



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Seguridad en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Fernando Gomollón

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Facultad de Medicina, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;
Enfermedad de Crohn;
Colitis ulcerosa;
Seguridad;
Riesgo

Resumen Las comunicaciones presentadas en la Digestive Disease Week 2013 han hecho especial énfasis sobre la seguridad de los tratamientos. Se confirma que los anti-TNF (antifactor de crecimiento tumoral) y las tiopurinas son razonablemente seguros en la lactancia y el embarazo. En varios estudios se señala que el control del riesgo de tuberculosis cuando se van a emplear anti-TNF presenta varios problemas, tanto en lo referente al diagnóstico inicial de la tuberculosis latente como en el seguimiento posterior de los pacientes, puesto que, a pesar de las recomendaciones, se siguen produciendo algunos casos. Las tiopurinas aumentan el riesgo de linfoma, pero no suponen un riesgo residual cuando se retiran. A pesar de un conocimiento cada vez mayor de los riesgos y de las recomendaciones para evitarlos, todavía se detectan lagunas considerables en la aplicación de las medidas preventivas y más concretamente de las vacunaciones. El infliximab y la ciclosporina muestran riesgos similares cuando se utilizan en el tratamiento del brote grave de colitis ulcerosa. La prevención de la tromboembolia sigue siendo deficiente en muchas áreas, y las barreras no son estrictamente médicas, sino que pueden afectar también a enfermería, por ejemplo. El margen de mejora en seguridad es todavía amplio. Los nuevos fármacos en estudio (vedolizumab, golimumab) no han mostrado señales de toxicidades relevantes previamente no conocidas.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Correo electrónico: fgomollon@gmail.com;
fgomollon@salud.aragon.es

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;
Crohn disease;
Ulcerative colitis;
Safety;
Risk

Safety in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease

Abstract The presentations at Digestive Disease Week 2013 emphasized treatment safety. Anti-tumor necrosis factor (TNF) agents and thiopurines are reasonably safe in breastfeeding and pregnancy. Several studies indicate that controlling the risk of tuberculosis when anti-TNF agents are planned presents several problems, both in the initial diagnosis of latent tuberculosis and in subsequent patient follow-up, given that cases of tuberculosis continue to occur, despite recommendations. Thiopurines increase the risk of lymphoma, but there is no residual risk when these drugs are withdrawn. Despite increasing knowledge of the risks and recommendations on how to avoid them, there remain considerable shortfalls in the application of preventive measures and, more specifically, in vaccinations. Infliximab and cyclosporin produce similar results when used to treat severe outbreaks of ulcerative colitis. Thromboembolism prevention continues to be deficient, and the barriers to effective prevention concern not only physicians but can also involve nursing staff, for example. There is still a wide margin for improvement in safety. New drugs under study (vedolizumab, golimumab) have not shown any hitherto unknown signs of significant toxicity.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Aunque frecuentemente atribuida a Hipócrates, la expresión “*primum non nocere*” se debe muy probablemente al clínico y patólogo parisino Auguste-François Chomel, que la utilizaba en sus enseñanzas orales a mediados del siglo XIX¹. La precisión temporal no es baladí, porque hasta mediados del siglo XX es bastante dudoso que las actividades médicas hayan alcanzado un balance positivo (causar más beneficio que daño). De hecho, la monografía del Institute of Medicine de Estados Unidos *To Err is Human*² sorprendió al mundo médico al dejar al descubierto la enorme importancia de los errores en la práctica médica: de hecho, los errores médicos constituyen una de las causas más frecuentes de muerte en los hospitales de países desarrollados. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) están expuestos, además, a unos riesgos específicos relacionados con los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que utilizamos en esta enfermedad. El despertar del interés por la seguridad que representó el informe que he citado, y la introducción de los biológicos en el tratamiento de las EII (y las enfermedades inmunológicas) curiosamente coincidieron temporalmente. En el contexto de una evaluación cada vez más concienzuda de las novedades terapéuticas por las agencias reguladoras, ambos factores han contribuido a un incremento espectacular en la atención a la seguridad del paciente con EII. Es probable, de hecho, que la adversidad que supuso la asociación de casos de tuberculosis (TBC) a los antifactores de necrosis tumoral (anti-TNF)³ haya producido el efecto paradójico de mejorar sensiblemente la seguridad de *todos* los pacientes con EII. En este capítulo nos concentramos en los aspectos relativos a la seguridad tratados en la DDW 2013, sin centrarnos en algunos directamente relacionados con algunos fármacos concretos, que se discuten en otro capítulo de esta monografía.

