



ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Los conceptos clave sobre enfermedad inflamatoria en constante evolución. Algunas perspectivas desde la Digestive Disease Week 2011

Fernando Gomollón

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, ISS Aragón, Zaragoza, España
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)

PALABRAS CLAVE

Biomarcador;
Calprotectina;
Colitis ulcerosa;
Diagnóstico;
Ecografía;
Endoscopia;
Enfermedad de Crohn;
Resonancia magnética

Resumen En la Digestive Disease Week 2011 se han presentado numerosos estudios que muestran cómo todos los conceptos sobre enfermedad inflamatoria cambian a gran velocidad. Aunque se presta habitualmente más atención a los estudios sobre tratamiento, los cambios en las definiciones y en los procesos diagnósticos son, si cabe, más llamativos. Los estudios genéticos están empezando a delimitar subgrupos diferentes de pacientes. Cada vez son más los datos que demuestran que la mera evaluación clínica no es suficiente para estimar la situación real del paciente y que es necesario progresar tanto en los índices objetivos de actividad de la enfermedad (biomarcadores, técnicas de imagen, cuantificación y validación de los índices) como en completar las perspectivas definiendo las consecuencias económicas, personales y sociales de la enfermedad, así como valorando otros aspectos como los riesgos de otras afecciones, a veces consecuencia directa de los tratamientos.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Biomarker;
Calprotectin;
Ulcerative colitis;
Diagnosis;
Ultrasound;
Endoscopy;
Crohn's disease;
Magnetic resonance imaging

Constant evolution of key concepts in inflammatory bowel disease. Some perspectives from Digestive Disease Week 2011

Abstract A large number of new studies on all the concepts of inflammatory bowel disease were presented at Digestive Disease Week 2011, showing a rapidly changing scenario. Although therapeutic trials usually receive the lion's share of attention, the changes in definitions and diagnostic processes were, if anything, more striking. Genetic studies are starting to define new subgroups of patients. More and more data show that traditional clinical evaluation is insufficient to assess patients' real status. Both objective indexes of disease activity (biomarkers, imaging techniques, quantification and validation of indexes) and new perspectives are required. These new perspectives include gaining

greater insight into the economic, personal and social consequences of the disease, as well as assessing other issues such as the risks of other diseases, which are sometimes the direct consequence of treatments.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En la Digestive Disease Week 2001 (DDW 2011) se han presentado literalmente cientos de trabajos sobre las enfermedades inflamatorias intestinales. Siendo nuestro objetivo eminentemente práctico, dedicamos 2 capítulos a los avances terapéuticos más significativos. Sin embargo, los avances en los procesos diagnósticos son tan importantes o más¹, aunque a menudo sean minusvalorados por los gestores o por nosotros mismos. Es más, algunos de los cambios que estamos observando son de carácter conceptual: los estudios genéticos, por ejemplo, están demostrando que hay subgrupos diferentes de enfermedad y nos señalan líneas de trabajo tanto en el tratamiento como en el diagnóstico de la enfermedad². La enorme cantidad de trabajos presentados nos obliga a una selección arbitraria, que vamos a centrar en algunos aspectos concretos: la genética y el diagnóstico clínico; los avances en el diagnóstico; la evaluación completa del paciente y algunos datos nuevos sobre la prevención de riesgos.

Genética y diagnóstico: el futuro ya está aquí

Por supuesto, en la DDW se comunicaron una serie de nuevos genes candidatos, asociados con la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU), ambas, o con subtipos clínicos o asociaciones con otras enfermedades. Sin embargo, nosotros centramos nuestro interés en una aproximación diferente: el uso de los marcadores genéticos como herramienta diagnóstica. Ejemplificamos este tipo de estudio en el trabajo multicéntrico dirigido por Silverberg³. En este estudio se analizan diversas formas de clasificar a los pacientes entre CU y EC. Si se utiliza el gen NOD2 únicamente la separación es bastante imperfecta con un área bajo la curva (AUC) de sólo 0,61 en las curvas ROC. Si se escoge el tabaquismo como marcador único para separar ambas entidades las cosas no van mejor, puesto que se consigue solamente una AUC de 0,58. Sin embargo, si con algoritmos matemáticos se incluyen en la diferenciación los diversos *single nucleotide polymorphism* (SNP) y se analizan junto con el NOD2 y el tabaquismo, el área de la AUC sube hasta un 0,76. Indudablemente, estas herramientas son todavía inferiores a lo que el clínico necesita para clasificar correctamente en la clínica diaria, pero obtener datos significativos sugiere que los estudios genéticos han escogido un buen camino, y que no será muy tarde cuando nos proporcionen ayuda real en la práctica, e incluso perfeccionarán nuestro sistema actual de clasificación, demasiado simple⁴. Por ejemplo, es posible que los marcadores genéticos ayuden a

definir con mayor exactitud los patrones de la enfermedad, como podría ser en el caso del patrón ileal de la EC⁵; o la asociación específica con la colangitis esclerosante de algunos pacientes con CU⁶. En otro estudio, Marla Dubinsky dirigió a un grupo multicéntrico tratando de encontrar parámetros que sirvan para prever la necesidad de cirugía a medio plazo (en concreto 5 años). En este estudio⁷, la combinación de 3 parámetros clínicos (edad al diagnóstico menor de 40 [*odds ratio* [OR] 2,88), localización en intestino delgado (OR 3,2) y suma de anticuerpos (OR 1,64), sumados a 2 polimorfismos identificados en el estudio, uno de ellos de la interleucina 12 (IL-12), permiten construir un modelo con una alta capacidad predictiva (con un área bajo la curva de 0,77). El problema es que estos datos son aplicables a esa población exclusivamente (prácticamente todos los estudios positivos provienen de dos grupos de investigación que trabajan con la misma metodología) y con los tests realizados, y que otros estudios (véase más adelante) no confirman siempre el valor de los anticuerpos. Por otra parte, el mayor peso del índice lo siguen llevando dos variables previamente conocidas (la edad y la localización en intestino delgado). No obstante, citamos el trabajo porque, como el del grupo de Silverberg³, sugiere que poco a poco los conocimientos sobre genética se van integrando en procedimientos que van alcanzando la clínica, en un camino que parece muy claro. Otros modelos similares que tratan de mejorar la capacidad predictiva de los datos clínicos, se presentaron en la DDW, como un sistema para predecir la recurrencia que incorpora a las variables conocidas (cirugías previas, tabaquismo, positividad del anti-Ompc) varios polimorfismos, que aumentan significativamente la capacidad predictiva, particularmente de recurrencia endoscópica⁸. Lo mismo se ha sugerido para prever la respuesta a las tiopurinas⁹ o en la CU¹⁰ o la EC¹¹, aunque con diferentes marcadores y variables. Otro aspecto interesante de la genética para el clínico es la contribución a la farmacogenética y en este sentido cabe destacar el estudio de Chaparro et al¹², que sugiere nuevas variantes genéticas que pueden estar relacionadas con la toxicidad de la azatioprina, especialmente con la pancreatitis y la leucopenia, efectos que ahora son completamente imprevisibles (el primero) o sólo parcialmente previsibles (el segundo), lo que de confirmarse sería de una gran importancia práctica.

