

Expertos Invitados

PAPEL DE LA AZATIOPRINA Y LA 6-MERCAPTOPURINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL



Columnista Experto de SIIC
Dr. Javier P. Gisbert

Doctor en Medicina. Gastroenterólogo. Profesor. Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

Introducción

La azatioprina (AZA) y su metabolito la 6-mercaptopurina (6-MP) son análogos de las purinas, con actividad inmunodepresora, que representan piezas clave en la terapia encaminada a prevenir el rechazo tras el trasplante de órganos. También se utilizan para el tratamiento de diversos procesos autoinmunitarios y de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), un grupo de entidades clínicas entre las que destacan la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). En estas últimas, los esteroides y los 5-aminosalicilatos suelen considerarse como los tratamientos de primera elección, mientras que la AZA y la 6-MP se emplean fundamentalmente en los pacientes que no responden al tratamiento con esteroides (corticorresistencia), en los que no es posible reducir o interrumpir su administración (corticodependencia) o en los casos con EC fistulizante refractaria al tratamiento antibiótico.¹ Aunque el uso de estos fármacos inmunodepresores en las EII está muy extendido, fundamentalmente con el objetivo de permitir la reducción o la supresión de los esteroides en los pacientes dependientes de éstos, todavía hoy existen numerosas incógnitas sobre el papel que desempeñan o que realmente deberían desempeñar en esta enfermedad. Si bien es cierto que existen excelentes revisiones realizadas desde la perspectiva farmacológica, son escasas las actualizaciones que se plantean desde el punto de vista del clínico que se enfrenta, en el día a día, ante los problemas del paciente concreto con EII tratado con inmunodepresores. De este modo, el empleo de la AZA y 6-MP en la práctica clínica plantea aún hoy numerosos interrogantes. En una revisión previa se enumeraron una serie de preguntas, de índole eminentemente práctica, referentes al empleo de AZA o 6-MP en las EII, a las cuales se respondió basándose en la mejor evidencia científica disponible.² En la presente revisión se integrarán los resultados y avances que se han producido desde entonces.

¿Cuál es la eficacia de la AZA y 6-MP en la inducción de la remisión de las EII?

Enfermedad de Crohn. La evidencia sobre la eficacia de la AZA/6-MP en el tratamiento de la EC proviene de diversos ensayos clínicos que han sido compendiados en dos metaanálisis. El primero de ellos, realizado por Pearson et al,³ demostró un efecto positivo del tratamiento con estos fármacos, con una *odds ratio* (OR) frente al placebo de 3,09 y un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de 2,45 a 3,91. El segundo metaanálisis, llevado a cabo por la colaboración Cochrane,⁴ es una actualización del primero. En él se incluyeron 8 estudios aleatorizados en los que se comparaban estos fármacos frente a placebo.⁵⁻¹² En resumen, la OR de la respuesta clínica a AZA/6-MP frente al placebo fue de 2,36, con un IC 95% de 1,57 a 3,53. Este resultado se traduce en un "numero de pacientes necesario a tratar" (number needed to treat o NNT) para conseguir la mejoría de uno de ellos (en comparación con el placebo) de 5, lo que supone una cifra aceptablemente baja. Además, este metaanálisis demuestra que la OR para el efecto "ahorrador"

de esteroides al administrar AZA/6-MP es de 3,8 (IC 95%, 2,14-6,96), lo que corresponde a un NNT tan bajo como de 3. Una ventaja de la AZA y de la 6-MP es que, una vez inducida la remisión, la continuación de éstos puede ser útil y emplearse para mantenerla (véase el siguiente apartado). Para finalizar, habría que recalcar que cuando hablamos de la inducción de la remisión en la EC nos referimos, evidentemente, únicamente a los casos leves o moderados, ya que el lento comienzo de acción de la AZA/6-MP no permite el rápido control de los síntomas que se precisa en los casos graves. Es en esta última situación donde otros fármacos de aparición más reciente, como el infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el factor de necrosis tumoral, podría tener un papel más preponderante.¹³

Colitis ulcerosa. La evidencia científica disponible sobre el papel de la AZA y 6-MP en la CU es más limitada que en la EC, ya que tan sólo se han publicado tres estudios controlados con placebo que evalúen la eficacia de estos fármacos en la inducción de la remisión en pacientes con CU activa¹⁴⁻¹⁶ En el primero de ellos,¹⁴ 80 pacientes con CU activa fueron aleatorizados a recibir 2,5 mg/kg/día de AZA o placebo durante un año, administrándose en ambos grupos una pauta inicial descendente de esteroides.

Tras un mes de tratamiento el porcentaje de pacientes que habían alcanzado la remisión no cambió significativamente entre ambos grupos (77% y 67%, respectivamente para la AZA y para el placebo). No obstante, el efecto de la AZA/6-MP no comienza a manifestarse hasta pasados algunos meses, por lo que la evaluación de la remisión tan pronto como al cabo de 4 semanas en este estudio no parece adecuada. En un segundo estudio¹⁵ se comparó un tratamiento con AZA (2,5 mg/kg/día) frente a otro con sulfasalazina en pacientes con CU activa y se constató una mejoría en el 60% y el 80% de los grupos, diferencias que no alcanzaron significación estadística y que sugieren que ambos fármacos son igualmente eficaces (o igualmente ineficaces, ya que no se disponía de un grupo placebo) para la inducción de la remisión. En el tercer estudio¹⁶ se incluyeron pacientes con CU grave, que habían sufrido una recidiva precoz tras haber recibido tratamiento con esteroides. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir sulfasalazina, prednisona y AZA (2 mg/kg/día), o los dos primeros fármacos más placebo. La tasa de remisión clínica fue similar en ambos grupos, aunque hubo menos recidivas en el grupo tratado con AZA. En otro estudio controlado, aunque no frente a placebo, realizado en un grupo de pacientes con CU corticodependiente, se compararon tres estrategias de tratamiento: 6-MP (1,5 mg/kg/día), metotrexate (15 mg/semana) y 5-aminosalicilatos (3 g/día). El porcentaje de remisión fue superior en el primer grupo (79%) que en el segundo (58%) y el tercero (25%).¹⁷ Por último, otros estudios no controlados o no aleatorizados han demostrado, especialmente en pacientes con CU corticoresistente, que la AZA/6-MP es eficaz para inducir la remisión clínica.¹⁸⁻²⁰ En resumen, aunque existen algunos datos a favor del empleo de la AZA/6-MP con la intención de inducir la remisión en la CU activa, especialmente en la corticoresistente o corticodependiente, es evidente que se precisan más estudios para poder concluir con seguridad que estos fármacos son eficaces en esta situación clínica.

¿Cuál es la eficacia de la AZA y 6-MP en el mantenimiento de la remisión de las EII?

Enfermedad de Crohn. Como ocurría con la inducción de la remisión de la EC, la evidencia científica sobre la eficacia de la AZA/6-MP en el mantenimiento de la misma se basa en una serie de estudios incluidos en un metaanálisis realizado por la colaboración Cochrane.²¹ Para llevarlo a cabo se seleccionaron 5 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo.^{5,11,12,22,23} La OR del efecto de la AZA/6-MP en comparación con el placebo, con respecto al mantenimiento de la remisión, fue de 2,16 (IC 95%, 1,35-3,47), con un NNT de 7. Además, como ocurría con la inducción de la remisión, este metaanálisis demuestra que la OR para el efecto "ahorrador" de esteroides al administrar AZA/6-MP es también elevado (5,22; IC 95%, 1,06-25,7), lo que corresponde a un NNT de tan sólo 3. Es preciso destacar que este efecto de la AZA/6-MP contrasta radicalmente con el de los esteroides, fármacos que aunque muy efectivos para el tratamiento del brote agudo de la enfermedad, son ineficaces para mantener la remisión.²⁴ Por último, cabría recalcar que aunque estos fármacos son relativamente eficaces en el mantenimiento de la remisión de la EC, un porcentaje considerable de pacientes sufren una recidiva a pesar del tratamiento. Aunque algunos autores han descrito algunas variables predictoras de dicha recidiva,²⁵ sus resultados no han sido confirmados por otros estudios, por lo que actualmente somos incapaces de predecir con fiabilidad qué pacientes responderán finalmente a la terapia con AZA/6-MP, lo que constituye una limitación importante.

Colitis ulcerosa. Como ocurría con la inducción de la remisión, la eficacia de estos fármacos en el mantenimiento de la remisión de la CU ha sido también menos (o peor) estudiada que en el caso de la EC. Jewell et al¹⁴ aleatorizaron 80 pacientes con CU activa a recibir 2,5 mg/kg/día de AZA o placebo durante un año, durante el cual el 40% de los enfermos tratados con AZA mantuvieron la remisión, mientras que esto sólo ocurrió en el 22% de los que recibieron placebo. Hawthorne et al¹⁶ llevaron a cabo un estudio doble ciego en el que un grupo de pacientes con CU que había recibido AZA durante al menos 6 meses y que estaban en remisión clínica eran aleatorizados a seguir con dicho tratamiento o a cambiar a placebo. La tasa de recidiva anual en el grupo que recibió AZA fue del 36%, mientras que esta cifra ascendió al 59% cuando se administró placebo. Maté et al¹⁷ realizaron un estudio controlado en el que se compararon tres terapias en un grupo de pacientes con CU corticodependiente: 6-MP (1,5 mg/kg/día), metotrexate (15 mg/semana) y 5-aminosalicilatos (3 g/día). La remisión clínica logró mantenerse en el 64% de los pacientes tratados con 6-MP, mientras que esto sólo fue posible en el 14% y el 0% de los otros dos grupos, respectivamente. Christodoulou et al²⁷ demostraron que la AZA (en combinación con 5-aminosalicilatos y esteroides) evitaba la recidiva clínica en el 94% de los pacientes con CU. Sood et al²⁸ llevaron a cabo un estudio aleatorizado en el que los pacientes con CU recibieron tratamiento con AZA o con sulfasalazina con la intención de prevenir la aparición de recidivas, demostrando que ambas alternativas terapéuticas eran comparables. En otro estudio también aleatorizado, estos mismos autores²⁹ demostraron que la incidencia de recidiva a lo largo de un año era significativamente menor en los pacientes tratados con sulfasalazina más AZA que en aquellos que recibieron sulfasalazina más placebo (23% frente al 56%, respectivamente). En otro estudio reciente, la adición de sulfasalazina al tratamiento de mantenimiento con AZA no aportó beneficios en la prevención de la recidiva de la EII.³⁰ Otros estudios no controlados sugieren que la AZA/6-MP es tan efectiva para mantener la remisión clínica como ocurría en el caso de la EC.³¹ Por último, con respecto al efecto "ahorrador" de esteroides de la AZA/6-MP en el tratamiento de la CU, dos estudios confirman su utilidad.^{32,33} En el primero de ellos,³² 30 pacientes con CU corticodependiente durante al menos 3 meses fueron tratados con AZA 1,5 mg/kg/día o con placebo durante 6 meses, durante los cuales se intentó reducir progresivamente la dosis de esteroides. En el grupo placebo esta reducción no fue estadísticamente significativa, mientras que en el grupo tratado con AZA fue posible reducir la dosis de prednisona desde 13,9 hasta 7,9 mg/día, diferencia que sí alcanzó significación estadística. En el segundo estudio³³ se incluyeron 44 pacientes con CU que precisaban tratamiento con esteroides, a los que se administró AZA (2-2,5 mg/kg/día) o placebo durante 6 meses. En el grupo placebo la dosis de prednisona se pudo disminuir hasta 13,6 mg/día, mientras que en el grupo tratado con AZA esta reducción fue mucho más marcada (hasta 2,3 mg/día). Por último, se ha sugerido que la AZA podría ayudar a mantener la remisión de forma más eficaz que la ciclosporina oral en aquellos casos de CU refractaria a esteroides que han respondido inicialmente al tratamiento con ciclosporina i.v.³⁴ Incluso, más recientemente se ha demostrado que el tratamiento con AZA podría llegar a hacer innecesaria la administración de ciclosporina oral en aquellos pacientes que inicialmente habían recibido este fármaco por vía endovenosa para controlar un brote de CU corticorefractario.³⁵ Para finalizar este apartado, es preciso señalar que en los pacientes con EC la indicación de administrar AZA/6-MP con la intención de mantener la remisión a largo plazo está plenamente justificada, ya que la alternativa quirúrgica debe reservarse para los casos con complicaciones de la enfermedad; sin embargo, en los pacientes con CU de larga evolución, sobre todo en aquellos con una afectación de tipo pancolitis, se deben considerar otros factores a la hora de tomar la decisión de iniciar tratamiento con inmunomoduladores, como son el riesgo de cáncer y la disponibilidad de tratamiento quirúrgico, puntos que necesariamente deben discutirse con el paciente.³⁶

¿Cuál es el papel de la AZA y 6-MP en el tratamiento de la EC fistulizante?

