



ARTÍCULO ESPECIAL

Protocolo para la monitorización de la terapia inmunosupresora y biológica en una unidad de atención integral a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Protocol for monitoring immunosuppressive and biological therapy in a comprehensive care unit for inflammatory bowel disease

Luciano Sanromán Álvarez^{a,*}, María Luisa de Castro Parga^b,
Vicent Hernández Ramírez^b, Juan Clofent Vilaplana^c,
Juan Ramón Pineda Mariño^b, José-Antonio Hermo Brión^b, Lucía Cid Gómez^b,
Alfonso Martínez Turnes^b, Fulgencio Domínguez Rodríguez^b,
Pamela Estévez Boullosa^b y José-Ignacio Rodríguez-Prada^b

^a Área de Enfermería, Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Pontevedra, España

^b Área Médica, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Pontevedra, España

^c Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Sagunto, Valencia

Disponible en Internet el 29 de junio de 2012

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una afección crónica de etiología no esclarecida cuya incidencia aumenta en nuestra sociedad^{1,2}. En un porcentaje elevado de casos su diagnóstico se realiza en edades tempranas y precisa de un tratamiento continuado³, requiriendo en muchos casos politerapia medicamentosa con fármacos que presentan potenciales efectos adversos⁴, por lo que es necesario tras su indicación realizar un seguimiento y una monitorización que valore la adhesión y la tolerancia en estos pacientes y que permita la detección precoz de sus posibles efectos adversos^{4,5}. En los últimos años se ha producido un incremento en el número de unidades de atención integral (UAI) dirigidas al manejo de la EII. Su actuación se basa en un trabajo en equipo mediante el desarrollo de protocolos

estandarizados en los que se detallan las acciones de cada miembro del equipo con la finalidad de conseguir un orden y una continuidad en el cuidado de los pacientes⁶. Un pilar básico de estas unidades la constituye el personal de enfermería, entre cuyas labores se encuentra el seguimiento de los pacientes en remisión con el fin de potenciar la educación sanitaria, valorar la calidad de vida, realizar el control de los tratamientos crónicos para incentivar la adhesión y detectar la aparición de posibles efectos adversos⁷⁻¹¹.

El objetivo de este trabajo ha sido la elaboración de un protocolo de manejo y monitorización del tratamiento inmunomodulador y biológico, teniendo en cuenta la información actual al respecto, así como la organización y planificación del trabajo entre los distintos componentes del equipo de una UAI en EII.

Material y métodos

Se ha realizado una búsqueda de la literatura médica mediante la revisión de las guías de práctica clínica y documentos de consenso del Grupo Español de Trabajo en

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luciano.sanroman.alvarez@sergas.es (L. Sanromán Álvarez).

Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU)^{4,12,13}, la Organización Europea de Colitis y Crohn (ECCO)^{14,15}, la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO)¹⁶, la Sociedad Británica de Gastroenterología (BSG)¹⁷ y la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA)^{18,19}, así como de recomendaciones de expertos nacionales²⁰. También se han revisado las fichas técnicas de los distintos fármacos, habiendo efectuado una búsqueda bibliográfica en la base PubMed orientada a trabajos de revisión, metanálisis y guías clínicas publicados entre 1980-2011, empleando como filtros: población adulta mayor de 18 años e idiomas inglés y español, utilizando las palabras clave MESH «*inflammatory bowel diseases/drug therapy or inflammatory bowel diseases/therapy*» and «*drug toxicity*» junto con «*thiopurines or metotrexate and inflammatory bowel diseases*» and «*adverse events*».

A partir de todos los documentos evaluados se ha elaborado un protocolo de manejo para los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor y/o biológico, incluyendo en éste los fármacos tiopurínicos (azatioprina y 6-mercaptoputina), metotrexato, infliximab y adalimumab por ser los más utilizados en la EII. También hemos analizado la información publicada por las diversas sociedades científicas respecto a las recomendaciones de estudios previos al inicio de estos fármacos.

