poblacionales de mayor tamaño son, el de Askling realizado en Suecia en el que se incluyeron 47.679 pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa, en el que no encontraron un riesgo aumentado de ELP¹⁶; y el de Lewis que incluyó 8.000.000 de habitantes del Reino Unido, describiéndose 18 casos de linfoma en 16.996 pacientes con EII, frente a los 13.4 casos esperados, diferencia que no fue estadísticamente significativa⁷.

De todos los estudios realizados, solo el de Bernstein¹², estudio poblacional retrospectivo, observó un incremento del riesgo de linfoma, que estaba limitado exclusivamente al subgrupo de pacientes varones con EC. Tras analizar en profundidad este estudio, parece que estos resultados podrían deberse a la presencia de sesgos inherentes al mismo.

Un estudio holandés del 2011, con una cohorte de 17.834 pacientes con EII observó 44 linfomas,

obteniendo un riesgo relativo (RR) de 1.27 (95% CI, 0.92–1.68), con lo que concluyó que no existía un incremento del riesgo de linfoma en los pacientes con EII¹⁸.

En resumen, aunque hay estudios que sugieren que existe un aumento del riesgo de linfoma en algunos subgrupos de pacientes con EII (especialmente varones con EC), la gran mayoría de los estudios, incluyendo los realizados en grandes cohortes poblacionales no confirman esta asociación. Por este motivo y de acuerdo con los datos publicados se puede asumir que el riesgo de linfoma en pacientes con EII es el mismo que el de la población general.

RIESGO DE LINFOMA ASOCIADO A FARMACOS EN EII

- 5-aminosalicilatos y corticoides

Los 5-aminosalicilatos y los corticoides son los fármacos utilizados más ampliamente en la EII. No se ha observado un aumento de linfoma asociado al uso de estos fármacos¹⁹.

- Ciclosporina

La mayor parte de los datos relacionados con el uso de la ciclosporina proceden del campo de la dermatología y del trasplante de órganos. En un estudio en el que participaron países de todo el mundo, con más de 5.000 pacientes sometidos a trasplante de órganos y tratados con ciclosporina, hubo un total de 11 linfomas, lo que demuestra que el riesgo aumenta 28 veces con respecto a la población general, aunque de forma global sólo el 1% de los pacientes desarrollaron un linfoma²⁰. En un estudio prospectivo de 1000 pacientes con psoriasis no se objetivó un incremento del riesgo de linfoma en aquellos expuestos a ciclosporina²¹.

En EII el número de pacientes tratados con ciclosporina es demasiado pequeño para poder estimar el riesgo de una patología con tan baja incidencia como el linfoma. Hay casos publicados de ELP tras la exposición a ciclosporina, pero la mayoría habían sido expuestos previamente a otros inmunosupresores. Por tanto, actualmente

es imposible determinar exactamente el riesgo de linfoma tras la exposición a este fármaco.

- Metotrexato

Los datos en pacientes con EII son muy escasos debido a que existen pocos pacientes expuestos a metotrexato (MTX) durante un período prolongado que no hubiesen recibido previamente otros tratamientos inmunosupresores.

Los datos que tenemos proceden de pacientes con artritis reumatoide. Como ya se comentó previamente, los pacientes con esta patología tienen un riesgo de ELP aumentado asociado a su propia enfermedad. Tras realizar estudios comparativos entre pacientes expuestos y no expuestos a MTX, no se identificó un aumento de la incidencia de linfoma en los que recibieron MTX²²⁻²³.

- Azatioprina y 6-mercaptopurina

Actualmente disponemos de abundantes datos que confirman que el uso de tiopurinas se asocia a un incremento del riesgo de linfoma en los pacientes con EII.

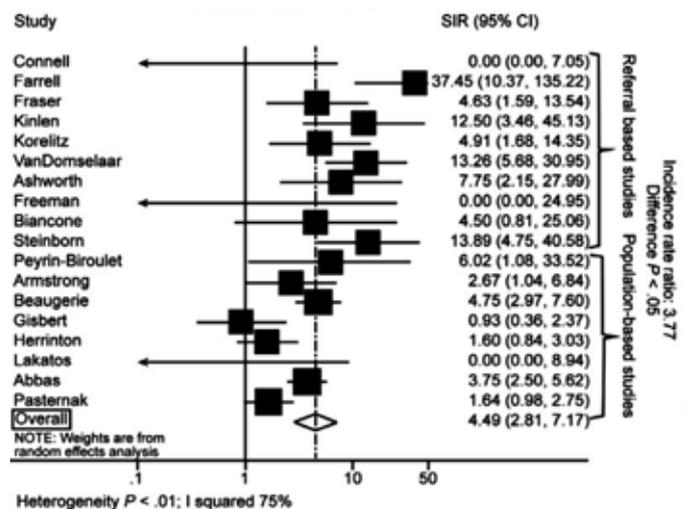
Los primeros estudios realizados con escaso número de pacientes mostraron datos contradictorios. En 2005 Kandiel publicó el primer metaanálisis en el que analizaba 6 estudios de cohortes²⁴. Se observaron 11 casos de linfoma frente a los 2.63 casos esperados en una población de 3891 pacientes con EII. La tasa estandarizada de incidencia (TI) fue de 4.18 (95% CI, 2.07–7.51). Calcularon el número de pacientes que era necesario tratar con tiopurinas para presentar un caso de linfoma por año, que fue de 4.357 para pacientes entre los 20 y 29 años y de 355 para pacientes entre los 70 y 79 años.

En otro metaanálisis publicado por Masunaga en 2007 se observó que el riesgo de ELP era similar en los pacientes que recibían y los que no recibían inmunosupresores²⁵, pero este metaanálisis fue criticado ya que incluía estudios sin casos control, lo que puede ocasionar importantes sesgos en su análisis.

En 2009 se publica el estudio CESAME (Cancers Et Surrisque Associe' aux Maladies inflammatoires intestinales En France), el primer estudio de cohortes, prospectivo, de gran tamaño que compara la incidencia de ELP en pacientes tratados y no tratados con tiopurinas, con un seguimiento de 3 años²⁶. Se diagnosticaron de una ELP 23 de los 19.486 pacientes con EII estudiados. La tasa de riesgo fue de 5.28 comparado con los pacientes que nunca habían recibido tiopurinas. Los factores asociados a un incremento del riesgo fueron, una edad avanzada, sexo masculino, y una EII de larga duración.

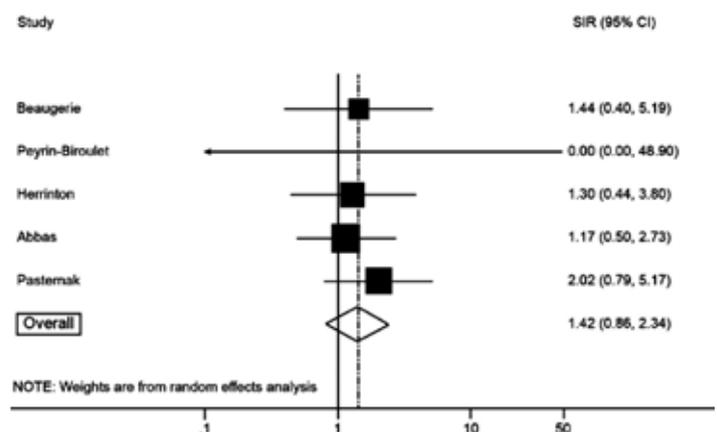
El grupo que realizó el primer metaanálisis publica en 2014 un nuevo metaanálisis para evaluar el riesgo de linfoma en pacientes con EII que reciben tratamiento con tiopurinas²⁷. Deciden realizar un nuevo análisis de los datos con la intención de obtener un mayor poder estadístico añadiendo los resultados de los nuevos estudios publicados: 6 estudios de cohortes^{26, 28-33}, 5 estudios realizados en centros de referencia³⁴⁻³⁸, y la actualización de un estudio poblacional³⁹. Evaluaron un total de 18 estudios e identificaron 91 casos de linfoma (57 linfomas no Hodgkin, 8 linfomas Hodgkin, 26 no determinados) frente a los 20.27 esperados, resultando una tasa de incidencia de 4.49 (Gráfico 1). El 56% fueron positivos para VEB. Realizaron un subanálisis para evaluar si existía modificación del riesgo en función de si recibían el tratamiento de forma activa en el momento del estudio, si lo habían recibido en el pasado o si nunca lo habían recibido y las TI fueron 5.71 (95% CI, 3.22–10.1), 1.42 (95% CI, 0.86–2.34), 1.06 (95% CI, 0.81–1.40) respectivamente. Por tanto, solo los consumidores activos del fármaco están sometidos a este riesgo, que desaparece al suspender el fármaco (Gráfico 2). Es importante destacar que aunque el riesgo relativo de linfoma en los que reciben tiopurinas es moderado, el riesgo absoluto es muy bajo, de tal forma que, la probabilidad de desarrollar una ELP en este estudio, para un paciente menor de 50 años, es menor de 1 de cada 2000 pacientes tratados por año. Este riesgo aumenta en pacientes mayores de 50 años hasta 1 de cada 350 pacientes tratados por año.

Gráfico 1. Resultado metaanálisis. Riesgo de linfoma en pacientes con tratamiento activo con tiopurinas.



Fuente: Kotlyar et al²⁷.

Gráfico 2. Resultado metaanálisis. Riesgo de linfoma en pacientes con exposición a tiopurinas en el pasado.



Fuente: Kotlyar et al²⁷.

En otro subanálisis de este estudio determinan que el riesgo en hombres es casi el doble que en mujeres, con una TI de 3.6 frente a 1.76. En términos del tiempo de exposición al fármaco, observan que el riesgo aumenta cuando la exposición es mayor de 1 año de duración. Además, los pacientes jóvenes

que tienen una infección por VEB mientras reciben el tratamiento con tiopurinas representan el grupo de mayor riesgo de desarrollar una ELP.

La mayoría de los casos de ELP observados en pacientes con EII a tratamiento con tiopurinas son trastornos linfoproliferativos postrasplante de células B (cuarto grupo de la clasificación de ELP descrita en la introducción) y entre el 60 y 70% son VEB positivos.

En conclusión, los datos del último metaanálisis sugieren que el uso activo de tiopurinas al menos durante un año aumenta hasta 6 veces el riesgo de linfoma, pero el incremento del riesgo desaparece tras la suspensión del fármaco. Los hombres menores de 30 años parecen ser la población de mayor riesgo.

- Anti-TNF y tratamiento combinado (tiopurinas más anti-TNF)

El riesgo de linfoma en los pacientes a tratamiento con anti-TNF en monoterapia es difícil de determinar ya que la mayoría reciben tratamiento asociado con tiopurinas. Se han publicado varios estudios que intentan evaluar el riesgo asociado a estos fármacos, obteniendo resultados dispares que se representan en la **tabla 1**⁴⁰. En el metaanálisis publicado por Siegel⁴¹ en 2009 se analizaron 26 estudios con 8905 pacientes con EII expuestos a anti-TNF. El 66% de ellos recibían tratamiento combinado con tiopurinas. Observaron 13 casos de linfoma, lo que representó un riesgo 3 veces mayor que la población general. Además vieron que los pacientes a tratamiento con anti-TNF (combinado o no) no tenían más riesgo que los que recibían únicamente tiopurinas.