Diagnóstico: un proceso no tan simple

Si obviamos los interesantes problemas de comunicación, como el diferente significado que podemos dar a los manidos términos semicuantitativos como “raro”, “común”, “muy

raro”, algo que analizó el grupo de Corey Segel¹³. Un aspecto mucho más importante es la definición del estatus de actividad o no de la enfermedad. Baars et al¹⁴ nos confirman, en un interesante estudio basado en el análisis de las endoscopias de seguimiento de los pacientes con “inactividad clínica”, que la gran mayoría de los pacientes aparentemente en remisión muestran signos endoscópicos e histológicos de enfermedad en la endoscopia. Y por gran mayoría entendemos dos tercios de los pacientes. Sin embargo, los hallazgos son de dudosa importancia práctica, puesto que en un seguimiento medio de 7 años los pacientes con lesiones endoscópicas o histológicas no presentaron una peor evolución en lo que se refiere a lo que es realmente importante desde el punto de vista clínico: no tuvieron más recaídas, más ingresos, más cirugías ni más complicaciones. Por supuesto, el diseño retrospectivo del estudio y el número limitado de pacientes incluido, con bastantes “pérdidas”, limitan las conclusiones, aparte de la heterogeneidad de los diagnósticos. Sin embargo, no es el único estudio en confirmar la discrepancia entre la clínica y la endoscopia: Rubin et al¹⁵ informaron de hallazgos muy similares, aunque con porcentajes de pacientes afectados menores en una serie muy parecida de pacientes. Estos estudios plantean una problemática nada sencilla de resolver: la definición de la actividad endoscópica. El grupo de Kruis, reanalizando datos provenientes de ensayos clínicos realizados con mesalazina en pacientes con CU¹⁶. En 2 ensayos clínicos aleatorizados la inflamación era consistentemente sobrevalorada por el endoscopista en relación con lo que informaba el patólogo y, de hecho, la inflamación histológica mostró mucho más valor pronóstico negativo que la inflamación leve endoscópica, lo cual cuestiona seriamente la fiabilidad de los datos endoscópicos, especialmente en los casos leves o límite. Otros estudios, incluso más detallados que los anteriores, corroboraron estas dificultades. El grupo de Probert demuestra una pobre correlación entre la clínica, la endoscopia y la histología también en el contexto de ensayos clínicos¹⁷. En un análisis más sistemático, el grupo de Leuven compara la fiabilidad de la escala de Riley endoscópica con la escala histológica de Geboes en una serie de pacientes con CU¹⁸ y sus resultados son mucho mejores. La correlación que muestran entre histología y endoscopia es bastante buena y es mayor precisamente en los casos con menos actividad inflamatoria. Es probable que estos datos tengamos que interpretarlos en el contexto de un centro que utiliza unas definiciones muy claras, tanto en la endoscopia como en la histología, con una profunda implicación en la investigación tanto de los clínicos como de los endoscopistas y los patólogos, en un centro con un acceso rápido a la historia clínica completa de los pacientes incluidas las imágenes por cualquiera de los especialistas. Incluso en esta situación, próxima a la teóricamente ideal, en algunos de los subgrupos los desacuerdos llegan a un tercio de los pacientes. En conclusión, las definiciones endoscópicas e histológicas de la actividad de la enfermedad han de ser cuidadosamente redefinidas y más si tenemos en cuenta que a menudo van a ser el estándar con el que se mida el resto de parámetros diagnósticos¹⁹. Es posible que la generalización de nuevos índices suponga una mejor estandarización de la información endoscópica²⁰, aunque si no son índices sencillos y prácticos será difícil que lleguen a implantarse en la clínica diaria.

En cualquier caso, queda claro que sólo la clínica no puede ser la única guía para la toma de decisiones. Inmediatamente surge la opción de los biomarcadores. DeVos et al²¹ demuestran, por ejemplo, que los niveles de calprotectina muestran una buena correlación con la situación clínica (medida por el índice de Mayo) y la apariencia endoscópica en el contexto, especialmente difícil clínicamente, del paciente con CU tratado con infliximab. Es más, el descenso rápido de las cifras va paralelo a la mejoría clínica y endoscópica. A pesar de ser buenos, los resultados son, sin embargo limitados, puesto que escogiendo un punto de corte de 50 mg/kg o de un descenso del 80% o más, la sensibilidad para una remisión a las 10 semanas es sólo del 54%, con una especificidad del 67% son cifras significativas, pero claramente insuficientes para sustituir al resto de determinaciones. En otro estudio se demuestra cómo un nuevo marcador fecal, el S100A12, tiene resultados similares a la calprotectina²². Más optimistas son los resultados con calprotectina en otros estudios con sensibilidades y especificidades superiores al 80% o incluso al 90% en algunas situaciones²³. Las diferentes poblaciones estudiadas, el tipo de patología o de tratamiento, e incluso los estándares de los estudios, incluido el tipo de prueba utilizada, hacen muy difícil extraer conclusiones prácticas y sugieren la necesidad de realizar estudios prospectivos, bien diseñados, en poblaciones con cuadros leves o moderados (lo más común en la clínica diaria), con unos estándares bien predefinidos y utilizando tests disponibles comercialmente y, de ser posible, asequibles. Otros estudios se han centrado en la determinación de la proteína C reactiva (PCR) y, extrayendo datos procedentes de ensayos clínicos controlados, Sandborn et al²⁴ demostraron que un nivel de 1,41 mg/dl era el mejor para predecir la hospitalización futura de pacientes con una EC activa bajo tratamiento. Sin embargo, las limitaciones eran las mismas que señalábamos para la calprotectina. Las AUC de la sensibilidad y la especificidad eran, respectivamente, de 0,68 y 0,80: mejor que nada, pero todavía cifras no adecuadas para justificar cambios terapéuticos.

