

Seguridad de los tratamientos en la enfermedad inflamatoria intestinal

«They may work miracles, but how do you handle the side effects?»

Fernando Gomollón

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. España.

RESUMEN

El tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales es cada vez más complejo y eficaz. Sin embargo, preocupa considerablemente la *seguridad*. En la *Digestive Disease Week* (DDW) de 2006 se han presentado evidencias que sugieren que: a) es posible que la azatioprina y la mercaptopurina aumenten el riesgo de displasia de cuello de útero; b) los corticoides se asocian a un considerable riesgo de infecciones, en un estudio en concreto con la candidiasis, y c) el infliximab, aunque más seguro que los corticoides, se asocia con riesgos relevantes (incluso mortalidad). Hay datos que sugieren que hay que desarrollar una política activa de vacunaciones en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Los datos comunicados confirman que la mesalazina y la azatioprina (y probablemente el infliximab) son seguras en el embarazo. No se han descrito otros efectos colaterales con adalimumab y certolizumab, que en el horizonte de un año parecen razonablemente seguros, aunque es precisa una política de farmacovigilancia activa.

Palabras clave: Seguridad. Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerosa. Farmacovigilancia. Vacunaciones. Mesalazina. Infliximab. Azatioprina.

TREATMENT SAFETY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Treatment of inflammatory bowel disease is increasingly complex and effective. However safety continues to be a concern. In *Digestive Diseases Week* 2006, evidence was presented suggesting that a) azathioprine and mercaptopurine increase the risk of cervical dysplasia; b) corticoids are associated with a considerable risk of infections – in one study with candidiasis; c) infliximab, although safer than corticoids, is associated with serious risks (including mortality). There is evidence to suggest that an active policy of

vaccinations in patients with inflammatory bowel disease should be developed. The data reported confirm that mesalazine and azathioprine (and probably infliximab) are safe during pregnancy. Other collateral effects with adalimumab and certolizumab have not been described, which – within a one-year time period – seem reasonably safe, although a policy of active pharmacovigilance is required.

Key words: Safety. Inflammatory bowel disease. Crohn's disease. Ulcerative colitis. Pharmacovigilance. Vaccinations. Mesalazine. Infliximab. Azathioprine.

INTRODUCCIÓN

En 2005¹ hacíamos un esbozo del futuro de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), basado en las comunicaciones científicas de la *Digestive Disease Week* (DDW) de 2005. Entre otras cosas, recalcábamos que en el futuro el tratamiento iba a ser mucho más variado e individualizado, al disponer cada vez de más y mejores alternativas farmacológicas, nutricionales y quirúrgicas. En 2006, se han presentado, de nuevo, muchísimas comunicaciones sobre las EII, lo que no sorprende, si los datos epidemiológicos más recientes son ciertos: la incidencia y la prevalencia tanto de la enfermedad de Crohn (EC) como de la colitis ulcerosa (CU) no ha dejado de aumentar en los últimos años². Hay un tema que este año nos ha llamado poderosamente la atención, por su relevancia: la atención a la seguridad de los tratamientos; por ello, hemos decidido dedicarle un capítulo entero.

Desde hace unos 50 años, tras los resultados espectaculares del ensayo de Truelove y Witts³, los corticoides ostentan el papel protagonista en el tratamiento de las EII, gracias también a los resultados de los ensayos clínicos y los estudios observacionales de los años setenta y ochenta⁴⁻⁶. Como señalábamos en 2005, los corticoides tienen múltiples limitaciones, pero, si bien los médicos tendemos a recalcar sus fallos de eficacia, buscando alternativas, los pacientes son perfectamente conscientes de sus efectos negativos. Todo clínico que se dedique a las EII debería leer el magnífico libro sobre los corticoides de Eugenia

Correspondencia: Dr. F. Gomollón.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario.
Avda. San Juan Bosco, s/n. 50009 Zaragoza. España.
Correo electrónico: fgomollon@gmail.com

Zuckerman y Julie R. Ingelfinger⁷, cuyo subtítulo (que hemos utilizado en el título) lo resume magníficamente: «*It may work miracles, but how do you handle the side effects?*». Esta frase puede extenderse a todos los tratamientos médicos, y todavía más cuanto más potentes son. Todavía nos gustaría, antes de entrar directamente en materia, señalar 2 argumentos que añaden actualidad e importancia al estudio de la seguridad de los fármacos.

En primer lugar, existe una tendencia a utilizar tempranamente tratamientos más «agresivos», en un intento de modificar la historia natural de la enfermedad cuando todavía no se han producido consecuencias graves. Los argumentos a favor⁸, y en contra⁹, se han resumido y ponderado magníficamente¹⁰ en un debate publicado recientemente. Resulta claro, no obstante, que la seguridad sería un factor fundamental en la introducción temprana de nuevos tratamientos.