Embarazo, anti-TNF e inmunosupresores

Pocas situaciones clínicas causan tanta inquietud en las (y los) pacientes como la necesidad de seguir un tratamiento médico durante el embarazo. En el caso concreto de las EII, las preocupaciones se concentran sobre todo en el uso de los biológicos y/o los inmunosupresores, particularmente las tiopurinas. Un estudio español muy reciente⁴ retrospectivo, multicéntrico y caso-control no solo no encontraba asociación del uso de estos fármacos con una evolución adversa del embarazo o del neonato, sino que incluso parecía sugerir un efecto protector de las tiopurinas, al menos con los indicadores seleccionados. Varias revisiones sistemáticas recientes confirman que en el caso de los anti-TNF^{5,6} y las tiopurinas⁷ no hay riesgo ni para la madre ni para el feto por encima del que causa la misma enfermedad. Por tanto, solo debería plantearse la retirada de los fármacos con los mismos criterios que en el resto de pacientes, aunque en embarazadas con la enfermedad muy estable sea una actitud aceptable no utilizar el biológico a partir de la semana 20 del embarazo, puesto que atraviesan la placenta en cantidad relevante⁵. El seguimiento a largo plazo de niños que habían estado expuestos a tiopurinas durante el embarazo de su madre tampoco detecta ningún efecto negativo, al menos en el único estudio disponible, también muy reciente⁸. De hecho, es bastante probable que el efecto aparentemente protector de las tiopurinas descrito en el primer estudio citado sea una consecuencia indirecta de que al retirarlas es más probable que la enfermedad se active, y esta actividad de la enfermedad sí que tiene consecuencias negativas sobre el embarazo y el feto⁹. Pero todos estos estudios, aunque válidos, suelen basarse en recopilaciones de un número limitado de casos. Por ello tiene especial interés un estudio comunicado en la Digestive Disease Week (DDW) 2013, en el cual¹⁰ se evaluaba el posible efecto nega-

tivo de anti-TNF o inmunosupresores, o su combinación, en el embarazo y el feto, pero utilizando la extensa base de datos de la Food and Drug Administration (FDA), que incluye miles de informes recibidos en los servicios de farmacovigilancia de la agencia reguladora estadounidense. Este estudio, realizado de forma independiente a los citados anteriormente, con una metodología muy diferente, y con base poblacional y muy extensa, no encontró ninguna prueba de un riesgo de efectos adversos sobre el embarazo o el desarrollo del feto en las pacientes tratadas en Estados Unidos. Podemos concluir, por tanto, que un cúmulo de estudios aparecidos en 2013, junto con la evidencia comunicada en la DDW 2013, sugieren que los anti-TNF y las tiopurinas son seguros para su uso en el embarazo y la lactancia; aunque por supuesto sería deseable disponer de más datos, particularmente estudiando la evolución a largo plazo de estos niños. No todos los resultados son positivos, por otra parte. Aunque el estudio no es controlado, recientemente se ha señalado que un porcentaje muy relevante (60%) de los neonatos cuyas madres habían estado expuestas a tiopurinas durante el embarazo nacían con anemia¹¹. Aunque desconocemos qué ocurre en un grupo no expuesto a tiopurinas y la relevancia real clínica de dicha anemia, es un dato que confirma que necesitamos seguir evaluando los riesgos, que podrían ser muy sutiles.

Vacunaciones y enfermedad inflamatoria intestinal

La bibliografía reciente ha prestado considerable atención a la necesidad de adoptar estrategias adecuadas de vacunación en los pacientes con EII, tanto en general¹² como específicamente en la población pediátrica¹³. Sin embargo, el panorama en la realidad parece mostrar algunas sombras. En un estudio comunicado en la DDW¹⁴ se demostraba que el conocimiento por parte de los pacientes de las necesidades de vacunación es muy deficiente en los países más avanzados, algo que puede constituir una barrera significativa para conseguir una política de vacunaciones aceptable. Por otra parte, incluso en los países en los que la política de prevención de infecciones va siendo cada vez más adecuada (o al menos más ajustada a los consensos)¹⁵, los riesgos de infecciones graves persistían en cifras similares a lo largo del tiempo, tal vez porque se necesiten tasas de vacunación y de búsqueda de infecciones mayores que las alcanzadas o porque las estrategias no sean lo suficientemente efectivas. Algunos datos muy recientes sugieren que la pobreza puede continuar siendo un obstáculo para alcanzar una buena protección vacunal¹⁶, con un aumento consiguiente del riesgo de determinadas infecciones respiratorias; un dato que refuerza la necesidad de aprovechar las posibilidades de prevención de las que disponemos.