Para llevar a cabo este protocolo contamos en nuestra UAI de EII con el soporte de 3 facultativos y un diplomado en enfermería con conocimientos y entrenamiento específicos en EII. A través de este profesional se establece un contacto bidireccional con los pacientes y con el personal facultativo responsable de estos, así como se facilita la relación con otras unidades vinculadas a la UAI como el hospital de día, la sala de aféresis leucocitaria, etc.

Resultados

Se han revisado 35 documentos de los cuales 5 corresponden a fichas técnicas de los fármacos incluidos en el protocolo y 9 son artículos o documentos de consenso de ECCO, GETECCU, WGO, BSG y AGA^{12-14,14-19}. En las tablas 1 y 2 se resumen respectivamente los estudios recomendados previamente al empleo de estos fármacos y los esquemas de seguimiento y monitorización dictados por las diferentes sociedades científicas consultadas.

En relación con los estudios previos, proponemos realizar en todos los pacientes con EII candidatos a tratamiento con fármacos inmunosupresores y/o biológicos:

1. Prueba cutánea para diagnóstico de tuberculosis (PPD), efectuando Booster en aquellos pacientes que han recibido recientemente tratamiento con fármacos inmunosupresores o corticoterapia prolongada (≥ 15 mg de prednisona durante más de un mes)^{13,21}.
2. Radiografía de tórax basal, dada la posibilidad de desarrollo de neumonitis o infecciones respiratorias con cualquiera de los fármacos empleados.
3. Serología de del virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH), virus de la varicela zóster (VVZ) y citomegalovirus (CMV). Algunas de estas serologías como VVZ o CMV no han sido

universalmente propuestas, aunque consideramos que son útiles en la valoración evolutiva de estos pacientes ante las posibles infecciones asociadas a la inmunosupresión.

4. Actualización del calendario vacunal.

En situaciones concretas se añadirá a los anteriores la determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) y TPMT. La determinación de ANA se aconseja previo al tratamiento anti-TNF alfa, dado la posibilidad de desarrollo de estos anticuerpos a lo largo del tiempo con presentación de síndrome *lupus-like*²².

La valoración de la actividad TPMT previa al tratamiento con inmunosupresores tiopurínicos permite identificar a aquellos pacientes en los que no se deben utilizar estos fármacos (actividad TPMT < 5 U/ml). No obstante, esta recomendación no ha sido universalmente aceptada, siendo actualmente aconsejada por la AGA¹⁹ pero no por otras sociedades científicas como ECCO^{14,15} (tabla 1). En contra de su determinación sistemática está la falta de correlación entre actividad de TPMT y el desarrollo de efectos adversos inducidos por AZA-6MP^{23,24} y la escasa prevalencia de una actividad baja de esta enzima en los pacientes con EII (0,5%)²⁵. No obstante, también existen datos de ser ésta una estrategia coste-efectiva al evitar una leucopenia por cada 100 pacientes tratados²⁶, por lo que en la actualidad su determinación debe considerarse como recomendable.

Los efectos adversos de los fármacos inmunosupresores y biológicos habitualmente empleados en la EII son de muy diversa índole. Los fármacos tiopurínicos producen efectos adversos en un 9% de pacientes, pudiendo dividirse respecto al tiempo de presentación en efectos a corto-medio o a largo plazo^{27,28}. A corto plazo pueden inducir efectos dependientes de la dosis como mielosupresión (más frecuente en pacientes que presentan mutación doble de los alelos que codifican la enzima TPMT), así como también efectos idiosincrásicos: náuseas, vómitos, pancreatitis (1-3%)²⁹, artralgias, fiebre y hepatotoxicidad (1%)³⁰. Los efectos adversos a largo plazo incluyen un aumento de la incidencia de infecciones (7,4%) y mielosupresión no relacionada con la enzima TPMT (1,4-5%)³¹⁻³⁴. La tasa de discontinuación de estos fármacos motivada por sus efectos adversos se sitúa en un 10-20%^{34,35}.