Por otra parte, un aspecto fundamental del tratamiento es la adherencia. Este concepto, más amplio y correcto que el anteriormente denominado «cumplimiento», es muy importante: sin una buena adherencia es difícil conseguir una buena eficacia en los tratamientos, como han demostrado en la EII fundamentalmente los trabajos de Sunanda Kane¹¹, y la adherencia no siempre es tan buena como los médicos pensamos¹². Un metaanálisis reciente ha confirmado la relación entre la eficacia y la adherencia¹³, mediante una variable tan «dura» como la mortalidad. Pero lo más curioso de este metaanálisis es que demuestra que una buena adherencia al placebo también se asocia con resultados mejores (tal vez identificando a una población con estilos de vida más saludables), y en lo que nos atañe, cuando la terapia en lugar de ser beneficiosa es dañina, la buena adherencia se asocia significativa y claramente con un aumento de la mortalidad: si hay efectos negativos, estos ocurrirán más en los pacientes más «cumplidores».

En este contexto, no debe sorprender que se preste más atención a la seguridad de los tratamientos utilizados en las EII, lo que ha ocurrido efectivamente en la DDW de 2006 y que a continuación se resume.

EMBARAZO Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

También recientemente se ha revisado de forma muy exhaustiva la evidencia sobre fertilidad, embarazo y EII¹⁴. Muchos de los datos son muy controvertidos, básicamente por la falta de estudios suficientemente amplios, poblacionales y prospectivos. Así, hay polémica acerca de si la actividad de la enfermedad repercute negativamente en el embarazo, y por tanto en el feto. En la DDW, se han presentado datos contradictorios. Mientras que un estudio poblacional basado en registros de la organización Kaiser de California¹⁵ no encuentra ninguna correlación entre la activación de la enfermedad y la evolución posterior, un estudio prospectivo de seguimiento de embarazos, de otro grupo, mostró los datos completamente contrarios: tanto la aparición de malformaciones como la prematuridad se asociaron significativamente a la presencia de actividad

inflamatoria de la enfermedad durante el embarazo¹⁶. En este estudio, una evolución desfavorable del embarazo (definida como «prematuridad» o «bajo peso» o «malformación»), se asociaba significativamente a la presencia de actividad de la enfermedad con una clara significación estadística. Las diferentes metodologías podrían explicar las enormes diferencias entre los resultados de estos estudios. En cualquier caso, obtener nuevos datos resulta esencial, y entre otras cosas si no se conoce la historia natural será imposible estimar el balance beneficio/riesgo del uso de medicamentos durante el embarazo en las EII. Los números de ambos estudios son demasiado pequeños para, por ejemplo, controlar las diversas variables implicadas. La única respuesta es un estudio multicéntrico de registro de los embarazos en las EII de ámbito, al menos, europeo, como el que está llevando a cabo la European Crohn and Colitis Organization (ECCO). Los datos concretos sobre medicamentos y embarazo también se han revisado exhaustivamente¹⁴, aunque la mayoría de los datos son retrospectivos, en series pequeñas y con una calidad de registro muy dudoso. También con base poblacional, se comunicó un resumen en que se revisaba la posible influencia de la toma de aminosalicilatos (incluida la salazopirina) durante el embarazo en pacientes con EII¹⁷. Los números de este estudio son bastante grandes y confirman que el uso de aminosalicilatos es seguro durante el embarazo, puesto que no se encuentra ninguna evidencia de efectos negativos en el desarrollo del feto ni en la incidencia de prematuridad. Otros estudios presentados respecto a nuevas formulaciones y dosis de los aminosalicilatos coinciden en un perfil de seguridad excelente de estos fármacos¹⁸. Otras comunicaciones más anecdóticas (referidas a casos individuales o a embarazos estudiados dentro de series más generales) no aportan nuevos datos. Sería deseable que la propia industria y/o los grupos de trabajo promovieran sistemas de registro de los embarazos en pacientes con EII para disponer de mucha más información sobre la seguridad de los fármacos. Hasta este momento, recomendamos a los lectores consultar las revisiones en las diversas publicaciones de la GETECCU (véase www.geteccu.org) y la extensa y detallada revisión anteriormente citada¹⁴.

SEGURIDAD DE LA AZATIOPRINA EN LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES

Dado que la azatioprina (en todo momento nos referimos también a la mercaptopurina) es, y probablemente va a seguir siendo en los próximos años, el fármaco esencial en el tratamiento a largo plazo de las EII¹, resulta fundamental conocer su perfil de seguridad. De hecho, en numerosas revisiones recientes se puede obtener la información básica al respecto, muy importante para el clínico que trata a pacientes con EII¹⁹⁻²¹. En la DDW se han presentado, sin embargo, datos que pueden ser muy importantes en el futuro (algunos se verán en otras secciones del artículo). En primer lugar, en un estudio prospectivo de una cohorte de pacientes en Francia, se evaluó la posi-

bilidad de que el tratamiento con azatioprina se asociase a una mayor incidencia de algunas infecciones²². No se detectó asociación con las infecciones más comunes: de hecho, la tasa de infecciones respiratorias altas fue exactamente igual en los grupos tratados con azatioprina que en los no tratados. Sin embargo, la potencia del estudio es baja para ser concluyente en este aspecto. Sí que se confirmó una asociación con las infecciones por virus herpes, y también con un aumento de la tasa de verrugas. Este último dato precisa confirmación en estudios independientes. El aumento de la tasa de infecciones con virus del herpes coincide con otros informes que sugieren una mayor incidencia de varicela, herpes zoster e infección por citomegalovirus (CMV) en pacientes tratados con este inmunomodulador, algo que tal vez tenga relación con nuestro próximo tema. Quizá, la novedad más importante en cuanto a este fármaco sea precisamente la aparición de 2 comunicaciones sobre un posible aumento de la incidencia de anomalías en la citología del cuello uterino en tratamiento con azatioprina. Así, Sunanda Kane et al²³ comunicó un claro aumento de la incidencia de citologías con displasia en pacientes tratadas con azatioprina, cuando se comparó con las controles no tratadas: de hecho la incidencia de una citología anormal era de un 35,5% en las pacientes, frente a un 14,6% en las controles (*odds ratio* [OR] = 3,1; rango, 1,4-6,5; *p* = 0,005); la significación permaneció cuando se controlaba por una serie de factores teóricos de confusión. La morfología correspondía a la presencia del virus papiloma humano (VPH). Por el momento, estos hallazgos implicarían un cambio en la política de vigilancia citológica de este subgrupo de población (que debería someterse a una vigilancia más estricta, como otros grupos de riesgo); en el futuro, si se confirman las buenas expectativas en cuanto a la vacuna, se deberá considerar la vacunación antes de empezar el tratamiento. Un único informe, no obstante, no parece suficientemente relevante para cambiar la práctica. Así, en la misma sesión se presentó otra comunicación²⁴ que, si bien no confirmaba la relación tan clara entre la inmunomodulación y la citología uterina anormal, sí encontraba un aumento de la probabilidad de citologías anormales en la población con EII, respecto a la población general, y en esta ocasión la asociaba con el tabaquismo (un factor que no alcanzó significación en el otro estudio). Parece que, por prudencia, nuestro consejo a las pacientes que reciban azatioprina debe ser dejar de fumar y llevar un programa de vigilancia citológica del cuello uterino, tal vez anual. Estamos seguros de que nuevos estudios contribuirán a aclarar este punto en 2007.

INFECCIONES Y NUEVOS TRATAMIENTOS (SALVO INFLIXIMAB)

La importancia de las infecciones en las EII es bien reconocida y también ha sido objeto de una magnífica revisión reciente²⁵. Además de la posible implicación etiológica y de la dificultad del diagnóstico diferencial con algunas infecciones o parasitosis crónicas, el otro aspecto

más llamativo para el clínico es la posible aparición de infecciones como complicaciones del tratamiento con fármacos. En algunos casos, como la ciclosporina, las infecciones pueden incluso representar la limitación más importante para el tratamiento²⁶. Algunos datos aparecidos en la DDW son tranquilizadores, al menos de forma aparente. Así, la budesonida no pareció asociarse con riesgos mayores de infección que el placebo²⁷, e incluso el uso de certolizumab²⁸ o adalimumab con inmunomoduladores asociados²⁹ o sin ellos³⁰ tampoco se asociaron con una mayor tasa de infecciones, al comparar con placebo o con controles históricos. Sin embargo, estos datos se refieren a poblaciones relativamente pequeñas de pacientes, observados durante períodos relativamente cortos (como máximo un año), en la que incidentes aislados, pero de gran importancia para el paciente individual, pueden pasar perfectamente inadvertidos. En las EII, enfermedades benignas con mortalidad escasa³¹, cualquier muerte debida al tratamiento plantea serias dudas. El paradigma de este problema es el natalizumab. Cuando se acumulan las evidencias acerca de su eficacia en el tratamiento activo y el de mantenimiento³² aparecen casos aislados de una enfermedad mortal³³, y se plantea un complejo dilema ético entre el posible beneficio de muchos pacientes frente al efecto secundario gravísimo en un paciente concreto. En la DDW de 2006 se presentó con gran detalle una evaluación completa de los datos procedentes no sólo de ensayos en enfermedades digestivas, sino también en la esclerosis múltiple. Sandborn y Targan³⁴ resumió los datos de más de 3.500 pacientes incluidos en varios ensayos, tanto a corto como a largo plazo (un año e incluso más): datos actualizados prácticamente hasta el día de la presentación. Tras evaluar cuidadosamente cada caso potencial, tanto los informados previamente, durante los ensayos, como los conocidos posteriormente, tras difundirse la noticia de la existencia de la leucoencefalopatía multifocal progresiva como complicación del tratamiento; se concluye (en un tono positivo) que (sic): «El riesgo es bajo (aproximadamente un 0,1%) (...) El beneficio clínico potencial del natalizumab en pacientes seleccionados con EC de moderada a grave debe sopesarse cuidadosamente frente al pequeño riesgo de LMP». En estos momentos, no es posible tomar la decisión para el clínico, porque la comercialización del fármaco está interrumpida, probablemente de forma definitiva. Sin embargo, hay varios puntos de vista: algunos pacientes están presionando para que se permita la comercialización del fármaco de nuevo, dados los indudables beneficios clínicos en algunas personas. Evidentemente, esta situación plantea numerosas dudas: ¿quién tiene que tomar la decisión: las autoridades sanitarias, el médico, el paciente o las asociaciones de pacientes? ¿Es ético utilizar este tratamiento? ¿No utilizamos todos los días pautas de quimioterapia considerablemente más peligrosas? Por supuesto, y además quedan al descubierto las deficiencias metodológicas de los procesos de evaluación de nuevos fármacos: los ensayos clínicos de fase III no pueden incluir, en ningún caso, suficiente número de pacientes como para encontrar los efectos negativos raros³⁵. Y no sólo es un problema de