Dentro de los fármacos inmunodepresores, la AZA y la 6-MP son los que más frecuentemente han sido empleados en el tratamiento de las fístulas de la EC.³⁷ Inicialmente su uso se fundamentaba en los resultados de estudios no controlados³⁸⁻⁴¹ Aún hoy, la experiencia basada en estudios controlados frente a placebo es muy limitada. En un metaanálisis³ que valora la eficacia de la AZA/6-MP en la EC se describió una respuesta favorable de las fístulas en cinco de los estudios incluidos.^{7,9,10,12,23} Así, la respuesta en los pacientes que recibían 6-MP fue del 54%, y del 21% en el grupo tratado con placebo, resultando una OR global de 4,4 (IC 95%, 1,5-13) a favor de este fármaco en la curación o mejoría de las fístulas. No obstante, la mayoría de los pacientes incluidos en este metaanálisis provenían de un solo estudio, el llevado a cabo por Present et al,⁹ si bien es cierto que este estudio posee indudables virtudes, como su cuidadoso diseño y la utilización de

dosis elevadas de AZA/6-MP durante un período de tiempo suficientemente largo como para detectar los efectos beneficiosos. Por otra parte, los datos de dos estudios que no demostraron una mejoría estadísticamente significativa de la 6-MP frente al placebo^{6,11} no pudieron ser incluidos en dicho metaanálisis. En el estudio previamente mencionado de Present et al⁹ los autores trataron a 36 pacientes con 6-MP y lograron el cierre completo de las fístulas en el 31% de los casos, frente a tan sólo el 6% con placebo; aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística, ello probablemente se deba a un error "tipo beta" consecuencia del reducido número de pacientes incluidos en este estudio. Por otra parte, se demostró una respuesta parcial en el 24% y 18% de los casos, respectivamente con 6-MP y con placebo.

Por tanto, la respuesta global, tanto parcial como completa, fue del 55% en los pacientes que recibieron tratamiento inmunodepresor, frente al 24% en aquellos que recibieron placebo. En un estudio posterior, el mismo grupo de autores³⁹ administraron 6-MP (a dosis de 1,5 mg/kg/día) a 34 pacientes con EC fistulizante y lograron una tasa de curación completa del 39% y una mejoría en un 26% adicional. En este estudio, el tiempo medio necesario para observar el efecto beneficioso fue largo, de aproximadamente tres meses, y una cuarta parte de los pacientes requirió más de cuatro meses. De los seis pacientes que sufrían una fístula rectovaginal, en dos se logró el cierre completo de la lesión, y en uno más la mejoría. Por su parte, O'Brien et al⁴² administraron AZA a 26 pacientes con EC fistulizante y comprobaron el cierre completo de las fístulas en el 31% de los casos, mientras que en el 54% la curación fue parcial. La mayoría de los pacientes que responden inicialmente al tratamiento con AZA/6-MP continúan haciéndolo mientras reciben el fármaco; sin embargo, en un porcentaje elevado de los casos la fístula recidiva al suspender el tratamiento inmunodepresor, aunque los pacientes habitualmente responden bien al reintroducirlo.³⁹ Estos fármacos inmunodepresores han sido empleados fundamentalmente en el tratamiento de las fístulas de localización perineal, pero también han sido evaluados en pacientes con otros tipos de fístulas.

Por ejemplo, algunos autores han obtenido buenos resultados al emplear AZA/6-MP en algún paciente aislado con fístulas gastrocólicas.^{43,44} Por otra parte, de los seis pacientes con fístula rectovaginal tratados con 6-MP por Korelitz et al,³⁹ se logró el cierre completo de la lesión en dos de ellos, y en uno más la mejoría. Margolin et al⁴⁵ administraron 6-MP a 12 pacientes con fístula enterovesical que no habían respondido al tratamiento previo con sulfasalazina, esteroides y antibióticos, consiguiendo el control de la actividad de la EC intestinal y de las manifestaciones de la fístula en nueve de los casos. Por último, Glass et al⁴⁶ han comunicado la desaparición de la neumaturia en tres pacientes con fístulas enterovesicales tratados con AZA. En resumen, la AZA y la 6-MP parecen ser útiles en el tratamiento de la EC fistulizante, aunque, hasta ahora, la experiencia basada en estudios controlados frente a placebo es muy reducida. Por otra parte, el problema fundamental de estos fármacos es su lento comienzo de acción, lo que limita considerablemente su uso, especialmente en los casos más graves. Es en esta última situación en donde otros fármacos que tienen un comienzo de acción más rápido, como el infliximab, aportan importantes ventajas al tratamiento.^{13,37} En este sentido, algunos estudios sugieren que el tratamiento concomitante con AZA (de mantenimiento) en los pacientes tratados inicialmente con infliximab podría incrementar o prolongar el efecto beneficioso obtenido por éste no sólo en la EC de tipo inflamatorio⁴⁷⁻⁴⁹ sino también en la de tipo fistulizante,⁵⁰ aunque no todos los autores han podido demostrar el beneficio de la terapia inmunodepresora combinada en esta última variante de EC.^{48,49,51,52}

¿Desempeña la AZA/6-MP algún papel en la prevención de la recurrencia postoperatoria de la EC?

En la EC, la recurrencia de las lesiones en la vertiente ileal de la anastomosis tras la resección quirúrgica, aparentemente curativa, es un fenómeno frecuente, lo que recalca la necesidad de identificar algún tratamiento que reduzca dicha recidiva. Algunos autores han demostrado que la AZA es eficaz en la curación de las lesiones mucosas que aparecen en la recurrencia ileal de la EC.⁵³ Aunque clásicamente se ha sugerido que la AZA/6-MP podría ser efectiva para prevenir la recurrencia tras la cirugía de resección en los pacientes con EC, la experiencia que se tiene en esta indicación es muy escasa^{54,55} y en algunos casos proveniente de estudios retrospectivos.⁵⁶ En un estudio preliminar, 131 pacientes con EC en los que la enfermedad se encontraba en remisión tras haberse realizado cirugía de resección fueron aleatorizados a recibir 6-MP (50 mg/día), Pentasa o placebo durante 2 años.⁵⁷ En comparación con el grupo placebo, las tasas de recurrencia clínica, endoscópica y radiológica fueron significativamente menos frecuentes en los pacientes que recibieron 6-MP (53% frente al 70%). En otro estudio no aleatorizado, 39 pacientes a los que se

había realizado una resección ileal o ileocecal recibieron 5-aminosalicilatos (3 g/día) o AZA (50 mg/día) inmediatamente tras la intervención y durante 2 años.⁵⁸ Aunque el porcentaje de recurrencia fue menor en el grupo tratado con AZA, las diferencias no alcanzaron significación estadística, probablemente por el reducido tamaño muestral del estudio. Un último estudio⁵⁹ incluyó a 10 pacientes con EC intervenidos por diversas complicaciones, la mitad de los cuales comenzó tratamiento con 6-MP tras la cirugía y la otra mitad recibió únicamente esteroides y 5-aminosalicilatos. Dos años después de la resección no se había identificado recidiva alguna en el grupo tratado con 6-MP, mientras que más de la mitad de los que no habían recibido este fármaco presentaba una recurrencia. Finalmente, cabría destacar que las dosis de AZA/6-MP utilizadas en los estudios comparativos frente a 5-aminosalicilatos han sido relativamente bajas, lo que sugiere que, probablemente, los efectos habrían sido aún más evidentes de haberse empleado dosis más elevadas.

¿Puede considerarse el tratamiento precoz con AZA/6-MP, desde el momento del diagnóstico, como una opción terapéutica en algunos pacientes con EII?

Debido a que el comienzo de acción de la AZA/6-MP es relativamente lento y a que estos fármacos pueden en ocasiones producir efectos secundarios graves, tradicionalmente no se han considerado como fármacos de primera elección sino como de uso "restringido" para algunas situaciones como la corticoresistencia, corticodependencia o el tratamiento de la EC fistulizante que no responde a otras medidas como el metronidazol y/o el ciprofloxacino. Sin embargo, recientemente se ha publicado un estudio que sugiere que el empleo precoz de 6-MP podría disminuir la exposición a los esteroides durante el primer año tras haberse diagnosticado la EC.⁶⁰ En este estudio se incluyeron 55 niños en los que se había diagnosticado por primera vez una EC, tras lo cual fueron aleatorizados a recibir, además de prednisona, 6-MP (1,5 mg/kg/día) o placebo. Tras 12 meses de seguimiento, el porcentaje de pacientes en remisión fue mayor en el grupo tratado con 6-MP (91% versus 53%) y, además, estos pacientes recibieron menos dosis acumuladas de esteroides. No obstante, se precisan más estudios que confirmen que la administración precoz de AZA/6-MP se asocia con una modificación de la evolución de las EII (esto es, una menor incidencia de complicaciones como fístulas o estenosis, un menor requerimiento de cirugía, etc.), y que identifiquen qué pacientes serían candidatos a esta terapia preventiva, antes de poder recomendar su uso precoz de forma rutinaria.⁶¹ En este sentido, se ha sugerido que los pacientes con una colitis de Crohn extensa, subgrupo que con gran frecuencia terminará siendo esteroide-dependiente, podrían ser candidatos a tratamiento precoz con AZA/6-MP.^{60,61} Otros pacientes potencialmente candidatos a recibir tratamiento con AZA/6-MP desde el comienzo podrían ser aquellos con complicaciones perianales de una cierta gravedad. En el extremo contrario, muchos pacientes con EC exclusivamente ileal no requerirán esteroides de forma continua y por tanto no precisarán nunca tratamiento inmunodepresor.

¿Cuál es la experiencia de la AZA/6-MP en el tratamiento de las EII de la infancia?

Recientemente se ha publicado el primer ensayo clínico aleatorizado y controlado con 6-MP en una población pediátrica con EC,⁶⁰ aunque estos fármacos ya habían sido ampliamente utilizados previamente. Por ejemplo, en una revisión que se llevó a cabo en el año 1990 sobre la práctica de un grupo de gastroenterólogos pediatras, más del 80% de los médicos reconocían prescribir estos fármacos de forma más o menos habitual.^{62,63} Además, algunas series de casos retrospectivas⁶⁴⁻⁶⁸ y una serie multicéntrica⁶² han evidenciado en niños con EC corticoresistente o corticodependiente efectos clínicos beneficiosos muy similares a los descritos en la población adulta. El efecto beneficioso de la AZA/6-MP en la enfermedad perianal ha sido también confirmado en la infancia, con resultados una vez más superponibles a los obtenidos en adultos.⁶⁹ Finalmente, con respecto a los efectos adversos, un estudio que incluía a 95 pacientes pediátricos con EII tratados con AZA y 6-MP mostró un perfil de seguridad similar al descrito en la población adulta con EII, siendo estos fármacos bien tolerados en el 82% de los niños,⁷⁰ hallazgos que coinciden con otras amplias series de casos.^{62,71} Uno de los principales efectos del tratamiento con AZA/6-MP, su capacidad de "ahorrar" esteroides, es especialmente relevante durante la infancia, ya que estos últimos fármacos se asocian con un retraso en el crecimiento y con alteraciones, tal vez irreversibles, en la masa ósea.^{55,68,71,72} Por último, es de destacar que no se ha descrito el desarrollo de neoplasias en la población infantil con EII tratada con AZA/6-MP.

¿Cuál es la dosis más adecuada de AZA/6-MP?

La dosis de AZA y 6-MP se ajusta habitualmente en función del peso del paciente, con lo que se

pretende alcanzar la mayor eficacia terapéutica y al mismo tiempo reducir la incidencia de efectos adversos, aunque esto no siempre se consigue. Se han sugerido diversas estrategias para monitorizar de forma individualizada y de modo más fiable la dosis de AZA/6-MP con la intención, por una parte, de identificar a los pacientes con riesgo de toxicidad por estos fármacos y, por otra, a aquellos con dosis subterapéuticas e inmunodepresión inadecuada.