Tuberculosis y anti-TNF

No hay duda de que las infecciones oportunistas, y en concreto la TBC, son un riesgo asociado al tratamiento con anti-TNF¹⁷, aunque probablemente el riesgo debido exclusivamente a los anti-TNF se ha sobrestimado en algunos

estudios, puesto que datos recientes señalan que no es tan importante¹⁸. De hecho, la prevención de la TBC forma parte de todos los protocolos de tratamiento con anti-TNF¹⁹, pero sorprendentemente algunas cosas todavía no están nada claras. Un estudio realizado en una población de alto riesgo poblacional de TBC y con una alta tasa de vacunación con BCG (bacilo de Calmette-Guérin) (89%) pretendía confirmar que los nuevos ensayos basados en la liberación de interferón²⁰ (IGRA) podrían ser más fiables que la prueba estándar de tuberculina (Mantoux), especialmente en pacientes inmunodeprimidos²¹. Sin embargo se observaron 3 cosas muy llamativas: a) que los pacientes inmunodeprimidos tuvieron una tasa de Quantiferon (QF) positivos significativamente menor que los no inmunodeprimidos; b) que la correlación QF-prueba de tuberculina era bastante buena, y c) que la mayoría de los casos confusos se daba en pacientes vacunados. Podemos extraer, al menos, una conclusión práctica de este estudio: cuanto antes valoremos la posibilidad de infección tras el diagnóstico, más fiables serán los resultados al estar los pacientes menos inmunodeprimidos. Otro estudio procedente de una zona de TBC endémica también mostró resultados muy preocupantes, puesto que la eficacia de la quimiopprofilaxis resultó claramente subóptima²². Podríamos inicialmente pensar que estos datos tan negativos no serían aplicables en nuestro medio, pero otro estudio comunicado en la DDW y procedente de Canarias demostraba que, a pesar de haber seguido las recomendaciones, se producen más casos de TBC de los esperados en la población general²³. De hecho, estos datos confirman de forma independiente lo recientemente descrito en Barcelona²⁴. Estos resultados son de extraordinaria importancia para el clínico, que debe trabajar en 3 líneas: a) seguir las guías valorando el riesgo, si es posible, al diagnóstico; b) contribuir a recoger prospectivamente información sobre la TBC latente, un concepto muy difícil todavía, y c) mantener un alto índice de sospecha en el seguimiento de estos pacientes, incluso cuando se han seguido las recomendaciones de prevención¹⁶, puesto que los resultados de los tests disponibles son claramente subóptimos²⁵.

Tiopurinas y linfoma

Sin duda uno de los tópicos que más llama la atención en torno a las tiopurinas en las EII es el aumento del riesgo de linfoma. En un extenso metaanálisis realizado con la cooperación de autores de diversos países²⁶ se analiza este punto calculando la incidencia estandarizada con respecto a la esperada en la población general y en poblaciones con enfermedad inflamatoria no tratadas con tiopurinas. Este estudio confirma la asociación independiente de un riesgo elevado de linfoma asociado a la toma de tiopurinas, con un SIR (*standardized incidence ratio*) de 2,85 (intervalo de confianza, 2,13-3,74). Pero quizás el dato más interesante del trabajo proviene de subdividir el análisis separando los centros de referencia de los estudios poblacionales. En los estudios que provienen de centros de referencia el SIR llega a 6,47 (3,76-10,4), mientras que en los estudios poblacionales es de solo 2,24. Esta diferencia confirma que una parte de la dificultad de estimar los datos de estudios individua-

