

Indicaciones de la azatioprina (o 6-mercaptopurina) en la enfermedad inflamatoria intestinal

E. Cabré

Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.

RESUMEN

La azatioprina (AZA)/6-mercaptopurina (6-MP) son los inmunosupresores convencionales más ampliamente utilizados en la enfermedad inflamatoria intestinal. Las indicaciones más ampliamente aceptadas –refrendadas muchas de ellas por estudios controlados y metaanálisis– son el tratamiento de la enfermedad activa corticodependiente (tanto colitis ulcerosa [CU] como enfermedad de Crohn [EC]), la EC fistulosa y el mantenimiento de la remisión, tanto en la EC como en la CU (en esta última sobre todo en pacientes corticorresistentes inducidos a la remisión con ciclosporina A intravenosa).

Otras indicaciones emergentes, pero no totalmente consolidadas, son la prevención de la recurrencia posquirúrgica en la EC, el tratamiento coadyuvante de la EC tratada con agentes biológicos (infiximab) y el tratamiento del primer brote de actividad de EC en determinados pacientes. Mucho menos convincentes son los argumentos a favor del uso de estos fármacos en los brotes agudos corticorretractarios de EC y CU, si bien pueden ser de utilidad en casos de enfermedad crónica continua.

INTRODUCCIÓN

La inmunosupresión con análogos purínicos como la azatioprina (AZA) o su metabolito 6-mercaptopurina (6-MP) es una modalidad terapéutica cada vez más utilizada, tanto en la enfermedad de Crohn (EC) como en la colitis ulcerosa (CU). La acción terapéutica de estos fármacos depende, en gran medida, de su conversión en ácido tioinosínico y 6-tioguanín-nucleótidos (fig. 1). Estos metabolitos activos bloquean la síntesis de nucleótidos en las células (sobre todo en aquellas que, como los inmunocitos, tienen un elevado recambio celular). Como consecuencia de ello, la actividad *natural killer* disminuye y se produce una supresión de la citotoxicidad mediada por

TABLA I. Indicaciones de azatioprina o 6-mercaptopurina en la enfermedad inflamatoria intestinal

<i>Indicaciones bien establecidas</i>	
Enfermedad de Crohn	Tratamiento de la enfermedad activa corticodependiente
	Mantenimiento de la remisión inducida con tratamiento médico
	Enfermedad fistulosa/perianal
Colitis ulcerosa	Tratamiento de la enfermedad activa corticodependiente
	Mantenimiento de la remisión inducida con tratamiento médico (sobre todo tras ciclosporina A intravenosa)
<i>Indicaciones debatidas</i>	
Enfermedad de Crohn	Tratamiento de mantenimiento del primer brote tratado con corticoides
	Profilaxis de la recurrencia posquirúrgica
	Terapia concomitante al uso de agentes biológicos (infiximab)
	Tratamiento del brote agudo corticorretractario
Colitis ulcerosa	Tratamiento de la enfermedad corticorretractaria

linfocitos T¹. Además, se ha apuntado que AZA tendría *per se* un efecto adicional inhibiendo la interacción antígeno-linfocito (fig. 1)¹. En el presente artículo se revisan las indicaciones terapéuticas de AZA o 6-MP en la EC y la CU. Algunas de ellas están ya bien establecidas, mientras que otras son aún motivo de controversia (tabla I).

INDICACIONES BIEN ESTABLECIDAS

Las indicaciones de AZA o 6-MP para las que se dispone de mayores evidencias son algunas situaciones clínicas en pacientes con EC (enfermedad activa corticodependiente, tratamiento de mantenimiento, enfermedad fistulosa)². Aunque no refrendadas por el mismo nivel de evidencia, la corticodependencia y el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad inactiva son también indicaciones frecuentes de AZA/6-MP en la CU³.

Enfermedad de Crohn

Tratamiento de la enfermedad activa corticodependiente

En 1995 Pearson et al² realizaron un metaanálisis de los estudios controlados con placebo sobre el uso de AZA o 6-MP en la EC. Siete de dichos estudios evaluaban estos

Correspondencia: Dr. E. Cabré Gelada.
Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona.
Correo electrónico: ecabre@ns.hugtip.scs.es

Recibido el 30-10-2001; aceptado para su publicación el 30-10-2001.