Tabla 1. Riesgo de linfoma en función del tratamiento recibido en el momento de realizar el estudio.

TIPO DE EXPOSICIÓN	INCIDENCIA (POR 10.000P/A)	TI	95% IC
Exposición activa a tiopurinas sin anti-TNF			
Herrinton et al ²⁹ , 2011	4.1	1.4	1.2-1.7
CESAME ²⁶	8.8	6.5	3.5-11.2
Khan et al ³⁰ , 2013	14.6	7.5	4.7-12.0

Exposición activa a tiopurinas con exposición previa a anti-TNF			
CESAME ²⁶	8.8	6.5	3.5-11.2
Herrinton et al ²⁹ , 2011	15.1	5.3	3.5-7.0
Exposición activa a anti-TNF y a tiopurinas			
Dulai et al ⁵² 2014	2.1	3.5	0.35-19.6
TREAT ⁴²	4.5	2.0	0.87-3.95
Siegel et al ⁴¹ , 2009	6.1	3.2	1.5-6.9
CESAME ²⁶	10.4	10.2	1.2-36.9
Osterman et al ⁴³ 2014	14.3	8.0	0.97-29.0
Herrinton et al ²⁹ , 2011	19.1	6.6	4.4-8.8
Exposición activa a anti-TNF con exposición previa a tiopurinas			
Herrinton et al ²⁹ , 2011	14.9	5.2	3.5-6.8
Exposición activa a anti-TNF sin exposición previa a tiopurinas			
n/d			

Modificado de Dulai et al⁴⁰

(Abreviaturas: p/a: pacientes por año, TI: tasa de incidencia estandarizada, IC: intervalo de confianza, n/d: no hay datos disponibles.)

En el estudio de Herrinton²⁹ de 2011, procedente de un registro de 16.023 pacientes con EII, con un seguimiento de 6 años, observaron que los pacientes que recibían tratamiento combinado tenían un riesgo 6 veces mayor de linfoma que la población general y además este riesgo estaba aumentado de forma significativa con respecto a los que recibían tratamiento únicamente con tiopurinas.

En el registro TREAT⁴² (Crohn's Therapy, Resource, Evaluation, and Assessment Tool) que incluyó 6273 pacientes con un seguimiento de 5 años, no observaron un aumento del riesgo de linfoma en pacientes tratados con tiopurinas en monoterapia, con infliximab en monoterapia o con tratamiento combinado. Sin embargo, en el estudio CESAME²⁶ (Cancers Et Surrisque Associe' aux Maladies inflammatoires intestinales En France) sí observaron mayor riesgo de linfoma en el grupo de pacientes que recibían tratamiento combinado con respecto a los que recibían tiopurinas en monoterapia.

Un metaanálisis reciente evaluó el riesgo de linfoma en pacientes con EC que recibían tratamiento con Adalimumab en monoterapia o combinado. Se incluyeron 6 estudios con 1594 pacientes. Los

pacientes tratados con Adalimumab en monoterapia no tuvieron un incremento del riesgo comparado con la población general. Los pacientes que recibieron tratamiento combinado tuvieron un riesgo de linfoma 6 veces mayor que la población general⁴³.

Por tanto, con los datos proporcionados hasta la fecha es difícil cuantificar el riesgo de linfoma en pacientes con EII que reciben tratamiento con anti-TNF, ya que la mayoría reciben o han recibido en algún momento tratamiento con tiopurinas. Sin embargo, el riesgo para los que reciben anti-TNF en monoterapia parece que podría ser menor que el de los que reciben tiopurinas en monoterapia.

VEB, INMUNOSUPRESIÓN Y EII

Parece que existe una estrecha relación entre la infección por el VEB, la inmunosupresión y el desarrollo de ELP. Hay dos escenarios clínicos posibles relativos a la infección por VEB en pacientes expuestos a inmunosupresores; el más común es el uso de agentes inmunosupresores en individuos con una infección latente por VEB. Esta situación puede derivar, aunque con poca frecuencia, en una ELP; la otra situación, que es menos frecuente, ocurre cuando un paciente que ya estaba recibiendo tratamiento inmunosupresor sufre una infección primaria por VEB lo que puede desencadenar un síndrome de linfocitosis hemofagocítica. Éste es un síndrome raro, generalmente mortal, secundario a una respuesta inflamatoria en la que el sistema fagocítico mononuclear se activa de forma inapropiada. Los criterios diagnósticos se detallan en la **tabla 2**⁴⁴.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la linfocitosis hemofagocítica.

1. Diagnóstico molecular de linfocitosis hemofagocítica.

2. Criterios clínicos y analíticos (debe cumplir al menos 5 de 8 criterios)

- Fiebre
- Esplenomegalia
- Citopenia ≥ 2 líneas celulares:
Hemoglobina < 9 g/L
Plaquetas $< 100 \times 10^9/L$
Neutrófilos $< 1 \times 10^9/L$
- Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
Triglicéridos en ayunas ≥ 3 mmol/L (265 mg/dL)
Fibrinógeno < 1.5 g/L
- Ferritina ≥ 500 $\mu\text{g/L}$
- sCD25 (receptor soluble de IL-2) ≥ 2.400 U/mL
- Actividad NK disminuida o ausente
- Hemofagocitosis en médula ósea, líquido cefalorraquídeo o ganglios linfáticos.

Modificación de Subramaniam et al⁴⁴.

En el estudio CESAME¹⁷ se confirmó que riesgo de ELP era mayor en los pacientes expuestos a tiopurinas y además el 46% de los linfomas eran VEB positivos. En el estudio de Vos¹⁸ publicado en 2011 vieron como casi todos los pacientes con linfoma VEB positivo habían recibido tratamiento con tiopurinas y la mayoría de los casos ocurrían en menores de 50 años.

Por tanto, está bien documentada la asociación entre la EII y el desarrollo de ELP relacionada con el VEB. En pacientes trasplantados, el valor de la carga viral del VEB, es considerado factor predictivo independiente de riesgo de linfoma no Hodgkin. Un estudio realizado para determinar si los pacientes con EC tenían cargas virales más altas, no encontró diferencias con respecto a pacientes sin EII. Sin embargo, si se encontraron casos con carga viral muy elevada cuando la EC era grave y con requerimiento de inmunosupresores. De estos casos se podría inferir que la inflamación activa local, sumada a una carga viral muy alta favorecida

por la inmunosupresión, podría sembrar el campo para la posterior transformación linfomatosa.

La última guía de la ECCO sobre manejo de infecciones oportunistas de 2014, hace referencia a que podría considerarse hacer una determinación del VEB antes de iniciar el tratamiento inmunomodulador y que en caso de que el paciente sea seronegativo, el clínico podría decantarse por el tratamiento con anti-TNF en monoterapia frente al tratamiento con tiopurinas⁴⁵.

LINFOMA DE CÉLULAS T HEPATOESPLÉNICO

El linfoma de células T hepatoesplénico es una complicación muy rara asociada al tratamiento empleado en la EII. Es un linfoma de células T extranodal poco común. No está relacionado con el VEB, es extremadamente agresivo y generalmente mortal, y no responde a la suspensión de la inmunosupresión.

Los pacientes pueden presentar fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna, dolor abdominal y una marcada hepatoesplenomegalia, en ausencia de linfadenopatías. La médula ósea está afectada en el 80% de los casos y desde el punto de vista analítico pueden tener trombopenia, anemia, leucopenia o una fase leucémica.

Klotlyar⁴⁶ en el 2011 recogió los casos de linfoma T hepatoesplénico en pacientes con EII publicados hasta ese momento en la literatura, y en los registros de efectos adversos de la FDA (Food and Drug Administration) con la intención de evaluar el riesgo de desarrollar este tipo de linfoma en estos pacientes. Encontraron 36 casos y todos ellos habían recibido tratamiento con tiopurinas en monoterapia (16 casos) o en combinación con antiTNF (20 casos). También calcularon el riesgo, en valores absolutos, de sufrir este tipo de linfoma en función del tratamiento que recibían (**Tabla 3**). Así el riesgo de desarrollar este tipo de linfoma en pacientes que reciben tiopurinas parece que es de 1 de cada 45.000 pacientes tratados y entre los que

reciben tratamiento combinado es de 1 de cada 22.000 pacientes tratados.

Tabla 3. Riesgo absoluto de linfoma T hepatoesplénico asociado a tratamiento inmunosupresor.

Todos los pacientes con tiopurinas	1: 45.000
Todos los pacientes con tiopurinas y anti-TNF	1: 21945
Hombres < 35 años con tiopurinas	1: 7404
Hombres < 35 años con tiopurinas y anti-TNF	1: 3534

Modificado de Subramaniam et al⁴⁴.

El estudio REFURBISH⁴⁷ publicado en 2013, revisó la literatura y los registros de efectos adversos de la FDA para determinar el riesgo de desarrollar diferentes subtipos de linfoma no Hodgkin de células T en pacientes con EII, con artritis reumatoide, psoriasis o espondilitis anquilosante. Encontraron que el riesgo de linfoma de células T era mayor en pacientes que recibían tratamiento con tiopurinas o la combinación de tiopurinas y antiTNF, pero no en pacientes que recibía solo antiTNF. El subtipo de linfoma más frecuente fue el linfoma de células T hepatoesplénico.

Aunque estos últimos estudios nos aportan mucha información acerca del riesgo del linfoma de células T hepatoesplénico, debemos de tener en cuenta que estos datos proceden de sistemas de registros de efectos secundarios, lo que conlleva sesgos inherentes que son difíciles de evitar. Necesitamos más información para conocer el riesgo absoluto de sufrir estos tumores y cual es papel que juegan los anti-TNF en su desarrollo.

BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN EII

Resulta fácil encontrar datos sobre los efectos no deseables de los inmunosupresores; y estos son sin duda, en los que los pacientes se fijarán. Por este motivo resulta de vital importancia explicarles los beneficios de estos fármacos.

Hoy en día, sabemos que suspender la medicación que estaba siendo efectiva para controlar la enfermedad tiene efectos perjudiciales. En un estudio que evaluó lo que ocurría en pacientes con EC que suspendían la azatioprina tras alcanzar la remisión, vieron como a los 36 meses, más del 50% había sufrido una recaída⁴⁸. En el estudio ACCENT vieron como el tratamiento de mantenimiento con infliximab se asociaba a menor número de ingresos y cirugías abdominales comparado con el tratamiento episódico.

Además, si no se utilizasen estos fármacos para mantener la remisión se necesitarían ciclos de corticoides para controlar los brotes y el uso de éstos se ha asociado con un riesgo 2 veces mayor de mortalidad comparado con la población general, como se demostró en el registro TREAT⁴⁹ y en la base de datos del Reino Unido⁵⁰.

PONDERACIÓN DE RIESGO Y BENEFICIO DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN EII

El riesgo de desarrollar un linfoma asociado a los fármacos empleados en la EII se debe de ponderar con el riesgo desencadenado al suspender o no iniciar éstos fármacos. Basándose en los datos publicados se pueden realizar estadísticas para calcular el número de pacientes que sería necesario tratar para desarrollar un linfoma y el número de pacientes necesario para, al suspender el tratamiento, desencadenar una recaída.