Dichas estrategias, entre las que destaca la determinación de la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT), se revisan más adelante, mientras que este apartado se referirá a la elección empírica de la dosis, basándose exclusivamente en el peso del paciente. En primer lugar, la dosis depende de qué antimetabolito vayamos a emplear, AZA o 6-MP. Aunque no existen datos sobre la potencia inmunodepresora relativa de cada uno de estos fármacos, la experiencia clínica sugiere que la eficacia es similar si se administran a dosis equivalentes, por lo que la elección de uno u otro depende más de la experiencia particular del médico o del centro en cuestión que de datos científicos objetivos. Aproximadamente el 88% de la AZA se convierte en 6-MP y el peso molecular de la AZA es el 55% del de la 6-MP. A partir de estos datos se puede calcular un factor de conversión de 2,08 que convertiría la dosis de 6-MP en la correspondiente para la AZA.⁷³

Diversos ensayos clínicos controlados han demostrado que en la EC la dosis efectiva de AZA es de 2-3 mg/kg/día, mientras que la posología correspondiente para la 6-MP sería de 1,5 mg/kg/día.³ No obstante, existe una amplia variación interindividual y mientras algunos pacientes se controlan con dosis de AZA tan bajas como 1 mg/kg/día o incluso menos, otros requieren dosis mucho más elevadas. En el metaanálisis de Pearson et al²¹ se demostró que el efecto sobre el mantenimiento de la remisión dependía de la dosis; así, los pacientes que recibían 2,5 mg/kg/día de AZA tenían más probabilidades de mantenerse en remisión que aquellos que eran tratados con dosis menores (la OR de la eficacia de la AZA frente al placebo fue de 4,13 con 2,5 mg/kg/día y de tan sólo 1,2 con 1 mg/kg/día). Es importante tener en cuenta que la mejoría clínica de los pacientes se acompaña frecuentemente de un incremento del peso, disminuido previamente durante los períodos de actividad de la enfermedad, por lo que pueden ser necesarios ajustes de la dosis de AZA/6-MP una vez alcanzada la remisión. Existe controversia respecto a si la dosis de comienzo del tratamiento con AZA/6-MP debe ser inicialmente baja, para posteriormente incrementarse de forma progresiva. La mayoría de los autores comienzan con dosis de 50 mg/kg/día e incrementan esta dosis en 25 o 50 mg semanalmente.^{74,75} Sin embargo, otros autores han argumentado que esta actitud no es lógica, pues si el mecanismo de toxicidad fuera alérgico, al no depender de la dosis no se prevendría por comenzar con dosis bajas; y si la toxicidad fuera mediada por un mecanismo no alérgico requeriría la acumulación de una dosis relativamente elevada para que se produzca, bastante más alta que los 50 mg que recomiendan los defensores de la pauta de ascenso progresivo.^{73,76,77} Puesto que el comienzo con dosis bajas de AZA/6-MP podría, por tanto, asociarse a un retraso innecesario en la administración de dosis terapéuticas efectivas, últimamente existe una tendencia creciente a comenzar directamente con la dosis máxima de inmunodepresores,⁷³ especialmente si se conoce la actividad de la TPMT y ésta es elevada (véase más adelante).

¿Tiene alguna utilidad la determinación de los valores del volumen corpuscular medio (VCM) en la monitorización de la dosis de AZA/6-MP?

El tratamiento con AZA provoca variaciones en el VCM de los hematíes y se ha observado que existe una correlación entre el incremento de éste y la concentración intraeritrocitaria de nucleótidos de la 6-tioguanina (6-TGN).^{78,79} El incremento del VCM es observable a partir del tercer mes de tratamiento con AZA y se estabiliza después del sexto mes.⁷⁹ De este modo, se ha sugerido que la dosis de este fármaco sería correcta cuando a los 3 meses se evidencia un incremento en el VCM entre 3 y 8 fL, mientras que a los 6 meses dicho ascenso debería oscilar entre 6 y 8 fL. Se ha propuesto que con incrementos inferiores sería preciso aumentar la dosis de AZA en 0,5 mg/kg/día, mientras que con elevaciones superiores la dosis debería reducirse en esa misma cuantía.^{78,79} No obstante, es improbable que la determinación del VCM sea realmente útil para monitorizar la dosis de AZA/6-MP, ya que existe una notable variabilidad interindividual en la evolución de este marcador tras la instauración del tratamiento³¹ y porque las EII se asocian frecuentemente con un déficit de hierro y de ácido fólico/vitamina B12 (en el caso de la EC), que provocan respectivamente microcitosis o macrocitosis, con el consiguiente artefacto del valor del VCM.

La leucopenia inducida por la AZA/6-MP, ¿puede estimar el efecto inmunodepresor de la AZA/6-MP?

Hace ya unos años se postuló la existencia de una correlación entre la respuesta clínica de los pacientes con EC tratados con 6-MP y el desarrollo de una cierta leucopenia (por debajo de 5.000 leucocitos/ml).^{31,80} Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la leucopenia no constituye un marcador fiable de la respuesta terapéutica a la AZA/6-MP (aunque sí pueda correlacionarse con la acumulación de 6-TGN^{79,81}) y que, por lo tanto, su utilidad para monitorizar el tratamiento de las EII es dudosa.⁸¹⁻⁸⁵

¿Qué utilidad tiene en la práctica clínica la monitorización de los 6-TGN?

La AZA se convierte en 6-MP, que puede ser metabolizada mediante metilación a través de la TPMT, oxidada gracias a la xantina oxidasa a ácido tiouórico, o catabolizada hacia 6-TGN a través de la hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa.⁸⁶ En suma, el efecto de la AZA y de la 6-MP son consecuencia de su conversión intracelular en 6-TGN, que son los responsables fundamentales de la actividad de estos fármacos, a través de su incorporación al DNA y RNA.⁸⁷ Además, el efecto de la AZA/6-MP a altas dosis sobre la EII parece ser en parte dependiente de la inhibición de la Rac1, una proteína que interviene de forma clave en la coestimulación de los linfocitos.^{88,89} Se ha demostrado que las concentraciones intraeritrocitarias de 6-TGN reflejan la existente en los tejidos⁸⁷ y están relacionadas con la toxicidad y con el efecto terapéutico de la AZA. Por tanto, su determinación se ha propuesto como un marcador útil para la monitorización del tratamiento con AZA.^{79,82,90-100} Además, se ha sugerido que aquellos pacientes que son refractarios a estos fármacos a pesar de tener niveles eritrocitarios adecuados de 6-TGN deberían ser candidatos a tratamiento coadyuvante o alternativo con otros inmunodepresores o cirugía.⁹⁴ Algunos autores han evidenciado que los pacientes con EII tratados con AZA o 6-MT que responden favorablemente tienen unos niveles medios de 6-TGN superiores a los de aquellos en los que fracasa el tratamiento,^{82,93,94} y que dichos niveles se asocian con un menor riesgo de recurrencia de EC.^{82,101,102} Otros autores han confirmado que los pacientes tratados con dosis bajas de AZA tienen concentraciones subterapéuticas de 6-TGN, y cómo al incrementar progresivamente la dosis del inmunodepresor se alcanzan niveles más elevados de estos metabolitos y se consigue una mejor respuesta clínica.⁹⁴ Sin embargo, en otros estudios no se ha podido comprobar relación alguna entre la actividad o la tendencia a la recidiva de las EII de los pacientes tratados con AZA o 6-MP y las concentraciones séricas de 6-TGN.^{81,84,103-105} Incluso, la administración directa de tioguanina se siguió en un reciente estudio de unas concentraciones de 6-TGN que no se correlacionaron claramente con la eficacia terapéutica ni con los efectos adversos, lo que sugiere que la relación entre éstos y los niveles de 6-TGN es indirecta.¹⁰⁶ Por tanto, actualmente no está establecida la utilidad de la determinación en la práctica clínica de las concentraciones de 6-TGN en los pacientes tratados con AZA/6-MP. Se ha sugerido que probablemente su cuantificación sólo estaría indicada en las siguientes situaciones: cuando se sospecha que el paciente no está cumpliendo correctamente la terapia, cuando se está recibiendo tratamiento concomitante con alopurinol,^{75,107-109} cuando la actividad de la TPMT es intermedia o baja (véase más adelante) o, sobre todo, cuando no existe respuesta a pesar de administrar una dosis estándar de AZA o 6-MP¹¹⁰ (en este último caso, unas concentraciones de 6-TGN elevadas confirmarían la ineficacia de estos fármacos y nos obligarían a optar sin más demora por otras alternativas terapéuticas).

¿Qué influencia tiene la actividad de la TPMT en la respuesta al tratamiento con AZA/6MP y en la frecuencia de aparición de efectos adversos?

Estos aspectos han sido reevaluados y puestos al día en una reciente revisión.⁸⁶ La actividad de la enzima TPMT parece ser el factor más importante en la regulación de las concentraciones de los 6-TGN.⁸⁶ Así, en los pacientes con baja actividad de la TPMT se observan elevadas concentraciones de estos metabolitos, mientras que en aquellos con alta actividad enzimática las concentraciones de los 6-TGN son bajas.^{82,100,111,112} La farmacocinética de la AZA está sujeta a una importante variabilidad interindividual que se debe en gran parte a un significativo polimorfismo genético de la TPMT.¹¹³ De este modo, desde el punto de vista genotípico, hace ya más de dos décadas que Weinshilboun y Sladek estudiaron una muestra aleatoria de población de aproximadamente 300 individuos y encontraron la siguiente distribución trimodal:¹¹⁴ el 88,6% eran homocigotos para el alelo de alta actividad (TPMT^{HH}), el 11,1% eran heterocigotos (TPMT^{HL}), y tan sólo el 0,3% eran homocigotos para el alelo de baja actividad (TPMT^{LL}).

Existen dos estrategias para identificar a los pacientes con deficiencia de TPMT: la medición de la actividad de esta enzima en los eritrocitos (es decir, el fenotipo)^{115,116} y la determinación de las diversas mutaciones presentes en el DNA celular (esto es, el genotipo).¹¹⁷⁻¹¹⁹ Múltiples estudios han demostrado que existe una elevada concordancia entre la clasificación genotípica y fenotípica

de la actividad de la TPMT, que ha sido tan alta como del 97-98%¹¹⁷⁻¹²⁰ o incluso del 100%¹²¹ en algunos casos. Diversos estudios han evidenciado una correlación entre el fenotipo o el genotipo de la TPMT y el riesgo de mielotoxicidad.^{82,98,99,111,121-139} De este modo, los pacientes homocigotos para el alelo de baja actividad de la TPMT tienen un riesgo aumentado de sufrir mielotoxicidad grave debido al exceso de acumulación de 6-TGN, consecuencia de que una cantidad mayor de 6-MP es metabolizada por la ruta enzimática de la hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa.^{107,124} El grado de déficit de actividad de la TPMT parece guardar relación con el período de tiempo transcurrido entre la administración del tratamiento con AZA y la aparición de los efectos adversos hematológicos. Así, se ha descrito que este período de latencia es corto (de aproximadamente 1,5 meses) en los pacientes homocigotos para el alelo de baja actividad, mientras que sería algo más prolongado en los heterocigotos y más aún en los homocigotos para el alelo de alta actividad.^{111,122} Dicho de otro modo, la determinación de la actividad de la TPMT podría ser útil para predecir la aparición de mielotoxicidad precoz tras el inicio del tratamiento con AZA, pero el conocimiento de dicha actividad probablemente no proporcione información fiable en los pacientes que llevan muchos meses recibiendo este fármaco.^{140,141} Por otra parte, algunos estudios han demostrado que la correlación entre efectos adversos hematológicos y fenotipo o genotipo de la TPMT es imperfecta y de dudosa utilidad.^{142,143} El papel que la actividad de la TPMT pueda desempeñar en la predicción de los efectos adversos distintos de los hematológicos (por ej. hepáticos) es aún controvertido.^{82,121,123,127,144} Por otra parte, aunque se ha sugerido que mediante la determinación de la actividad enzimática de la TPMT podría estimarse la probabilidad de que la dosis administrada de AZA esté produciendo la inmunodepresión adecuada y el consiguiente efecto terapéutico;^{124,134} este punto precisa aún ser confirmado.

¿Se puede individualizar la dosis de AZA/6-MP mediante la monitorización de la actividad de la TPMT?