números: el período de observación puede ser insuficiente para detectar efectos que sólo son aparentes en el tiempo, como ha ocurrido con el rofecoxib³⁶, en el que los datos definitivos acerca de toxicidad cardiovascular se obtuvieron en un estudio de 3 años de duración, y fueron apreciables sólo a partir de los 18 meses de seguimiento. Todos estos datos subrayan la importancia de los estudios de farmacovigilancia poscomercialización: no se puede dejar de acumular datos científicos simplemente por el permiso para comercializarlas de las autoridades sanitarias, por riguroso que sea el proceso de autorización y evaluación previa.

Un análisis por separado requiere otro estudio sobre las infecciones oportunistas³⁷ en los pacientes con EII. En las situaciones de gravedad los pacientes están mucho más expuestos a las complicaciones infecciosas²⁵, por muy diversos motivos: desnutrición, combinaciones de fármacos, ingreso hospitalario, intervenciones quirúrgicas, uso de vías venosas, sondajes, antibioterapia, etc. No es sorprendente, por ejemplo, que *Clostridium difficile* tenga un papel importante en los pacientes con EII, como se comunicó en otro trabajo en la misma sesión³⁸. El estudio de casos y controles de la Clínica Mayo se realizó identificando primero a un grupo de 100 pacientes con infección oportunista y 100 controles sin esa infección y apareados por edad, sexo y los datos clínicos básicos evolutivos de los 3 meses previos. En el estudio se analiza la asociación entre los esteroides, la azatioprina, el infliximab y las combinaciones de éstos y las infecciones. Se encuentra una asociación entre los esteroides y la candidiasis, la azatioprina y el CMV, y el virus de Epstein-Barr (se confirma lo que habíamos señalado anteriormente), y entre el infliximab y la histoplasmosis. Sin embargo, no se encontró un mayor riesgo al utilizar conjuntamente azatioprina e infliximab que cada uno de los fármacos por separado. Los datos son muy interesantes, pero muy limitados, ya que se analizan muchos fármacos y muchas infecciones diferentes con un número de pacientes relativamente reducido y con un diseño retrospectivo que no permite controlar algunos factores de riesgo (p. ej., no había datos sobre la situación nutricional de los diversos pacientes). Es más, sorprende que no se registra ninguna mortalidad, cuando en otros estudios retrospectivos del mismo centro sí que se ha descrito mortalidad por infecciones oportunistas³⁹, lo que crea ciertas dudas en cuanto a la selección de los casos para este estudio. Por tanto, no podemos extraer otra conclusión que suponer que los fármacos añaden riesgos a pesar de su efecto base sobre la enfermedad, y para el futuro va a ser muy importante acumular información sobre los riesgos asociados a cada fármaco y la manera de prevenirlos. Quizá un registro de infecciones oportunistas en pacientes graves con EII, tratando de identificar los diversos factores asociados, podría en un tiempo razonable proporcionar una respuesta a estos interrogantes.

SEGURIDAD DEL INFlixIMAB

El infliximab es el primer fármaco «biológico» de utilización generalizada en las EII, y además de todos los argu-