Por ejemplo, el número de pacientes con EII que sería necesario tratar con tiopurinas para ocasionar un caso de linfoma al año, es de 4.000 para pacientes entre 20 y 29 años, y de 400 para mayores de 65 años²⁴.

En cuanto al riesgo de suspender el tratamiento, solo se necesitaría que 3 pacientes abandonasen el tratamiento con tiopurinas para que se produjese un brote⁴⁷, sería necesario que 7 pacientes dejaran los anti-TNF para ocasionar una hospitalización y 14 pacientes para precisar una cirugía abdominal⁵¹.

En la actualidad los pacientes tienen cada vez mayor información y autonomía a la hora de tomar decisiones médicas. Para ellos puede resultar un desafío importante evaluar la información que se les aporta desde diversas fuentes con los pros y contras de los tratamientos. Por este motivo en muy importante exponerles de forma sencilla los riesgos y beneficios del tratamiento. Al usar riesgos absolutos o frecuencias naturales minimizamos los riesgos de malinterpretación de la información. Además si utilizamos gráficos la comprensión será más sencilla y facilitaremos la toma de decisiones.

CONCLUSIONES

Con los datos que disponemos parece que los pacientes con EII que no reciben tratamiento inmunosupresor tienen un riesgo de linfoma similar al de la población general.

Sin embargo, el uso de tiopurinas se asocia a un riesgo de linfoma entre 4 y 6 veces mayor que el de la población general. Algunos factores como la edad avanzada y el sexo masculino parecen aumentar este riesgo.

Resulta difícil cuantificar el riesgo de linfoma en pacientes que reciben tratamiento con anti-TNF en monoterapia, pero parece que este podría ser menor que el de los pacientes que reciben tratamiento con tiopurinas en monoterapia. Por otra parte los pacientes con tratamiento combinado parece que podrían tener al menos un riesgo igual que los que reciben solo tratamiento con tiopurinas.

La infección por el VEB está fuertemente ligada al desarrollo de linfomas y al síndrome de linfocitosis hemofagocítica. Actualmente existen guías que sugieren que se realice una determinación del VEB antes de iniciar el tratamiento ya que esto podría modificar nuestras decisiones terapéuticas.

Por último, cuando explicamos a los pacientes los riesgos y beneficios del tratamiento con tiopurinas

y anti-TNF debemos de aportar información fácilmente comprensible, para que entiendan que los beneficios de tratamiento son mayores que los riesgos pero éstos, aunque son pequeños, existen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008; 112: 4384–99.
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117: 5019–32.
3. Lewis JD. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Hepatol. (N. Y.)* 2012; 8: 45–7.
4. Paltiel O, Schmit T, Adler B et al. The incidence of lymphoma in first-degree relatives of patients with Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma: results and limitations of a registry-linked study. *Cancer* 2000; 88: 2357–66.
5. Wilkinson AH, Smith JL, Hunsicker LG et al. Increased frequency of posttransplant lymphomas in patients treated with cyclosporine, azathioprine, and prednisone. *Transplantation* 1989; 47: 293–6.
6. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15: 2069–77.
7. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C et al. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001; 121: 1080–7.
8. Ekbohm A, Helmick C, Zack M et al. Extracolonic malignancies in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1991; 67: 2015–19.
9. Karlen P, Lofberg R, Brostrom O et al. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 1047–52.
10. Persson PG, Karlen P, Bernell O et al. Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 1994; 107: 1675–9. 15
11. Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Habermann TM et al. Risk of lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 2308–12.
12. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001; 91: 854–62.
13. Palli D, Trallori G, Bagnoli S et al. Hodgkin's disease risk is increased in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 647–53.
14. Jess T, Winther KV, Munkholm P et al. Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19: 287–93.
15. Winther KV, Jess T, Langholz E et al. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 2: 1088–95.
16. Askling J, Brandt L, Lapidus A et al. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2005; 54: 617–22.
17. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 374: 1617–25.
18. Vos AC, Bakkal N, Minnee RC et al. Risk of malignant lymphoma in patients with inflammatory bowel diseases: a Dutch nationwide study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011; 17: 1837–45.
19. Bewtra M. Lymphoma in inflammatory bowel disease and treatment decisions. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jul;107(7):964-70.
20. Cockburn IT, Krupp P. The risk of neoplasms in patients treated with cyclosporine A. *J Autoimmun* 1989;2:723–31.
21. Paul CF, Ho VC, McGeown C et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;120:211–6.
22. Santana V, Rose NR. Neoplastic lymphoproliferation in autoimmune disease: an updated review. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;63:205–13.
23. Stern RS, Zierler S, Parrish JA. Methotrexate used for psoriasis and the risk of noncutaneous or cutaneous malignancy. *Cancer* 1982;50:869–72.
24. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6 mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121–5.
25. Masunaga Y, Ohno K, Ogawa R et al. Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacother* 2007;41:21–8.
26. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617–25.
27. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Azathioprine and 6-Mercaptopurine: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 in press.

28. Chaparro M, Ordas I, Cabre E, et al. W1193 safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease (IBD): long-term followup study of 3,900 patients. *Gastroenterology* ;138:S-671.
29. Herrinton LJ, Liu L, Weng X, et al. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2146–2153.
30. Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, et al. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2013; 145:1007–1015.
31. Lakatos PL, Lovasz BD, David G, et al. The risk of lymphoma and immunomodulators in patients with inflammatory bowel diseases: results from a population-based cohort in Eastern Europe. *J Crohns Colitis* 2013;7:385–391.
32. Pasternak B, Svanstrom H, Schmiegelow K, et al. Use of azathioprine and the risk of cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Epidemiol* 2013;177:1296–1305.
33. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Harmsen WS, et al. W1195 safety of thiopurines in a population-based cohort of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* ;138:S-671.
34. Van Domselaar M, Lopez San Roman A, Bastos Oreiro M, et al. Lymphoproliferative disorders in an inflammatory bowel disease unit]. *Gastroenterol Hepatol* ;33:12–16.
35. Ashworth LA, Billett A, Mitchell P, et al. Lymphoma risk in children and young adults with inflammatory bowel disease: analysis of a large single-center cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18: 838–843.
36. Biancone L, Zuzzi S, Ranieri M, et al. Fistulizing pattern in Crohn's disease and pancolitis in ulcerative colitis are independent risk factors for cancer: a single-center cohort study. *J Crohns Colitis* 2012;6:578–587.
37. Freeman HJ. Tabulation of myeloid, lymphoid and intestinal malignancies in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2002; 16:779–784.
38. Ochsenkühn T, Steinborn A, Beigel F, et al. Rate of malignancies and infections in a large single center cohort of IBD patients treated with thiopurines and anti-TNF-antibodies. *Gastroenterology* 2011;140:S-773.
39. Armstrong RG, West J, Card TR. Risk of cancer in inflammatory bowel disease treated with azathioprine: a UK population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1604–1609.
40. Dulai PS, Siegel CA. The Risk of Malignancy Associated with the Use of Biological Agents in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014 Sep;43(3):525-541.
41. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, et al. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:874–81.
42. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: results from the TREAT registry. *Am J Gastroenterol* 2014;109(2):212–23.
43. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF, et al. Increased risk of malignancy with adalimumab combination therapy, compared with monotherapy, for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146(4):941–9.
44. Subramaniam K, D'Rozario J, Pavli P. Lymphoma and other lymphoproliferative disorders in inflammatory bowel disease: a review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jan;28(1):24-30.
45. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014 Jun 1;8(6):443-68
46. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:36–41.e1.
47. Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, et al. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors: results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:99–105.
48. Treton X, Bouhnik Y, Mary JY et al. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:80–5.
49. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621–30.
50. Lewis JD, Gelfand JM, Troxel AB et al. Immunosuppressant medications and mortality in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1428–35.
51. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402–13.
52. Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, et al. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014. Sep;12(9):1443-1451.

TUMORES SÓLIDOS EXTRACOLÓNICOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Fátima Valentín Gómez
Santiago Soto Iglesias

Servizo de Aparello Dixestivo
Complejo Hospitalario Universitario de Ourense

INTRODUCCIÓN

El riesgo de desarrollar cáncer en los pacientes que padecen una enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EIIIC), es un hecho que preocupa a los enfermos y a sus médicos.

La EIIIC presenta un riesgo basal de desarrollar diferentes tipos de neoplasias. La relación más claramente establecida y estudiada es la del cáncer colorrectal (CCR) en la colitis ulcerosa (CU). Los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) con afectación ileal, pueden desarrollar un adenocarcinoma ileal, con un riesgo de entre 20-40 veces más que la población general¹. También, de forma marginal, tienen riesgo de presentar linfoma, en probable relación con la inflamación local mantenida².

Se ha descrito un aumento en la incidencia de tumores de piel no melanocíticos (TPNM), incluso en aquellos pacientes que no están bajo tratamiento inmunosupresor. El desarrollo de este último tumor en relación con la propia EIIIC, se confirma en los datos de la revisión bibliográfica realizada por Hudesman et al, en la que se presentan diferentes estudios de distintas poblaciones (suecos, daneses, americanos y canadienses), donde la exposición al sol y el tipo de piel es diferente, y en todos los casos coinciden en sus conclusiones, que existe un aumento en el riesgo de desarrollar TPNM³.

Además del riesgo basal de la enfermedad, esta patología presenta un riesgo añadido de desarrollar

neoplasias en relación con los tratamientos utilizados para controlarla. Es conocido, que tanto el tratamiento inmunosupresor (tiopurinas y metotrexato), como los fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), utilizados para la inducción y el mantenimiento de la EIIIC moderada-severa, pueden ocasionar como efecto secundario la posibilidad de originar tumores malignos³.

Se conoce el riesgo de desarrollar linfomas y TPNM, en relación con dichos tratamientos; pero su relación con el resto de tumores sólidos extracolónicos no queda clarificado. Por ello, vamos a realizar una revisión de la literatura del riesgo de desarrollar dichas neoplasias.

TRATAMIENTO CON TIOPURINAS Y RIESGO DE NEOPLASIAS

Las tiopurinas son fármacos inmunomoduladores y agentes citotóxicos. Entre estos, se encuentran la azatioprina y la mercaptopurina, útiles en el tratamiento de la EIIIC. En general, estos fármacos son seguros y bien tolerados; pero, a largo plazo, pueden presentar como complicación el desarrollo de tumores.

La inmunosupresión que producen estas drogas es un factor de riesgo, en si, de carcinogénesis. Además su administración da lugar a la producción de 6-tioguanina, un nucleótido que puede ser

incorporado en el ADN y actuar como promotor carcinogénico⁴.

A continuación, revisaremos por puntos los distintos tumores que pueden estar relacionados con el uso de estas drogas.

Tumores de piel excluyendo el melanoma

Los tumores de piel no melanocíticos (TPNM) incluyen el carcinoma basocelular y el carcinoma escamoso de piel.