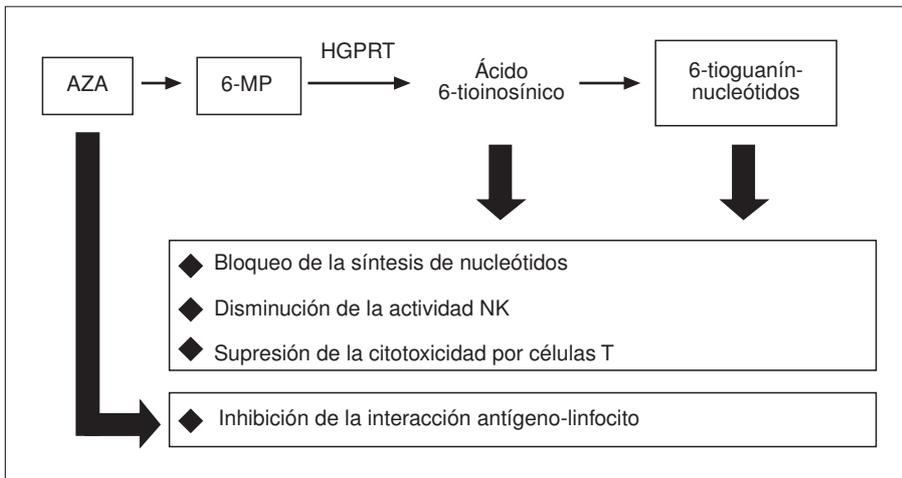


Fig. 1. Mecanismo de acción farmacológica de la azatioprina (AZA) y 6-mercaptopurina (6-MP). HGPRT: hipoxantina-guanin-P-ribosiltransferasa; NK: natural killer.

fármacos como tratamiento de la enfermedad activa, totalizando 177 pacientes tratados con AZA/6-MP y 190 tratados con placebo⁴⁻¹⁰. AZA o 6-MP demostraron ser efectivas, y mejores que el placebo, en la inducción de la remisión en estos enfermos (*odds ratio* [OR] típica = 3,09; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,45-3,91)². Las dosis utilizadas para esta indicación en los diferentes estudios oscilaron entre 2 y 3 mg/kg/día, y la duración del tratamiento varió entre 4 y 52 semanas. Ambos factores, sobre todo este último, influyeron en la respuesta al tratamiento, de tal manera que, en un análisis de subgrupos para este factor, el tratamiento con AZA sólo se reveló eficaz cuando su duración fue superior a 17 semanas (4 meses) (fig. 2)².

Aunque no se describa de forma explícita en la mayoría de estudios, es fácil deducir que una buena proporción de los pacientes incluidos en ellos eran corticodependientes.

De hecho, en 5 de los ensayos la capacidad de «ahorro de esteroides» es una de las principales variables de respuesta evaluadas^{4,5,8-10}. En estos estudios se consiguió la disminución efectiva del consumo de esteroides –entendiendo como tal su total supresión o el consumo de menos de 10 mg de prednisona/día, con control de los síntomas– en el 65% de pacientes con EC activa tratados con AZA/6-MP, frente a sólo el 36% de los que recibieron placebo (OR típica = 3,69; IC del 95%, 2,12-6,42)².

Por tanto, el tratamiento de la EC activa, particularmente en pacientes dependientes de esteroides, constituye una indicación incontrovertible –posiblemente la más importante– de AZA/6-MP en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Mantenimiento de la remisión inducida con tratamiento médico. En el metaanálisis previamente citado² también se evaluó el uso de AZA/6-MP como tratamiento de man-

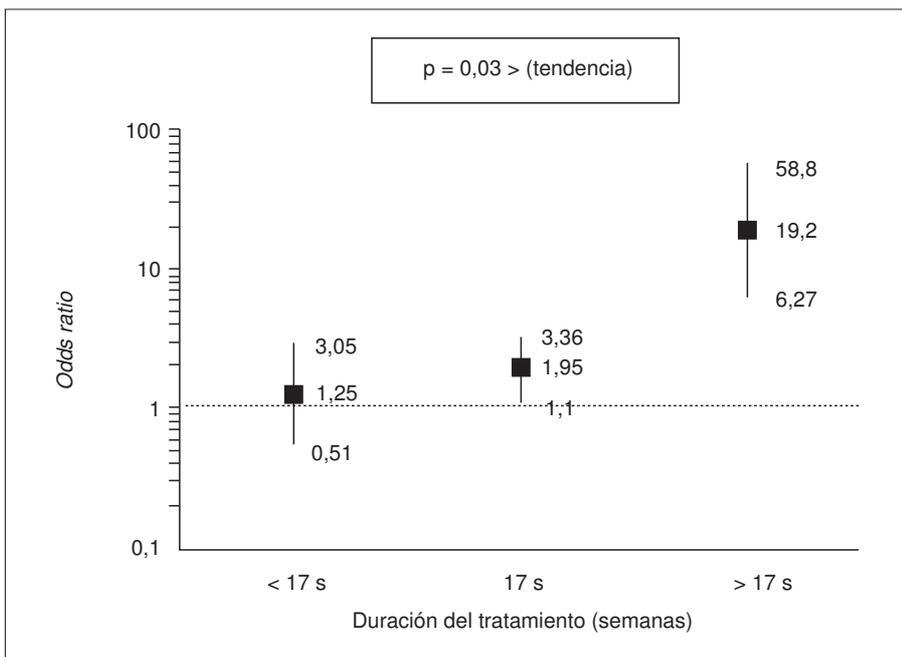


Fig. 2. Papel de la duración del tratamiento sobre la eficacia terapéutica de azatioprina o 6-mercaptopurina en la enfermedad de Crohn activa. (Datos tomados del metaanálisis de Pearson et al².)

tenimiento a largo plazo para prevenir la recidiva en la EC. La OR típica de los 6 estudios que evaluaban este aspecto (que incluían un total de 136 pacientes con tratamiento activo y 183 tratados con placebo)^{5,7,10-12} fue de 2,27 (IC del 95%, 1,76-2,93), lo que indica la superioridad de AZA/6-MP sobre el placebo en esta indicación². Estos resultados han sido posteriormente corroborados en una revisión sistemática de todos los datos disponibles en la bibliografía¹³. Un estudio controlado reciente señala, además, que AZA/6-MP puede ser un eficaz tratamiento de mantenimiento en pacientes pediátricos que han sufrido el primer brote de EC¹⁴.