Los pacientes con un genotipo homocigoto de alta actividad (o con actividad normal de la TPMT) deberían recibir dosis de inmunodepresores que hayan demostrado ser claramente eficaces. En estos pacientes, además, podrían administrarse dosis "de carga" de estos fármacos en determinadas circunstancias clínicas que precisen de una actividad terapéutica inmediata, como es el caso de las formas fistulizantes, corticodependientes o corticoresistentes de la EC.⁷⁸ En aquellos enfermos con genotipo heterocigoto o con actividad intermedia de la TPMT se debería reducir empíricamente la dosis inicial hasta aproximadamente el 50%. Finalmente, ante un paciente con genotipo o fenotipo homocigoto de baja actividad de la TPMT se debería contraindicar el empleo de AZA y 6-MP.^{122,125} o, en todo caso, sería obligado administrar dosis muy reducidas de estos fármacos (por ejemplo un 10-15% de la dosis estándar).^{73,107,121,127,145-147} En resumen, la determinación de la actividad de la TPMT constituye una atractiva opción para individualizar la dosis de AZA o 6-MP y prevenir el riesgo de efectos adversos, aunque está por demostrar si esta estrategia debe, definitivamente, aplicarse rutinariamente en todos los pacientes.

¿Cuánto tarda en aparecer la respuesta clínica a la AZA/6-MP?

La vida media de los 6-TGN es de varios días, y el tiempo necesario para alcanzar la concertación basal de estos metabolitos activos puede variar entre 14 y 21 días.⁹²⁻⁹⁶ La existencia de esta latencia hasta alcanzar concentraciones umbrales podría explicar las observaciones clínicas de que se precisa un tratamiento prolongado –de varios meses? con AZA o 6-MP en los pacientes con EII para conseguir la respuesta clínica. Así, el tiempo trascurrido hasta alcanzar la respuesta máxima con AZA/6-MP se ha establecido previamente en un valor medio de 3,1 meses.⁹ En un metaanálisis llevado a cabo por la colaboración Cochrane⁴ se demostró que la administración de AZA/6-MP durante 17 o más semanas incrementaba la probabilidad de respuesta al tratamiento. En resumen, clásicamente se ha considerado que existe una prolongada latencia desde el comienzo del tratamiento con AZA/6-MP hasta la comprobación de su respuesta, y que son precisos una media de 3-5 meses de tratamiento con estos fármacos para alcanzar el efecto terapéutico máximo.^{3,4,9} Sin embargo, los estudios en los que se basan estos cálculos tienen notables defectos metodológicos, como un reducido tamaño muestral, diseños cruzados inadecuados y empleo de variables de resultado no validadas. Por otra parte, algunos autores determinan la variable de interés ¿la respuesta? a intervalos tan prolongados que no permiten una estimación precisa del tiempo en que se alcanza el máximo efecto. Por ejemplo, en el estudio de Present et al,⁹ en el que el tiempo medio de respuesta fue de 3,1 meses, los pacientes fueron controlados clínicamente a intervalos tan largos como de 3 meses. Por otra parte, algún estudio muestra una latencia considerablemente menor que la mencionada,⁶

comprobandose un efecto beneficioso de la AZA a la octava semana. Por último, un reciente estudio realizado por Sandborn et al sugiere que el tiempo de respuesta a la AZA podría ser aún menor, de entre 4 y 8 semanas únicamente.⁸⁴ No obstante, la ausencia de un verdadero grupo placebo ¿sin tratamiento con AZA? en este estudio limita considerablemente sus conclusiones y sugiere que, si bien es cierto que el comienzo de acción de estos fármacos puede ser considerablemente rápido en un porcentaje de los pacientes, en la mayoría son precisos varios meses de tratamiento para alcanzar el máximo efecto terapéutico.

¿Puede acelerarse el comienzo de acción de la AZA/6-MP mediante su administración por vía intravenosa?

En 1995 Sandborn et al¹⁴⁸ realizaron un estudio piloto en el que se concluía que una dosis "de carga" intravenosa de AZA podía acelerar el comienzo de acción en los pacientes con EC que inician tratamiento con este fármaco.

Posteriormente se ha descrito el uso de AZA por vía intravenosa a dosis bajas en tres pacientes con EC/CU y colitis fulminante, con buena respuesta clínica en todos ellos.¹⁴⁹ Sin embargo, un estudio posterior aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo⁸⁴ no demostró ventaja alguna de la dosis de carga intravenosa de AZA en los pacientes que iban a comenzar tratamiento oral con este fármaco, por lo que actualmente no puede recomendarse esta nueva alternativa terapéutica en los pacientes con EC. La experiencia con dosis intravenosas de AZA en la CU es aún más escasa y, con independencia de la publicación previamente mencionada,¹⁴⁹ únicamente se ha evaluado esta estrategia en otro estudio piloto que incluyó a nueve pacientes hospitalizados con CU grave refractaria a esteroides. Los enfermos recibieron entre 20 y 40 mg/kg i.v. de AZA en infusión continua durante 36 horas o en tres infusiones de 8 horas de duración, con lo que se obtuvo la respuesta y se evitó la colectomía en el 56% de los pacientes, alcanzando el 33% la remisión clínica. No obstante, la ausencia de un grupo control –y en concreto un grupo control con AZA oral? limita considerablemente las conclusiones de este estudio.

¿Durante cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento con AZA/6-MP?

Por el momento no existe una respuesta definitiva a esta pregunta. Hace unos años Bouhnik et al²⁵ observaron que el mantenimiento del tratamiento con AZA/6-MP más allá de los 4 años no se asociaba con beneficio alguno. Sin embargo, este estudio ha sido criticado por su diseño retrospectivo, su reducido tamaño muestral y la elevada incidencia de pérdidas, lo que dio lugar a que sólo un pequeño número de pacientes permanecieran en el estudio a los 5 años de haberse iniciado éste. Visto desde otra perspectiva, este estudio demuestra que cuando se suspende el tratamiento la probabilidad de recidiva es muy elevada. Así, la probabilidad de recidiva en los pacientes que continuaron tomando AZA/6-MP fue del 11% y del 32%, respectivamente a los 12 meses y a los 5 años; mientras que en los pacientes que suspendieron el tratamiento inmunodepresor estos porcentajes fueron considerablemente mayores, del 38% y del 75%, respectivamente. En otro estudio en el que participaron pacientes con CU refractaria tratados con 6-MP durante varios meses se comparó la tasa de recidiva en función de que dicho fármaco se mantuviera o fuera suspendido.¹⁸ En los pacientes que continuaron con 6-MP hubo un 35% de recidivas, mientras que esta cifra ascendió al 87% cuando se suspendió el fármaco, por lo que los autores concluyen que la 6-MP debe mantenerse a largo plazo. Más recientemente, Kim et al evaluaron a un grupo de pacientes tratados con 6-MP durante más de 6 meses y estudiaron la probabilidad de recidiva a los 5 años.¹⁵⁰ En el grupo de pacientes que continuaron el tratamiento con 6-MP la tasa de recidiva fue del 61%, frente al 85% en los que abandonaron el tratamiento, por lo que los autores defienden el uso indefinido del fármaco una vez alcanzada la remisión. En resumen, una vez que se ha iniciado el tratamiento con AZA/6-MP éste debe mantenerse al menos durante varios años.¹⁵¹ Posteriormente, algunos autores han sugerido la conveniencia de reducir lenta y progresivamente la dosis a lo largo de muchos meses o incluso años,^{31,74} mientras que otros defienden el mantenimiento (indefinido) del tratamiento.

¿Cuál es el perfil de seguridad y cuáles los efectos adversos más frecuentes de la AZA/6-MP?

Los efectos adversos consecuencia del tratamiento con AZA o 6-MP pueden dividirse en dos grandes categorías, alérgicas y no alérgicas^{36,77,141,152} Las reacciones de tipo alérgico aparecen generalmente en las primeras 3-4 semanas de tratamiento (y sólo excepcionalmente después de la 8ª semana). La reexposición al fármaco se sigue, con frecuencia en unas pocas horas, de la reaparición de los efectos adversos.

Entre ellas se encuentran la pancreatitis aguda, fiebre, rash, artralgias, malestar, náuseas, diarrea y probablemente algunos casos de hepatitis. Estas reacciones estarían mediadas inmunológicamente y serían independientes de la dosis administrada. Por ejemplo, en el caso de la pancreatitis aguda, una dosis tan baja como 6 mg de 6-MP produjo una nueva reacción en un paciente con este antecedente,¹⁵³ lo que recalca la necesidad de suspender definitivamente estos fármacos una vez que haya aparecido un episodio de pancreatitis. La diarrea es un efecto secundario poco frecuente pero problemático, ya que puede confundirse con un empeoramiento de la EII.¹⁵⁴ El segundo tipo de reacciones adversas son las no alérgicas, que son dependientes de la dosis administrada y están correlacionadas con los niveles de 6-TGN.

Típicamente ocurren más tardíamente, después de meses o incluso años de haber comenzado el tratamiento, como consecuencia de la necesidad de acumulación de metabolitos activos en el interior de las células precursoras de los eritrocitos.

Incluyen la leucopenia, trombocitopenia, infecciones, neoplasias y algunos casos de hepatitis dosis-dependientes. Como ejemplo de la incidencia de efectos adversos, un amplio estudio dirigido a estudiar el perfil de seguridad de la 6-MP a corto y largo plazo¹⁵⁵ demostró un riesgo global de efectos secundarios del 15%, con la siguiente incidencia, en orden decreciente, de cada uno de ellos: infecciones (7%), pancreatitis aguda (3%), mielotoxicidad (2%), reacciones alérgicas (2%) y hepatitis (0,3%). En el metaanálisis de la colaboración Cochrane previamente mencionado⁴ se calculó una OR de 3,01 (IC 95%, 1,3- 6,96) para la aparición de efectos secundarios que requirieron la retirada del fármaco, con lo que el NNT para observar un efecto adverso en un paciente tratado con AZA/6-MP fue de 14. Algunos autores han evaluado el perfil de seguridad de la AZA cuando ésta se emplea como tratamiento coadyuvante de la ciclosporina en los pacientes refractarios a los esteroides y han demostrado que es similar al observado cuando la AZA se utiliza aisladamente.¹⁵⁶ Con respecto a la toxicidad medular, la leucopenia "crónica" es el efecto adverso más frecuente, alteración analítica que aparece entre el 2% y el 25% de los pacientes que reciben AZA/6-MP.^{19,111,155,157-160} Más raramente, la mielotoxicidad se manifiesta como una forma más aguda y grave, generalmente de pancitopenia.¹¹¹ Por ejemplo, en un estudio retrospectivo de 396 pacientes con EII que estaban recibiendo tratamiento con 6-MP, un 2% desarrolló una supresión medular grave, clínicamente relevante, que requirió hospitalización.¹⁵⁵ En otra serie de 739 pacientes tratados con AZA se describió la aparición de leucopenia en el 3,8% de los casos, y ésta fue clasificada como grave en el 1,2%.¹⁶⁰ En una última serie muy reciente de pacientes que estaban recibiendo estos fármacos se evidenció una incidencia de leucopenia significativa del 11%.¹⁶¹ En ocasiones se observa una elevación de las transaminasas, generalmente dependiente de la dosis de AZA/6-MP administrada.²⁵ Esta alteración suele ser reversible al reducir la dosis en aproximadamente un 50%, aunque obliga a realizar un seguimiento clínico y analítico estricto.⁷⁴ Raramente, estos fármacos pueden producir una ictericia colestásica grave que, a diferencia de lo que ocurría con la elevación de las transaminasas, puede progresar a pesar de suspender el tratamiento.¹⁶² Por tanto, la AZA/6-MP debería suspenderse, y no sólo reducirse, en aquellos pacientes que presenten una ictericia significativa durante el tratamiento. La depresión de la médula ósea incrementa el riesgo de infecciones microbianas, especialmente si, como suele ocurrir, se administran concomitantemente otros fármacos inmunodepresores, como esteroides o ciclosporina. Se han descrito casos de infección diseminada por citomegalovirus y de encefalitis herpética, varios casos de fallecimiento por mononucleosis e infecciones por herpes zoster, hepatitis virales, neumonías y abscesos.^{155,160,163-169} Aunque dichas infecciones son menos frecuentes si el recuento leucocitario es de $3,5 \times 10^9/l$ o más,¹⁵⁵ pueden también ocurrir sin leucopenia asociada.