mentos generales que hemos resumido en la introducción merece una atención especial por varios motivos. En 2005, ya señalamos que había muchísimos estudios que indicaban que el infliximab se iba a utilizar más en la EC e iba a desempeñar un papel en el tratamiento de la CU^{40,41}, lo que se ha confirmado en artículos posteriores^{18,42,43}. Resulta evidente que, ante la perspectiva de uso más generalizado del fármaco, los datos de seguridad son cada vez más necesarios. Por si ello no fuera suficiente, la DDW tuvo lugar pocos días después de la publicación en *JAMA* de un artículo que posteriormente ha despertado una considerable polémica⁴⁴ al tiempo que una advertencia de la FDA sobre 6 casos de linfoma en pacientes pediátricos (entre 12 y 19 años) tratados con infliximab. El artículo de Bongartz et al⁴⁴ utiliza la metodología de la revisión sistemática y el metaanálisis para tratar de encontrar evidencia fiable sobre fenómenos que ocurren raramente, fenómenos difíciles de analizar en un estudio único, como se ha señalado anteriormente. Recogiendo los datos de todos los ensayos clínicos controlados de más de 12 semanas de duración, controlados con placebo, y que en la rama activa incluyeran infliximab o adalimumab, consiguieron una población de 3.493 pacientes y 1.512 controles; todos ellos en tratamiento por artritis reumatoide. Tanto el riesgo de enfermedades malignas (OR = 3,3) como el de enfermedades infecciosas (OR = 2) fue superior en el grupo tratado con antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) frente al grupo que recibió placebo. Aunque los análisis son considerablemente complejos matemáticamente, parece que existe una cierta dependencia de la dosis, con mayores problemas en los pacientes tratados con dosis mayores. Los datos no son directamente aplicables a los pacientes con EII: ni la enfermedad de base ni el tipo de inmunomodulador asociado con más frecuencia (metotrexato en la artritis; azatioprina en las EII), ni la edad de los pacientes son comparables. Son, por tanto, muy importantes los datos directos en los pacientes con EII.

En la DDW, además de múltiples informes de muy diversos hospitales sobre diversos aspectos del tratamiento con infliximab, destacan varios trabajos muy importantes sobre seguridad. El grupo de Sands llevó a cabo un análisis de decisión⁴⁵ tomando como base los datos publicados en la literatura médica. Con todas las limitaciones de este tipo de análisis, que depende críticamente de la calidad de los datos previamente publicados, y recordando análisis similares realizados con la azatioprina, el estudio concluye que aunque el tratamiento conlleva un riesgo de linfoma y también de infecciones oportunistas graves, a veces mortales, cuando se considera la perspectiva global, el uso del infliximab significa una mejoría en cuanto a años con calidad de vida ganados. Una vez más, se plantea el mismo dilema tratado en párrafos anteriores.

Otro método para tratar de responder a esta pregunta, a falta de datos de ensayos controlados suficientemente largos y con un número de pacientes suficiente, es el registro TREAT, un proyecto de gran amplitud, llevado a cabo en Estados Unidos, y que incluye paralelamente a pacientes tratados y no tratados con infliximab. Al tratarse de un

registro voluntario, podemos plantearnos dudas acerca de su rigor metodológico en cuanto a los criterios de inclusión y la similitud real de los grupos para establecer comparaciones. Sin embargo, el estudio tiene una gran ventaja: su enorme potencia, que depende de los números, realmente muy llamativos. En la comunicación que se presentó en Los Ángeles⁴⁶ se analizaban datos de 3.272 pacientes tratados con infliximab, frente a 3.001 que recibían otros tratamientos, seguidos durante un término medio de 2,7 años. Se confirma, evidentemente, que el infliximab no es un tratamiento inocuo. Por ejemplo, en un 4% de las infusiones (nada menos que 28.281) hubo reacciones «infusionales», pero sólo fueron graves en un 0,1% de las ocasiones. Lo más llamativo es que la incidencia de tumores fue absolutamente idéntica en ambos grupos (cifras del 0,58 frente al 0,53%, en ambos grupos sin ninguna diferencia significativa). Lo mismo ocurría con los linfomas y las infecciones graves. Quizá lo más interesante de este estudio es que se indentifican otros actores: el uso de narcóticos (un indicador evidente de gravedad de la enfermedad, aunque indirecto) y de corticoides se asocian mucho más a las complicaciones infecciosas que el infliximab. Este punto es esencial. Los nuevos tratamientos se asocian, sin duda, a riesgos que pueden ser muy importantes, como se ha señalado en el caso del natalizumab^{33,34} o del infliximab y el adalimumab⁴⁴, pero desconocemos los riesgos reales de los tratamientos que consideramos establecidos. Al investigar acerca de los posibles efectos negativos de los corticoides, Zuckerman e Ingelfinger⁷ se encontraron con una bibliografía repetitiva, llena de tópicos, pero con escasísimos datos: lo mismo ocurre todavía hoy día en las EII. Otro estudio basado en un registro de pacientes tratados con infliximab frente a no tratados, con números más pequeños, pero con un seguimiento aparentemente más estricto, también se comunicó en la DDW de 2006⁴⁷. En este estudio, los grupos eran apareados, porque provienen de un estudio comparativo de tratamiento. Aunque sólo hay 404 pacientes en cada grupo (una *n* pequeña para detectar efectos adversos raros, como se ha comentado extensamente), con un seguimiento básicamente de un año (un tiempo limitado), no se registra ninguna diferencia en la tasa de cánceres (1 frente a 2). En conjunto, los datos sugieren que el riesgo de neoplasias con el uso de infliximab a corto plazo en la EC es bajo.