Quizás la comunicación que mejor resume este punto es de un grupo español²⁵. En este estudio se analizan por separado pacientes con CU y EC en los que se determinan diversos biomarcadores sanguíneos y se comparan con la situación de actividad clínica definida por los índices de Mayo (parcial, sin endoscopia) y Harvey-Bradsaw, respectivamente. Ninguno de los marcadores utilizados, incluida la PCR, alcanza el 80% de sensibilidad y ninguno alcanza el 90% de especificidad. De hecho, todas las cifras de sensibilidad están por debajo del 70% si se excluye la PCR en la EC. Este estudio deja muy claras las limitaciones de los biomarcadores disponibles en ambas entidades. Su mayor limitación es la definición de la situación clínica que se basa exclusivamente en índices prácticos, pero sólo clínicos, sin variables endoscópicas o histológicas, ni por supuesto de calidad de vida o discapacidad. Es probable que de incluir evaluaciones endoscópicas y/o histológicas los resultados fueran todavía peores. Otros estudios similares confirmaban prácticamente en su totalidad los hallazgos²⁶. Por otra parte, se van acumulando datos que sugieren que los niveles séricos de infliximab²⁷ y la presencia o no de anticuerpos anti-infliximab en el paciente pueden correla-

cionarse con la posibilidad de respuesta al fármaco, algo especialmente importante que se debe valorar en el escenario clínico de pérdida de respuesta^{28,29}. Sigue siendo un problema la generalización de estos procedimientos, por la falta de estandarización de las pruebas y su alto coste, que dificultan su implantación generalizada. Lo mismo ocurre con los anticuerpos antiglicanos, que siguen mostrando en algunos estudios, particularmente en un metaanálisis³⁰: el ASCA es el que sigue mostrando más rasgos diferenciales entre enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y controles, y entre EC y CU, y algunas combinaciones de anticuerpos obtienen OR diagnósticas mejores, de hasta 14. El problema es que los datos están basados en estudios muy heterogéneos y no todos los laboratorios son capaces de reproducir las mismas cifras³¹. De hecho, los laboratorios Prometheus de California son los máximos promotores de este tipo de aplicaciones de los anticuerpos y han diseñado un panel que pretende tener valor pronóstico en la EC. Markowitz et al³² comunicaron los resultados de un estudio multicéntrico que mostró que el índice (basado en una combinación de varios anticuerpos antiglicanos y varios polimorfismos del gen NOD2) no fue capaz de prever la evolución de la enfermedad en los 5 años siguientes, a pesar de lo que se había sugerido anteriormente.

Algunos datos sugieren, de hecho, que sólo los datos endoscópicos tienen realmente valor predictivo a largo plazo para prever la evolución de la CU, constatándose de nuevo la insuficiencia de una definición exclusivamente clínica³³, indicando que la evaluación clínica exclusiva no es suficiente. Otros datos provenientes de ensayos clínicos confirman la capacidad predictiva de la cicatrización mucosa valorada endoscópicamente en la EC³⁴. Por otra parte, la evaluación endoscópica del intestino delgado mediante la utilización de la cápsula muestra unos resultados muy superiores al estudio radiológico tradicional, sugiriendo que la evaluación más completa del paciente con EII se obtendría en muchos pacientes con la combinación de una ileocolonoscopía y un estudio con cápsula³⁵. Quizás en el momento del diagnóstico se pueda justificar esta estrategia, pero los riesgos y los costes de las exploraciones endoscópicas limitan mucho su posible utilidad en el seguimiento de los pacientes. Como hemos visto ya, los datos presentados en la DDW demuestran que ni la clínica ni los biomarcadores terminan de ocupar este nicho diagnóstico con la suficiente fiabilidad, máxime cuando los tratamientos a aplicar implican riesgos y costes significativos. Además, no toda la enfermedad inflamatoria discurre en la mucosa y para la evaluación de complicaciones se necesitan otras técnicas de imagen. La evidencia disponible en la literatura está perfectamente resumida en una revisión sistemática muy reciente³⁶. En la DDW se han aportado, no obstante, nuevos datos muy significativos.

Así, Hyum et al³⁷ demuestran una buena correlación entre la resonancia y la endoscopia para demostrar lesiones y complicaciones, tanto en el colon como en el segmento preanastomótico del intestino delgado, con cifras de sensibilidad y especificidad entre el 60 y el 100% pero superiores al 80% en la mayor parte de las comparaciones. Incluso demuestran una excelente correlación entre el índice de Ruttegrts y la resonancia magnética (RM) en la definición de las lesiones posquirúrgicas. Datos similares, pero de ma-