Recientemente se ha demostrado que la AZA/6-MP no incrementa el riesgo de sufrir infecciones postoperatorias en los pacientes con EII.¹⁷⁰ La posibilidad de que la AZA o la 6-MP favorezcan la aparición de neoplasias se revisa en un apartado posterior. No existen datos publicados que indiquen claramente si hay diferencia en el perfil de tolerancia de la AZA y la 6-MP. Por el contrario, la experiencia clínica sugiere que ambos fármacos son equivalentes tanto en cuanto a su eficacia como en cuanto a su perfil de seguridad (obviamente, a condición de emplear dosis equipotenciales). No obstante, curiosamente, dos estudios recientes demuestran cómo aproximadamente la mitad de los pacientes con EII que tuvieron que suspender el tratamiento con AZA toleraron posteriormente sin problemas una terapia con 6-MP.^{171,172} Sin embargo, otros autores han demostrado que cinco de los seis pacientes que sufrieron complicaciones alérgicas al ser tratados con 6-MP volvieron a padecer los mismos efectos adversos al recibir AZA.¹⁷³ Estos resultados paradójicos son difíciles de explicar y traducen la necesidad de realizar más estudios que esclarezcan la cuestión. A diferencia de los esteroides, la AZA y la 6-MP no tienen efecto sobre

la masa ósea.

En este sentido, un interesante estudio ha evaluado retrospectivamente si los pacientes con EC tratados con AZA mantienen su masa ósea mejor que aquellos que reciben únicamente esteroides.¹⁷⁴ La conclusión de los autores es que la AZA/6-MP no sólo no parece afectar per se la densidad ósea, sino que al contrario, gracias a su efecto "ahorrador" de esteroides podría ayudar a conservar la masa ósea en estos pacientes. En resumen, la AZA y la 6-MP pueden considerarse unos fármacos relativamente seguros, con los que existe ya una considerable experiencia en el tratamiento de las EII. Además, no debemos olvidar nunca que los efectos adversos de estos fármacos son relativamente escasos si se comparan con los inducidos por el uso crónico de esteroides, muchos de los cuales pueden llegar a ser graves e invalidantes.

¿Qué controles analíticos, con qué frecuencia y hasta cuándo se deben realizar en los pacientes que reciben AZA/6-MP?

El control analítico periódico debería incluir un hemograma con recuento del número de hematíes, leucocitos y plaquetas, con la intención de valorar la mielotoxicidad del tratamiento. Aunque el valor de la determinación rutinaria de otros parámetros, como la analítica hepática, no ha sido demostrada, parece sensata. La utilidad de la medición rutinaria de amilasa o lipasa en los controles analíticos periódicos no está establecida, y es probable que sólo sea precisa cuando el paciente presente clínica sugestiva de pancreatitis. No existe acuerdo sobre la frecuencia ideal (la menor, pero suficiente) para detectar los efectos adversos, fundamentalmente hematológicos. Algunos autores sugieren realizar un control semanal durante el primer mes, cada dos semanas durante el segundo mes, y posteriormente con una periodicidad mensual o bimensual.^{36,74-76} Otros autores consideran este esquema excesivo y aconsejan realizar un control analítico trimestral.^{160,175} Un momento clave en el control analítico de la toxicidad medular es cuando se retiran los esteroides (tras haber sido administrados para tratar el brote de la enfermedad), ya que estos fármacos, como es sabido, inducen una leucocitosis y pueden estar enmascarando una leucopenia producida por la AZA. Por ello, parece prudente no esperar más de un mes, por ejemplo, para controlar analíticamente al paciente que suspende los corticoides. En el caso de la analítica hepática probablemente no sea preciso un control tan exhaustivo como el que se ha recomendado para la identificación de la mielotoxicidad. Puesto que las reacciones adversas de tipo no alérgico, fundamentalmente la toxicidad medular, pueden aparecer en cualquier momento tras haber iniciado el tratamiento ¿se ha descrito mielotoxicidad hasta 11 años después de comenzarlo-¹⁶⁰ los controles analíticos deberán prolongarse mientras se mantenga el tratamiento con AZA/6-MP, independientemente de la duración del mismo. Anteriormente se ha revisado cómo la actividad de la TPMT es un marcador útil para estimar el riesgo de sufrir toxicidad medular en los pacientes tratados con AZA o 6-MP. Cabría preguntarse, por tanto, si la monitorización de la actividad de la TPMT evita la necesidad de realizar controles analíticos rutinarios. Para responder a esta pregunta habría que plantearse en primer lugar si el déficit de TPMT es responsable de todos los casos de mielotoxicidad o, por el contrario, existen otros factores que pueden desencadenar esta complicación. Diversos estudios han demostrado que el fenotipo o el genotipo asociado con el déficit de TPMP explica un porcentaje variable de casos de mielotoxicidad, pero que en ningún caso llega siquiera a aproximarse al 100%.^{121,122,127,135,142,176} Por tanto, se podría concluir que diversos factores ¿algunos conocidos, ambientales o farmacológicos, y otros aún no identificados? no relacionados con la actividad de la TPMP pueden ser responsables de la mielotoxicidad producida por la AZA, por lo que los controles analíticos periódicos deben seguir realizándose en estos pacientes a pesar de que la función de esta enzima sea normal.¹⁰⁷

¿Son seguras la AZA y la 6-MP durante el embarazo?

Aunque es sabido que estos fármacos son teratogénicos en animales, no existe evidencia actual para concluir que tienen efectos negativos sobre el feto humano, si bien los datos disponibles son bastante limitados.¹⁷⁷ A modo de ejemplo, Alstead et al.¹⁷⁸ publicaron su experiencia con 16 mujeres que quedaron embarazadas mientras recibían tratamiento con AZA (de las cuales 7 continuaron con dicho tratamiento) y no evidenciaron problema alguno en los recién nacidos. Puesto que la AZA se metaboliza a 6-MP, en teoría sería indiferente el empleo de una u otra durante el embarazo. Sin embargo, el metabolismo placentario es diferente para cada uno de estos fármacos, lo que podría condicionar la exposición fetal a metabolitos que fueran también diferentes.¹⁷⁹ No obstante, un estudio caso-control que ha revisado la evolución de 240 nacimientos de 155 mujeres con EII tratadas con 6-MP no ha demostrado diferencias en la tasa de prematuridad, aborto, malformaciones congénitas ni infecciones neonatales.¹⁸⁰ En cualquier

caso, puesto que existe una mayor experiencia durante la gestación con la AZA que con la 6-MP, debido a que la primera ha sido empleada durante años sin complicaciones teratogénicas en los pacientes sometidos a trasplante renal,¹⁸¹ sería preferible la elección de la AZA en caso necesario. Aunque la inquietud indudable que los posibles efectos adversos plantea a los padres y al médico ha llevado a que se recomiende evitar en lo posible el empleo de AZA/6-MP cuando se planea la concepción o, al menos, durante el embarazo, debemos insistir en que, como se ha revisado previamente, no existe evidencia clara de teratogenicidad. Por otra parte, debemos recordar que en la mayoría de los casos la AZA/6-MP se ha prescrito, si la indicación ha sido la correcta, para controlar una enfermedad especialmente grave y refractaria al tratamiento convencional, y que en ocasiones éstos son los únicos fármacos capaces de mantener la remisión del paciente. Finalmente, debemos tener presente que en algunos casos la retirada de la AZA/6-MP y la consiguiente reactivación de la EII durante el embarazo puede asociarse con complicaciones, fundamentalmente del tipo de bajo peso del recién nacido.^{74,75,182} Existe mucha menos información respecto al riesgo que la ingestión de AZA/6-MP por el padre pueda tener en el feto.¹⁸³ Un estudio retrospectivo sugiere que los padres que estén recibiendo estos fármacos deberían suspenderlos al menos 3 meses antes de la concepción con la intención de disminuir el riesgo de malformaciones fetales o aborto,¹⁸⁴ aunque este estudio ha sido criticado por su reducido tamaño muestral y su diseño no aleatorizado.¹⁸⁵ Otro estudio reciente demuestra que el tratamiento con AZA no tiene efecto sobre la calidad del semen de los varones con EII, por lo que no disminuye su fertilidad.¹⁸⁶ Finalmente, puesto que la AZA y la 6-MP se detectan, aunque en pequeñas cantidades, en la leche materna, debe evitarse la lactancia en caso de que la madre esté recibiendo estos fármacos.⁷⁴

¿Incrementa el tratamiento con AZA o 6-MP el riesgo de sufrir neoplasias?

La incidencia de diversos tipos de neoplasias, especialmente del tipo linfoma no Hodgkin, está incrementada en los pacientes que reciben AZA o 6-MP a largo plazo como prevención del rechazo tras el trasplante de órganos. Sin embargo, este incremento del riesgo en los pacientes con EII tratados con AZA/6-MP no ha sido comprobado de modo inequívoco.¹⁸⁷⁻¹⁹⁰ Además, el hecho de que algunas neoplasias como el linfoma intestinal puedan desarrollarse en los pacientes con EC en ausencia de tratamiento con AZA/6-MP¹⁹¹ complica aún más el tema. En una serie de 396 pacientes con EC o CU tratados con 6-MP a largo plazo, únicamente un paciente desarrolló un tumor (un linfoma cerebral) que podría ser atribuible al tratamiento.¹⁵⁵ Si bien es cierto que algunas comunicaciones aisladas han descrito una asociación entre el tratamiento con AZA/6-MP y algún proceso linfoproliferativo,^{18,25,155,192-197} otros estudios que han incluido un elevado número de pacientes no han podido confirmar estos hallazgos. Así, por ejemplo, Connell et al¹⁹⁸ estudiaron el riesgo de neoplasias en 755 pacientes con EII tratados con AZA (2 mg/kg/día) durante una media de 12,5 meses (con un rango que oscilaba entre los 2 días y los 15 años). La incidencia global de cáncer en los pacientes con EII fue similar a la estimada en la población general (el cociente de casos observados/esperados fue de 1,27). Aunque sí existió una mayor incidencia de la esperada de cáncer colónico y anal, es sabido que la frecuencia de ambas neoplasias está incrementada en los pacientes con EII, por lo que no se pueden atribuir al tratamiento con AZA. De hecho, el mayor riesgo de cáncer colónico en este estudio era atribuible a los pacientes con una pancolitis ulcerosa de más de 10 años de evolución, subgrupo en el que el riesgo observado coincidía con el calculado sin tratamiento con AZA. Por último, recientemente algunos autores han demostrado, empleando un modelo de análisis de decisión, que el tratamiento con AZA administrado con la intención de prevenir las recidivas se asocia con un incremento en la esperanza/calidad de vida, especialmente en los pacientes jóvenes, a pesar del riesgo potencial de linfoma.¹⁹⁹

Conclusiones

La AZA y la 6-MP representan piezas clave en la terapia inmunodepresora de las EII, fundamentalmente en los casos corticorresistentes y corticodependientes. Existe evidencia sólida, basada en múltiples ensayos clínicos y dos metaanálisis, sobre su eficacia en la inducción de la remisión de la EC, mientras que la experiencia con estos fármacos en la CU activa es más limitada. En el mantenimiento de la remisión de la EEI la AZA y la 6-MP han demostrado también su eficacia, induciendo un importante efecto "ahorrador" de esteroides. Estos fármacos inmunodepresores parecen ser útiles en el tratamiento de la EC fistulizante, aunque, hasta ahora, la experiencia basada en estudios controlados frente a placebo es muy reducida. Clásicamente se ha sugerido que la AZA/6-MP podría ser efectiva para prevenir la recurrencia tras la cirugía de resección en los pacientes con EC, pero la experiencia que se tiene en esta indicación es muy escasa, si bien alentadora. Aunque recientemente se ha publicado un estudio que sugiere

que el empleo de 6-MP desde el momento del diagnóstico podría ser beneficioso, se precisan estudios que confirmen que la administración precoz de estos fármacos se asocia con una modificación de la evolución de las EII, y que identifiquen qué pacientes serían candidatos a esta terapia preventiva, antes de poder recomendar su uso precoz de forma rutinaria. Recientemente se ha realizado el primer ensayo clínico aleatorizado y controlado con 6-MP en una población pediátrica con EC, confirmando la impresión previa de que tanto los efectos clínicos beneficiosos como el perfil de seguridad son muy similares a los descritos en la población adulta. Diversos ensayos clínicos controlados han demostrado que en la EC la dosis efectiva de AZA es de 2-3 mg/kg/día, mientras que la posología correspondiente para la 6-MP sería de 1,5 mg/kg/día. Existe controversia respecto a si la dosis de comienzo del tratamiento con AZA/6-MP debe ser inicialmente baja, para posteriormente incrementarse de forma progresiva, aunque últimamente existe una tendencia creciente a comenzar directamente con la dosis máxima de inmunodepresores. Se han sugerido diversas estrategias para monitorizar de forma individualizada la dosis de AZA/6-MP con la intención, por una parte, de identificar a los pacientes con riesgo de toxicidad por estos fármacos y, por otro, a aquellos con dosis subterapéuticas e inmunodepresión inadecuada. Entre estas estrategias se encuentra la determinación de los cambios en el VCM, la cuantificación de los 6-TGN y la monitorización de la actividad de la TPMT, destacando esta última opción como la más prometedora. Así, algunos estudios han demostrado una correlación entre el fenotipo o el genotipo de la TPMT y el riesgo de mielotoxicidad, por lo que ésta podría reducirse mediante la monitorización de la actividad enzimática, aunque ello no elimina la necesidad de continuar realizando controles analíticos periódicos.