La frecuencia de los controles analíticos en pacientes tratados con estos fármacos, que incluyen hemograma, GOT, GPT y fosfatasa alcalina, es diferente en las distintas sociedades consultadas recomendándose de forma habitual efectuar un seguimiento más estrecho al inicio del tratamiento y oscilando posteriormente la periodicidad de los controles entre 1 y 3 meses (tabla 2). En el caso de presentar alteraciones analíticas en el hemograma o enzimas hepatobiliares se recomienda efectuar determinaciones más frecuentes, descartar otras posibles causas y disminuir las dosis; o en caso de neutropenia inferior a 100×10^9 /ml o ante elevaciones en las enzimas hepáticas asociadas a ictericia suspender definitivamente estos fármacos^{30,31,34}.

En relación con el metotrexato, la presencia de efectos adversos se estima entre un 40-50%, obligando a la retirada del fármaco en un 10-33% de los pacientes³⁶⁻⁴⁰. Entre ellos, destaca el riesgo de toxicidad hepática (5-11%) con desarrollo de fibrosis y cirrosis hepática^{38,40}, aunque menos frecuentemente también puede causar mielosupresión, enfermedad pulmonar intersticial,

Tabla 1 Estudios previos al tratamiento con fármacos inmunosupresores o biológicos propuesta por las distintas sociedades

	AZA/6 MP	MTX	Biológicos
GETECCU (Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa)	Análisis genético de TPMT	Sin propuesta concreta	Radiografía de tórax PPD Serología VHB, VHC, VIH, CMV y VVZ Test de embarazo (recomendable) ANA TC abdominal Ecoendoanal o RM en enfermedad perianal Sin propuesta concreta
ECCO (Organización Europea de Crohn y Colitis)	Sin propuesta concreta	Sin propuesta concreta	Sin propuesta concreta
WGO (Organización Mundial de Gastroenterología)	Análisis genético de TPMT (recomendable)	Sin propuesta concreta	Sin propuesta concreta
BSG (Sociedad Británica de Gastroenterología)	Análisis genético de TPMT	Sin propuesta concreta	Radiografía de tórax PPD
AGA (Asociación Americana de Gastroenterología)	Análisis genético de TPMT	Sin propuesta concreta	Radiografía de tórax PPD

ANA: anticuerpos antinucleares; CMV citomegalovirus; PPD: prueba cutánea para diagnóstico de tuberculosis; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; TPMT: tiopurina-metiltransferasa; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ: virus varicela zóster.

osteopatía, infecciones (3-12%) y toxicidad neurológica³⁷. Las recomendaciones sobre su monitorización incluyen la realización de un hemograma y análisis de la función hepática cada 3 meses. Si existe un aumento de las transaminasas se debe efectuar un control mensual y en caso de que se produzca un incremento consecutivo durante 3 meses o si existen unos valores mayores de tres veces el límite superior de la normalidad se recomienda la interrupción del

tratamiento, valorando la realización de una biopsia hepática. El papel de otras técnicas no invasivas como el fibrosacán para valorar el daño hepático está todavía por evaluar⁴¹. La periodicidad del seguimiento también es dispar en los diferentes documentos consultados, variando la realización de analíticas de control entre 1 y 3 meses (tabla 2).

Con respecto a los efectos adversos relacionados con los anticuerpos anti-TNF alfa, estos incluyen reacciones

Tabla 2 Monitorización de tratamientos propuesta por las distintas sociedades

	AZA/6 MP	MTX	Biológicos
GETECCU (Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa)	A los 15/30/60/120/días. Cada/2 meses el primer año, y cada/3 meses los sucesivos	Cada/3 meses. Si alteraciones control mensual	Basal y cada 3-6 meses
ECCO (Organización Europea de Crohn y Colitis)	Sin propuesta concreta	Mensual	Sin propuesta concreta
WGO (Organización Mundial de Gastroenterología)	Sin determinación de TPMT control a los 15 días/al mes y cada mes a posteriori. Si determinación de TPMT control mensual	Sin propuesta concreta	Sin propuesta concreta
BSG (Sociedad Británica de Gastroenterología)	Inicialmente cada mes. A posteriori cada 6-12 semanas	Basal, a las 4 semanas y mensual	Sin propuesta concreta
AGA (Asociación Americana de Gastroenterología)	Inicialmente cada 2 semanas. Después cada/3 meses	Sistemáticos	Sin propuesta concreta