les puede provenir de las diferencias en las poblaciones. Lo que está claro es que es muy difícil trasladar estas cifras de riesgo relativo a nuestra toma de decisiones. ¿Qué quiere decir realmente que la toma de tiopurinas se asocia a un SIR de 2,85? Es mucho más comprensible (y probablemente más realista) utilizar cifras de riesgo absoluto. Por fortuna, en esta ocasión los autores lo tienen en cuenta y nos indican que podemos esperar un linfoma por cada 440 pacientes tratados. Un estudio muy reciente confirma que el uso de tiopurinas se asocia a riesgo definido de linfoma en pacientes con colitis ulcerosa (CU)²⁷. Por otra parte resultaría muy interesante para el clínico conocer si al suspender el tratamiento el riesgo se modifica o es persistente en el tiempo. Un análisis comunicado en la DDW realizado en la administración de veteranos de Estados Unidos en una amplia base de datos confirma el riesgo de linfoma, pero demuestra que desaparece cuando se suspende el tratamiento²⁸. Curiosamente, los mismos datos se obtienen en un estudio completamente independiente, recientemente publicado y que estudia toda la población danesa con EII sometida a tratamiento con tiopurinas. También en este estudio se confirma el mayor riesgo de neoplasias linfoides en los pacientes tratados con azatioprina, pero este riesgo no se asocia a la dosis acumulada (podría depender, por tanto, de factores de riesgo individuales²⁹ diferentes al propio fármaco) ni se mantiene cuando se suspende el tratamiento³⁰. Por otra parte, algunos datos indirectos sugieren que tanto las tiopurinas como los anti-TNF se asocian a un riesgo significativo de melanoma y de tumores cutáneos no melanoma, como confirma otro estudio realizado con las bases de datos de farmacovigilancia de la FDA³¹; lo que nos indica la importancia de recomendar medidas de protección solar a nuestros pacientes tratados con tiopurinas.

Anti-TNF, psoriasis, lupus y edad (uso en ancianos y uso en niños)

Un análisis muy detallado de una cohorte alemana presentado en una comunicación oral en la DDW confirmaba la estrecha relación entre el uso de anti-TNF y la aparición posterior de lesiones psoriasiformes (cuando no una verdadera psoriasis)³². En una cohorte de 434 pacientes tratados con anti-TNF se observó una incidencia de lesiones psoriasiformes o de psoriasis del 4,8% (21 casos), tanto en Crohn como en colitis, identificándose como factores de riesgo el tabaquismo y la obesidad; el 85% de los pacientes tenía ANA (anticuerpos antinucleares) a títulos altos, y en la histología se observaba una intensa expresión de IL-17A, especialmente en las lesiones cutáneas graves. En 9 casos con lesiones graves y/o alopecia acompañante, se utilizó ustekinumab, con una tasa de respuesta del 100%. Explorar en profundidad los mecanismos que explican esta complicación puede llevar a interpretaciones muy interesantes sobre la fisiopatología de ambas enfermedades³³.

Otro estudio confirmaba la posible relación entre el uso de anti-TNF, en este caso adalimumab y certolizumab, y la posterior aparición de lupus³⁴, pero curiosamente no con mayor frecuencia que en el grupo control (pacientes tratados con mesalazina o salazopirina), lo que indica una asociación casual como una posible causa del hallazgo. Sin dis-

poner de un denominador adecuado, no parece muy razonable interpretar los resultados de algunos estudios.

La edad puede ser un factor de riesgo importante para las infecciones y las complicaciones de los fármacos en los pacientes con EII. En un estudio caso-control³⁵ que comparaba menores de 65 años con pacientes de 65 años o mayores se observa que la mayoría de los pacientes con 2 o más infecciones son mayores de 65 años, que alguna infección complicó el curso del 40% de los pacientes durante 5 años de seguimiento, que el riesgo anual de infección es de 0,106 por debajo de 65 años y de 0,168 por encima de 65 (un riesgo relativo de 1,58 en los mayores). Pero, lo más importante, cuando se incluyen corticoides en el tratamiento, el riesgo es 3,55, y cuando se tienen más de 65 años y se toman corticoides e inmunosupresores o corticoides y anti-TNF, el riesgo relativo de infección supera el 10 (aunque la dispersión es muy amplia, dado el número relativamente pequeño de pacientes).