Clásicamente se ha considerado que existe una prolongada latencia, de entre 3 y 5 meses como media, desde el comienzo del tratamiento con AZA/6-MP hasta la comprobación de la respuesta máxima, aunque más recientemente se ha sugerido que dicha latencia podría ser considerablemente menor. Aunque inicialmente se sugirió que una dosis "de carga" intravenosa de AZA podría acelerar el comienzo de acción en los pacientes con EC, estos resultados no han sido confirmados posteriormente. Una vez que se ha iniciado el tratamiento con AZA/6-MP éste debe mantenerse al menos durante varios años, aunque la necesidad de continuar con él indefinidamente no está aún aclarada. Los efectos adversos consecuencia del tratamiento con AZA/6-MP aparecen en aproximadamente el 15% de los casos, destacando entre ellos las infecciones, pancreatitis aguda, mielotoxicidad, reacciones alérgicas y hepatitis. Aunque no existen datos que indiquen claramente si hay diferencia en el perfil de tolerancia de la AZA y la 6-MP, algunos estudios recientes demuestran cómo aproximadamente la mitad de los pacientes que precisan suspender el tratamiento con AZA toleran sin problemas la 6-MP. En resumen, la AZA y la 6-MP pueden considerarse unos fármacos relativamente seguros, sobre todo si sus efectos adversos se comparan con los inducidos por el uso crónico de esteroides. Se desconoce la frecuencia ideal con la que deben realizarse controles analíticos para detectar los efectos adversos, fundamentalmente hematológicos, pero una periodicidad de entre uno y tres meses podría ser razonable.

La AZA y la 6-MP no parecen ser teratogénicas en el humano y la decisión de suspenderlas unos meses antes de la concepción y durante el embarazo no está basada en evidencias científicas. La posibilidad de que el tratamiento con AZA/6-MP en los pacientes con EII se asocie con un incremento del riesgo de sufrir neoplasias no está definitivamente aclarada, pero en todo caso la probabilidad parece ser mínima y los beneficios del tratamiento compensan los riesgos potenciales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cabre E. Indicaciones de la azatioprina (o 6-mercaptopurina) en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 319-26.
2. 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: 401-415.
3. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-42.
4. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease (Cochrane review). En: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
5. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995; 37: 674-8.

6. Ewe K, Press AG, Singe CC, et al. Azathioprine combined with prednisolone or monotherapy with prednisolone in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 105: 367-72.
7. Klein M, Binder HJ, Mitchell M, Aaronson R, Spiro H. Treatment of Crohn's disease with azathioprine: a controlled evaluation. *Gastroenterology* 1974; 66: 916-22.
8. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2203-9.
9. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980; 302: 981-7.
10. Rhodes J, Bainton D, Beck P, Campbell H. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971; 2: 1273-6.
11. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr., et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-69.
12. Willoughby JM, Beckett J, Kumar PJ, Dawson AM. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971; 2: 944-7.
13. Hinojosa J. Anticuerpos anti-TNF en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 250-7.
14. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1974; 4: 627-30.
15. Caprilli R, Carratu R, Babbini M. A double-blind comparison of the effectiveness of azathioprine and sulfasalazine in idiopathic proctocolitis. Preliminary report. *Dig Dis* 1975; 20: 115-120.
16. Sood A, Midha V, Sood N, Kaushal V. Role of azathioprine in severe ulcerative colitis: one-year, placebo-controlled, randomized trial. *Indian J Gastroenterol* 2000; 19: 14-6.
17. Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1227-33.
18. George J, Present DH, Pou R, Bodian C, Rubin PH. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1711-4.
19. Khan ZH, Mayberry JF, Spiers N, Wicks AC. Retrospective case series analysis of patients with inflammatory bowel disease on azathioprine. A district general hospital experience. *Digestion* 2000; 62: 249-54.
20. Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A, et al. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependent or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1751-9.
21. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease. En: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
22. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978; 2: 955-7.
23. Rosenberg JL, Levin B, Wall AJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Am J Dig Dis* 1975; 20: 721-6.
24. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. En: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
25. Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996; 347: 215-9.
26. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *Bmj* 1992; 305: 20-2.
27. Christodoulou D, Katsanos K, Baltayannis G, Tzabouras N, Tsianos EV. A report on efficacy and safety of azathioprine in a group of inflammatory bowel disease patients in northwest Greece. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1021-4.
28. Sood A, Midha V, Sood N, Avasthi G. Azathioprine versus sulfasalazine in maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22: 79-81.
29. Sood A, Kaushal V, Midha V, Bhatia KL, Sood N, Malhotra V. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2002; 37: 270-4.
30. Campbell S, Ghosh S. Effective maintenance of inflammatory bowel disease remission by azathioprine does not require concurrent 5-aminosalicylate therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1297-301.
31. 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.
32. Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, Binder HJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1975; 69: 96-9.
33. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284: 1291-2.
34. Fernandez-Banares F, Bertran X, Esteve-Comas M, et al. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2498-9.
35. Domenech E, Garcia-Planella E, Bernal I, et al. Azathioprine without oral ciclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous ciclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2061-5.
36. Lamers CB, Griffioen G, van Hogezaand RA, Veenendaal RA. Azathioprine: an update on clinical efficacy and safety in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999; 230: 111-5.
37. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. Tratamiento farmacológico de las fístulas en la enfermedad de Crohn. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 664-71.

38. Brown CH, Achkar E. Azathioprine therapy for inflammatory bowel disease. A preliminary report. *Am J Gastroenterol* 1970; 54: 363-77.
39. Korelitz BI, Present DH. Favorable effect of 6-mercaptopurine on fistulae of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 58-64.
40. Drucker WR, Jeejeebhoy KN. Azathioprine: an adjunct to surgical therapy of granulomatous enteritis. *Ann Surg* 1970; 172: 618-26.
41. Brooke BN, Javett SL, Davison OW. Further experience with azathioprine for Crohn's disease. *Lancet* 1970; 2: 1050-3.
42. O'Brien JJ, Bayless TM, Bayless JA. Use of azathioprine or 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1991; 101: 39-46.
43. Pichney LS, Fantry GT, Graham SM. Gastrocolic and duodenocolic fistulas in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 205-11.
44. Greenstein AJ, Present DH, Sachar DB, et al. Gastric fistulas in Crohn's disease. Report of cases. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 888-92.
45. Margolin ML, Korelitz BI. Management of bladder fistulas in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 399-402.
46. Glass RE, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Hawley PR, Todd IP. Internal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 557-61.
47. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
48. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2357-63.
49. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 707-13.
50. Ochsenkuhn T, Goke B, Sackmann M. Combining infliximab with 6-mercaptopurine/azathioprine for fistula therapy in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2022-5.
51. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
52. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
53. D'Haens G, Geboes K, Ponette E, Penninckx F, Rutgeerts P. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112: 1475-81.
54. Travis S. Azathioprine for prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1277-9.
55. Escher JC, Taminiau JA, Nieuwenhuis EE, Buller HA, Grand RJ. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: best available evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 34-58.
56. Cuillierier E, Lemann M, Bouhnik Y, Allez M, Rambaud JC, Modigliani R. Azathioprine for prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a retrospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1291-6.
57. Korelitz B, Hanauer S, Rutgeerts P. Post-operative prophylaxis with 6-mercaptopurine, 5-ASA or placebo in Crohn's disease: A 2 year multicenter trial. *Gastroenterology* 1998; 114: A486.
58. Nos P, Hinojosa J, Aguilera V, et al. Azatioprina y 5-ASA en la prevención de la recurrencia posquirúrgica de la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 374-8.
59. Kader HA, Raynor SC, Young R, et al. Introduction of 6-mercaptopurine in Crohn's disease patients during the perioperative period: a preliminary evaluation of recurrence of disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 93-7.
60. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895-902.
61. Seidman EG. 6-Mercaptopurine in maintaining remission in Crohn's disease: An old friend becomes a new hero. *Gastroenterology* 2000; 119: 1158-60.
62. Markowitz J, Grancher K, Mandel F, Daum F. Immunosuppressive therapy in pediatric inflammatory bowel disease: results of a survey of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Subcommittee on Immunosuppressive Use of the Pediatric IBD Collaborative Research Forum. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 44-8.
63. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Daum F. Immunomodulatory therapy for pediatric inflammatory bowel disease: changing patterns of use, 1990-2000. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 928-32.
64. Markowitz J, Rosa J, Grancher K, Aiges H, Daum F. Long-term 6-mercaptopurine treatment in adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 1347-51.
65. Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1990; 117: 809-14.
66. Shah MD, Berman WF. Use of azathioprine in nine children with Crohn's disease. *Va Med Q* 1991; 118: 169-70.
67. Perrault J, Greseth JL, Tremaine WJ. 6-mercaptopurine therapy in selected cases of corticosteroid-dependent Crohn's disease. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 480-4.
68. Barabino A, Torrente F, Ventura A, Cucchiara S, Castro M, Barbera C. Azathioprine in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian multicentre survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1125-30.
69. Jeshion WC, Larsen KL, Jawad AF, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the treatment of perianal Crohn's disease in children. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 294-8.
70. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 813-21.
71. Fuentes D, Torrente F, Keady S, et al. High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 913-21.

72. Ballinger A. Management of growth retardation in the young patient with Crohn's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 1-7.
73. Sandborn WJ. Rational dosing of azathioprine and 6- mercaptopurine. *Gut* 2001; 48: 591-2.
74. Bonis PAL, MacDermot RP. Immunomodulator therapy in Crohn's disease. *UpToDate* 2001 2001; Versión 9.2: 1-8.
75. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 14: 1699-1708.
76. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 423-33.
77. Sandborn WJ. Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998; 225: 92-9.
78. García Sánchez A, Escudero Roldán M, Pérez Calle JL, González Lara V. Utilización en el año 2000 de la azatioprina y 6-mercaptopurina en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: V. González Lara, Ed. Tratamiento médico en el año 2000. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. Pag. 113-140.
79. Decaux G, Prospert F, Horsmans Y, Desager JP. Relationship between red cell mean corpuscular volume and 6-thioguanine nucleotides in patients treated with azathioprine. *J Lab Clin Med* 2000; 135: 256- 62.
80. Colonna T, Korelitz BI. The role of leukopenia in the 6- mercaptopurine-induced remission of refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 362-6.
81. Belaiche J, Desager JP, Horsmans Y, Louis E. Therapeutic drug monitoring of azathioprine and 6-mercaptopurine metabolites in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 71-6.
82. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 118: 705-13.
83. Markowitz J, Grancher K, Mandel F, Daum F. Relationship of leukopenia to 6-MP induced remission of Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: A8.
84. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group. *Gastroenterology* 1999; 117: 527-35.
85. Campbell S, Ghosh S. Is neutropenia required for effective maintenance of remission during azathioprine therapy in inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1073-6.
86. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. Terapia individualizada con azatioprina o 6-mercaptopurina mediante monitorización de la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT). *Rev Clin Esp* 2002; 202: 555-62.
87. Tidd DM, Paterson AR. A biochemical mechanism for the delayed cytotoxic reaction of 6- mercaptopurine. *Cancer Res* 1974; 34: 738-46.
88. Tiede I, Fritz G, Strand S, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003; 111: 1133-45.
89. Maltzman JS, Koretzky GA. Azathioprine: old drug, new actions. *J Clin Invest* 2003; 111: 1122-4.
90. Lennard L, Brown CB, Fox M, Maddocks JL. Azathioprine metabolism in kidney transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 693- 700.
91. Lennard L. Assay of 6-thioinosinic acid and 6-thioguanine nucleotides, active metabolites of 6-mercaptopurine, in human red blood cells. *J Chromatogr* 1987; 423: 169-78.
92. Lennard L, Lilleyman JS. Variable mercaptopurine metabolism and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1816-23.
93. Cuffari C, Theoret Y, Latour S, Seidman G. 6-Mercaptopurine metabolism in Crohn's disease: correlation with efficacy and toxicity. *Gut* 1996; 39: 401-6.
94. Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Utilisation of erythrocyte 6- thioguanine metabolite levels to optimise azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 48: 642-6.
95. Lilleyman JS, Lennard L. Mercaptopurine metabolism and risk of relapse in childhood lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1994; 343: 1188- 90.
96. Bergan S, Rugstad HE, Bentdal O, et al. Monitored high-dose azathioprine treatment reduces acute rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 334-9.
97. Schutz E, Gummert J, Armstrong VW, Mohr FW, Oellerich M. Azathioprine pharmacogenetics: the relationship between 6- thioguanine nucleotides and thiopurine methyltransferase in patients after heart and kidney transplantation. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 199-205.
98. Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 149-54.
99. Sandborn WJ, Faubion WA. Clinical pharmacology of inflammatory bowel disease therapies. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2: 440-5.
100. Seidman EG. Clinical use and practical application of TPMT enzyme and 6-mercaptopurine metabolite monitoring in IBD. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3 Suppl 1: S30-8.
101. Cuffari C, Picco M, Hunt S, Bayless T. Azathioprine metabolite levels predict clinical responsiveness to therapy in IBD. *Gastroenterology* 1999; 116: A694.
102. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, et al. Optimizing and individualizing 6-MP therapy in IBD: the role of 6-MP metabolite levels and TPMT genotyping. *Gastroenterology* 1999; 116: A702.
103. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL. Cross-sectional study of IBD patients taking azathioprine (AZA) or 6-mercaptopurine (6-MP): lack of correlation between disease activity and 6-thioguanine nucleotide (6- TGN) concentration. *Gastroenterology* 2000; 118: A788.
104. Gupta P, Gokhale R, Kirsher B. 6-mercaptopurine (6MP) metabolite levels in children with IBD: lack of correlation of 6-thioguanine (6TG) levels with clinical response. *Gastroenterology* 2000; 118: 4202.
105. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, et al. Measurement of thiopurine methyltransferase activity and azathioprine