Tabla 3 Protocolo de monitorización de fármacos inmunosupresores en nuestra unidad de atención integral

	Protocolo previo	Llamada telefono (7 días)	Control 15 días ^a	Control 1 mes ^a	Control 2 meses ^a	Control 4 meses ^a	Sucesivos C/3 meses ^a
Azatioprina/6 MP	Médico	Enfermería	Enfermería	Médico	Enfermería	Médico	Alternos médico/Enfermería
Metotrexato	Médico			Médico	Enfermería	Médico	Alternos médico/enfermería

^a Control clínico: determinación de peso, hemograma completo, bioquímica, PCR y VSG.

Tabla 4 Protocolo de monitorización de fármacos biológicos en nuestra unidad de atención integral

	Protocolo previo	Tras inducción	Mantenimiento
Infliximab	Médico	Médico ^a	Enfermería cada dosis de infusión Médico cada 16 semanas ^a
Adalimumab	Médico	Médico ^a	Cada 3 meses alternos ^a Médico/Enfermería

^a Control clínico: determinación de peso, hemograma completo, bioquímica con perfil hepático, PCR y VSG.

infusionales (10-30%)⁴² con infliximab, reacciones locales en el punto de inyección con adalimumab, y otros comunes a ambos fármacos como: cefaleas, vértigos, mareos, rubor facial, erupción cutánea, prurito, urticaria, náuseas, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, alteración de las pruebas de función hepática, infecciones (8,2%) y la posible reactivación de una tuberculosis pulmonar latente⁴³⁻⁴⁵. El esquema de monitorización de estos fármacos únicamente ha sido propuesto por GETECCU^{4,12} (tabla 2).

Tras la revisión bibliográfica realizada, la propuesta de monitorización de todos estos fármacos planteada en nuestra UAI se expone en las tablas 3 y 4, diferenciando en ella las tareas asignadas a cada miembro del equipo. Las visitas de seguimiento deben incluir un control clínico con habitual determinación del peso corporal, la realización de una analítica que incluya hemograma completo, bioquímica con perfil hepático, proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG).

Existe la posibilidad de que transcurrido el primer año desde el inicio del tratamiento en aquellos pacientes que presenten estabilidad clínica y analítica, se realicen visitas presenciales alternándolas con visitas telemáticas.

Discusión

Dentro del término EII se engloban una serie de enfermedades intestinales inflamatorias crónicas de etiología desconocida, las más importantes de las cuales son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Ambas son enfermedades que producen un gran impacto en la salud de las personas que las padecen, debido a su curso crónico con periodos de exacerbación y remisión y a la necesidad de realizar un tratamiento prolongado con el riesgo de efectos adversos que éste conlleva, existiendo la posibilidad de desarrollar complicaciones y manifestaciones extraintestinales. Por este motivo, se recomienda su manejo por

unidades de atención integral, que aborden la enfermedad desde una perspectiva biopsicosocial^{8,9}.

Dentro del manejo terapéutico de los pacientes con EII, uno de los aspectos más importantes es lograr una adecuada cumplimentación del tratamiento farmacológico para conseguir la máxima eficacia terapéutica posible y efectuar una correcta monitorización de éste con el fin de detectar precozmente la aparición de los posibles efectos adversos. En este sentido, es esencial la labor de los profesionales de enfermería que forman parte de estas unidades, entre cuyas funciones se incluye la educación sanitaria, el apoyo al paciente y la administración y monitorización de los tratamientos^{8,9,46}.