La efectividad del tratamiento de mantenimiento de la EC con AZA/6-MP aumenta con la dosis. En los estudios incluidos en el metaanálisis, ésta fue muy variable, oscilando entre 1 y 2,5 mg de AZA/kg/día. Se estimó que la OR típica se incrementaba en 1,75 puntos por cada mg/kg/día adicional², de tal modo que la dosis recomendada oscila entre 2 y 2,5 mg de AZA/kg/día (o su equivalente de 6-MP).

Como en el caso de la EC activa, la eficacia de AZA/6-MP en la prevención de la recidiva se incrementa con la duración del tratamiento². No obstante, no se conoce con precisión hasta cuándo debe prolongarse éste o, dicho de otro modo, si a partir de un determinado período de tratamiento los riesgos de toxicidad superan los beneficios de prevención de la recidiva, o viceversa. Estudios retrospectivos apuntan a que los beneficios son posiblemente escasos más allá de los 4 años de tratamiento^{15,16}. Sin embargo, el número de pacientes con tratamiento tan prolongado en estos estudios es excesivamente pequeño para que los datos sean fiables. En la actualidad, se está a la espera de los resultados de un estudio prospectivo multicéntrico y controlado que dé respuesta a estas incógnitas¹⁷.

Enfermedad fistulosa y perianal. Cinco de los estudios incluidos en el metaanálisis de Pearson et al² evaluaron con detalle la respuesta a AZA o 6-MP del subgrupo de pacientes con enfermedad fistulosa y/o perianal^{4-6,8,11}. Si se entiende por respuesta tanto el cierre completo de las fístulas como la disminución marcada de su débito, ésta se produjo en 22 de los 41 enfermos (56%) con tratamiento activo incluidos en dichos estudios, frente a sólo 6 de los 29 (21%) tratados con placebo (OR típica = 4,44; IC del 95%, 1,5-13,2)². Hay que destacar, sin embargo, que aproximadamente dos tercios de los pacientes incluidos en este análisis procedían de un único estudio⁸, y que otros dos estudios que comunicaron la ausencia de efecto de AZA sobre la enfermedad fistulosa/perianal^{7,9} no pudieron ser incluidos en el metaanálisis porque no aportaban los datos numéricos correspondientes.

A pesar de ello, investigaciones no controladas de expertos con amplia experiencia en el uso de estos fármacos señalan que la frecuencia de éxito terapéutico en la EC fistulosa y/o perianal tratada con 6-MP se sitúa en alrededor del 65%¹⁸. El conjunto de los datos de que se dispone hace que ésta sea una indicación totalmente consolidada para el uso de AZA/6-MP en la EC.

Colitis ulcerosa

Tratamiento de la enfermedad activa corticodependiente

Únicamente existen dos estudios controlados sobre el efecto de AZA o 6-MP en el tratamiento de la CU activa corticodependiente, que incluyen un número muy limitado de enfermos^{19,20}. Con todo, en ambos la tasa de respuesta se aproximó al 65% y fue significativamente superior a la obtenida con placebo. Estos resultados están refrendados por diversas series retrospectivas no controladas, alguna de ellas con un número considerable de pacientes, en las cuales el porcentaje de casos en que se pudo retirar el tratamiento esteroide oscila entre el 60 y el 80%²¹⁻²⁴, cifras prácticamente superponibles a las obtenidas en pacientes con EC corticodependiente.

Mantenimiento de la remisión inducida con tratamiento médico

AZA o 6-MP pueden ser utilizadas también como tratamiento de mantenimiento en la CU. En 1974, Jewell y Truelove²⁵ completaron el primer estudio controlado que comparaba AZA y placebo en 80 pacientes con CU. Estos autores no pudieron demostrar beneficio alguno del uso del fármaco como tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes que sólo habían presentado un brote de la enfermedad. En cambio, en los enfermos con CU recidivante la tasa de recaída durante el seguimiento fue menor en los tratados con AZA, si bien la significación estadística fue marginal ($p = 0,05$)²⁵.

En un segundo estudio controlado, Hawthorne et al²⁶ consiguieron demostrar que el tratamiento de mantenimiento con AZA es efectivo, y significativamente superior a placebo, en el mantenimiento de la remisión de los pacientes con CU (67%), a pesar de que la respuesta al placebo en este estudio fue desmesuradamente alta (41%).