- metabolites in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 49: 665-670.
106. Dubinsky MC, Hassard PV, Abreu MT. Thioguanine (6-TG): a therapeutic alternative in a subgroup of IBD patients failing 6-mercaptopurine (6-MP). *Gastroenterology* 2000; A891.
 107. Vesell ES. Therapeutic lessons from pharmacogenetics. *Ann Intern Med* 1997; 126: 653-5.
 108. Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB. Pancytopenia related to azathioprine in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 503-5.
 109. Bacon BR, Treuhaft WH, Goodman AM. Azathioprine-induced pancytopenia. Occurrence in two patients with connective-tissue diseases. *Arch Intern Med* 1981; 141: 223-6.
 110. Lennard L, Lilleyman JS. Individualizing therapy with 6-mercaptopurine and 6-thioguanine related to the thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Ther Drug Monit* 1996; 18: 328-34.
 111. Anstey A, Lennard L, Mayou SC, Kirby JD. Pancytopenia related to azathioprine--an enzyme deficiency caused by a common genetic polymorphism: a review. *J R Soc Med* 1992; 85: 752-6.
 112. Bloomfeld RS, Onken JE. Mercaptopurine metabolite results in clinical gastroenterology practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 69-73.
 113. Lennard L. Therapeutic drug monitoring of antimetabolic cytotoxic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 131-43.
 114. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 651-62.
 115. Weinshilboum RM, Raymond FA, Pazmino PA. Human erythrocyte thiopurine methyltransferase: radiochemical microassay and biochemical properties. *Clin Chim Acta* 1978; 85: 323-33.
 116. Jacqz-Aigrain E, Bessa E, Medard Y, Mircheva Y, Vilmer E. Thiopurine methyltransferase activity in a French population: h.p.l.c. assay conditions and effects of drugs and inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 1-8.
 117. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med* 1997; 126: 608-14.
 118. Otterness D, Szumlanski C, Lennard L, et al. Human thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: gene sequence polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 60-73.
 119. Reuther LO, Sonne J, Larsen N, Dahlerup JF, Thomsen OO, Schmiegelow K. Thiopurine methyltransferase genotype distribution in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 65-8.
 120. Rossi AM, Bianchi M, Guarnieri C, Barale R, Pacifici GM. Genotype-phenotype correlation for thiopurine S-methyltransferase in healthy Italian subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 51-4.
 121. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2001-8.
 122. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000; 118: 1025-30.
 123. Black AJ, McLeod HL, Capell HA, et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med* 1998; 129: 716-8.
 124. Snow JL, Gibson LE. The role of genetic variation in thiopurine methyltransferase activity and the efficacy and/or side effects of azathioprine therapy in dermatologic patients. *Arch Dermatol* 1995; 131: 193-7.
 125. Tavadia SM, Mydlarski PR, Reis MD, et al. Screening for azathioprine toxicity: a pharmaco-economic analysis based on a target case. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 628-32.
 126. Corominas H, Domenech M, Gonzalez-Juan D, et al. Aplasia medular tras administración de azatioprina: papel del polimorfismo genético de la tiopurina metiltransferasa. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 299-301.
 127. Evans WE, Hon YY, Bomgaars L, et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2293-301.
 128. Ishioka S, Hiyama K, Sato H, et al. Thiopurine methyltransferase genotype and the toxicity of azathioprine in Japanese. *Intern Med* 1999; 38: 944-7.
 129. Andersen JB, Szumlanski C, Weinshilboum RM, Schmiegelow K. Pharmacokinetics, dose adjustments, and 6-mercaptopurine/methotrexate drug interactions in two patients with thiopurine methyltransferase deficiency. *Acta Paediatr* 1998; 87: 108-11.
 130. Leipold G, Schutz E, Haas JP, Oellerich M. Azathioprine-induced severe pancytopenia due to a homozygous two-point mutation of the thiopurine methyltransferase gene in a patient with juvenile HLA-B27-associated spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1896-8.
 131. Gummert JF, Schutz E, Oellerich M, Mohr FW, Dalichau H. Monitoring of TPMT in heart transplant recipients under immunosuppressive therapy with azathioprine. *Artif Organs* 1995; 19: 918-20.
 132. Ben Ari Z, Mehta A, Lennard L, Burroughs AK. Azathioprine-induced myelosuppression due to thiopurine methyltransferase deficiency in a patient with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1995; 23: 351-4.
 133. Kerstens PJ, Stolk JN, De Abreu RA, Lambooy LH, van de Putte LB, Boerbooms AA. Azathioprine-related bone marrow toxicity and low activities of purine enzymes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 142-5.
 134. Chocair PR, Duley JA, Simmonds HA, Cameron JS. The importance of thiopurine methyltransferase activity for the use of azathioprine in transplant recipients. *Transplantation* 1992; 53: 1051-6.
 135. Naughton MA, Battaglia E, O'Brien S, Walport MJ, Botto M. Identification of thiopurine methyltransferase (TPMT) polymorphisms cannot predict myelosuppression in systemic lupus erythematosus patients taking azathioprine. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 640-4.
 136. Ansari A, Hassan C, Duley J, et al. Thiopurine methyltransferase activity and the use of azathioprine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1743-50.
 137. Regueiro M, Mardini H. Determination of thiopurine methyltransferase genotype or phenotype optimizes initial dosing of azathioprine for the treatment of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 240-4.

138. Schwab M, Schaffeler E, Marx C, et al. Azathioprine therapy and adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: impact of thiopurine S-methyltransferase polymorphism. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 429-36.
139. Campbell S, Kingstone K, Ghosh S. Relevance of thiopurine methyltransferase activity in inflammatory bowel disease patients maintained on low-dose azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 389-98.
140. Lennard L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *Gut* 2002; 51: 143-6.
141. Martinez F, Nos P, Pastor M, Garrigues V, Ponce J. Adverse effects of azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93: 769-78.
142. Gisbert JP, Luna M, Mate J, Gonzalez-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.
143. Gearry RB, Barclay ML, Burt MJ, et al. Thiopurine S- methyltransferase (TPMT) genotype does not predict adverse drug reactions to thiopurine drugs in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 395-400.
144. Stolk JN, Boerbooms AM, de Abreu RA, et al. Reduced thiopurine methyltransferase activity and development of side effects of azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1858-66.
145. Evans WE, Horner M, Chu YQ, Kalwinsky D, Roberts WM. Altered mercaptopurine metabolism, toxic effects, and dosage requirement in a thiopurine methyltransferase-deficient child with acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr* 1991; 119: 985-9.
146. Lennard L, Lewis IJ, Michelagnoli M, Lilleyman JS. Thiopurine methyltransferase deficiency in childhood lymphoblastic leukaemia: 6- mercaptopurine dosage strategies. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 252-5.
147. Kaskas BA, Louis E, Hindorf U, et al. Safe treatment of thiopurine S-methyltransferase deficient Crohn's disease patients with azathioprine. *Gut* 2003; 52: 140-2.
148. Sandborn WJ, Van OE, Zins BJ, Tremaine WJ, Mays DC, Lipsky JJ. An intravenous loading dose of azathioprine decreases the time to response in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 1808-17.
149. Casson DH, Davies SE, Thomson MA, Lewis A, Walker-Smith JA, Murch SH. Low-dose intravenous azathioprine may be effective in the management of acute fulminant colitis complicating inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 891-5.
150. Kim PS, Zlatanic J, Korelitz BI, Gleim GW. Optimum duration of treatment with 6-mercaptopurine for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3254-7.
151. McGovern DP, Travis SP. Thiopurine therapy: when to start and when to stop. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 219-23.
152. Ardizzone S, Porro GB. Comparative tolerability of therapies for ulcerative colitis. *Drug Saf* 2002; 25: 561-82.
153. Haber CJ, Meltzer SJ, Present DH, Korelitz BI. Nature and course of pancreatitis caused by 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1986; 91: 982-6.
154. Cox J, Daneshmend TK, Hawkey CJ, Logan RF, Walt RP. Devastating diarrhoea caused by azathioprine: management difficulty in inflammatory bowel disease. *Gut* 1988; 29: 686-8.
155. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6- Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 111: 641-9.
156. Actis GC, Bresso F, Astegiano M, et al. Safety and efficacy of azathioprine in the maintenance of ciclosporin- induced remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1307-11.
157. Lorenzen I, Brun C, Videbaek A. Treatment of immunologic diseases with cytostatics. *Acta Med Scand* 1969; 185: 501-6.
158. Ginzler E, Sharon E, Diamond H, Kaplan D. Long-term maintenance therapy with azathioprine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1975; 18: 27-34.
159. Mertens HG, Hertel G, Reuther P, Ricker K. Effect of immunosuppressive drugs (azathioprine). *Ann N Y Acad Sci* 1981; 377: 691-9.
160. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993; 34: 1081-5.
161. Warman JI, Burton IK, Fleisher MR, Janardhanam R. Cumulative experience with short- and long-term toxicity to 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 220-5.
162. Shorey J, Schenker S, Suki WN, Combes B. Hepatotoxicity of mercaptopurine. *Arch Intern Med* 1968; 122: 54-8.
163. Posthuma EF, Westendorp RG, van der Sluys Veer A, Kluin-Nelemans JC, Kluin PM, Lamers CB. Fatal infectious mononucleosis: a severe complication in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *Gut* 1995; 36: 311-3.
164. Vassallo J, Galizia AC, Cuschieri P. Mixed pulmonary infection with *Nocardia*, *Candida*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and group D *Streptococcus* species. *Postgrad Med J* 1996; 72: 680-1.
165. Mouzas IA, Greenstein AJ, Giannadaki E, Balasubramanian S, Manousos ON, Sachar DB. Management of varicella infection during the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1534-7.
166. Khatchatourian M, Seaton TL. An unusual complication of immunosuppressive therapy in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1558-60.
167. Korelitz BI, Fuller SR, Warman JI, Goldberg MD. Shingles during the course of treatment with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 424-6.
168. Garrido Serrano A, Perez Martin F, Guerrero Igea FJ, Galbarro Munoz J, Palomo Gil S. Mononucleosis infecciosa mortal durante el tratamiento con azatioprina en la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 7-8.
169. Castiglione F, Del Vecchio Blanco G, Rispo A, et al. Hepatitis related to cytomegalovirus infection in two patients with Crohn's disease treated with azathioprine. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 626-9.
170. Abera FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003; 125: 320-7.
171. Boulton-Jones JR, Pritchard K, Mahmoud AA. The use of 6- mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease

- after failure of azathioprine therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1561-5.
172. Bowen DG, Selby WS. Use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease previously intolerant of azathioprine. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1810-3.
 173. Korelitz BI, Zlatanic J, Goel F, Fuller S. Allergic reactions to 6-mercaptopurine during treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 341-4.
 174. Floren CH, Ahren B, Bengtsson M, Bartosik J, Obrant K. Bone mineral density in patients with Crohn's disease during long-term treatment with azathioprine. *J Intern Med* 1998; 243: 123-6.
 175. Cunliffe RN, Scott BB. Review article: monitoring for drug side-effects in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 647-62.
 176. Kader HA, Wenner WJ, Jr., Telega GW, Maller ES, Baldassano RN. Normal thiopurine methyltransferase levels do not eliminate 6-mercaptopurine or azathioprine toxicity in children with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 409-13.
 177. Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2003.
 178. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 443-6.
 179. Saarikoski S, Seppala M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 1100-6.
 180. Francella A, Dayan A, Rubin P. 6-mercaptopurine (6-MP) is safe therapy for child bearing patients with inflammatory bowel disease (IBD): A case controlled study. *Gastroenterology* 1996; 110: A909.
 181. Muirhead N, Sabharwal AR, Rieder MJ, Lazarovits AI, Hollomby DJ. The outcome of pregnancy following renal transplantation--the experience of a single center. *Transplantation* 1992; 54: 429-32.
 182. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 124: 9-17.
 183. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 610-610.
 184. Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, Baiocco PJ, Gleim GW. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 684-8.
 185. Kane SV. What's good for the goose should be good for the gander--6-MP use in fathers with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 581-2.
 186. Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1048-53.
 187. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, Vaughn DJ, Strom BL. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001; 121: 1080-7.
 188. Aithal GP, Mansfield JC. Review article: the risk of lymphoma associated with inflammatory bowel disease and immunosuppressive treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1101-8.
 189. van Hogezaand RA, Eichhorn RF, Choudry A, Veenendaal RA, Lamers CB. Malignancies in inflammatory bowel disease: fact or fiction? *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002; 48-53.
 190. Fraser AG, Orchard TR, Robinson EM, Jewell DP. Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1225-32.
 191. Greenstein AJ, Mullin GE, Strauchen JA, et al. Lymphoma in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1992; 69: 1119-23.
 192. Gelb A, Zalusky R. The use of azathioprine and 6-mercaptopurine (6-MP) as immunosuppressive therapy in inflammatory bowel disease and its role in the etiology of lymphocytic lymphoma. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 316.
 193. Larvol L, Soule JC, Le Tourneau A. Reversible lymphoma in the setting of azathioprine therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 883-4.
 194. Lemann M, Bonhomme P, Bitoun A, Messing B, Modigliani R, Rambaud JC. [Treatment of Crohn's disease with azathioprine or 6-mercaptopurine. Retrospective study of 126 cases]. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14: 548-54.
 195. Korelitz BI, Mirsky FJ, Fleisher MR, Warman JI, Wisch N, Gleim GW. Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3248-53.
 196. Meuwissen SG, Ewe K, Gassull MA, et al. IOIBD questionnaire on the clinical use of azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporin A and methotrexate in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 13-8.
 197. Tan CW, Wilson GE, Howat JM, Shreeve DR. Rectal lymphoma in ulcerative colitis treated with azathioprine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 898-92.
 198. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; 343: 1249-52.
 199. Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2000; 118: 1018-24.

● TERAPIA BASICA CON ETOPOSIDO Y DE MANTENIMIENTO CON INTERFERON-ALFA EN LA HISTIOCIITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS. UNA COMUNICACION DE 3 CASOS



Columnista Experta de SIIC
Dra. Srdjana Culic

Head of Department of Hematology, Oncology, Immunology and Genetics, Split, Spinciceva, Croacia

Introducción

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad de etiología desconocida con un curso clínico impredecible. Afecta principalmente a niños pequeños, con mayor frecuencia de entre 1 y 3 años. El cuadro clínico varía desde lesiones óseas solitarias hasta un síndrome similar a la leucemia potencialmente fatal, con signos de disfunción de los órganos involucrados; o adquiere formas intermedias con lesiones características en hueso, piel y membranas mucosas (1). La morfología y el fenotipo de las células de Langerhans (CL) encontradas en las lesiones son similares a las CL dendríticas presentadoras de antígenos halladas en la piel y otros órganos. Las células afectadas expresan la glucoproteína CD1a, la proteína S-100 y los gránulos de Birbeck (2). Diversas citoquinas parecen tener un papel en la patogénesis de las lesiones de la HCL ya que en éstas se encontraron citoquinas proinflamatorias como las interleuquinas (IL) 6, 2, 1 y 8, el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y el factor de inhibición linfocitaria (LIF) (3). No se ha probado que la infección viral sea un factor etiológico clave, aunque algunos virus pueden inducir la producción de citoquinas y estimular el crecimiento de las CL patológicas (4).

El tratamiento de la HCL está adaptado, generalmente, a la extensión de la enfermedad. Los pacientes de alto riesgo, con un comienzo temprano de los síntomas y compromiso multiorgánico son tratados, a menudo, en forma sistémica con corticoides y citostáticos. Se han utilizado diferentes estrategias terapéuticas y drogas diversas en estos pacientes, pero hay pocos estudios que comparen la eficacia individual de cada agente.

En el primer ensayo quimioterapéutico aleatorizado, el etopósido (VP-16), cuya efectividad en la HCL había sido demostrada previamente (5), tuvo eficacia similar a la de la vinblastina en el tratamiento de la forma multisistémica (6). El interferón- α (IFN- α) también fue usado en pacientes con HCL multisistémica. En la mayoría de las comunicaciones, esta droga fue administrada como terapia de salvataje en casos con recurrencias o fracaso a las terapias convencionales. Los enfermos que respondieron al fármaco, recibieron el IFN- α durante extensos períodos de tiempo (7,8).

En este informe, presentamos 3 pacientes con HCL multisistémica tratados con VP-16 e IFN- α . El diagnóstico se confirmó mediante la tinción inmunohistoquímica positiva para la proteína S-100 y la presencia de gránulos de Birbeck en las células patológicas (9). Todos los enfermos tuvieron títulos altos de IgG contra los antígenos de cápside viral (VCA) y nucleares (EBNA) del virus de Epstein Barr (EB) y contra citomegalovirus (CMV). Todos fueron tratados con VP-16 (200 mg/m² en 3 días consecutivos) por 15 ciclos con 3 semanas de intervalo, como recomienda el protocolo italiano AIEOP-ICL 89 (10), seguido por una terapia de mantenimiento con INF- α a 3.000.000 UI/m² por día. El INF- α se administró en forma subcutánea por un año y luego 3 veces por semana durante 3 meses.

Informe de 3 casos

Caso 1

Una niña de 2 años ingresó en nuestro departamento con fiebre alta, aumento de los ganglios linfáticos (submandibulares, occipitales, axilares e inguinales) sin hepatomegalia o esplenomegalia y líquido cefalorraquídeo (LCR) normal. Las radiografías de cráneo y huesos largos mostraron lesiones osteolíticas múltiples y la médula ósea (MO) estaba infiltrada por múltiples histiocitos que

evidenciaron fagocitosis de eritrocitos y leucocitos. Luego de completarse la quimioterapia con VP-16, alcanzó remisión parcial, mientras que la completa la consiguió después de 3 meses de terapia de mantenimiento con INF- α . La niña se encuentra actualmente sin signos de enfermedad, luego de 9 años de terminado el tratamiento.

Caso 2

Una niña de 4 meses se presentó con fiebre alta, anemia, leucocitosis con linfomonocitosis, aumento de los ganglios linfáticos submandibulares y cervicales bilaterales, hepatomegalia (4 cm) y esplenomegalia (2 cm). El LCR y las radiografías de cráneo y huesos largos fueron normales. El frotis de médula ósea mostró incremento de los histiocitos con eritrofagocitosis. Al finalizar la quimioterapia con VP-16 alcanzó la remisión completa que se mantiene aún después de 6 años sin tratamiento.

Caso 3

Una niña de 9 meses se presentó con fiebre alta y gran aumento de los ganglios linfáticos submandibulares y cervicales. También se encontraron adenomegalias axilares e inguinales bilaterales junto con hepatomegalia (4 cm) y esplenomegalia (3 cm). Las radiografías de cráneo y huesos largos y el LCR fueron normales. Al final de la quimioterapia con VP-16 alcanzó la remisión completa que se mantiene luego de 4 años sin tratamiento.

Discusión

Se han considerado varias hipótesis para explicar la etiología de la HCL. El papel de las citoquinas y los agentes virales fueron investigados en forma completa (3,4). La demostración de clonalidad de las lesiones de la HCL promueve el interrogante de si se trata de un trastorno neoplásico. Sin embargo, en ausencia de evidencia precisa de la etiología de la HCL, el tratamiento de la enfermedad diseminada aún provoca controversias.

Todos los pacientes presentados en este trabajo fueron pequeños y con compromiso multiorgánico al comienzo de la HCL, dos de ellos con signos obvios de disfunción orgánica.

De este modo, es posible incluirlos dentro de un grupo de alto riesgo y mal pronóstico, especialmente si la respuesta a la terapia inicial es escasa (6). Nuestros enfermos respondieron a la quimioterapia inicial, aunque uno de ellos (caso 1) aún tenía signos de patología al final del tratamiento programado con etopósido. Todos nuestros pacientes permanecieron libres de enfermedad por varios años después de finalizada la terapéutica.

Aunque la serie de casos presentada es pequeña, nuestros resultados indican que el IFN- α puede evitar las recurrencias en pacientes de alto riesgo con HCL. La tolerabilidad del IFN- α fue excelente, registrándose, como era de esperar, un leve ascenso en la temperatura corporal durante la primera semana de tratamiento.

Las dosis acumulativas de etopósido en todos los enfermos fueron de 9 g/m² en un período de 45 semanas, sin efectos adversos graves o toxicidad después de varios años. Debido a que el primer ensayo aleatorizado HCL-1 demostró posteriormente que el etopósido no tiene ventajas sobre la vinblastina (6) y hay preocupación acerca de su potencial leucogenicidad, deben considerarse regímenes terapéuticos alternativos.

Se requieren estudios prospectivos, aleatorizados, para confirmar la eficacia del IFN- α en evitar las recurrencias en pacientes que necesitan quimioterapia. Actualmente, se encuentra disponible un IFN- α (en pegilación) de larga duración con farmacocinética más favorable, que quizá debería usarse en tales estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Egeler RM, D'Angio GJ: Langerhans cell histiocytosis. *The Journal of Pediatrics*. 1995;127(1):1-11.
2. Chu T, Jaffe R. The normal Langerhans Cell and the LCH cell. *Br.J. Cancer*. 1994;70(Suppl 23):4-10.
3. Kannourakis G, Abbas A. The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Langerhans Cell Histiocytosis. *Br.J.Cancer*. 1994;70(Suppl 23):37-40.
4. McClain K, Weiss AR. Viruses and Langerhans Cell Histiocytosis: Is there a Link? *Br.J.Cancer*. 1994;70(Suppl 23):34-36.
5. Broadbent V, Pritchard J, Yeomans E: Etoposide (VP-16) in the treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X). *Med Pediatr Oncol*. 1989;17: 97-100.
6. Gadner H, Grois N, Arico M, et al. LCH I: A randomized trial for multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatrics* (in

- press).
7. Jakobson AM, Kreuger A, Hagberg H, Sundström C. Treatment of Langerhans Cell histiocytosis with alpha-interferon. *Lancet*. 1987;2:1520-1521.
 8. Sato Y, Ikeda Y, Ito E, Miyano T, Kawachi K, Yokoyama M, Kamata Y. Histiocytosis X: Successful Treatment with Recombinant Interferon-Alfa A. *Acta Paediatr Jpn*. 1990;32:151-154.
 9. Chu T, D'Angio GJ, Favara BE, Ladisch S et al. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet*. 1987;1:208-209.
 10. Ceci A, de Terlizzi M, Colella R, Balducci D, Toma MG, Zurlo MG, Macchia P, Mancini A, Indolfi P, Locurto M et al. Etoposide in recurrent childhood Langerhans' cell histiocytosis: an Italian cooperative study. *Cancer*. 1988;62(12):2528-31.

Trabajos Distinguidos, Serie Alergia e Inmunología, integra el Programa SIIC-Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC) de Educación Médica Continua