yor calidad por la metodología, pueden apreciarse en un estudio del grupo español de Ordás et al³⁸. En este estudio se compara la resonancia con la endoscopia, pero utilizando índices ya validados, el índice MaRIA para la RM y el CDEIS para la endoscopia, demostrándose en la mayoría de los casos correlaciones superiores al 0,7; de hecho, un índice MaRIA inferior a 40 predice la cicatrización endoscópica con una sensibilidad del 82% y una especificidad del 85%. Teniendo en cuenta que estamos en la fase de aprendizaje de la técnica, los resultados de la resonancia parecen muy prometedores, aunque todavía hay limitaciones cuando se compara con la endoscopia. Bien es cierto que parte de las diferencias pueden deberse a considerar la endoscopia como el estándar, cuando la RM es capaz de demostrar lesiones transmurales (no accesibles a la evaluación endoscópica) e incluso confirma que algunas lesiones (probablemente en relación con la fibrosis) persisten incluso tras el aparente éxito del tratamiento³⁹. No obstante, la resonancia no está disponible en todos los centros y resulta positivo conocer que con la metodología adecuada se puede conseguir una buena información de la tomografía computarizada (TC), limitando la cantidad de irradiación, un aspecto que puede ser de relevancia en pacientes crónicos que son diagnosticados muy jóvenes^{40,41}. La RM está irrumpiendo con fuerza en los protocolos de diagnóstico y seguimiento de la EII y se está estandarizando, como se demuestra en otras comunicaciones⁴², pero sigue teniendo grandes limitaciones dados su coste (en otro estudio resultó claramente menos coste/efectiva que el TC⁴³) y limitada disponibilidad. Los avances en la ecografía (US) pueden paliar parte de estas dificultades. Así, un grupo italiano⁴⁴ demuestra que la US transabdominal es capaz de predecir la recurrencia clínica con bastante exactitud en pacientes operados de una EC, siendo el parámetro con mayor valor predictivo el grosor de la pared. Si bien la exactitud es limitada, sólo el índice endoscópico de Ruttegrts ha mostrado una exactitud similar hasta la fecha y la US tiene una considerable ventaja en cuanto a riesgos, costes (y capacidad de valorar otras enfermedades intraabdominales). De confirmarse estos datos por otros grupos, la US no sustituiría a la endoscopia, pero ayudaría a hacer el seguimiento mucho más preciso entre endoscopia y endoscopia. En este estudio, se utilizaba ecografía convencional y Doppler, aunque el parámetro más eficaz resultó ser el más simple. Sin embargo, otros estudios con modificaciones técnicas utilizando contraste confirman una utilidad potencial de la ecografía en el diagnóstico y seguimiento de la EC cada vez mayor. Así, Neye et al⁴⁵, en un estudio en el que los ecografistas no disponían de información sobre el resto de técnicas, evaluaron la fiabilidad de la ecografía con contraste para determinar la presencia de estenosis, fístulas y/o abscesos. De forma consistente, la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de la técnica superaron en todos los casos el 78% y en muchas de las evaluaciones el 90%. Los valores predictivos negativos fueron superiores al 90% para las 3 complicaciones, lo que puede suponer una ayuda muy importante al clínico en la toma de decisiones y en el ahorro de otras exploraciones menos accesibles. Otros estudios confirman los progresos que está realizando la técnica ecográfica^{46,47}. Una nota de precaución: no en todos los estudios las pruebas de imagen muestran datos tan positivos. Al menos en algunas expe-

riencias, la capacidad de la TC y la RM para demostrar la presencia de estenosis en la EC resultó claramente decepcionante⁴⁸. Además, algunos datos experimentales sugieren que los límites de la US todavía están por explorar; por ejemplo, en el análisis de la fibrosis a través de la estimación de la elasticidad⁴⁹.

Evaluación del paciente: más allá de la tecnología

Algunos datos provenientes de cohortes poblacionales históricas sugieren que la ayuda especializada realmente puede tener un valor para el paciente con enfermedad inflamatoria, con un impacto real en los resultados de salud^{50,51}, aunque no resulta fácil demostrarlo con los parámetros clínicos habituales. Tal vez parte de la explicación está en que simplificamos demasiado las enfermedades: no todo es la endoscopia, la PCR o la diarrea. Así, el efecto sobre la capacidad laboral y sobre la capacidad de desarrollar una vida normal en general puede estar muy afectada por la EI, como demuestra el grupo holandés⁵²: casi en una cuarta parte de los pacientes los efectos sobre la capacidad laboral eran muy significativos, calificando la enfermedad como "discapacitante", un efecto mayor en los pacientes con EC que en los pacientes con CU, pero igual de relevante en hospitales universitarios (de referencia) que en generales. Sorprende, por tanto, la escasísima información sobre discapacidad y enfermedad inflamatoria disponible en la literatura. Un importante proyecto internacional está intentando desarrollar un índice fiable de discapacidad, que permita evaluar más objetivamente y comparativamente los problemas que los pacientes sufren por las EI⁵³. La necesidad de estos índices validados, reproducibles y objetivos, queda demostrada precisamente en un trabajo español realizado entre la asociación de pacientes (ACCU) y el grupo médico (GETECCU), también presentado en la reunión⁵⁴. En este estudio no sólo se confirman los datos sobre la grave afección de la calidad de vida y la productividad laboral de la EC, sino que el dato que llama más poderosamente la atención es que, desde el punto de vista subjetivo, un 40% de los pacientes piensa que están en brote en el momento de ser entrevistados. Se ajuste o no la definición subjetiva de brote a la definición clínica, es tan elevada que nos sugiere fuertemente que el sistema de control y tratamiento que llevamos de la enfermedad es subóptimo. Por ello no debemos inferir en absoluto que la única posibilidad de mejora sea disponer de nuevos tratamientos más efectivos. Por el contrario, en todo el proceso de la enfermedad cabe realizar importantes mejoras, que pueden añadir valor a través de una reducción de los costes, de un aumento de la efectividad, o de ambos¹. En una interesante comunicación al congreso, el grupo danés confirma en la EC⁵⁵ sus datos previamente publicados en la CU⁵⁶. En un estudio realizado en un pequeño número de pacientes con EC que parten de una situación de calidad de vida muy baja, el tratamiento con biológicos guiado por un sistema basado en la situación clínica del paciente (autoevaluada por el mismo paciente con una sencilla herramienta informática) consigue, sin aumentar los costes, una sustancial mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Simplemente, el uso imaginativo de

herramientas ya disponibles y fácilmente accesibles para el resto de la población puede significar una importante ventaja para muchos pacientes. Esperamos muchos nuevos estudios en este sentido en los próximos años.