Un dato de menor interés se refleja en un estudio que no encontró relación significativa entre el uso de infliximab y la aparición de alteraciones en los parámetros analíticos hepáticos⁴⁸. Quizá, una aproximación más real a la práctica se puede obtener de estudios observacionales prolongados. El grupo francés comunicó en un póster un análisis de 135 pacientes tratados a largo plazo con infliximab⁴⁹. Además de sugerir que la estrategia «episódica» o «a demanda» es menos eficaz y segura que la estrategia de tratamiento continuo, algo que coincide con otras evidencias de la literatura médica, en un grupo de más de 100 pacientes seguidos durante más de 30 meses se observaron 9 efectos secundarios graves, sin mortalidad. Entre ellos, algunos sí parecían potencialmente relacionados con el

infliximab (una tuberculosis y una neumonía); otros como un infarto de miocardio eran probablemente accidentales, y los 2 tumores relacionados no eran linfomas, ni aparentemente estaban relacionados con el fármaco. Sería interesante conocer la evolución de grupos similares durante largos períodos, pero estos datos sugieren que el infliximab es razonablemente seguro si se aplica en las poblaciones en las que está indicado.

CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS PARA LA PRÁCTICA

La seguridad es un factor importantísimo en la evaluación de los nuevos tratamientos (y también de los métodos diagnósticos) en las EII. Es probable que, al ampliar el abanico de fármacos, y al utilizarlos de forma más temprana y mantenida, la seguridad sea una consideración cada vez más importante. Parece también evidente que los datos de los ensayos clínicos son siempre claramente insuficientes para evaluar completamente la seguridad. Se necesitan diversos instrumentos, como el metaanálisis, los registros de pacientes tratados, la reevaluación retrospectiva de la experiencia de cada centro, etc. En esta labor será esencial la contribución consciente y permanente de los clínicos que directamente cuidan a los pacientes con EII, pero es difícil que, sin esfuerzos cooperativos, se puedan obtener datos realmente importantes, especialmente cuando se trata de efectos raros. Es aquí donde los grupos de trabajo cooperativos deben tener un papel clave, puesto que no sólo pueden agrupar los datos procedentes de muchos clínicos, sino que pueden aportar una perspectiva independiente. Las relaciones entre estos grupos y la industria farmacéutica deben regularse con rigor, para evitar la corrosión de la independencia científica: un valor esencial.

Desde un punto de vista clínico más práctico, resulta claro que el conocimiento de esta información acerca de la seguridad es muy importante a la hora de tomar decisiones sobre los tratamientos adecuados en cada caso: no sólo hay que tener en cuenta los datos de eficacia, por espectaculares que parezcan. Nos enfrentamos a un grupo de población joven, con probabilidades de exposición a muy diversos riesgos a lo largo de años, por lo que hay que sopesar muy cuidadosamente los pros y los contras de cada uno de los tratamientos que se vayan a utilizar. Es importante recalcar un concepto del que hablábamos en 2005¹: la individualización. Cada paciente, y en cada momento, se beneficiará más de un tratamiento determinado, aunque bien es cierto que nuestra capacidad de predicción pronostica es, por el momento, muy baja. Los esfuerzos en la evaluación de la eficacia y la seguridad no tendrán mucho efecto sobre el paciente individual si no somos capaces de prever la evolución. Por ello, los esfuerzos para definir los diversos patrones evolutivos aprovechando la información que van suministrando los estudios genéticos pueden ser claves en el futuro. En la DDW se presentó el primer estudio sobre el IBDchip⁵⁰ (como anteriormente en la AEG), que, reconociendo que está en

una fase preliminar de evaluación, marca la línea de futuro en este campo. Si en futuros estudios la herramienta confirma su validez predictiva, sería de gran ayuda para seleccionar los tratamientos que utilizar en cada caso, y los tiempos para su utilización. También resultará muy importante diseñar los futuros ensayos clínicos de forma que nos permitan analizar qué subgrupos y qué pacientes se benefician realmente de las nuevas estrategias.

El conocimiento de algunos riesgos específicos puede ayudar al clínico a evitar problemas en casos concretos ya en estos momentos. Así, gracias al estudio de Esteve et al⁵¹, se ha reconocido la importancia potencial de la infección crónica por virus B cuando se va a recibir un tratamiento con infliximab. Probablemente, el clínico debe adoptar una actitud preventiva específica, y al diagnosticar un nuevo caso de EII analizar la serología de hepatitis B, y si es negativa, considerar seriamente la vacunación del paciente de forma sistemática. De forma parecida, aunque con consecuencias, en general, menos graves, es frecuente la aparición de herpes zoster o de varicela en pacientes tratados con azatioprina. Dado que actualmente se dispone de una vacuna efectiva frente al virus de la varicela zoster, incluso en adultos⁵², quizá también valdría la pena considerar la vacunación en grupos seleccionados de pacientes, también en el momento del diagnóstico. Recientemente, se ha resumido en España la evidencia respecto a las vacunas y las EII⁵³, aludiendo a un extenso artículo publicado en *IBD*⁵⁴: una aplicación correcta de las vacunas a nuestros pacientes podría contribuir a disminuir los riesgos del tratamiento y de la propia enfermedad.