Una situación clínica en la que el uso de AZA/6-MP es particularmente interesante es el mantenimiento de la remisión de los pacientes con CU grave corticorrefractaria a los que se les ha inducido la remisión con ciclosporina A intravenosa. Hasta hace unos años la única opción terapéutica en los pacientes con CU grave corticorrefractaria era la colectomía total. La administración de ciclosporina A intravenosa ha demostrado ser un tratamiento eficaz para evitar la colectomía en estos enfermos^{27,28}. Sin embargo, el tratamiento de mantenimiento con ciclosporina oral, además de resultar excesivamente tóxico a largo plazo²⁹, no consigue mantener la remisión a largo plazo, de manera que un número significativo de pacientes acaba por ser colectomizado antes de un año^{30,31}. El uso de AZA como tratamiento de mantenimiento se ha propuesto como una alternativa a la ciclosporina A por vía oral en estos pacientes. Experiencias retrospectivas avalan su uso^{28,32}, aunque no se ha realizado ningún estudio controlado al respecto. Nuestra experiencia con 27 pacientes tratados hasta la fecha, y con un seguimiento medio de tres años, indica una probabilidad acumulada de colectomía del 29, el 30, el 35 y el 42% a uno, dos, tres y cinco años, respectivamente (datos no publicados). Algunos au-

tores recomiendan el uso concomitante de ciclosporina A por vía oral durante los primeros meses de tratamiento con AZA²⁸, aunque es posible que ello no sea imprescindible³².

INDICACIONES DEBATIDAS

Las buenas prestaciones terapéuticas de AZA/6-MP en las indicaciones descritas con anterioridad han hecho que se plantee el uso de estos fármacos en otras situaciones clínicas problemáticas de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Aunque cada vez más aceptadas, el nivel de evidencia de que se dispone en la actualidad hace que estas indicaciones sean aún motivo de debate entre los expertos.

Enfermedad de Crohn

Tratamiento de mantenimiento del primer brote tratado con corticoides

Los buenos resultados de AZA/6-MP en el tratamiento de la EC activa corticodependiente, y en el mantenimiento de la remisión de estos enfermos, justifican que se plantee también su uso ya en el primer brote de la enfermedad, particularmente en pacientes con especial riesgo de sufrir los efectos adversos de los esteroides (p. ej., niños y adolescentes)³³.

Es bien conocido que la corticoterapia convencional entraña el riesgo de múltiples efectos secundarios, que van desde alteraciones estéticas como el hábito cushingoide y el acné hasta trastornos más graves como la hipertensión arterial, complicaciones oculares, intolerancia a hidratos de carbono, manifestaciones psiquiátricas y osteopenia^{34,35}. Entre todas ellas, la osteopenia tiene particular relevancia porque es especialmente frecuente en pacientes con EC^{36,37}. Su aparición depende de diversos factores, entre los que el uso de corticoides es uno de los principales^{38,39}, sobre todo en pacientes jóvenes. De hecho, la mayor pérdida de masa ósea se produce en los primeros días de tratamiento esteroide.

Existen tres estudios controlados que han planteado el uso de AZA o 6-MP como tratamiento del brote agudo de la EC (asociado a esteroides) y en el mantenimiento de la remisión, en pacientes sin corticodependencia establecida^{9,10,14}. Ewe et al⁹ aleatorizaron a 42 pacientes con EC activa leve-moderada para ser tratados con una dosis inicial de 60 mg/día de prednisolona (con un esquema de reducción de dosis preestablecido) asociada a 2,5 mg/kg/día de AZA o a placebo durante 4 meses. Al final de este período, el 76% de los enfermos tratados con AZA estaban en remisión, frente a sólo el 38% de los que recibieron placebo (p = 0,03)⁹. Además, la disminución de la dosis de esteroides según el esquema previsto fue posible en un porcentaje superior de pacientes tratados con AZA (57 frente al 19%)⁹.

Candy et al¹⁰ trataron a 63 pacientes con EC activa con 1 mg/kg/día de prednisolona en pauta descendente duran-

te 12 semanas, asociada a 2,5 mg/kg/día de AZA o placebo. Además, los pacientes que entraron en remisión fueron mantenidos con el mismo tratamiento de mantenimiento (AZA o placebo) durante otros 12 meses. Al final de las 12 semanas iniciales de tratamiento la tasa de remisión fue similar en ambos grupos (73% en el tratado con prednisolona + AZA, frente a 63% en el tratado con prednisolona + placebo; p = NS)¹⁰. En cambio, al final del período de seguimiento, el 42% de los pacientes tratados con AZA continuaban en remisión, frente a tan sólo el 7% de los tratados con placebo (p = 0,001)¹⁰.

Más recientemente se ha publicado un tercer estudio con un diseño similar, en 55 pacientes pediátricos con EC activa moderada-grave¹⁴. La particularidad más importante de este estudio es que sólo incluyó EC de inicio (menos de 8 semanas desde el diagnóstico). Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos terapéuticos: 40 mg/día de prednisona + 1,5 mg/kg/día de 6-MP, o 40 mg/día de prednisona + placebo. El tratamiento esteroide se modificó según una pauta preestablecida, suspendiéndose cuando el paciente entraba en remisión, mientras que el tratamiento inmunosupresor (o el placebo) se mantuvo durante un período de 18 meses¹⁴. Tras un mes de tratamiento la tasa de remisión fue similar en ambos grupos (93% en el grupo 6-MP, y 79% en el grupo placebo; p = NS). Sin embargo, de los pacientes que entraron en remisión, sólo el 9% del grupo 6-MP presentó recidiva durante el seguimiento, mientras que ello ocurrió en el 47% del grupo placebo (p = 0,007)¹⁴. Particularmente interesantes son los resultados de «ahorro de esteroides» en este estudio. A partir de los 6 meses de tratamiento, la dosis acumulada de esteroides fue significativamente menor en el grupo tratado con 6-MP, de tal manera que la dosis media acumulada al final del seguimiento (18 meses) en el grupo control prácticamente duplicó la del grupo 6-MP¹⁴.