No todo es tratar, también hay que evitar riesgos

No todo en el paciente con EI es la EI: hay otros riesgos y otras posibles enfermedades que hay que considerar, y un cuidado completo del paciente sería imposible sin tenerlo en cuenta. Es posible que el riesgo de algunos tumores sólidos sea ligeramente mayor que en la población general, aunque los datos son muy controvertidos⁵⁷. Desde luego, los datos parecen contundentes en cuanto a una mayor incidencia de tumores de piel no melanoma en los pacientes sometidos a un tratamiento con tiopurinas, especialmente en los pacientes de edad más avanzada⁵⁸. En este importante estudio del grupo CESAME, el análisis multivariante confirmó una asociación de la incidencia del carcinoma basocelular y del carcinoma epidermoide con la toma de tiopurinas, la toma previa de las mismas y la edad del paciente en una cohorte amplia de pacientes con EI. La consecuencia lógica es recomendar una exposición a la radiación ultravioleta limitada a estos pacientes. Otros estudios confirman la relación entre la enfermedad inflamatoria, las tiopurinas y los linfomas⁵⁹, además de sugerir que parte de las diferencias encontradas en los análisis anteriores pueden deberse al origen poblacional o no de las cohortes incluidas en los análisis⁶⁰. En este estudio se confirma un mayor riesgo de linfoma en los pacientes en tratamiento con tiopurinas, puesto que se observan 41 linfomas frente a 16 esperables en la población de referencia, es decir, un total de 25 linfomas más de los teóricamente esperables, en un total de 17.467 pacientes incluidos. Por otra parte, 14 de los 25 pacientes con linfoma provienen de un solo estudio, el del CESAME francés, por lo que algún tipo de variación de riesgo local podría explicar más de la mitad de los casos. El riesgo del linfoma T hepatoesplénico se evaluó en un metaanálisis que incluía datos de 3 grandes estudios con tiopurinas, incluida la base ENEIDA, estimándose el riesgo global en 1,32 casos por 100.000 pacientes/año, con las limitaciones correspondientes al diseño de los estudios y las diferentes poblaciones incluidas. Se calcula un NNH (número necesario para dañar) de 1:75.488 en todos los pacientes y de 1:12.616 en pacientes de menos de 36 años, riesgos que, siendo relevantes, parecen menores que los anteriormente descritos⁶¹.

Si entrar a valorar en profundidad lo que realmente significan estos riesgos en términos de riesgo absoluto (al considerarlos en términos de riesgo relativo siempre parecen mayores de lo que realmente son), debemos considerar un aspecto fundamental que a menudo se olvida: hay que hacer la pregunta correcta⁶². En el caso que nos ocupa concretamente, la pregunta correcta no es ¿causan las tiopurinas un mayor riesgo de linfoma? Es una pregunta oportuna y muy interesante para contestar, sobre todo si luego se utiliza para planificar cómo es posible disminuir ese riesgo, para lo cual es importante hacer esfuerzos en identificar los factores de riesgo individuales⁶³, que en este estudio fueron la

edad, el sexo masculino y el uso de tiopurinas. Pero la pregunta realmente relevante es: ¿evolucionará mejor el paciente con o sin tiopurinas? Es decir, ¿tendrá más o menos mortalidad?, o en caso de idéntica mortalidad, ¿tendrá más o menos morbilidad?, o en caso de idéntica morbilidad, ¿costará más el tratamiento o el no tratamiento? Y para ello hay que contemplar el cuadro completo. El uso de tiopurinas también puede asociarse a disminuciones de riesgos. Así, el grupo holandés comunicó los resultados de un importante estudio⁶⁴ que demuestra una importantísima disminución del riesgo de cáncer de colon en los pacientes con EI tratados con tiopurinas. Los resultados del estudio son contundentes. Por una parte, su validez epidemiológica la confirman 2 hechos: la edad y la extensión de la lesión se confirman como factores de riesgo independiente de neoplasia avanzada. Por otra parte, la disminución del riesgo se confirma de forma estadísticamente muy significativa (*hazard ratio* [HR] 0,10; intervalo de confianza [IC] del 95% 0,01-0,73). El análisis adecuado deberá tener en cuenta ambas perspectivas: el aumento y la disminución de los riesgos.

Prevención de riesgos: cómo hacerlo

Quizás uno de los cambios más eficaces introducidos en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria ha sido la generalización de las medidas preventivas de infecciones, consecuencia indirecta del aumento de los riesgos asociados a los fármacos biológicos e inmunosupresores⁶⁵. La eficacia de estas medidas preventivas descansa en disponer de una información de calidad sobre los riesgos. En el caso de la tuberculosis, la implantación de protocolos estandarizados en el momento del diagnóstico ha supuesto un cambio radical. Sin embargo, desconocemos cómo cambian los riesgos a lo largo del tiempo. El grupo de Taxonera⁶⁶ del Hospital Clínico de Madrid presentó su experiencia en el seguimiento de los pacientes a lo largo de 3 años, demostrando una alta tasa de conversiones de la prueba de Mantoux a una tasa próxima al 10% anual y de un 20% aproximadamente al completar el período de seguimiento. Indudablemente, una parte de los casos corresponderían a falsos negativos de la prueba (o prueba) iniciales, probablemente en asociación con la inmunosupresión o la gravedad de la enfermedad inicial, o con ambas cosas. Sin embargo, en algunos casos la positivización representará un nuevo contacto, es decir, una nueva tuberculosis latente, que en algunos casos llegará a ser clínica. De confirmarse en otros estudios, estos hallazgos pueden ser de la máxima importancia porque pueden implicar cambios en los protocolos de seguimiento de los pacientes, al menos en las zonas geográficas con una incidencia de tuberculosis (TBC) similar a la española. Un aspecto importante es que sigue siendo muy difícil definir con exactitud una TBC latente, especialmente en algunas zonas geográficas, y que la correlación entre la prueba cutánea de tuberculina y las nuevas pruebas IGRA es baja, lo que dificulta avanzar en este terreno⁶⁷. Curiosamente, en algunos estudios la prueba de tuberculina siguió siendo superior a las nuevas pruebas⁶⁸.