El otro punto práctico para evitar riesgos es seguir las recomendaciones establecidas por las sociedades científicas. El registro BIOBADASER, de la Sociedad Española de Reumatología, detectó un descenso significativo de los casos de tuberculosis asociados al uso de anti-TNF, una vez que se difundió el problema y una guía para tratar de evitarlo entre los reumatólogos españoles. Por ello, parece prudente que si se va a utilizar infliximab, por ejemplo, la mejor actitud es tratar de seguir las recomendaciones de GETECCU para su uso y para prevenir la tuberculosis⁵⁵⁻⁵⁷, y se podría extender el mismo concepto a todos los fármacos e intervenciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Gomollón F. Enfermedad inflamatoria intestinal. Perspectivas de futuro. *Gastroenterol Hepatol Monograf*. 2006;3:35-8.
- Jacobsen BA, Fallinborg J, Rasmussen HH, Nielsen KR, Drewes AM, Puho E, et al. Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study. 1978-2002. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:601-6.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;4947:1041-8.
- Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Becketl JM, Best WR, Kern F Jr, et al. Nacional Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77:847-69.
- Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984;86:249-66.
- Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *GETAID*. *Gastroenterology*. 1990;98:811-8.
- Zuckerman E, Ingelfinger JR. Coping with prednisone. New York: St Martin Press; 1997.
- González-Huix F. Hay que invertir la pirámide de tratamiento en la enfermedad de Crohn. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*. 2006;5:15-9. Disponible en: www.geteccu.org
- Ricart E. No hay que invertir la pirámide en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*. 2006;5:19-21. Disponible en: www.geteccu.org
- Hinojosa J. ¿Hay que invertir la pirámide en el tratamiento de la enfermedad de Crohn? *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*. 2006;5:22-3. Disponible en: www.geteccu.org
- Kane SV. Systematic review: adherent issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;577-85.
- López San Román A, Bermejo F, Carrera E, Pérez-Abad M, Boixeda D. Adherencia al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005;97:249-57.
- Simpson SH, Eurico DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Vamey J, et al. A meta-analysis of the association between adherent to drug therapy and mortality. *BMJ*. doi:10.1136/bmj.38875.675486.55
- Mahadevan U. Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2006;55:1198-206.
- Mahadevan U. Disease activity during pregnancy in women with inflammatory bowel disease (IBD): a population based cohort study [abstract 219]. *Gastroenterology*. 2006;130:A39.
- Dejaco C, Angelberger S, Waldhoer T, Haas T, Wenzl H, Knoflach P, et al. Risk factors for pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease [abstract 220]. *Gastroenterology*. 2006;130:A39.
- Mahadevan U. Aminosalicilate (ASA) use during pregnancy is not associated with increased adverse events or congenital malformations (CM) in women with inflammatory bowel disease (IBD) [abstract 223]. *Gastroenterology*. 2006;130:A40.
- Nos P. Nuevos tratamientos y aproximaciones diagnósticas en la colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29 Supl 3:52-6.
- Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Preguntas y respuestas sobre el papel de la azatioprina y la 6-mercaptopurina en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:401-15.
- Siegel CA, Sands B. Practical management of IBD patients taking immunomodulators. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:1-16.
- Hindorf U, Lindquist M, Hildebrand H, Fagerberg U, Almers S. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:331-42.
- Seksik Ph, Cosnes J, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Beaugerie L. Incidence of benign infections in inflammatory bowel disease (IBD) patients treated with azathioprine [abstract 493]. *Gastroenterology*. 2006;130:A72.
- Kane S, Khatibi B, Reddy D. Use of immunosuppressants results in a higher incidence of abnormal PAP smears in women with inflammatory bowel disease (IBD) [abstract 16]. *Gastroenterology*. 2006;130:A2.
- Venkatesan T, Beaulieu DB, Ferrer V, Weber LR, Podoll J, Knox JE, et al. Abnormal PAP smear, cervical dysplasia, and immunomodulator therapy in women with inflammatory bowel disease [abstract 17]. *Gastroenterology*. 2006;130:A3.
- Doménech E, García-Planella E, Mañosa M. Infecciones en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*. 2006;1:8-14. Disponible en: www.geteccu.org
- García-López S, Gomollón F, Gisbert JP. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:629-31.
- Lichtenstein G, Hapten-White L, Sandborn WJ. Long-term safety analysis of budesonide in Crohn's disease: a pooled analysis of five 1-year studies [abstract T1146]. *Gastroenterology*. 2006;130:A484.
- Schreiber S, Feagan B, Hanauer S, Rutgeerts P, McColm JA, Sandborn WJ. Safety and tolerability of subcutaneous (SC) certolizumab pegol in active Crohn's disease (CD): results from two phase III studies (PRECISE program) [abstract T1126]. *Gastroenterology*. 2006;130:A479.
- Panacione R, Hanauer S, Fedorak R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Pollak P. Concomitant Immunosuppressives and adalimumab