Los fármacos inmunosupresores y biológicos que son empleados en la EII pueden producir importantes efectos adversos que obligan en un gran número de ocasiones a su retirada, pese a lo cual no existe en la actualidad una protocolización uniforme para el manejo de estos fármacos entre las diferentes sociedades científicas. En los diversos documentos consultados se ha constatado la presencia de disparidades que afectan tanto a los intervalos de seguimiento como también a los estudios requeridos para iniciar un tratamiento o bien para efectuar la monitorización de su seguimiento. Por otra parte, múltiples trabajos han demostrado la existencia de una escasa adhesión al tratamiento por parte de estos pacientes⁴⁷⁻⁴⁹, así como también de los facultativos a las recomendaciones de seguimiento que han sido propuestas^{50,51}. No obstante, esta heterogeneidad en las recomendaciones y su diferente grado de cumplimiento pueden ser debidas a la variabilidad existente respecto a la disponibilidad de recursos y ser así el resultado de la adaptación del seguimiento de estos pacientes a la realidad de cada centro sanitario.

Ante esta situación, se ha planteado la necesidad de elaborar en nuestro centro sanitario un protocolo de manejo para aquellos pacientes con EII que son candidatos a recibir fármacos inmunosupresores o biológicos, basado en la revisión de la literatura médica y en la documentación técnica de cada uno de los fármacos incluidos. En este documento se

ha tenido en cuenta la organización de las distintas tareas y responsabilidades de cada miembro de la UAI, permitiendo este reparto de funciones homogeneizar los intervalos de seguimiento, lo que posibilita un adecuado control de los pacientes sin que esto represente una sobrecarga en la capacidad asistencial de la unidad (tabla 3).

En relación con los requerimientos de estudios previos al empleo de estos fármacos, también se pudo constatar la existencia de discrepancias en la bibliografía manejada, por lo se ha decidido unificar dichos estudios basándonos en el conocimiento de que todos los medicamentos incluidos en este protocolo puede favorecer el desarrollo de infecciones durante su empleo, y en la necesidad de establecer cuál es el estado basal de nuestros pacientes en el momento de su prescripción. Consideramos por otra parte que esta unificación es también beneficiosa al permitir mantener una simplicidad y una uniformidad dentro del protocolo, que redunde en un mayor grado de cumplimiento.

El resultado ha sido un documento en el que el profesional de enfermería asume un papel central en el seguimiento de estos pacientes siempre que se encuentren en remisión, manteniendo como funciones primordiales del médico la indicación de un tratamiento, la verificación de los requisitos previos al inicio del mismo y la valoración de su respuesta. Este modelo de seguimiento y monitorización, basado en un reparto de responsabilidades entre el personal médico y el personal de enfermería, es habitual en el manejo de otras enfermedades crónicas como diabetes, obesidad o enfermedades reumatológicas^{52,53}, pero muy poco frecuente en la EII, y hasta donde conocemos no ha sido propuesto previamente.