El riesgo de desarrollar TPNM en los enfermos que se encuentran bajo tratamiento con tiopurinas está bien establecido. Puede explicarse porque las tiopurinas tienen la capacidad de incorporarse al ADN de la piel, mediante el nucleótido 6-TG, favoreciendo la aparición de metabolitos mutagénicos en presencia de radiación ultravioleta A⁴.

Tanto en la revisión de Long et al, como en la de Smith et al, concluyen que está claro el aumento en el riesgo de desarrollar este tipo de tumores en los pacientes que consumen tiopurinas^{4,5}. Más específicamente, el grupo de Long estudió los efectos de diferentes medicaciones sobre el TPNM en una población con EIIC. Observaron que en aquellos pacientes tratados de forma persistente (duración del tratamiento superior a un año) con tiopurinas, había un incremento de riesgo marcado de desarrollar este tipo de tumores (OR ajustada 4.27, 95% CI, 3.08-5.92)⁴.

También, en el Registro TREAT, un estudio reciente de cohortes, prospectivo, observacional y multicéntrico, en el que se incluyeron 6273 pacientes con enfermedad de Crohn (EC), con un seguimiento medio de 5,2 años, observaron una incidencia potencialmente mayor en pacientes que recibían tratamientos inmunosupresores, entre ellos, las tiopurinas, (0,08 /100 pacientes-año) que en pacientes tratados, únicamente, con infliximab (0,05 /100 pacientes-año). Por lo que apoya el aumento de riesgo de desarrollar TPNM en los pacientes tratados con inmunosupresores, pero no con anti-TNF¹.

Debido a este aumento de riesgo importante, y aunque por el momento no hay guías que avalen estrategias de prevención de dichos tumores, Long et al proponen valorar la realización de una prevención primaria y secundaria para estos tumores. Preconizan aconsejar a los pacientes tratados con tiopurinas, que eviten el sol, se protejan del mismo con crema solar, e intenten disminuir los factores de riesgo asociados a este tipo de tumor, como dejar de fumar. Además sugieren valorar el aporte de suplementos antioxidantes, para intentar combatir el efecto oxidativo de los fármacos, como las vitaminas C y E, el té verde y el ácido ferúlico. Y, como prevención secundaria, a pesar de que no hay evidencias suficientes para crear un programa de screening de las mismas, recordar en nuestras consultas hacer una valoración de lesiones dermatológicas, y si éstas se presentan, consultar a un dermatólogo⁴.

Imagen 1. Ca epidermoide de labio



Imagen 2. Ca basocelular



Cáncer de cérvix

La mayoría de los tumores de cérvix están relacionados con el virus del papiloma humano (VPH), serotipos 16 y 18. El tratamiento inmunosupresor favorece las infecciones y por lo tanto puede incrementar el riesgo de padecer esta neoplasia. Pero es controvertido si el tratamiento inmunosupresor en sí, se relaciona con un aumento de riesgo de desarrollar este tipo de neoplasias⁵.

Se han realizado tres estudios casos-control, de pequeño tamaño, evaluando la relación entre el aumento de riesgo del cáncer de cérvix en las mujeres que padecen EIIC. En el estudio de Bhatia et al, observan mayor número de citologías anormales en las pacientes con EIIC frente a la población general, sin encontrar diferencias significativas entre presentar una citología patológica y el uso de medicación inmunosupresora. En el de Kane et al., se observó que las mujeres que estaban expuestas a tratamientos inmunomoduladores (prednisona, tiopurinas e infliximab) durante al menos 6 meses, presentaban un riesgo duplicado de tener una citología anormal comparado con las pacientes con EIIC sin tratamiento (OR: 6.5, 95% CI, 1.43-30.1). Y, en el tercer estudio, el de Singh et al, de mayor tamaño (525 pacientes con EIIC), se concluyó que aquellas mujeres que fueron expuestas a tratamiento inmunomodulador con tiopurinas o metotrexato y corticoides (en algún momento de su enfermedad), durante 5 años, presentaban un riesgo aumentado de tener una citología anormal (OR 1.41, CI 95%, 1.09-1.81)⁶. A pesar de estas conclusiones, el tipo de estudios y el tamaño de la muestra no permite afianzar estos datos^{3,5,6}.

No obstante, se debe realizar, al igual que la población general, el cribado de dicho cáncer mediante el programa de citologías ginecológico.

Otros tumores sólidos extracolónicos

No se han encontrado evidencias que sugieran un aumento de riesgo de otro tipo de tumores sólidos extracolónicos distintos a los descritos previamente entre los pacientes que reciben terapia inmunosupresora con tiopurinas. No obstante,

conviene destacar que existen escasos estudios para poder valorar la incidencia de éstos⁵.

METOTREXATO Y RIESGO DE NEOPLASIAS

El metotrexato es un fármaco inmunosupresor y antineoplásico, que interfiere en procesos de síntesis del ADN, reparación y replicación celular. Existen escasas evidencias entre la relación de este fármaco y la posibilidad de generar tumores, y más específicamente en relación con el uso de este fármaco en la EIIC.

Según datos de la Food and Drug Association (FDA) no existen estudios controlados aleatorizados (ECA) en humanos que describan el riesgo de neoplasia con el uso de este fármaco. Su potencial carcinogénico se ha evaluado en estudios en animales con resultados no concluyentes. A pesar de que existen pruebas de que este fármaco provoca daño cromosómico de las células somáticas de animales y de las células de la médula ósea humana, la importancia clínica sigue siendo incierta⁷.

En la revisión realizada por Mason and Siegel no encuentran ningún aumento en el riesgo de desarrollar tumores en pacientes tratados únicamente con metotrexato⁶.

Los estudios disponibles sobre el potencial tumorigénico del metotrexato son escasos para obtener unas conclusiones definitivas, por lo que sería necesaria una línea investigadora en esta dirección para tener más información sobre dicho tratamiento.

TRATAMIENTO ANTI-TNF Y RIESGO DE NEOPLASIAS

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citoquina que tiene múltiples funciones proinflamatorias necesarias para el sistema inmunitario. Está implicado en la respuesta inflamatoria sistémica y en el control de crecimiento de tumores. Se sugiere que niveles altos de este factor son antiangiogénicos, mientras que niveles bajos son proangiogénicos.

Teniendo en cuenta esto último, el TNF presenta un papel paradójico, actuando tanto a nivel de la génesis tumoral, como en la muerte de los tumores³.

Algunos fármacos anti-TNF se utilizan en el tratamiento de la EIIC. Para esta enfermedad, los anti-TNF comercializados en España son el infliximab, adalimumab y golimumab (recientemente aprobado). Hay escasos fundamentos de que estos fármacos sean capaces de generar tumores extracolónicos entre sus efectos secundarios. A continuación se expone una revisión de ello.

Tumores de piel excluyendo el melanoma

Existen varios estudios con conclusiones contradictorias para determinar si existe un aumento de riesgo para desarrollar TPNM en aquellos pacientes bajo tratamiento con anti-TNF.

En el estudio de caso-control realizado por Long et al, comparando a pacientes con EIIC bajo tratamiento con la población general, observaron que en aquellos pacientes con EC que estaban bajo tratamiento anti-TNF durante al menos un año, presentaban un riesgo aumentado de padecer TPNM (OR ajustada 2.18, 95% CI, 3.08-5.92). Por lo que pueden concluir que existe un aumento de riesgo de este tipo de tumor en pacientes con uso prolongado de fármacos anti-TNF⁴.

En el metaanálisis publicado por Askling et al también encuentran relación entre el uso de anti-TNF y el desarrollo de TPNM. En él, se revisan 74 ECA, que incluyen 15418 pacientes bajo tratamiento con anti-TNF, con una duración mínima de tratamiento de 4 semanas, siendo la mayoría de ellos enfermos de Artritis Reumatoide. Encuentran un riesgo relativo de 2.02 (95% CI 1.11-3.95) para desarrollar TPNM en aquellos pacientes tratados con anti-TNF⁸.

En contraposición a esto, en el estudio TREAT, comentado previamente, no encuentran diferencias significativas entre los pacientes tratados con infliximab y los controles¹.

En el metaanálisis chino de Zhang et al, se examinan 6 ECA, en los que se comparan pacientes de EIIC tratados con anti-TNF frente a controles. Observan que entre los pacientes tratados con anti-TNF, un paciente desarrolla un TPMN frente a dos pacientes en el grupo de los no tratados. Concluyen, por lo tanto, que no se observa un aumento de riesgo de presentar TPNM en relación a los fármacos anti-TNF⁹.

Otros tumores extracolónicos

Hasta la fecha no hay ECA que concluyan una relación clara de desarrollar tumores extracolónicos en los pacientes con EIIC tratados con anti-TNF. Únicamente, existen publicados casos aislados de pacientes que han desarrollado algún tumor sólido mientras se encontraban bajo tratamiento anti-TNF. Tampoco hay estudios que definan si esta terapia puede tener la capacidad de acelerar o estabilizar a los tumores.

En el metaanálisis chino de Zhang et al, en los 6 ECA, se encuentran 7 neoplasias sólidas (carcinoma basocelular, hipernefoma, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de cérvix, cáncer de pulmón metastásico y cáncer de recto) en 1871 pacientes bajo tratamiento anti-TNF frente a 9 tumores en 1098 controles. Comparados con el grupo control, el riesgo de desarrollar cáncer en los enfermos con EC tratados con anti-TNF no presentó diferencias significativas. (OR: 0.47, 95% CI, 0.19-1.16; p: 0.10). Por ello, se puede concluir que no hay aumento de riesgo en los tratados con terapias anti TNF⁹.

En el metaanálisis de Askling et al., tampoco se observan diferencias significativas entre los pacientes tratados con estos fármacos y los controles a la hora de desarrollar un cáncer extracolónico tras excluir los TPNM. De los 15418 pacientes tratados con anti-TNF, 130 (0.84%) presentaron un cáncer frente a 48 (0.645%) del grupo control (n=7486). Se estimó que el riesgo relativo de padecer un cáncer en aquellos pacientes bajo tratamiento con un anti-TNF era de 0.99 (95% CI, 0.61-1.68)⁸.

Tampoco encontraron un aumento del riesgo de desarrollar tumores malignos en los pacientes tratados con infliximab comparados con la población general, en el estudio TREAT. No obstante, en el análisis multivariante se observó una asociación entre los siguientes parámetros y el riesgo a desarrollar tumores en los pacientes con EIIC: la edad basal (HR: 1.59 por 10 años), la duración de la enfermedad (HR: 1.64 por 10 años) y el ser fumador (HR:1.38). Estos factores han de tenerse en cuenta en la consulta, para mantener una vigilancia individualizada en estos pacientes¹.

Sumándose a estas conclusiones, la revisión realizada por Hudesman et al., no observa aumento de riesgo de presentar lesiones malignas en 8 estudios prospectivos (ACCENT I y II, SONIC, ACT I-II, CLASSIC II, CHARM, PRECISE I y II), aunque estos tienen como limitaciones el pequeño número de pacientes estudiados y el seguimiento a corto plazo. Otros estudios casos control retrospectivos con mayor tiempo de seguimiento presentan las mismas conclusiones. De estos últimos, destacar el de mayor tamaño, un estudio belga en el que se analizan 734 pacientes con EIIC bajo tratamiento con infliximab durante un período de 14 años, con una mediana de seguimiento de 58 meses; frente a 666 controles. Se observa que, el grupo de los tratados desarrolla 10 cánceres extraintestinales y el de los controles 18. En definitiva, en la globalidad de la revisión, no observa diferencias significativas en ningún estudio para desarrollar una patología maligna en los pacientes tratados con anti-TNF³.