Otro estudio muy relevante en cuanto a la prevención fue el presentado por un grupo multicéntrico español⁶⁹. En mu-

chos pacientes con enfermedad inflamatoria es precisa la vacunación frente al virus de la hepatitis B. Se ha informado de una eficacia disminuida del protocolo tradicional de vacunación (además de que los mismos autores documentan en otro estudio⁷⁰ la pérdida rápida de títulos protectores en pacientes bajo tratamiento), que por otra parte lentificaría mucho la introducción del tratamiento si éste se condiciona a la vacunación previa. En este estudio se compara una pauta rápida de dosis doble con la pauta tradicional de vacunación. Si bien se confirma que la situación de inmunosupresión afecta a la eficacia de la vacunación, en el análisis multivariante sólo mantiene la significación el uso del protocolo acelerado con dosis doble, que es mucho más efectivo (el 75 frente al 41% del tradicional). El efecto negativo de la inmunosupresión y el uso de anti-factor de necrosis tumoral (TNF) es evitado por este protocolo. Parece, por tanto, que el esquema acelerado a dosis doble pasa a ser de elección en esta situación clínica.

Un punto importante es que la inmunosupresión no parece dañar significativamente la respuesta ante la vacuna antineumocócica a corto⁷¹ o largo plazo⁷², ni la vacuna del virus papiloma humano (Gardasil® en este caso)⁷³. Sin embargo, sí se mostraba en algún estudio⁷⁴ una respuesta menor a la vacuna antigripal (de la cepa H1N1), por lo que los autores sugerían una dosis doble en el caso de vacunar a sujetos bajo tratamiento inmunomodulador y una EI. Sin embargo, en otro estudio la vacunación antigripal obtuvo una respuesta muy buena, incluso en pacientes bajo tratamiento con inmunosupresores y/o anti-TNF⁷⁵.

Conclusiones

1. Aunque todavía no son de aplicación práctica, se están desarrollando nuevos índices pronósticos que incorporan información genética, que parecen mejorar la capacidad predictiva de los índices clínicos.
2. Los biomarcadores mejoran la evaluación con respecto a los datos exclusivamente clínicos pero son todavía poco precisos para centrar el proceso de decisión clínica.
3. La RM está mejorando sus resultados y poco a poco se va definiendo como una exploración fundamental en el seguimiento de los pacientes y en la evaluación de complicaciones, aunque falta estandarizar los protocolos e índices de evaluación cuantitativos.
4. La TC sigue teniendo un papel, especialmente donde no se disponga de RM con facilidad.
5. La ecografía con contraste está mejorando su capacidad de diagnóstico, seguimiento y predicción, y su aplicabilidad en el seguimiento de los pacientes parece cada vez mayor.
6. La evaluación completa del paciente requiere de índices validados de calidad de vida, de capacidad laboral y de discapacidad global.
7. El estatus TBC del paciente debe ser evaluado a largo plazo.
8. La mayoría de las vacunaciones obtienen una buena respuesta en los pacientes con EI incluso tratados con inmunomoduladores; pero en el caso concreto de la hepatitis B un protocolo acelerado y de dosis doble parece preferible.

Conflicto de intereses

El autor ha recibido ayudas para asistencia a congresos y reuniones de Abbott y MSD, y participado en actividades docentes patrocinadas por Abbott, MSD, Chiesi, Shire, FAES-FARMA y FALK.