Lo que sí parece confirmar un análisis muy detallado de los estudios controlados publicados realizados en niños es que los anti-TNF no son más inseguros que en los adultos³⁶ y que no se detectan señales de alarma específicas de ese grupo de edad. De hecho: *a)* la tasa de infecciones no era diferente a la encontrada en adultos; *b)* la incidencia de linfomas fue baja y, en todo caso, no superior a la encontrada en pacientes tratados con tiopurinas. No se produjo ninguna señal de alarma diferencial con respecto a lo previamente conocido y descrito en adultos. Parece que el uso de anti-TNF es razonablemente seguro en la edad infantil³⁰.

Mortalidad y tratamiento de la colitis ulcerosa grave

Siendo, como son, muy controvertidos los datos sobre mortalidad y enfermedad inflamatoria intestinal, algunos estudios recientes confirman que incluso en los medios más avanzados, la mortalidad en los brotes graves de CU sigue siendo muy relevante³⁷, particularmente en relación con la colectomía³⁸. Es en este contexto, y para servir de ayuda en la toma de decisiones, en el que los resultados de un detallado estudio español comunicado en la DDW 2013 adquieren su relevancia³⁹. Se evalúan datos procedentes de numerosos hospitales españoles evaluando la mortalidad de los brotes graves de CU y su posible relación con el tratamiento. El estudio confirma que la mortalidad no es tan escasa como se podría creer, puesto que se sitúa en un 6,8%. La ciclosporina y el infliximab se asocian a un riesgo muy similar, lo que indica que la toxicidad grave no parece ser un criterio mayor para diferenciar entre ambos, como tampoco parece que lo es la eficacia global (muy similar)⁴⁰. Se observa una mortalidad muy relevante en los pacientes sometidos a colectomía, pero con cifras muy variables según los centros, lo que podría deberse a factores locales; algo que se ha observado previamente en otros estudios, como el danés previamente citado³³. Un análisis detallado de ambos estudios muestra grandes similitudes entre lo informado en Dinamarca y en España, lo que indirectamente valida ambos resultados. Queda, pues, un gran margen de mejora en el tratamiento de los brotes graves de CU.

Seguridad: cómo podemos mejorar

No hay duda de que la problemática con la que nos enfrentamos en las EII es cada vez más compleja. Atendemos más pacientes, de un espectro mayor de edad y con escenarios clínicos cada vez más complejos. Una interesante comunicación en la DDW mostraba, por ejemplo, la gran frecuencia con la que se produce el fenómeno de la “polifarmacia” en pacientes con EII, particularmente en los mayores, el grupo que tiene mayor riesgo basal de efectos adversos graves⁴¹; lo que sin duda aumenta el riesgo de interacciones y complicaciones, dificultando la labor diaria del clínico. La propia presentación de todos estos trabajos, y más en concreto los resultados ya comentados de alguno de ellos¹⁴, demuestra que seguimos cometiendo errores en el día a día. Aquí podemos detenernos en otro estudio muy chocante comunicado en Orlando. Realizado en el área de Boston entre 2005 y 2012⁴² confirma que la mayoría de los pacientes ingresados con un brote grave de CU no tenía prescrita profilaxis de tromboembolia; algo que se reconoce en todas las guías como indispensable, dados los datos sobre su incidencia y repercusión en la mortalidad ya ampliamente conocidos⁴³. Y lo que es peor, cuando sí estaba prescrita, no llegaba finalmente al paciente en la mayoría de las ocasiones. Mirando los números, nos encontramos que sobre una base de 100 casos solo el 49% de órdenes médicas incluía medidas antitrombosis (94% heparina). En el 86% de los casos se pudo evaluar la orden de enfermería (42 casos). De ellos, en el 69% se ponía menos del 25% de las veces indicada y solo en el 19% se ponía más de la mitad de las dosis. No podemos demostrarlo, pero podemos conjeturar que el miedo a utilizar la heparina en pacientes cuya manifestación clínica predominante es la hemorragia puede estar detrás de las reticencias de los médicos a la prescripción y de las enfermeras a la administración. De hecho, es bastante probable que la gran mayoría de los errores no se deban a falta de conocimiento, sino a factores psicológicos que influyen en la toma de decisiones de los trabajadores sanitarios⁴⁴. El cerebro humano sigue sus propias reglas⁴⁵, por lo que lo que debemos hacer es cambiar los sistemas⁴⁶ porque difícilmente cambiaremos a las personas. La mayor parte de las complicaciones graves responde al patrón de lo infrecuente y lo inesperado, son “cisnes negros”⁴⁷, que solo los sistemas seguros pueden reducir a un mínimo. No basta con elaborar guías y difundirlas, siendo necesario, sino que hay que modificar nuestros patrones de comportamiento en el trabajo diario, aceptando que la sistemática de los ingenieros es mejor que el arte de los médicos⁴⁸, y que poco podremos avanzar sin la implicación de nuestros pacientes⁴⁹.