En el artículo publicado por Targownik and Bernstein, en el que revisan las complicaciones de los fármacos anti-TNF, tampoco observan un aumento en el riesgo de desarrollar tumores extracolónicos excluyendo los TPNM¹⁰.

USO DE INMUNOMODULADORES Y BIOLÓGICOS EN PACIENTES CON ANTECEDENTES ONCOLÓGICOS

El uso de los tratamientos inmunomoduladores y biológicos en aquellos pacientes que han presentado

un cáncer no está bien establecido. No existen ECA que evalúen en este sentido la seguridad de dichos fármacos, debido a que en este tipo de estudios se suele excluir a aquellos pacientes que presentan entre sus antecedentes personales el haber padecido una neoplasia.

En las recomendaciones del grupo GETECCU sobre el uso de fármacos anti-TNF, recogen entre las contraindicaciones relativas de tratamiento biológico el haber presentado una neoplasia. Aunque destacan que se deben individualizar los casos y tomar decisiones de forma coordinada con oncólogos y hematólogos, y tener en cuenta el tipo histológico de la neoplasia, su estadificación, la edad, las comorbilidades añadidas a la EIIC y a la neoplasia, el grado de actividad inflamatoria de la enfermedad y, finalmente, la opinión del propio paciente^{11,12}.

CONCLUSIONES

En conclusión, tras esta revisión, podemos determinar que existe un riesgo claro de desarrollar TPNM en aquellos pacientes que usan tiopurinas y un riesgo dudoso en los que se encuentran tratados con anti-TNF. Por ello, puede ser recomendable, realizar una prevención primaria y secundaria en nuestras consultas de este tipo de tumores, debido al bajo coste y escaso consumo de nuestro tiempo que ocuparía hacer una exploración de lesiones dérmicas.

En cuanto al resto de tumores extraintestinales, no hay datos que sugieran que exista un mayor riesgo de desarrollar estas lesiones en los enfermos de EIIC bajo tratamientos inmunomoduladores, frente al que presenta la población general. Por lo tanto debemos tener las mismas consideraciones y realizar los mismos cribados que los que realizamos en la población general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: results from the TREAT™ Registry. *American Journal of Gastroenterology*. 2014 Feb; 109(2):212-223.
2. Carmona L. Terapias anti-TNF y neoplasias. *Reumatología clínica*. 2010; 6 (2): 102-105
3. Hudesman D, Lichtiger S, and Sands B. Risk of extraintestinal solid cancer with anti-TNF therapy in adults with inflammatory bowel disease: Review of the literature. *Inflammatory Bowel Disease*. 2012;0:1-6.
4. Long M, Kappelman MD, Pipkin CA. Non-Melanoma Skin Cancer in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Inflammatory Bowel Disease* 2011 June; 17 (6): 1423-1427.
5. Smith MA, Marinaki AM, Sanderson JD. Review article: malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2010; 32: 119-130
6. Mason M, Siegel CA. Do Inflammatory Bowel Disease Therapies Cause Cancer? *Inflammatory Bowel Disease* 2013;19 (6):1306-1321.
7. <http://www.drugs.com/pro/methotrexate.html>
8. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, et al. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2011; 20(2):119-130.
9. Zhang D, Xiong B, Li X, et al. Meta-analysis: serious adverse events in Crohn's disease patients treated with TNF-alpha inhibitors. *Hepatogastroenterology*. 2013; 60(126):1333-1342.
10. Targownik LE, Bernstein CN. Infectious and malignant complications of TNF Inhibitor therapy in IBD. *American Journal of Gastroenterology* 2013; 108:1835-1842.
11. Cabriada JL, Verab I, Domènech E, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral α en la enfermedad inflamatoria intestinal (2013). *Gastroenterología y Hepatología*. 2013;36(3):127-146
12. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. British Society For Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. 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;62:755-763.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y EMBARAZO

Amalia Carmona Campos

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital POVISA. Vigo

ABREVIATURAS

ADA (adalimumab)
AZA (azatioprina)
CU (colitis ulcerosa)
EC (enfermedad de Crohn)
IPPA (proctocolectomía con reservorio ileoanal)
IFX (infliximab)
Ig (inmunoglobulina)
MP (6-mercaptopurina)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende un grupo de entidades - colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn (EC) y colitis indeterminada de curso crónico y que afectan fundamentalmente a individuos en edad reproductiva. Aunque la EII afecta a cualquier aspecto de la vida del paciente, es especialmente importante el ámbito de la fertilidad y el embarazo, ya que el diagnóstico de la misma puede conllevar un cambio en la planificación vital y familiar. La decisión de no tener descendencia (el término utilizado en la literatura anglosajona es “voluntary childlessness”) se ha descrito hasta en un 30% de las mujeres con diagnóstico de EII (frente a un 7% en la población general)^{1,2} y se ha relacionado fundamentalmente con el miedo transmitir la enfermedad a la descendencia, a las complicaciones de la misma y a los efectos secundarios del tratamiento²⁻⁵.

Desde el punto de vista del manejo, a menudo es una situación con la que los especialistas no nos encontramos cómodos. La falta de conocimiento

acerca de la fertilidad y consejo genético así como de seguridad en el manejo de la paciente embarazada con EII puede favorecer cierta contribución del médico a la decisión de no tener descendencia.

FERTILIDAD

La fertilidad en los pacientes con EII es, globalmente, similar a la población general^{1,5-9}. Las mujeres con EC pueden presentar tasas levemente disminuidas¹⁰, que se han atribuido a actividad de la enfermedad⁶ y necesidad de cirugía¹¹. Determinadas localizaciones (afectación del colon) se han asociado a tasas inferiores de fertilidad¹², aunque los resultados de estudios posteriores no apoyan estos datos^{6,10}. En el caso de la CU el principal factor determinante es el antecedente quirúrgico, habiéndose registrado un riesgo 3-4 veces superior en pacientes sometidas a proctocolectomía con reservorio ileoanal frente al tratamiento médico^{9,13-15}. Parece que la principal causa son cambios anatómicos a nivel de las trompas de Falopio consecuencia de la manipulación pélvica durante la realización del reservorio y posterior cicatrización y formación de adherencias¹⁴⁻¹⁶. Aunque no existe mucha literatura al respecto, y algunos autores no lo recomiendan¹⁷, una alternativa es realizar una colectomía subtotal con ileostomía dejando para un segundo tiempo una vez haya finalizado el período reproductivo, la construcción del reservorio. Otra alternativa es la técnica laparoscópica, que ha demostrado presentar menores tasas de formación de adherencias^{18,19} y de infertilidad^{20,21}.

En cuanto a la fertilidad masculina, la cirugía pélvica puede provocar disfunción eréctil y eyaculación retrógrada, sin embargo no se ha demostrado que esto suponga una disminución significativa en la tasa de fertilidad¹⁷.

Es importante señalar la importancia de la toma de decisiones del paciente en cuanto a su planificación familiar: en un metanálisis publicado recientemente²² se recoge una reducción de la fertilidad en mujeres con EC con respecto a controles del 17-44%; sin embargo en subanálisis posteriores ésta está ligada a la propia decisión de no descendencia de la paciente y no a factores relacionados con la enfermedad. En este metanálisis no se objetivó una reducción de la fertilidad significativa en pacientes con colitis ulcerosa.

Se ha visto que la sulfasalazina puede causar alteraciones en el semen (oligospermia, disminución de la motilidad y anomalías morfológicas) e infertilidad hasta en un 60% de los hombres. Estas alteraciones revierten tras dos meses de suspender el tratamiento y no se han asociado al tratamiento con mesalazina, por lo que sustituir un fármaco por otro es una opción^{23,24}.

EMBARAZO

Efectos de la EII sobre el embarazo

El diagnóstico de EII se ha asociado a un riesgo aumentado de complicaciones en el embarazo con respecto a mujeres sanas (prematuridad, bajo peso al nacer, talla baja para edad gestacional y aborto espontáneo). Las dos descritas con más consistencia son el parto pretérmino (< semana 37) y el bajo peso (< 2.500 g), con un RR de 1.87 y 2.1 respectivamente²⁵⁻²⁸. Mientras que el aumento de riesgo de bajo peso únicamente presenta significación estadística en la EC, en el parto pretérmino no parece haber diferencias entre pacientes con CU y EC²⁵.

Con respecto al riesgo de anomalías congénitas los resultados son discrepantes. Mientras que en

el metanálisis publicado en 2007 por Cornish et al²⁵ como en estudios posteriores^{26,27,29} sí se halló un aumento significativo de anomalías congénitas en pacientes con CU (en la EC el riesgo no alcanzó significación estadística²⁵) en otros estudios éste no ha sido demostrado^{30,31} o se ha observado un aumento del riesgo relativo para ciertas anomalías (malformaciones de miembros, malformaciones obstructivas urinarias y anomalías congénitas múltiples) pero no del riesgo global³². Los datos de los que disponemos actualmente son equívocos, en gran parte debido a inconsistencias en el diagnóstico y factores de confusión, como es el uso de fármacos. Por tanto, aunque sí que pudiera existir un riesgo aumentado de malformaciones congénitas en hijos de madres con CU, éste es tan bajo que no justifica el consejo médico en contra del embarazo, aunque sí se recomienda monitorización prenatal más estricta³³.

Los datos en cuanto a en qué grado la actividad de la enfermedad influye en la tasa de eventos adversos también son discordantes y la mayoría de los estudios son antiguos o no evalúan este aspecto. En un número pequeño se concluye que no predice eventos adversos^{26,28} sin embargo, en otros la actividad de la enfermedad tanto en el momento de la concepción como durante el embarazo, se ha asociado a un aumento del riesgo de aborto espontáneo^{7,8}, parto pretérmino^{34,35,36} y bajo peso³⁶. Se recomienda que las mujeres con diagnóstico de EII estén en remisión de la enfermedad previamente a intentar quedarse embarazadas.

Efectos del embarazo sobre la EII

El principal factor determinante de la evolución de la EII durante el embarazo (tanto CU como EC) es la presencia de actividad inflamatoria durante la concepción. Las mujeres con actividad en el momento de la concepción o dentro de los 3 primeros meses, tienen un mayor riesgo de que la enfermedad permanezca activa durante el embarazo^{7,8,37,38}. El riesgo relativo de presentar actividad durante el embarazo es el doble en pacientes con actividad al principio del mismo, frente a aquellas con enfermedad en remisión³⁷. Del

mismo modo, la probabilidad de que la enfermedad permanezca quiescente en las pacientes en remisión en el momento de la concepción es mayor, con una tasa de recaídas del 30%, similar a la de las pacientes no embarazadas³⁸.