Bibliografía

- Porter ME, Olmsted Teisberg E. Redefining health care. Creating value-based competition on results. Boston: Harvard Business Review Press; 2006.
- Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474:307-17.
- Essers J, Cole EB, Dubinskiy M, Haritunians T, Korzenick J, MacGovern DM, et al. The utility of genetics in classifying ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S362-3.
- Zhang T, Gong Q, Hunt SR, Newberry RD, Dassopolus T, Zhu W, Li E. Multi-class classification analysis identifies an ileal gene signature that distinguishes between Crohn's disease, ulcerative colitis and control patients. *Gastroenterology*. 2011; Suppl 1:S1052.
- O'Donnell S, O'Sullivan M, Breslin N, O'Connor HJ, O'Morain C, Crotty PL et al. Isolated active ileitis: serological and genetic profile. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S1.
- Melum T, Folseraas T, Juran BD, Weersma RK, Schramm TJ, Gotthardt D, et al. Novel susceptibility loci for primary sclerosing colangitis identified by genome-wide association and replication analysis. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S77.
- Dubinsky M, Kugathasan S, Kwon S, Haritunians T, Wrobel IT, Wahbeh G, et al. A combination of genetic, clinical, and immune markers predicts the need of surgery in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S230.
- Segel C, Fleshner P, Segel L, Rötter J, Dubinsky M, Vasiliauskas E, et al. Predicting Crohn's disease post-operative recurrence using clinical, endoscopic, serologic and genetic factors. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S230.
- Choi JM, McGovern DM, Lee ES, Berel D, Kwon S, Landers CJ, et al. Predictors of therapeutic remission to thiopurines in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S231.
- Waterman M, Dinani A, Xu W, Stempak JM, Nguyen G, Cohen Z, et al. Clinical and genetic markers of disease prognosis in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S231.
- Phillips AM, Arnott ID, Heron T, Cleary S, Mowat C, Clark H, et al. Clinical and genetic factors predict severe disease: a novel composite severity index. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S1143.
- Chaparro M, Zabala-Fernández W, Barreir-De Acosta M, Panés J, Esteve M, Andreu M, et al. New genetic associations detected in an exome-wide association study for toxicity related to thiopurine treatments in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S365.
- Segel CA, Marden SM, Kozlowski C, Loew BJ, Levy C, Bensen SP. Crohn's disease patients report their definitions of "rare" adverse events, remission and the importance of mucosal healing: a quantitative and qualitative study of what patients really think. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S209.
- Baars JE, Nuij VJ, Oldenburg B, Kuipers EJ, Van der Woude CJ. The majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical remission has mucosal inflammation. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S1136.
- Rubin D, Koduru P, Surma B, Hou N. Frequency of sub-clinical disease activity in ulcerative colitis patients. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl. 1:S423-4.
- Wolff S, Terheggen G, Mueller R, Greinwald R, Kruis W. Are endoscopic assessments a reliable measure in trials of ulcerative colitis? *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S663.
- Dhanda AD, Creed TJ, Greenwood R, Sands B, Probert C. Can endoscopy be avoided in the assessment of ulcerative colitis in clinical trials. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S694-5.
- Lemmens B, Arijis I, Van Assche G, Rutgeerts PJ, Geboes K, Vermeire S, et al. Correlation between the endoscopic and histological score in assessing the activity of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S695-6.
- Travis SPL, Higgins PDR, Orchard T, Van der Woude CJ, Panaccione R, Bitton A, et al. Review article: defining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:113-24.
- Samuel S, Loftus E, Bruining DH, Thia KT, Tremaine WJ, Schroeder KW, et al. Validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and its correlation with clinical indices and laboratory measures of disease activity. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S208.
- DeVos M, Dewit O, D'Haens G, Baert F, Fontaine F, Vermeire S, et al. Calprotectin as a biomarker for remission in UC Patients under IFX therapy. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S370.
- Berger C, Loitch SM, Hartmann F, Dignass AU, Stein J. Comparative evaluation of fecal calprotectin and S100A12 as non-invasive markers for disease activity in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S605.
- Chung-Faye G, Sandhu K, Logan RP, Sherwood RA. Fecal calprotectin is strongly predictive of clinical disease activity and histological severity in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S595.
- Sandborn WJ, Colombel JF, Louis E, Panaccione R, Thakkar R, Castillo MM, et al. Optimal C-reactive protein cutoff for predicting hospitalization in patients with moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S595.
- Chaparro M, Miranda-García P, Gisbert JP. Correlation between serological biomarkers and clinical activity in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S599.
- Bodelier A, De Boer E, Jonkers D, Hameeteman W, Masclee A, Pierik MJ. Monitorin disease activity in IBD: correlation between clinical activity indices and biomarkers. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S597.
- Drastich P, Kozeluhova J, Jeresova M, Spicak J. Influximab trough levels and deep remission in patients with IBD. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S387.
- Drobne D, Bossuyt P, Breyngaert C, Castelee NV, Compennolle G, Jügens M, et al. Crohn's disease: infliximab trough levels and CRP during infliximab-immunomodulator combination treatment are associated with clinical outcome after immunomodulator withdrawal. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S70.
- Baert F, Drobne D, Ballet V, Cleynen I, Compennolle G, Rutgeerts P, et al. Early trough levels and antibodies predict safety an success of restarting infliximab after long drug holiday. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S70.
- Kaul A, Hutfless S, Marohn MR, Li MX. Serum anti-glycan antibody biomarkers in inflammatory bowel disease diagnosis and progression: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S229.
- Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Papel de los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) y anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:312-24.
- Markowitz J, Leleiko NS, Keljo DJ, Mack DR, Evans J, Kappelman M, et al. The Prometheus Crohn's prognostic test does not reliably predict complicated Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S230.