Conflicto de intereses

El autor ha asesorado y asesora a MSD, Abbvie y FAES-FARMA. Asimismo ha recibido becas de investigación de MSD; pagos como ponente de Abbvie, MSD y FAES-FARMA, y ayuda para la asistencia a congresos de las mismas empresas.

Bibliografía

- Herranz G. The origin of “primum non nocere”. *BMJ*. 2002. Disponible en: <http://www.bmj.com/rapid-response/2011/10/29/origin-primum-non-nocere>
- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. *To err is human. Building a safer health system*. Washington: National Academy Press; 2000.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kaszinica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098-104.
- Casanova MJ, Chaparro M, Doménech E, Barreiro-de Acosta M, Bermejo F, Iglesias E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:433-40.
- Nielsen OH, Loftus E, Jess T. Safety of TNF- α inhibitors during pregnancy: a systematic review. *BMC Medicine*. 2013;11: 174.
- Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breast-feeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; doi:10.1038/ajg.2013.171. [Epub ahead of print].
- Nielsen OH, Maxwell C, Hendel J. IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; doi:10-1038/nrgastro.2013.135. [Epub ahead of print].
- De Meij TGJ, Jharap B, Kneepkens CMF, Van Bodegraven AA, De Boer NKH. Long-term follow-up of children exposed intrauterine to maternal thiopurine therapy during pregnancy in females with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:38-43.
- 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;38:460-6.
- Deepak P, Stobaugh DJ, Ehrenpreis ED. Maternal and fetal adverse outcomes with tumor necrosis factor alpha inhibitors in inflammatory bowel disease patients: an analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S413.
- Jharap B, De Boer NKH, Stokkers P, Hommes D, Oldenburg B, Dijkstra G, et al. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013; doi:10.1136/gutjnl-2012-303615. [Epub ahead of print].
- Gisbert JP, Chaparro M. Vaccination strategies in patients with IBD. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:277-85.
- Breglio KJ, Rosh JR. Health maintenance and vaccination strategies in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1740-4.
- Widlak M, Matharu R, Elzubeir A, Slater J, Wood L, De Silva S. Awareness amongst patients with inflammatory bowel disease for the need of vaccinations whilst on immunosuppressive therapy. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S411.
- Belderbos TD, Have MV, Fidler H, Leenders M, Dijkstra G, Peters CP, et al. Screening for opportunistic infections prior to AntiTNF therapy in Crohn’s disease does not preclude the occurrence of serious infections. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S409.
- Stobaugh DJ, Deepak P, Ehrenpreis ED. Hospitalizations for vaccine preventable pneumonias in patients with inflammatory bowel disease: a 6-year analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Clin Experiment Gastroenterol*. 2013;6:43-9.
- Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2013; doi:10.1038/ajg.2013.138. [Epub ahead of print].