Parece que el embarazo pudiera tener una influencia positiva en el curso de la enfermedad. En un estudio de casos y controles Castiglione et al.⁴⁰ hallaron una tasa de recurrencia significativamente menor, tanto en CU como en EC durante los 3 años siguientes al embarazo. Nwokolo et al.⁴¹ observaron que en mujeres diagnosticadas de EC a medida que la paridad aumentaba, la tasa de resecciones quirúrgicas disminuía y del mismo modo, las pacientes con embarazos previos precisaban menos resecciones quirúrgicas, con intervalos entre cirugías más largos que las pacientes nulíparas. Un estudio de cohortes europeo publicado con posterioridad⁴², en el que se analizaron 316 pacientes con un seguimiento a 10 años, apoya los datos del primero pero no los del segundo: se concluye que el embarazo no cambia el fenotipo de la enfermedad ni modifica la tasa de resecciones quirúrgicas en EC, aunque sí pudiera modificar el curso de la enfermedad, habiéndose observado una reducción en el número de brotes en los años posteriores al embarazo tanto en pacientes con EC como en la CU.

Se ha postulado que el abandono del hábito tabáquico o un mayor esfuerzo en mantener la enfermedad en remisión pueden favorecer este efecto protector y comportarse como factores de confusión^{38,43}. De hecho, en un estudio prospectivo reciente no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el curso de la enfermedad tanto durante como después del embarazo en pacientes con EC y las pacientes con CU presentaban mayor riesgo de brote durante el embarazo y postparto que las no embarazadas⁴⁴.

FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO

Como hemos visto, el principal factor de riesgo asociado a complicaciones durante el embarazo es

la presencia de actividad inflamatoria por lo que nuestro principal objetivo será alcanzar la remisión previamente a la concepción y lograr mantenerla durante la gestación.

Estudios poblacionales daneses reportan una adherencia al tratamiento durante el embarazo del 72% en la EC y del 60% en la CU. La principal razón para el abandono del mismo fue el miedo a daño en el feto^{45,46} y la observación más importante es que aquellas pacientes que recibían consejo médico sobre la necesidad de mantener la remisión y la seguridad del tratamiento presentaban un mayor cumplimiento⁴⁵.

Las principales guías recomiendan mantener todos los tratamientos, a excepción de metotrexate y talidomida, ya que los beneficios superan los potenciales riesgos^{17,33,47,56}.

SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO: CATEGORÍAS DE LA FDA (UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION)	
CATEGORÍA	INTERPRETACIÓN
A	Estudios controlados en animales y mujeres embarazadas han demostrado ausencia de riesgo en el primer trimestre. La posibilidad de peligro para el feto es remota.
B	Los estudios en animales no han demostrado efectos adversos sobre el feto, pero no hay estudios clínicos controlados en mujeres embarazadas, o los estudios de reproducción en animales han demostrado efectos adversos que no han sido demostrados en estudios controlados en mujeres embarazadas en el primer trimestre.
C	No se han realizado estudios controlados en humanos y estudios en animales han mostrado efectos adversos, o no se dispone de estudios en animales ni en humanos, pero los potenciales beneficios superan los riesgos.
D	Hay evidencia de riesgo para el feto humano, pero los beneficios potenciales del uso en mujeres embarazadas pueden superar los riesgos.
X	Estudios en animales o humanos muestran anomalías fetales, o las comunicaciones de reacciones adversas indican evidencia de riesgo fetal. Los riesgos claramente sobrepasan los beneficios potenciales.

Aminosalicilatos (Categoría D de la FDA)

Un gran número de estudios ha demostrado que los aminosalicilatos son fármacos seguros durante el embarazo y su uso no está asociado a un aumento de complicaciones⁴⁸⁻⁵¹. En un metanálisis publicado

en 2008 no se observó un aumento significativo del riesgo de malformaciones congénitas, óbito fetal, aborto espontáneo, parto pretérmino o bajo peso⁵¹.

Sin embargo, es necesario tener ciertas precauciones en el manejo:

- El tratamiento con sulfasalazina durante el embarazo deberá suplementarse con ácido fólico (2g/día)^{17,33,47,53}. La sulfasalazina inhibe la enzima dihidrofolato reductasa bloqueando la síntesis de folatos. La administración de suplementos de ácido fólico ha demostrado disminuir el riesgo de labio leporino y malformaciones cardiovasculares⁵².
- Ciertas formulaciones presentan una cubierta de Dibutil ftalato (Asacolâ). Estudios en animales han asociado este compuesto a defectos en el desarrollo y órganos reproductivos y se han determinado elevadas concentraciones de su principal metabolito en la orina en una embarazada bajo tratamiento con Asacol⁵⁴. Aunque no existen descritos casos de efectos secundarios en humanos y se trata de un compuesto frecuente en fármacos y productos dietéticos⁵⁵, por precaución y dado que disponemos de alternativas más seguras, se recomienda evitar su uso en mujeres embarazadas.

Esteroides (Categoría C de la FDA)

Todos los esteroides (de administración intravenosa, oral o tópica) atraviesan la barrera placentaria y llegan al feto. Son convertidos por el enzima placentario 11-deshidrogenasa a metabolitos menos activos. Prednisona, Prednisolona y Metilprednisolona son compuestos de acción corta, metabolizados de un forma más eficiente por dicho enzima, por lo que suponen los fármacos de elección en el embarazo, ya que alcanzan el feto en concentraciones menores que Dexametasona y Betametasona^{17,53,56}.

Se consideran fármacos seguros. Los diversos efectos adversos descritos en animales no han

sido confirmados en humanos^{36,48}. La exposición intraútero durante el primer trimestre de gestación se ha asociado a un leve aumento de riesgo de paladar hendido⁵⁷⁻⁵⁸ y existe un caso publicado de supresión suprarrenal en el feto asociada a exposición durante el tercer trimestre⁵⁹. Con respecto a la Budesonida, únicamente se ha publicado una pequeña serie de casos en pacientes con EC, en la que no se encontró un aumento del riesgo de eventos adversos⁶⁰.

Antibióticos

- Metronidazol (Categoría B de la FDA): Aunque estudios en animales han mostrado efectos carcinógenos y los primeros estudios en humanos sí hallaron un aumento de riesgo de labio leporino, asociado o no a paladar hendido⁶¹, posteriormente no se ha demostrado esta asociación^{62,63}. En un pequeño estudio el Metronidazol demostró ser seguro en los tres trimestres del embarazo⁴⁹. Tampoco se ha asociado a un aumento de riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer, anomalías congénitas o aborto espontáneo⁶⁴.
- Ciprofloxacino (Categoría C de la FDA): Las quinolonas son fármacos con afección por el tejido óseo y cartílago y su uso durante el embarazo se ha asociado al desarrollo de malformaciones músculo-esqueléticas⁶⁵. A pesar de que en un metanálisis sobre los efectos de la exposición a quinolonas en el primer trimestre de embarazo no se demostró un mayor riesgo de complicaciones⁶⁶, la recomendación actual continúa siendo la de evitar este grupo de fármacos al menos durante el primer trimestre^{17,33,53}.
- Los derivados de la penicilina se consideran fármacos seguros durante el embarazo, incluso de primera línea en algunas revisiones⁶⁹.

Azatioprina y 6-Mercaptopurina (Categoría D de la FDA)

La azatioprina (AZA) y su metabolito activo, la 6-mercaptopurina (MP), son análogos de las purinas

que interfieren en la síntesis de ADN, provocando muerte celular por apoptosis. La AZA atraviesa la placenta pero el hígado fetal es inmaduro y carece del enzima necesario para realizar la conversión a MP. En un estudio donde se evaluó el transporte de AZA y sus metabolitos a través de la placenta⁶⁷ se determinaron concentraciones placentarias de AZA del 60-90% mientras que en sangre fetal únicamente se alcanzó un 5% de los niveles en sangre materna. Estos hallazgos sugieren que los principales efectos sobre el feto se producen a través de daño placentario⁶⁸.

Múltiples estudios en humanos han evaluado el uso de estos fármacos en pacientes embarazadas, y en la mayoría no se demostró mayor riesgo de aborto espontáneo, parto pretérmino, bajo peso ni malformaciones congénitas⁶⁹⁻⁷¹. En una revisión sistemática reciente⁷² la exposición a AZA no se asoció con un aumento de riesgo de bajo peso o anomalías congénitas, pero sí con parto pretérmino. Se ha especulado hasta qué punto la propia enfermedad y la presencia de actividad inflamatoria (y no el fármaco) son responsable de las complicaciones del embarazo en pacientes con EII bajo tratamiento con AZA^{32,49,69,71-73}. En un estudio de cohortes suizo publicado recientemente, donde se evalúa el uso de AZA de forma independiente a la actividad de la enfermedad, éste se asocia tanto a retraso en el crecimiento como a parto pretérmino. Mientras que la presencia de actividad parece ser la principal responsable del retraso en el crecimiento, la AZA se asocia de forma independiente a mayor riesgo de parto pretérmino⁷⁴.

Aunque las investigaciones en animales han asociado la AZA y MP a descenso en la fertilidad, bajo peso y malformaciones congénitas, y están incluidos en la categoría D por la FDA, actualmente se consideran fármacos seguros durante el embarazo y el beneficio supera los posibles riesgos en el feto.

Metrotexate (FDA Class X)

Es un antagonista del ácido fólico y su teratogenicidad está claramente demostrada por lo que está contraindicado en pacientes embarazadas.

Su administración durante el primer trimestre de embarazo se asocia a un conjunto de anomalías congénitas que recibe el nombre de “embriopatía por metrotexato” o “síndrome aminopterina-metrotexato”. Cuando la exposición es en el segundo o tercer trimestres se asocia a toxicidad y muerte fetal^{53,62}.

Además, debido a que puede persistir en los tejidos largos periodos de tiempo, se recomienda su suspensión los 3-6 meses previos a la concepción^{17,62}.

Ciclosporina (FDA Class C)

La ciclosporina atraviesa la barrera placentaria pero su paso al feto es muy escaso. En estudios con animales no ha demostrado ser teratógeno. En humanos, la mayoría de los datos de seguridad en el embarazo proceden de estudios en pacientes trasplantados, en los que no se ha asociado a malformaciones congénitas, aunque sí sugieren un mayor riesgo de prematuridad y bajo peso al nacer^{75,76}.

En la EII la evidencia se limita a casos clínicos o pequeñas series, y su uso durante la gestación está justificado en el manejo del brote grave de colitis ulcerosa corticorefractario para evitar la colectomía⁷⁷.

Antitnfα (FDA Class B)

La placenta es impermeable a todas las inmunoglobulinas (Ig) excepto a las IgG. Tanto infliximab (IFX) como adalimumab (ADA) son IgG1 y requieren un transporte activo a través de la placenta mediado por un receptor específico situado en la superficie del sincitiotrofoblasto que se une a su fracción Fc. Este transporte es mínimo durante las primeras semanas de gestación y la exposición del feto al fármaco es máxima durante el tercer trimestre⁷⁸. Certolizumab pegol es un fragmento Fab de una IgG1 que no atraviesa la placenta.