Estos resultados indican que, al menos en grupos seleccionados de pacientes con EC como son los niños, el uso de AZA/6-MP debería ser más temprano, con objeto de minimizar los efectos adversos de los corticoides^{33,40}.

Profilaxis de la recurrencia posquirúrgica

La recurrencia de la EC tras la resección quirúrgica es extraordinariamente frecuente. En resecciones ileales e ileocólicas, ésta se produce habitualmente en la vertiente ileal de la anastomosis y suele adoptar un patrón muy similar al que tenía la enfermedad antes de la cirugía.

La frecuencia de recurrencia postoperatoria clínica (p. ej., sintomática) se cifra tradicionalmente en el 10% por cada año postoperatorio, aunque se han descrito incidencias del 41% a los dos años y del 47% a los tres años⁴¹. En los últimos años, se tiende cada vez más a evaluar la presencia de recurrencia endoscópica que, cuando es intensa, es premonitoria del desarrollo de recurrencia clínica en el año subsiguiente⁴². La incidencia de recurrencia endoscópica se ha cifrado en el 73% al año y en el 85% a los tres años⁴². La fisiopatología y los factores pronósticos de recurrencia postoperatoria en la EC han sido revisados recientemente⁴¹.

En los últimos años se ha evaluado la utilidad de diversos fármacos en la prevención de la recurrencia posquirúrgica de la EC, entre los que se cuentan los aminosalicilatos, la budesonida, antibióticos como el metronidazol, y también AZA/6-MP. El papel que durante un tiempo se atribuyó a los aminosalicilatos para la prevención de la recurrencia en pacientes con EC operados⁴³ ha sido puesto en entredicho por los resultados de un amplio estudio cooperativo europeo recientemente publicado⁴⁴. Tampoco la budesonida, tanto a dosis de 3 mg/día⁴⁵ como de 6 mg/día⁴⁶, ha demostrado ser eficaz en la prevención de la recidiva endoscópica a los 12 meses en estos pacientes. Por otra parte, los beneficios obtenidos con dosis altas de metronidazol se ven limitados por su toxicidad a largo plazo⁴⁷.

Dada la eficacia de AZA/6-MP en la profilaxis de la recidiva en los pacientes con EC inducidos a la remisión con tratamiento médico, es lógico pensar que este tratamiento pueda ser también eficaz en la prevención de la recurrencia posquirúrgica de la enfermedad. Este concepto se vio abonado por descripciones anecdóticas de «curación» con AZA/6-MP de las lesiones endoscópicas en la anastomosis de algunos de estos pacientes tras la recurrencia⁴⁸ y por experiencias preliminares no controladas de prevención de recurrencia en pacientes operados^{18,49}.

Desgraciadamente, los estudios controlados publicados hasta la actualidad sobre la prevención de la recurrencia postoperatoria con AZA/6-MP son escasos. El estudio prospectivo más amplio –publicado, hasta la fecha, sólo en forma de resumen– comparó 6-MP (50 mg/día), 5-ASA (3 g/día) y placebo en 131 pacientes operados, durante dos años⁵⁰. Mientras que la recurrencia clínica se redujo de forma similar –y significativa frente a placebo– con 5-ASA y 6-MP, esta última disminuyó significativamente la recurrencia endoscópica grave tanto respecto a placebo como a 5-ASA.

En nuestro medio se han publicado dos estudios controlados al respecto. Nos et al⁵¹ compararon AZA (50 mg/día) y 5-ASA (3 g/día), administrados inmediatamente después de la resección y durante dos años, en 39 pacientes (34 de los cuales fueron finalmente evaluables). No se detectaron diferencias en la tasa de recurrencia clínica o morfológica (endoscópica y/o radiológica) entre ambos tratamientos⁵¹. Sin embargo, el número de pacientes estudiados fue pequeño y, más importante aún, las dosis de AZA probablemente insuficientes para obtener beneficio terapéutico alguno. Bernal et al⁵² han comunicado recientemente su experiencia retrospectiva en la profilaxis postoperatoria de la EC con AZA (n = 33; dosis media: 2,4 mg/kg/día) o 5-ASA (n = 16; dosis media 2,5 g/día) durante un período de seguimiento medio de 17,3 y 27,4 meses, respectivamente. AZA demostró ser significativamente superior a 5-ASA en la prevención tanto de la recurrencia clínica (0 frente al 31%; p = 0,004) como endoscópica (9 frente al 70%; p = 0,001)⁵².

En consecuencia, aun a falta de estudios controlados amplios que avalen definitivamente su uso, AZA/6-MP es probablemente el tratamiento más prometedor en la prevención de la recurrencia postoperatoria de la EC.

