

## Enfermedad inflamatoria digestiva

### Si un paciente con enfermedad de Crohn se mantiene en remisión 4 años con azatioprina (o mercaptopurina), ¿debemos suspenderla?

Santiago García López

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

#### ANTECEDENTES

La azatioprina (AZA) es eficaz en la inducción y el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn (EC). Lógicamente, al tratarse de una enfermedad crónica, el tratamiento debería ser indefinido. No obstante, se ha sugerido que si el paciente se mantiene en remisión con este fármaco durante 4 o más años, el tratamiento podría retirarse.

#### DISCUSIÓN

La AZA es eficaz en el mantenimiento de la remisión de la EC, como lo pone de manifiesto una sólida evidencia. Así lo demuestran varios ensayos controlados<sup>1,2-5</sup>, un metaanálisis<sup>3</sup> y una revisión Cochrane<sup>4</sup>, además del uso práctico del fármaco durante más de 40 años. Concretamente, en la revisión referida la tasa global de remisión con y sin AZA fue del 67 y el 52% respectivamente, con una odds ratio (OR) de 2,16 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,35-3,47) y un número de pacientes que es necesario tratar (NNT) de 7 para prevenir una recaída. Si se usa la dosis correcta de AZA, la eficacia es todavía mayor: 2,5 mg/kg previene la recaída con una OR del 4,13 (IC del 95%, 1,59-10,71)<sup>4</sup>. No obstante, se había sugerido que si la AZA mantiene la remisión durante un periodo prolongado no sería necesario continuar administrándola. Esta recomendación provenía de un trabajo publicado en 1996

que observaba que prolongar el tratamiento con AZA más de 4 años carecía de beneficio clínico adicional<sup>5</sup>. Este estudio tuvo un sorprendente impacto en su momento, a pesar de sus evidentes limitaciones metodológicas. Así, es retrospectivo, no analiza factores importantes como el tabaquismo o las indicaciones de retirada de la AZA y el número de pacientes seguidos durante más de 5 años es muy reducido. Por el contrario, hay sólidos datos observacionales<sup>6</sup> y 2 ensayos clínicos posteriores que demuestran el beneficio clínico de continuar a más largo plazo la terapia con AZA. Los 2 ensayos, controlados y aleatorizados, analizan específicamente el impacto de retirar AZA en pacientes con EC en remisión con este fármaco, durante un periodo prolongado (más de 2 años en uno<sup>7</sup> y más de 3,5 en el otro<sup>8</sup>). Ambos estudios, de la misma forma que los datos observacionales referidos, demuestran claramente el perjuicio que supone la retirada del fármaco.

El perfil de seguridad de AZA es bien conocido y podemos decir que es un medicamento relativamente seguro en su uso a largo plazo. Aunque los efectos adversos son relativamente frecuentes (15-20%), se concentran al principio del tratamiento. Una vez transcurridas las primeras semanas, los principales riesgos del uso indefinido de AZA son la aparición de mielotoxicidad, hepatotoxicidad y quizá las neoplasias. La mielotoxicidad tiene una incidencia de 3 casos por paciente/año, y es grave sólo en una pequeña proporción<sup>9</sup>, y se puede prevenir parcialmente con un adecuado seguimiento analítico. La hepatotoxicidad es también poco frecuente, y a menudo menos relevante clínicamente<sup>10</sup>. En cuanto a un incremento teórico de neoplasias, básicamente linfomas, es una cuestión aún sin resolver de forma definitiva tras años de uso de AZA. No obstante, incluso en el peor de los casos, el riesgo absoluto sería realmente muy bajo<sup>11,12</sup>.

Correspondencia: Dr. S. García-López.  
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet.  
P.º Isabel la Católica, 1-3 50009 Zaragoza. España  
Correo electrónico: s.garcia.lopez@gmail.com

Recibido el 24-4-2008; aceptado para su publicación el 21-5-2008.

## RESPUESTA

Si AZA mantiene la remisión en un paciente con enfermedad de Crohn, incluso tras varios años de tratamiento, debemos mantenerla indefinidamente (grado de recomendación A; nivel de evidencia 1a). Sólo la retiraremos si pierde su eficacia o aparecen efectos adversos relevantes. Esta recomendación no es necesariamente aplicable al tratamiento con AZA asociada a agentes biológicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Preguntas y respuestas sobre el papel de la azatioprina y la 6-mercaptopurina en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:401-15.
2. 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.
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. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 2, 2001. Oxford: Update software; 2000.
5. Bouhnik Y, Lémann M, Mary JY, Scemama G, Taï R, Matuchansky C, Modigliani R, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet*. 1996;347:215-9.
6. 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.
7. Vilien M, Dahlerup JF, Munck LK, Nørregaard P, Grønbaek K, Allingborg J. Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: increased relapse rate the following year. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:1147-52.
8. Lémann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*. 2005;128:1812-8.
9. Gisbert JP, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1-18.
10. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1518-27.
11. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*. 2005;54:1121-5.
12. Lewis JD, Scharz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology*. 2000;118:1018-24.