La información de la que disponemos proviene de casos clínicos y estudios observacionales, en los que la tasa de anomalías congénitas, complicaciones neonatales y abortos es similar a la observada

en pacientes no expuestas^{70,79-87}. En un reciente metanálisis, se confirma la seguridad de estos fármacos durante el embarazo, no hallando diferencias significativas en cuanto a tasa de abortos, parto pretérmino, bajo peso al nacer y anomalías congénitas en comparación con controles⁸⁸.

El uso de fármacos antiTNFa se considera seguro tanto en el periodo preconceptico como en los dos primeros trimestres del embarazo, recomendándose la suspensión en el tercer trimestre⁸⁹.

Se han detectado niveles de antiTNFa en sangre del cordón y sangre periférica del recién nacido hasta 6 meses después del parto. Mahadevan et al.⁹⁰ observaron que los niveles de IFX y ADA en el recién nacido son altos (incluso 2 o 3 veces más elevados que en la madre) aunque se interrumpa su administración durante el tercer trimestre, mientras que no ocurre esto con el Certolizumab. Casanova et al.⁷⁰ hallaron que las mujeres embarazadas que paraban el fármaco durante el primer trimestre presentaban una mayor tasa de complicaciones comparado con aquellas expuestas al fármaco durante los tres trimestres, atribuida a presencia de mayor actividad inflamatoria. Estos datos llevan a replantear la actual recomendación de suspender IFX y ADA durante el tercer trimestre y posicionan el Certolizumab como probable fármaco de elección en la paciente embarazada, aunque no esté recogido en las guías actuales^{88,91}.

FÁRMACOS DURANTE LA LACTANCIA

La lactancia materna en general y salvo contraindicaciones está recomendada ya que posee efectos beneficiosos sobre el sistema inmune del neonato. La mayoría de los fármacos que toma la madre se secretan por leche materna, lo que no implica que siempre tengan efectos nocivos.

- **ANTIBIÓTICOS:** Tanto Ciprofloxacino como Metronidazol se excretan por leche materna y las guías europeas recomiendan no administrarlos durante la lactancia materna⁴⁷.

- **AMINOSALICILATOS:** La sulfapiridina, el metabolito de la sulfasalazina, se secreta por leche materna. Se han publicado casos de diarrea sanguinolenta en lactantes de madres bajo tratamiento con sulfasalazina y 5-aminosalicilatos^{92,93}. Sin embargo, tanto en leche materna como en sangre fetal están presentes en muy bajas concentraciones y en la mayoría de los estudios han demostrado ser fármacos seguros durante la lactancia^{94,95}. Únicamente deben suspenderse si el niño presenta diarrea.
- **ESTEROIDES:** Menos del 0.1% de la dosis administrada a la madre se excreta por la leche materna, lo que supone menos del 10% de los niveles de cortisol endógeno en el feto⁹⁶. Son compatibles con la lactancia aunque se recomienda desechar la leche de las 4 horas siguientes a la toma del fármaco para minimizar la exposición.
- **TIOPURINAS:** Se secreta en leche materna un 1% de las dosis ingeridas por la madre⁹⁷ por lo que, a pesar que tradicionalmente se contraindicasen durante la lactancia, actualmente se consideran fármacos seguros⁹⁸. Se recomienda desechar la leche de las 4 horas siguientes a la toma del fármaco.
- **METROTEXATO:** Aunque la excreción en leche es baja, dado su capacidad de acumularse en los tejidos, está contraindicada la lactancia durante su administración⁹⁹.
- **CICLOSPORINA:** Se excreta en la leche materna a altas concentraciones, alcanzando niveles terapéuticos en el niño expuesto. Aunque no se han comunicado efectos adversos tanto en pacientes trasplantados¹⁰⁰, como en pacientes con EII¹⁰¹, dado que supone un riesgo de inmunosupresión y nefrotoxicidad en el niño, la lactancia está contraindicada.

- ANTITNFa: La Ig predominante en leche materna es la IgA. Los fármacos antiTNFa se excretan por leche materna aunque en concentraciones mucho más bajas que las que se hallan en el suero de los pacientes bajo tratamiento con estos fármacos. El niño estaría expuesto a concentraciones muy bajas de fármaco. Se desconoce si el fármaco es metabolizado por los jugos gástricos y contenido intestinal, perdiendo por tanto su efecto, o alcanza la circulación general a través de absorción intestinal, y en el caso de alcanzarla, qué efectos produciría sobre el niño¹⁰².

Resultados preliminares del estudio PIANO no han demostrado un aumento de riesgo de infecciones en lactantes de madres bajo tratamiento antiTNFa⁷⁹.

Ante la actual evidencia científica se debe evaluar de forma individualizada junto con la paciente el riesgo-beneficio de la lactancia materna en estos casos.

FÁRMACO	EMBARAZO		LACTANCIA
	CATEGORÍA DE LA FDA	RECOMENDACIONES	RECOMENDACIONES
Mesalazina	B	Bajo riesgo.	Bajo riesgo.
Sulfasalazina	B	Bajo riesgo. Se recomienda administración de Folato 2 mg/día. * En hombres puede causar infertilidad reversible tras 2 meses de suspensión del fármaco (no evidenciada con mesalazina).	Bajo riesgo.
Esteroides	C	Bajo riesgo.	Bajo riesgo. Se aconseja desechar la leche de las 4 horas siguientes a la toma del fármaco.
Metronidazol	B	Bajo riesgo. Justificado en ciclos cortos en el tratamiento de la enfermedad fistulizante.	Se recomienda evitar su uso durante la lactancia.
Ciprofloxacino	C	Se recomienda evitar durante el primer trimestre por riesgo de problemas músculo-esqueléticos en el feto.	Se recomienda evitar su uso durante la lactancia.

Azatioprina MP	D	Bajo riesgo. Se recomienda continuar el fármaco para mantenimiento de la remisión.	Bajo riesgo. Se aconseja desechar la leche de las 4 horas siguientes a la toma del fármaco.
Metrotexate	X	Contraindicado durante el embarazo ya que ha demostrado ser teratogénico. Se recomienda suspender el fármaco 3-6 previos a la concepción.	Contraindicado.
Ciclosporina	C	Su uso está justificado en contexto de brote grave corticorresistente para evitar colectomía.	Contraindicado.
AntiTNFa	B	Bajo riesgo. Se recomienda suspender en la semana 20-22.	Debe individualizarse el riesgo-beneficio.

PARTO

Históricamente el diagnóstico de EII se ha asociado a mayor probabilidad de realización de cesárea. La indicación del tipo de parto deberá ser multidisciplinar y en consenso con la paciente, definida por las indicaciones obstétricas y las características de la enfermedad. El diagnóstico de EII por sí mismo no es indicación de parto por cesárea^{17,47,56}.

En la EC son indicaciones de cesárea la presencia de enfermedad perianal activa y afectación recto-vaginal^{17,47,56}. Cuando se opta por parto vaginal se recomienda evitar la realización de episiotomía, ya que se ha relacionado con aumento de riesgo de enfermedad perianal¹⁰³.

En la CU el antecedente de proctocolectomía con reservorio íleoanal o colectomía con anastomosis ileorectal serán indicaciones relativas de cesárea. En estos casos el parto por vía vaginal presenta un mayor riesgo de incontinencia y es preciso asegurar la integridad del esfínter anal y músculos del suelo pélvico^{17,47}. La presencia de colostomía o ileostomía no contraindica el parto vaginal^{17,47}.

RECOMENDACIONES GENERALES EN EL EMBARAZO EN PACIENTES CON EII
<p>ANTES DE LA GESTACIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> - Información acerca de la necesidad de alcanzar y mantener la remisión previa a la concepción y de la seguridad del embarazo tanto para el feto como para la paciente en este caso. - Estatus nutricional (Hierro, ácido fólico, Vit B12, Vit D). Suplementos de ácido fólico. - Revisar tratamientos: <ul style="list-style-type: none"> - Suspendir Metrotexate 3-6 meses antes de la concepción. - En hombres bajo tratamiento con Sulfasalazina plantear cambio a Mesalazina (infertilidad reversibe en 2 meses).
<p>DURANTE LA GESTACIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> - Información acerca de la necesidad de adecuada adherencia al tratamiento para prevenir complicaciones. - Monitorización clínica y analítica cada 8-12 semanas. - Revisar tratamientos (ver tabla de fármacos): - En caso de precisar antibióticos, se recomiendan pautas cortas; de primera línea Amoxicilina-Clavulánico. - En caso de brote de la enfermedad: fármacos de elección esteroides iv y antiTNFa. - Discutir de forma individualizada con la paciente y obstetra el tipo de parto. - Se prefiere cesárea en EC con enfermedad perianal activa o afectación recto-vaginal y en CU con antecedentes IPPA o colectomía con anastomosis ileorectal.
<p>TRAS EL PARTO</p> <ul style="list-style-type: none"> - Información acerca del beneficio de la lactancia y adecuación del tratamiento de forma individualizada de acuerdo con la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Hudson M, Flett G, Sinclair TS, et al. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997; 58: 229-237.
- Selinger CP, Eaden J, Selby W, et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohns Colitis* 2013; 7:e206-e213.
- Marri SR, Ahn C, Buchman AL. Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13: 591-599.
- Mountifield R, Bampton P, Prosser R, et al. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 720-725.
- Mañosa M, Navarro-Llavat M, Marín L, et al. Fecundity, pregnancy outcomes, and breast-feeding in patients with inflammatory bowel disease: a large cohort survey. *Scand J Gastroenterol.* 2013; 48: 427-432.
- De Dombal FT, Burton IL, Gligher JC. Crohn's disease and pregnancy. *Br Med J* 1972; 3: 550-553.
- Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut* 1980; 21: 469-474.
- Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 1984; 25(1): 52-56.
- Ørding Olsen K, Juul S, Berndtsson I, et al. Ulcerative colitis: Female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002; 122: 15-9.
- Mayberry JF, Weterman IT. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. *Gut.* 1986; 27: 821-825.
- Arkuran C, McComb P. Crohn's disease and tubal infertility: the effect of adhesion formation. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2000; 27: 12-13.
- Fielding JF, Cooke WT. Pregnancy and Crohn's disease. *Br Med J.* 1970; 2: 76-77.
- Waljee A, Waljee J, Morris AM, et al. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut.* 2006; 30: 594-7.
- Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, et al. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. *Int J Colorectal Dis.* 2011; 26: 1365-1374.
- Tulchinsky H, Averboukh F, Horowitz N, et al. Restorative proctocolectomy impairs fertility and pregnancy outcomes in women with ulcerative colitis. *Colorectal Dis.* 2013; 15: 842-847.
- Øresland T, Palmblad S, Ellström M, et al. Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis.* 1994; 9: 77-81.
- van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2010; 4: 493-510.
- Indar AA, Efron JE, Young-Fadok TM. Laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis reduces abdominal and pelvic adhesions. *Surg Endosc.* 2009; 23: 174-177.
- Hull TL, Joyce MR, Geisler DP, et al. Adhesions after laparoscopic and open ileal pouch-anal anastomosis surgery for ulcerative colitis. *Br J Surg.* 2012; 99: 270-275.
- Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, et al. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 2012; 256: 1045-1048.
- Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, et al. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg.* 2013; 258: 275-282.
- Travernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, et al. Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38: 847-853.