Terapia concomitante al uso de agentes biológicos (infiximab)

El uso de anticuerpos monoclonales quiméricos anti-TNF (infiximab) constituye el último avance terapéutico en la EC. Uno de los problemas ligados al empleo de este tratamiento es la formación de autoanticuerpos (antinucleares [ANA], anti-ADNs) y de anticuerpos anti-quimera (HACA). En particular, el desarrollo de estos últimos se ha implicado en la pérdida de eficacia terapéutica de infiximab, así como en la aparición de reacciones a la infusión del fármaco. En este sentido, se ha postulado que el cotratamiento con inmunosupresores convencionales como AZA/6-MP podría ser de utilidad, si bien este aspecto no ha sido investigado específicamente mediante estudios prospectivos controlados. Los datos de que se dispone en la actualidad proceden de estudios retrospectivos o de análisis *post hoc* de estudios controlados sobre el uso de infiximab frente a placebo.

En el primer estudio controlado que demostró la eficacia de infiximab en la EC fistulosa, la proporción de pacientes que respondió al tratamiento fue similar en el grupo que recibió tratamiento concomitante con AZA/6-MP (59%) que en los pacientes sin tratamiento inmunosupresor (65%)⁵³.

En un estudio no controlado en el que se analizó la respuesta a infiximab de 100 pacientes consecutivos con EC, el porcentaje de pacientes que se hallaban en tratamiento inmunosupresor fue similar en el grupo que respondió a infiximab (36%) que en el que no respondió a este tratamiento (28%). Tampoco se observaron diferencias respecto a la duración de la respuesta o a la incidencia de efectos adversos entre los que recibían tratamiento concomitante con AZA/6-MP y los que no lo recibían⁵⁴. En otro estudio de similares características, los pacientes que recibían cotratamiento con AZA/6-MP presentaron tasas de respuesta clínica y remisión superiores a los pacientes sin tratamiento inmunosupresor, si bien la diferencia no alcanzó significación estadística⁵⁵.

En un estudio controlado en el que se administraron infusiones repetidas de infiximab con el propósito de mantener la remisión, se observó una relación (aunque no significativa) entre el tratamiento concomitante con AZA/6-MP y la respuesta terapéutica: el 75% de los pacientes que recibían cotratamiento con AZA/6-MP mantuvo la respuesta clínica al final del estudio (44 semanas) frente a sólo el 50% de los que no recibían inmunosupresores⁵⁶. Por último, en un estudio reciente en pacientes con EC tratados con infiximab, sólo el 24% de los pacientes que recibieron AZA/6-MP desarrollaron HACA, hecho que se produjo en el 59% de los pacientes sin terapia inmunosupresora⁵⁷.

En vista de estos resultados, y hasta disponer de resultados de estudios prospectivos controlados diseñados específicamente para responder a estas cuestiones, el cotratamiento con inmunosupresores convencionales, como AZA/6-MP, de los pacientes que reciben infiximab parece recomendable.

Tratamiento del brote agudo corticorretractario

Una de las características de la acción terapéutica de AZA/6-MP es que ésta no es inmediata, sino que puede demorarse varias semanas o meses. Ya se ha mencionado anteriormente que en la EC activa es necesario un promedio de 4 meses de tratamiento para que el efecto de estos fármacos, administrados por vía oral, sea superior al del placebo (fig. 2)².

En 1995, Sandborn et al⁵⁸ publicaron un estudio piloto en 6 pacientes con EC activa a los que se les administró una carga intravenosa de 1.800 mg de AZA (a razón de 50 mg/h, durante 36 h) en un intento de acelerar la acción terapéutica del fármaco. Cuatro de los 6 pacientes entraron en remisión, y uno mejoró notablemente, en menos de 4 semanas⁵⁸. Desgraciadamente, sin embargo, estos prometedores resultados no pudieron ser corroborados por los mismos autores en un estudio controlado posterior⁵⁹ en el que 96 pacientes con EC activa fueron aleatorizados para recibir una carga intravenosa de AZA (40 mg/h, durante 36 h) frente a placebo. Ambos grupos recibieron tratamiento con 2 mg/kg/día de AZA por vía oral durante 16 semanas. La tasa de remisión fue similar –y apenas superior al 30%– en ambos grupos a las 8, 12 y 16 semanas⁵⁹. Por tanto, la posibilidad de que AZA/6-MP puedan ser efectivas, como terapia única, en el tratamiento del brote agudo de EC debe considerarse remota.

Colitis ulcerosa

Tratamiento de la enfermedad corticorretractaria

La experiencia con cargas intravenosas de AZA en la CU aguda es todavía menor que en la EC. En 1999 se publicaron tres casos de colitis aguda con megacolon tóxico que respondieron favorablemente a la infusión de dosis altas de AZA durante 2-7 días (seguida de AZA por vía oral)⁶⁰. Posteriormente se ha publicado un estudio piloto abierto en 9 enfermos con CU grave corticorretractaria tratados con diferentes pautas de AZA intravenosa de los que tres obtuvieron la remisión y dos mejoraron ostensiblemente⁶¹. A falta de estudios controlados, no parece aconsejable recomendar el uso de AZA como tratamiento único de la CU grave corticorretractaria.