18. Grijalva C, Chen L, Delzell E, Baddley JW, Beukelman T, Winthrop KL, et al. Initiation of tumor necrosis factor- α antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA*. 2011;306:2331-9.
19. Cabriada JL, Vera I, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa en la enfermedad inflamatoria intestinal (2013). *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:127-46.
20. Ballaz A, Salinas C, Aguirre U, López de Goicoechea MJ, Díez R, Egurrola M. Análisis de la discordancia entre la prueba de la tuberculina y el QuantiFERON-TB® Gold In-Tube en estudios de contactos. *Med Clin (Barc)*. 2012;140:289-95.
21. Wong SH, Lin Z, Ip M, Tang W, Kee KM, Lee N, et al. Tuberculosis screening with interferon- γ release assay in inflammatory bowel disease in a tuberculosis-endemic population. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S418.
22. Akyuz F, Soyer OM, Gokturk A, Evirgen S, Onder SY, Karaca C, et al. Does chemoprophylaxis prevent tuberculosis reactivation in the long-term period of Anti-TNF treatment? *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S414.
23. Hernández Camba A, Izaguirre H, Alonso-Abreu I, Carrillo-Palau M, Ramos L, González-Expósito M, et al. Tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel diseases receiving Anti-TNF agents: report of a case series of 99 patients. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S414.
24. Jauregui-Amezaga A, Turón F, Ordás I, Gallego M, Feu F, Ricart E, et al. Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening. *J Crohns Colitis*. 2013;7:208-12.
25. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:45-55.
26. Kotlyar D, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Bresinger M, Loftus E, et al. Meta-analysis of overall risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease on thiopurine therapy with inclusion of European and North American studies: differences between referral center studies and population based studies. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S411.
27. Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, Loftus EV, Bazzano LA. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines- a nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2013; doi:pii:S0016-5085(13)0186-X.10.1053/j.gastro.2013.13.07.035. [Epub ahead of print].
28. Khan N, Koleva YN, Abbas A. Is there any residual risk of lymphoma after stopping thiopurines? A nationwide retrospective cohort from the veterans' affairs healthcare system. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S112.
29. Zabala W, Cruz R, Barreiro-de Acosta M, Chaparro M, Panés J, Echarri A, et al. New genetic associations in thiopurine-related bone marrow toxicity among inflammatory bowel disease patients. *Pharmacogenomics*. 2013;14:631-40.
30. Pasternak B, Svanström H, Schmiegelow K, Jess T, Hviid A. Use of azathioprine and the risk of cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Epidemiol*. 2013;177:1296-305.
31. Stobaugh D, Deepak P, Ehrenpreis E. Risk of melanoma and non-melanoma skin cancers with pharmacotherapy among inflammatory bowel disease patients: an analysis of the FDA adverse event reporting system. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S415.
32. Tillack C, Ehmman LM, Friedrich M, Diegelman K, Scauber J, Wollenberg A, et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterized by Interferon- γ -expressing TH1 cells and IL-17⁺/IL-22 expressing TH17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S112.
33. Niess JH, Danese S. Anti-TNF and skin inflammation in IBD: a new paradox in gastroenterology? *Gut*. 2013; doi:10.1136/gutjnl-2013-304683. [Epub ahead of print].
34. Deepak P, Stobaugh DJ, Riederman BD, Ehrenpreis ED. Drug induced lupus (DIL) with adalimumab and certolizumab in infliximab naïve inflammatory bowel disease patients: an analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event reported system. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S411-2.
35. Tofani C, Aberra F, Tiernt A, Lichtenstein GR. Infectious complications in IBD patients on immunomodulators, corticosteroids, and Anti-TNF therapy: is elderly age a predictor of higher complication rates? *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S113.
36. Dulai P, Dubinsky M, Siegel CA. Systematic review of serious infection and lymphoma risk with anti-TNF therapy for pediatric IBD. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S112.
37. Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL, Moum B, Loftus EV. A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2001-10.
38. Totrup A, Erichsen R, Svaerke C, Laurberg S, Srensen HT. Thirty-day mortality after elective and emergency total colectomy in Danish patients with inflammatory bowel disease: a population-based nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2012;2:e000823.
39. Ordás I, Domènech E, García-Sánchez V, Peñalva M, Cañas A, Merino O, et al. Toxicity and mortality related to the use of ciclosporin in steroid refractory ulcerative colitis: a multicentric nationwide study (ENEIDA). *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S407.
40. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1909-15.
41. Paria AM, Ha CY. Severe polypharmacy and major medication interactions are associated with increasing age and comorbidity among inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S406.
42. Pleet J, Vaughn BP, Moss A, Cheifetz AS. Venous thromboembolism prophylaxis use in patients admitted with severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S434.
43. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2272-80.
44. Gawande A. Complications. En: *A surgeon's notes on an imperfect science*. London: Profile Books; 2002.
45. Medina J. *Brain Rules*. Seattle: Pear Press; 2008.
46. Gawande A. *The Checklist Manifesto. How to get things right*. London: Profile Books; 2010.
47. Taleb NN. *El cisne negro. El impacto de lo altamente improbable*. Madrid: Paidós; 2008.
48. Kranz G. *Failure is not an option*. New York: Simon and Schuster; 2000.
49. Gigerenzer G, Muir Gray JA, editors. *Better Doctors, Better Patients, Better Decisions. Envisioning Health Care 2020*. Cambridge: Strüngmann Forum Reports. MIT Press; 2011.