- mab therapy in patients with Crohn's disease: 1-year results of the Classic II study [abstract T1124]. *Gastroenterology*. 2006;130:A479.
30. Rutgeerts P, Melilli E, Pollack PF. Adalimumab maintains improvement in inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ) scores over 1 year following the initial attainment of remission in patients with moderately to severely active Crohn's disease [abstract T1125]. *Gastroenterology*. 2006;130:A479.
 31. Jess T, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Schleck CD, et al. Survival and cause-specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long-term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940-2004. *Gut*. 2006;55:1248-54.
 32. Macdonald J, McDonald J. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19:CD0067097.
 33. Youry TA, Major EO, Ryschewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006;354:924-33.
 34. Sandborn W, Targan S. A safety evaluation for progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in greater than 3,500 patients with Crohn's disease (CD), multiple sclerosis (MS) and rheumatoid arthritis (RA) previously treated with natalizumab in clinical trials [abstract 492]. *Gastroenterology*. 2006;130:A72.
 35. Langer-Gould A, Steinman L. What went wrong in the natalizumab trials? *Lancet*. 2006;367:708-10.
 36. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2006;352:1092-102.
 37. Tourner M, Loftus E, Colombel J, Orenstein R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. Risk factors for opportunistic infections in inflammatory bowel disease: a case-control study [abstract 489]. *Gastroenterology*. 2006;130:A71.
 38. Rodeman JF, Reske K, Dubberke ER, Stone CD. Increasing incidence of *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease [abstract 494]. *Gastroenterology*. 2006;130:A72.
 39. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004;126:19-31.
 40. García-López S. Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol Monogr*. 2005;3:39-42.
 41. Sans M. Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol Monogr*. 2005;3:43-6.
 42. Rutgeerts P, Sandborn W, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2006;353:2462-7.
 43. Lemman M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2006;130:1054-61.
 44. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:2275-85.
 45. Siegel CA, Hur C, Korzenik JR, Sands BE. Risks and benefits of infliximab for the treatment of Crohn's disease [abstract 491]. *Gastroenterology*. 2006;130:A71.
 46. Lichtenstein GR, Cohen RD, Feagan BG, Sandborn WJ, Salzberg BA, Chen DM, et al. Safety of infliximab and other Crohn's disease therapies. Treat registry data with nearly 15000 patient-years of follow-up [abstract 490]. *Gastroenterology*. 2006;130:A71.
 47. Biancone L, Orlando A, Kohn A, Colombo E, Sostegn R, Angelucci E, et al. Cancer in infliximab-treated or untreated Crohn's disease patients: a 1 year longer follow-up from a multicenter matched pair study [abstract W1157]. *Gastroenterology*. 2006;130:A647.
 48. Blum E, Katz J. Infliximab therapy and LFT abnormalities in patients with Crohn's disease [abstract W1214]. *Gastroenterology*. 2006;130:A659.
 49. Pacault V, Hriz FB, Gornet JM, Allez M, Nachury M, Iacob R, et al. Long term follow up of Crohn's disease patients treated with infliximab using an episodic strategy [abstract W1194]. *Gastroenterology*. 2006;130:A655.
 50. Sans M, Artieda M, Tejedor D, Cara C, Rodrigo L, Barreiro M, et al. IBDchip: a new strategy to predict clinical course and development of complications in patients with inflammatory bowel disease [abstract 346]. *Gastroenterology*. 2006;130:A52.
 51. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suárez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut*. 2004;53:1363-5.
 52. Mitka M. FDA approves shingles vaccine: herpes zoster vaccine targets older adults. *JAMA*. 2006;296:157-8.
 53. Obrador A. Pautas de vacunación recomendadas para los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*. 2005;4:23-4.
 54. Sands B, Cuffari C, Katz J, Kugathasan S, Onken J, Vitek C, et al. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:677-92.
 55. Domenech E, Esteve M, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, Panés J, et al. Recomendaciones para el uso de infliximab (REMICADE) en la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:162-9.
 56. Domenech E, Esteve M, Gomollón F, Hinojosa J, Panés J, Obrador A, et al. Recomendaciones GETECCU 2005 para el uso de infliximab (REMICADE) en la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:126-34.
 57. López-San Román A, Obrador A, Fortín J, Muñoz P, Gassull MA. Recomendaciones sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab: una actualización en 2006. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:81-4.