Una situación diferente es la CU en brote crónico continuo. Aunque tampoco hay estudios controlados que hayan evaluado el efecto de AZA en esta situación, en una serie no controlada numerosa (105 pacientes) tratados con 6-MP por vía oral, la tasa de remisión fue del 65%, y otro 24% de los pacientes mejoraron significativamente²². En consecuencia, este subgrupo de pacientes con CU activa parece beneficiarse del tratamiento con AZA/6-MP.

PERFIL DE SEGURIDAD

No es posible concluir una revisión sobre las indicaciones terapéuticas de un fármaco sin hacer una referencia, siquiera breve, a su perfil de seguridad.

Aun siendo peor que el de los aminosalicilatos, el perfil de seguridad de AZA/6-MP es razonablemente bueno, y

definitivamente mejor que el de los corticoides convencionales administrados a largo plazo u otros inmunosupresores convencionales como el metotrexato. La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad oscila entre el 2 y el 3,3%⁶², destacando entre ellas la pancreatitis aguda, habitualmente leve^{62,63}. Entre las reacciones dependientes de la dosis destacan la mielotoxicidad (entre el 2 y el 5% de casos)^{62,64}, las infecciones (sobre todo por el virus de la varicela zóster)^{62,65} y, mucho más raramente, reacciones hepatotóxicas (alrededor del 0,3%)⁶².

El análisis genotípico o la actividad enzimática de tiopurin-metiltransferasa (TPMT) permite identificar a los pacientes homocigotos lentos o heterocigotos para esta enzima que, particularmente los primeros, presentan un elevado riesgo de mielotoxicidad⁶⁶. Con todo, aun en individuos homocigotos rápidos con actividad TPMT normal, los controles hematológicos frecuentes son obligatorios durante todo el tratamiento con AZA/6-MP, puesto que la mielotoxicidad puede aparecer en cualquier momento, incluso tras años de tratamiento continuado.

El riesgo de cáncer a largo plazo, uno de los temores suscitados por el uso de estos fármacos, no parece exceder el riesgo de la población general^{62,67,68}, o el de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en el caso de los cánceres colorrectales⁶⁷.

Por último, aunque los datos disponibles son escasos⁶⁹⁻⁷¹, estos fármacos parecen razonablemente seguros en el embarazo^{72,73}.

BIBLIOGRAFÍA

- Hawthorne AB, Hawkey CJ. Immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. A review of their mechanisms of efficacy and place in therapy. *Drugs* 1989;38:267-88.
- Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;122:132-42.
- Peppercorn MA. 6-mercaptopurine for the management of ulcerative colitis: a concept whose time has come. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1689-90.
- Rhodes J, Bainton D, Beck PL, Campbell H. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971;2:1273-6.
- Willoughby JM, Beckett J, Kumar PJ, Dawson AM. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971;2:944-7.
- 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.
- Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Becketel JM, Best WR, Kern F, et al. National Cooperative Crohn's disease study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847-69.
- 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.
- Ewe K, Press AG, Singe CC, Stufler M, Ueberschaer B, Hommel G, et al. Azathioprine combined with prednisolone or monotherapy with prednisolone in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993;105:367-72.
- 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.
- Rosenberg JL, Levin B, Wall AJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1975;20:721-6.
- O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, Bown RL, Lenard-Jones JE. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978;2:955-7.

13. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000067.
14. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F, The Pediatric 6-MP Collaborative Group. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895-902.
15. Bouhnik Y, Lémann M, Mary JY, Scemama G, Taï R, Matuchansky C, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996;347:215-9.
16. Kim PS, Zlatanic J, Korelitz BI, Gleim GM. Optimum duration of treatment with 6-mercaptopurine for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3254-7.
17. Modigliani R. Immunosuppressors for inflammatory bowel disease: how long is long enough? *Inflammat Bowel Dis* 2000;6:251-7.
18. Korelitz BI, Adler DJ, Mendelsohn RA, Sacknoff AL. Long-term experience with 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1198-205.
19. 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.
20. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *BMJ* 1982;284:1291-2.
21. Lobo AJ, Foster PN, Burke DA, Johnston D, Axon ATR. The role of azathioprine in the management of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1990;33:374-7.
22. 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.
23. Ardizzone S, Molteni P, Imbesi V, Bollani S, Bianchi PG, Molteni F. Azathioprine in steroid-resistant and steroid-dependent ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:330-3.
24. Domènech E, Aldeguer X, Cabré E, Vega R, Esteve M, Fernández Bañares F, et al. Azathioprine in inflammatory bowel disease: an 8-year study and assessment of response predictors [abstract]. *Gastroenterology* 1998;114:A967.
25. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *BMJ* 1974;4:627-30.
26. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992;305:20-2.
27. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelemt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-5.
28. Kornbluth A, Present DH, Lichtiger S, Hanauer S. Cyclosporin for severe ulcerative colitis: a user's guide. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1424-8.
29. Sandborn WJ. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. *Inflammat Bowel Dis* 1995;1:48-63.
30. Kornbluth A, Lichtiger S, Present DH, Hanauer SB. Long-term results of oral cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology* 1994;106:A714.
31. Treem WR, Cohen J, Davis PM, Justinich CJ, Hyams JS. Cyclosporine for the treatment of fulminant ulcerative colitis in children: immediate response, long-term results, and impact on surgery. *Dis Colon Rectum* 1995;38:474-9.
32. Fernández Bañares F, Bertrán X, Esteve Comas M, Cabré E, Menacho M, Humbert P, 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.
33. Present DH. How to do without steroids in inflammatory bowel disease. *Inflammat Bowel Dis* 2000;6:48-57.
34. Kusunoki M, Moeslein G, Shoji Y, Fujita S, Yanagi H, Sakano Y, et al. Steroid complications in patients with ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1992;35:1003-9.
35. Akerkar GA, Peppercorn MA, Hamel MB, Parker RA. Corticosteroid-associated complications in elderly Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol* 1997;92:461-4.
36. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut* 1997;40:313-9.
37. Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi Porro G. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Intern Med* 2000;247:63-70.
38. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemelae SE, Manelius JJ, Lehtola JK. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37:71-6.
39. Semeao EJ, Jawad AF, Stouffer NO, Zemel BS, Piccoli DA, Stallings VA. Risk factors for low bone mineral density in children and young adults with Crohn's disease. *J Pediatr* 1999;135:593-600.
40. Seidman EG. 6-Mercaptopurine in maintaining remission in Crohn's disease: an old friend becomes a new hero. *Gastroenterology* 2000;119:1158-60.
41. D'Haens GR, Rutgeerts P. Postoperative recurrence of Crohn's disease: pathophysiology and prevention. *Inflammat Bowel Dis* 1999;5:295-303.
42. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beys J, Kerremans RP, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-63.
43. Cammà C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: A meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997;113:1465-73.
44. Lochs H, Mayer M, Fleig WE, Mortensen PB, Bauer P, Gienser D, et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology* 2000;118:264-73.
45. Ewe K, Bottger T, Buhr HJ, Ecker KW, Otto HF, Ueberschauer B, et al. Low-dose budesonide treatment for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:277-82.
46. Hellers G, Cortot A, Jewell D, Leijonmarck CE, Löfberg R, Malchow H, et al. Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;116:294-300.
47. Rutgeerts P, Peeters M, Hiele M, Kerremans RP, Penninckx FM, Aerts R, et al. A placebo controlled trial of metronidazole for recurrence prevention of Crohn's disease after resection of the terminal ileum. *Gastroenterology* 1995;108:1617-21.
48. D'Haens GR, Geboes K, Ponette E, Penninckx FM, Rutgeerts P. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112:1475-81.
49. Kader HA, Raynor SC, Young R, Kaufman SS, Vanderhoof J, Ruby EI, et al. Introduction of 6-mercaptopurine in Crohn's disease patients during the perioperative period: a preliminary evaluation of recurrence of disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1997;25:93-7.
50. Korelitz BI, Hanauer SB, Rutgeerts P, Present DH, Peppercorn MA. Postoperative prophylaxis with 6-MP, 5-ASA or placebo in Crohn's disease: a two-year multicenter trial [abstract]. *Gastroenterology* 1998;114:A1011.
51. Nos P, Hinojosa J, Aguilera V, Molés JR, Pastor M, Ponce J, et al. Azathioprina y 5-ASA en la prevención de la recurrencia posquirúrgica de la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:374-8.
52. Bernal I, Scala L, Domènech E, Esteve M, Piñol M, García-Planella E, et al. Azathioprina (AZA) y mesalamina (5-ASA) como prevención de la recurrencia posquirúrgica en la enfermedad de Crohn (EC) [abstract]. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:95.
53. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
54. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, Alsahli M, Falchuk KR, Michetti P, et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3490-7.
55. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3469-77.
56. Rutgeerts P, D'Haens GR, Targan S, Vasiliauskas EA, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761-9.
57. Farrell RJ, Alsahli M, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Human anti-chimeric antibody levels correlate with lack of response and infusion reactions following infliximab therapy [abstract]. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):A69.

58. Sandborn WJ, Van Os EC, 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.
59. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, Targan SR, Sninsky CA, Sutherland LR, et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:527-35.
60. 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.
61. Mahadevan U, Tremaine WJ, Johnson T, Pike MG, Mays DC, Lipsky JJ, et al. Intravenous azathioprine in severe ulcerative colitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3463-8.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnott D, Théorêt Y, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurements for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;118:705-13.
67. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Blakwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;343:1249-52.
68. Korelitz BI, Mirsky FJ, Fleisher MR, Warman JI, Wisch N, Gleim GM. Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3248-53.
69. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJG, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990;99:443-6.
70. Francella A, Dayan A, Rubin P, Chapman M, Present DH. 6-Mercaptopurine is safe therapy for child bearing patients with inflammatory bowel disease: a case controlled study [abstract]. *Gastroenterology* 1996;110:A909.
71. Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, Baiocco PJ, Gleim GM. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:684-8.
72. Connell WR. Safety of drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnant and nursing women. *Inflamm Bowel Dis* 1996;2:33-47.
73. 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.