El desarrollo y aplicación de este protocolo en nuestra unidad supone un avance en el tratamiento de nuestros pacientes al permitirnos conocer su situación clínico-terapéutica en cada momento, detectar precozmente la aparición de posibles efectos adversos evitando complicaciones graves y realizar una actuación más eficiente de los distintos profesionales del equipo que redunde en una mejor organización de la actividad. Por otra parte, también supone un refuerzo del papel de la enfermería como vínculo de comunicación entre el paciente y el resto del sistema sanitario sirviendo para aumentar el grado de satisfacción percibido por parte del paciente, de forma que repercuta en un mayor grado de adhesión al tratamiento y en una mejora de la calidad asistencial^{10,54}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Saro Gismera C, Sicilia Aladrén B. Inflammatory bowel diseases: A disease(s) of modern times? Is incidence still increasing? *World J Gastroenterol*. 2008;14:5491-8.
- Farrokhyar F, Swarbrick ET, Irving EJ. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36:2-15.
- Nicholas DB, Otlej A, Smith C, Avolio J, Munk M, Griffiths AM. Challenger and strategies of children and adolescents with inflammatory bowel disease: a qualitative examination. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:28-35.
- Sicilia B, Gomollón F, Vicente R, García S. Tratamiento farmacológico: Mecanismo de acción, forma de administración y dosis. En: GETECCU. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria intestinal. Manual práctico. 5ª ed. Madrid: Adalia; 2010. p. 55-85.
- Hinojosa del Val J. Farmacología de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gasull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editores. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. 3ª ed. Madrid: Arán Ediciones; 2007. p. 209-33.
- Conrardy JA, Brenek B, Myers S. Determining the state of knowledge for implementing the universal protocol recommendations: an integrative review of the literature. *AORN J*. 2010;92:194-207.
- Iglesias M, Vázquez I, Barreiro de Acosta M, Figueiras A, Nieto L, Piñero M, et al. Calidad de vida en pacientes con enfermedad de Crohn en remisión. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102:624-30.
- Torrejón A, Masachs M, Borrueal N, Castells I, Castillejo N, Malagelada JR, et al. Aplicación de un modelo de asistencia continuada en la enfermedad inflamatoria intestinal: la Unidad de Atención Crohn-Colitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:77-82.
- Castro-Alvariño J, Martínez-Ares D. Unidades de atención integral en enfermedad inflamatoria crónica intestinal. En: *Enfermedad de Crohn: ¿qué ha cambiado en los últimos 10 años?* Cap 1. A Coruña: Grupo Eiga; 2010. p. 10-28.
- Ormond-Walsh SE, Newham RA. Comparing and contrasting the clinical nurse specialist and the advanced nurse practitioner roles. *J Nurs Manag*. 2001;9:205-7.
- Cook PF, Emiliozzi S, El-Hajj D, Mc Cabe MM. Telephone nurse counseling for medication adherence in ulcerative colitis: a preliminary study. *Patient Educ Couns*. 2010;81:182-6.
- Mendoza JL, Barreiro-de Acosta M. Tratamiento biológico: Situaciones especiales. En: GETECCU. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria intestinal. Manual práctico. 5ª ed. Madrid: Adalia; 2010. p. 309-28.
- Zabana Y, Doménech E, López-SanRomán A, Beltrán B, Cabriada JL, Saro C, et al. Tuberculous Chemoprophylaxis Requirements and Safety in Inflammatory Bowel Disease Patients Prior to Anti-TNF therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1387-91.
- Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Øresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al., for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohn's Colitis*. 2008;2:24-62.
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al., for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis*. 2010;4:28-62.
- Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:112-24.
- Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004;53 Suppl. V:v1-16.
- Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute Medical Position Statement on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2006;130:935-9.
- Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, et al. American Gastroenterological Association Consensus Development Conference on the Use of Biologics in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. June 21-23, 2006. *Gastroenterology*. 2007;133:312-39.
- Cabriada JL, García Sánchez V, Gomollón F, Hinojosa J, López-SanRomán A, Mendoza JL, et al. Recomendaciones de