23. Levi AJ, Fisher AM, Hughes L, et al. Male infertility due to sulphasalazine. *Lancet*. 1979; 2:276-8.
24. Riley SA, Lecarpentier J, Mani V, et al. Sulphasalazine induced seminal abnormalities in ulcerative colitis: results of mesalazine substitution. *Gut*. 1987; 28, 1008-1012.
25. Cornish J, Tan E, J Teare et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut*. 2007; 56: 830-837.
26. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li D, et al. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology*. 2007; 133: 1106-1112.
27. Bortoli A, Saibeni S, Tatarella M, et al. Pregnancy before and after the diagnosis of inflammatory bowel diseases: retrospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22: 542-549.
28. Molnár T, Farkas K, Nagy F, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment: a case-control study. *Scand J Gastroenterol*. 2010; 45: 1302-1306.
29. Dotan I, Alper A, Rachmilewitz D, et al. Maternal inflammatory bowel disease has short and long-term effects on the health of their Offspring: a multicenter study in Israel. *J Crohns Colitis*. 2013; 7: 542-550.
30. Nørgård B, Hundborg HH, Jacobsen BA, et al. Disease activity in pregnant women with Crohn's Disease and bad outcomes: a regional Danish cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1947-1954.
31. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, et al. Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17: 795-801.
32. Nørgård B, Puho E, Pedersen L, et al. Risk of congenital abnormalities in children born to women with ulcerative colitis: a population-based, case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 2006-2010.
33. Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis*. 2012; 6: 811-23.
34. Bush MC, Patel S, Lapinski RH, et al. Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004; 15: 237-241
35. Baiocco PJ, Korelitz BI. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. *J Clin Gastroenterol*. 1984; 6: 211-216.
36. Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, et al. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital managements and birth outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 1203-1209.
37. Oron G, Yogev Y, Shkolnik S, et al. Inflammatory bowel disease: risk factors for adverse pregnancy outcome and the impact of maternal weight gain. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25: 2256-2260.
38. Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38: 460-466.
39. Bortoli A, Perderson N, Duricova D, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34:724-734.
40. Castiglione F, Pignata S, Morace F, et al. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol*. 1996; 28: 199-204.
41. Nwokolo CU, Tan WC, Andrews HA, et al. Surgical resections in parous patients with distal ileal and colonic Crohn's disease. *Gut*. 1994; 35: 220-223.
42. Riis L, Vind I, Politi P, et al. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 1539-1545.
43. Agret F, Cosnes J, Hassani Z, et al. Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21: 509-513.
44. Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38: 501-512.
45. Julsgaard M, Nørgaard M, Hvas CL, et al. Self-reported adherence to medical treatment prior to and during pregnancy among women with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010: 1-8.
46. Nielsen MG, Nørgaard M, Holland-Fisher P, et al. Self-reported antenatal adherence to medical treatment among pregnant women with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32:49-58.
47. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and Management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2010; 4:63-101.
48. Mogadam M, Dobbins WO, Korelitz BI, et al. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology*. 1981; 80: 72-76.
49. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 656-661.
50. Nørgård B, Pedersen L, Christensen LA, Sørensen HT. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1406-1413.

51. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2008; 25: 271-275.
52. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000; 30: 1608-1614.
53. Nielsen OH, Maxwell C, Hendel J. IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11: 116-127.
54. Hernández-Díaz S, Su YC, Mitchell AA, et al. Medications as a potential source of exposure to phthalates among women of childbearing age. *Reprod Toxicol*. 2013; 37: 1-5.
55. Kelley KE, Hernández-Díaz S, Chaplin EL, Hauser R, et al. Identification of phthalates in medications and dietary supplement formulations in the United States and Canada. *Environ Health Perspect*. 2012; 120: 379-384.
56. Huang VW, Habal FM. From conception to delivery: Managing pregnant inflammatory bowel disease patient. *World J Gastroenterol*. 2014; 30: 3495-3506.
57. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al. Birth defects alter maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological Studies. *Teratology*. 2000; 62: 285-292.
58. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, et al. National Birth Defects Prevention Study. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197: 585. e1-e7.
59. Homar V, Grosek S, Battelino T. High-dose methylprednisolone in a pregnant woman with Crohn's disease and adrenal suppression in her neonate. *Neonatology*. 2008; 94: 306-309.
60. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 25-28.
61. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obst Gynaecol*. 1998; 105: 322-327.
62. Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131: 283-311.
63. Mylonas I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 7-18.
64. Koss CA, Baras DC, Lane SD, et al. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56: 4800-4805.
65. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol*. 2006; 107: 1120-1138.
66. Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, et al. The safety of quinolones—a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009; 143: 75-78.
67. Saarikoski S, Seppala M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 1973 15; 115: 1100-1106.
68. María Chaparro, Javier P Gisbert . Aspectos relacionados con la fertilidad, el embarazo y la lactancia en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. En: Fernando Gomollón. *Tratado de Terapéutica en Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. Madrid: Nature Publishing Group Iberoamérica; 2014. p. 145-159.
69. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011; 60: 198-203.
70. Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 433-440.
71. Hutson JR, Matlow JN, Moretti ME, et al. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2013; 33: 1-8.
72. Akbari M, Shah S, Velayos FS, et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 15-22.
73. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, et al. Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17: 795-801.
74. Bröms G, Fredrik G, Linder M, et al. Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. *Inflamm Bowel Dis*. 20; 6:1091-1098.
75. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001; 71: 1051-1055.
76. Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E, et al. Cyclosporin use during pregnancy. *Drug Saf*. 2013; 36: 279-294.
77. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 May;16:881-95.
78. Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 228-233.
79. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, et al. PIANO: A 1000 Patient Prospective Registry of Pregnancy Outcomes in Women with IBD Exposed to Immunomodulators and Biologic Therapy. *Gastroenterology*. 2012; 142 Suppl 1: S149.

80. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receive infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 2385-2392.
81. Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut*. 2005; 54: 890.
82. Lichtenstein GR, Feagan BG, Coehn RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 621-630.
83. Mishkin DS, Van Deirse W, Becker JM, et al. Successful use of adalimumab (Humira) for Crohn's disease in pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12: 827-828.
84. Coburn LA, Wise PE, Schwartz DA. The successful use of adalimumab to treat active Crohn's disease of an ileoanal pouch during pregnancy. *Dig Dis Sci*. 2006; 51: 2045-2047.
85. Bortlik M, Machkova N, Duricova D, et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- α therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol*. 2013; 48: 951-958.
86. Oussalah A, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Certolizumab use in pregnancy. *Gut*. 2009; 58: 608.
87. Jürgens M, Brand S, Filik L, et al. Safety of adalimumab in Crohn's disease during pregnancy: case report and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16: 1634-6.
88. Narula N, Al-Dabbagh R, Dhillon A, et al. Anti-TNF α therapies are safe during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20: 1862-1869.
89. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology of Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 214-23.
90. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of antitumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11: 286-292.
91. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 1426-1438.
92. Branski D, Kerem E, Gross-Kieselstein E, et al. Bloody diarrhea—a possible complication of sulfasalazine transferred through human breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986; 5: 316-7.
93. Neils GF. Diarrhoea due to 5-aminosalicylic acid in breast milk. *Lancet*. 1989; 1: 383.
94. Esbjorner E, Jarnerot G, Wranne L. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. *Acta Paediatr Scand*. 1978; 76: 137-142.
95. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, Polachek H, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology*. 1998; 114: 23-28.
96. Ost L, Wettrill G, Bjorkhem I, et al. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr*. 1985; 106: 1008-1011.
97. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, et al. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28: 1209-13.
98. Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis*. 2011; 5: 95-100.
99. Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC, et al. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 978-980.
100. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 2003; 75: 2144-2146.
101. Lahiff C, Moss AC. Cyclosporine in the management of severe ulcerative while breast-feeding, *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17: E78.
102. Moffatt DC, Bernstein CN. Drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnancy and the puerperium. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007; 21: 835-47.
103. Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perianal involvement in women with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90: 1918-1922.

AGENDA

TRABAJOS PRESENTADOS POR EIGA A CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES

Manuel Barreiro de Acosta

Unidad EII- CHUS

Niveles de fármaco y respuesta al tratamiento de inducción con anti-TNF. Resultados del estudio OPTIMIZA

Estudio de EIGA que ha evaluado el significado clínico de la medición de los niveles séricos de IFX/ADA y de anticuerpos (ATI y ATA) frente a estos fármacos, durante el tratamiento de inducción en pacientes con enfermedad de Crohn (EC). En el estudio participaron los siguientes centros:

- Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, Servicio de Aparato Digestivo.
- Hospital Clínico de Santiago, Servicio de Aparato Digestivo, Santiago de Compostela
- Complejo Hospitalario Universitario de Coruña. Servicio de Inmunología
- Complejo Hospitalario Universitario de Vigo CHUVI. Servicio de Aparato Digestivo
- POVISA. Vigo. Servicio de Digestivo
- Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Servicio de Aparato Digestivo
- Complejo Hospitalario Universitario de Coruña. Servicio de Digestivo
- Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Servicio de Digestivo
- Hospital Lucus Augusti. Servicio de Digestivo

Se ha presentado a los siguientes congresos

- XVII Reunión Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología. Madrid, 26-28 de marzo de 2014. Gastroenterol Hepatol. 2014;37 (3):137
- Digestive Disease week 2014. Chicago (EEUU) May 4-6 2014. Gastroenterology Vol. 146, Issue 5, Supplement 1, Page S-247
- 22st United European Gastroenterology Week. Vienna October 19-22 2014. UEG Journal;2 (supl 1)

PRÓXIMOS EVENTOS IMPORTANTES PARA LA INFLAMATORIA:

- XXV Reunión de GETECCU Madrid, 3-4 octubre 2014
- VI JORNADAS de ACTUALIZACIÓN en EICI Santiago de Compostela, 14-15 de noviembre de 2014
- XXII Curso “Miguel Angel Gassull” Badalona, enero 2015
- XII Encuentro Médico - Quirúrgico EII, Madrid 6 de febrero de 2015
- 10th Congress ECCO 2015 Barcelona February 18-21, 2015

WEBS DE SOCIEDADES RELACIONADAS CON INFLAMATORIA:

www.eiga.es
www.geteccu.org
www.aegastro.es
www.sepd.es
www.uegw.org
www.ddw.org
www.ecco-ibd.org
www.ccfa.or

REVISTAS DIRECTAMENTE RELACIONADAS CON INFLAMATORIA:

Inflammatory Bowel Disease (www.ibdjournal.com)
Journal of Crohn's and Colitis (www.ecco-jccjournal.org)
Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día (www.eiialdia.com)

OTRAS REVISTAS DE INTERÉS PARA LA ESPECIALIDAD:

Gastroenterology (www.gastrojournal.org)
Gut (www.gut.bmj.com)
American Journal of Gastroenterology (www.amjgastro.com)
European Journal of Gastroenterology (www.eurojgh.com)
Revista española de enfermedades digestivas (www.reed.es)
Gastroenterología y Hepatología (www.doyma.es/revistas)