33. Blonski W, Osterman MT, Brensinger CM, Buchner AM, Lichtenstein GR. An update: which endoscopic or clinical factor is most predictive of future disease course in patients with ulcerative colitis? *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S209.
34. Reinichs W, Rutgeerts PJ, Colombel JF, Sandborn WJ, Mantzaris GJ, Kornbluth A, et al. Association of steroid-free clinical remission and complete mucosal healing at 6 months with clinical outcome at 1 year: a post-hoc analysis of SONIC trial data. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S356.
35. Leighton JA, Cohen SA, Toth E, Cave DR, Wolf DC, Mullin GE, et al. A prospective multicenter blinded cohort study comparing diagnostic yield of capsule endoscopy (CE) prior to ileocolonoscopy (IC) compared to small bowel follow through (SBFT) prior to IC in patients with suspected Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S208.
36. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez De Guereño B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:125-45.
37. Hyun SB, Nagamuna M, Nagahori M, Fujii T, Watanabe M. MR enterocolonography demonstrates comparative ability to endoscopy for the simultaneous assessment of small and large intestinal lesions in Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S84.
38. Ordás I, Rímola J, Ripolles T, García-Bosch O, Rodríguez S, Ayuso C, et al. Accuracy of MRI to assess therapeutic responses and mucosal healing in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S85.
39. Van Assche GA, Hermann KA, Louis E, Everett S, Colombel JF, Rahier JF, et al. Effects of infliximab therapy on transmural lesions assessed by MRI enteroclysis in patients with ileal Crohn's disease: the ACTIF study. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S85.
40. Craig OF, O'Neill SB, Leong S, O'Neill F, O'Connor OJ, Maher MM, et al. A prospective trial of low-dose abdominal computerized tomography (CT) with iterative reconstruction vs conventional CT in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S84.
41. Butcher RO, Nixon E, Robertson C, Sapundzieski M, Filobos R, Limdi JK. Diagnostic medical radiation in inflammatory bowel disease: *primun non nocere?* *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S1055.
42. Llano E, Fletcher JG, Fidler JL, Huprich JE, Loftus EV, Sandborn WJ, et al. MR enterography for Crohn's disease: performance assessment in a large abdominal imaging practice. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S599.
43. Levesque BG, Cipriano LE, Zaric G, Sandborn WJ, Loftus EV. Cost-effectiveness of computed tomographic enterography compared to magnetic resonance enterography in a simulated Medicare population with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S1053.
44. Pandazzo C, Rigazio C, Ercole E, Daperno M, Sostegni R, Lavagna A, et al. Ultrasonographic features predicting post-surgical recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S599.
45. Neye H, Ensberg D, Rauh P, Peitz U, Treiber G, Malfrtheiner P, et al. High end ultrasound with a high accuracy in Crohn's disease complications. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S601.
46. Pallotta N, Vincoli G, Montesani C, Chirletti P, Pronio A, Caronna R, et al. Small intestine contrast ultrasonography (SICUS) in the preoperative assessment of patients with Crohn's disease of the small bowel. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S1049.
47. Calabrese E, Zorzi F, Zuzzi S, Oola S, Onali S, Petruzzello C, et al. Development of a quantitative sonographic lesion index for small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S1049.
48. Jensen MD, Kjeldsen J, Rafaelsen SR, Nathan T. Low sensitivities of MR and CT-enterography for detection of small bowel stenoses in patients with known Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S1119-20.
49. Stidham RW, Xu J, Johnson L, Kim K, Rubin JM, Moons D, et al. Ultrasound elasticity imaging can distinguish intestinal inflammation from fibrosis in the rat TNBS colitis model. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S84.
50. Nguyen GC, Nugent Z, Shaw SY, Bernstein CN. A population-based cohort analysis of risk of surgery, hospitalization and the use of immunomodulatory therapy for Crohn's disease over the last two decades: the impact of specialist care. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S39.
51. Nguyen G, Nugent Z, Shaw S, Bernstein CN. Outcomes of patients with Crohn's disease improved from 1988 to 2008 and were associated with increased specialist care. *Gastroenterology*. 2011;141:90-7.
52. Van der Valk M, Mangen MJJ, Van Oijen MG, Sersema PD, Oldenburg B. Work disability in Inflammatory Bowel Disease: first results from the COIN study. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S6.
53. Peyrin Biroulet L, Cieza A, Sandborn WJ, Coenen M, Chowder Y, Hibi T, et al. Disability in inflammatory bowel disease: developing Icf score sets for patients with inflammatory bowel disease based on the WHO international classification of disability and health. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S598.
54. Gomollón F, González-Lama Y, Hinojosa J, Iglesias M, Maroto M, Muñoz F, et al. Health related quality of life, work productivity and psychological well-being in Spanish Crohn disease patients. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S669.
55. Duricova D, Pedersen N, Burisch J, Elkjaer M, Dobrzanski C, Andersen NN, et al. Ehealth: impact of web-based treatment optimization solution (traffic light) on the quality of life in Crohn's disease patients treated with infliximab. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S298.
56. Elkjaer M, Shuhaibar M, Burisch J, Bailey Y, Scherfig H, Laugesen B, et al. E-Health empowers patients with ulcerative colitis: a randomised controlled trial of the web-guided "constant-care" approach. *Gut*. 2010;59:1652-61.
57. Kappelman M, Farkas DK, Erichsen R, Pedersen L, Sandler R, Baron JA, et al. Risk of solid organ and hematological malignancy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S45-6.
58. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Carbonell F, et al. Risk of squamous and basal cell carcinoma in patients with inflammatory bowel diseases exposed to thiopurines: The CESAME national cohort study. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S46.
59. Sokol H, Beaugerie L, Maynadie M, Carrat F, Brousse N. Excess intestinal lymphoproliferative disorders in IBD. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S46.
60. Kotlyar D, Gisbert JP, Lewis JD, Breninger CM, Beaugerie L, Blonski W, et al. A new meta-analysis of overall risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease on thiopurine therapy: inclusion of the ENEIDA population study population from Spain, and differences between referral centers and population based studies. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S46.
61. Kotlyar D, Gisbert JP, Lewis JD, Breninger CM, Beaugerie L, Blonski W, et al. Overall incidence of hepatosplenic T cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease on thiopurines: meta-analysis of three population based studies. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1: S1135.
62. Modinov L. El andar del borracho. Madrid: Crítica; 2008.

63. Afif W, Sandborn WJ, Faubion WA, Fahman M, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. Risk factors for lymphoma in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S46-7.
64. Van Schalik FD, Smeets HM, Van der Heijden GJ, Sersema PD, Oijen MG, Oldenburg B. Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S47.
65. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, DeMunier P, D'Haens G, et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2009;3:47-91.
66. Taxonera C, Barceló M, Mendoza JL, Cruz-Santamaría DM, Alba C, López-Palacios N, et al. Serial tuberculin skin tests to detect latent tuberculosis in inflammatory bowel disease patients receiving infliximab therapy. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S245.
67. Arias M, De Francisco R, Riestra S, Pando A, Palacios JJ, Escalante P, et al. Performance of two interferon-gamma release assays (T-SPOT.TB and Quantiferon-TB gold in tube) increase diagnostic yield of tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S1051.
68. Ministro P, Machado J, Araújo R, Castanheira A, Cancela EM, Silva A. Diagnosis of latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease: prospective comparison between tuberculin skin test and interferon gamma release assay (IGRA) test. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S1136.
69. Chaparro N, Rodríguez Nogueiras A, Menchen LA, Marín-Jiménez I, García-Sánchez V, Villagrasa JR, et al. Comparative study to evaluate the effectiveness of two different vaccination protocols against hepatitis B virus (HBV) in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S868.
70. Chaparro M, Rodríguez Nogueiras A, Villagrasa J, Gisbert JP. Kinetics of the anti-HBs titers after vaccination against hepatitis B virus (VHB) in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S870.
71. Fiorino G, Naccarato P, Szabo H, Vetrano S, Sociale O, Pepici A, et al. Effect of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S244-5.
72. Chou JY, Vasiliauskas E, Feldman EJ, Berel D, McGovern DM, Ippoliti A, et al. Immunosuppression does not influence the decay of pneumococcal antibodies 3 years after vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S600-1.
73. Lu Y, Ashworth LA, Bousvaros A, Carey R, Penn HD, Jacobson DL. Immune response to human papillomavirus vaccine (Gardasil) in girls and young women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S245.
74. Andrisani G, Frasca D, Armuzzi A, Papa A, Marzo M, Felice C, et al. Response to influenza vaccine a/ H1N1 2009 in patients with inflammatory bowel disease on anti-TNF treatment. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S368.
75. Dotan I, Shaharabani H, Kariv R, Timmy E, Pifer J, Fishman S, et al. Influenza A H1N1 vaccine is safe and effective in patients with inflammatory bowel disease (IBD) treated with thiopurines and TNF blockers. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S1131-2.