- actuación en pacientes con enfermedad de Crohn que empiezan tratamiento con adalimumab: una guía rápida. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:693-7.
21. González-Martin J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:255-74.
 22. Beigel F, Schnitzler F, Laubender RP, Pfennig S, Weidinger M, Göke B, et al. Formation of Antinuclear and Double-strand DNA Antibodies and Frequency of Lupus-like Syndrome in Anti-TNF- α Antibody-treated Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:91-8.
 23. Gisbert JP, Luna M, Maté J, González-Guijarro L, Cara C, Pajares JM. Actividad de la tiopurina metiltransferasa y mielotoxicidad debida a azatioprina y 6-mercaptopurina en pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino. *Med Clin (Barc).* 2003;121:1-5.
 24. Sayani FA, Prosser C, Bailey RJ, DPhil PJ, Fedorak RN. Thiopurine methyltransferase enzyme activity determination before treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine: Effect on cost and adverse events. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:147-51.
 25. Gisbert JP, Gomollón F, Cara C, Luna M, González-Lama Y, Pajares JM, et al. Actividad de la tiopurina metiltransferasa en la enfermedad inflamatoria intestinal. Un estudio en 7. 046 pacientes españoles. *Med Clin (Barc).* 2005;125:281-5.
 26. Priest VL, Begg EJ, Gardiner SJ, Frampton CM, Geary RB, Barclay ML, et al. Pharmacoeconomic analyses of azathioprine, methotrexate and prospective pharmacogenetic testing for the management of inflammatory bowel disease. *Pharmacoeconomics.* 2006;24:767-81.
 27. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1995;122:132-42.
 28. Sandborn WJ, Sutherland LR, Pearson D, May G, Modigliani R, Pranter C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 3. Art. No.: CD000545. DOI: 10.1002/14651858.CD000545.
 29. Bermejo F, López-SanRomán A, Taxonera C, Gisbert JP, Pérez-Calle JL, Vera I, et al. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:623-8.
 30. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1518-27.
 31. Gisbert JP, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1783-800.
 32. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut.* 2002;50:485-9.
 33. Derijks LJJ, Gilissen LPL, Hooymans PL, Hommes DW. Review article: thiopurines in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:715-29.
 34. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;6:CD000545.
 35. Su C, Lichtenstein GR. Treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterol Clin N Am.* 2004;33:209-34.
 36. Lemann M, Zenjari T, Bouhnik Y, Cosnes J, Mesnard B, Rambaud JC, et al. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1730-4.
 37. Cabré E. Inmunomoduladores en la enfermedad inflamatoria intestinal: metotrexato. *Gastroenterología y Hepatología Continuada.* 2006;5:52-6.
 38. Domenech E, Mañosa M, Navarro M, Masnou H, García-Planellas E, Zabana Y, et al. Long-term methotrexate for Crohn's disease: safety and efficacy in clinical practice. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:395-9.
 39. Hausmann J, Zabel K, Herrmann E, Schroder O. Methotrexate for maintenance of remission in chronic active crohn's disease: long-term single-center experience and meta-analysis of observational studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1195-202.
 40. Khokhar OS, Lewis JH. Hepatotoxicity of agents used in the management of inflammatory bowel disease. *Dig Dis.* 2010;28:508-18.
 41. Barbero-Villares A, Mendoza J, Taxonera C, López-SanRomán A, Pajares R, Bermejo F, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan) in patients with inflammatory bowel disease treated with methotrexate: a multicentric trial. *Scan J Gastroenterol.* 2012;47:575-9.
 42. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Meyer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1315-24.
 43. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaeert S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut.* 2009;58:501-8.
 44. Lees CW, Ali AI, Thompson AI, Ho GT, Forsythe RO, Marquez L, et al. The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:286-97.
 45. Zabana Y, Domenech E, Mañosa M, Garcia-Planella E, Bernal I, Cabré E, et al. Infliximab safety profile and long-term applicability in inflammatory bowel disease: 9-year experience in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:553-60.
 46. Palmer D, El Miedany Y. Biological nurse specialist: goodwill to good practice. *Br J Nurs.* 2010;19:477-80.
 47. Robinson A. Improving adherence to medication in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27 Suppl. 1:9-14.
 48. López-SanRomán A, Bermejo F, Carrera E, Pérez-Abad M, Boixeda D. Adherence to treatment in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97:249-57.
 49. Jackson CA, Clatworthy J, Robinson A, Horne R. Factors associated with non-adherence to oral medication for inflammatory bowel disease: A systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:525-39.
 50. Altschuler A, Collins B, Lewis JD, Velayos F, Allison JE, Hutfless S, et al. Gastroenterologists' attitudes and self-reported practices regarding inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:992-9.
 51. Parker R, Dixit A, Fraser A, Creed TJ, Probert CS. Clinical experience of methotrexate in Crohn's disease: response, safety and monitoring of treatment. *Postgrad Med J.* 2010;86:208-11.
 52. Laughlin CB, Beisel M. Evolution of the chronic care role of the registered nurse in primary care. *Nurs Econ.* 2010;28:409-14.
 53. Jansink R, Braspenning J, van der Weijden T, Niessen L, Elwyn G, Grol R. Nurse-led motivational interviewing to change the lifestyle of patients with type 2 diabetes (MILD-project): protocol for a cluster, randomized, controlled trial on implementing lifestyle recommendations. *BMC Health Serv Res.* 2009;9:19.
 54. Mussell M, Böcker U, Nagel N, Singer MV. Predictors of disease-related concerns and other aspects of health-related quality of life in outpatients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:1273-80.