

**LA DETERMINACIÓN SISTEMÁTICA DE LOS METABOLITOS DE LA AZATIOPRINA DURANTE EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII) TRATADOS CON TIOPURÍNICOS NO ES ÚTIL: RESULTADOS FINALES DEL ESTUDIO METAZA**

Y. González-Lama<sup>a,b</sup>, A.G. McNicholl<sup>a</sup>, F. Bermejo<sup>c</sup>, A. López-Sanromán<sup>d</sup>, M.V. García<sup>e</sup>, M. Esteve<sup>f</sup>, J.L. Cabriada<sup>g</sup>, R. Pajares<sup>h</sup>, F. Casellas<sup>i</sup>, O. Merino<sup>j</sup>, D. Carpio<sup>k</sup>, M. Calvo<sup>l</sup>, C. Muñoz<sup>m</sup>, M. Calvo<sup>n</sup>, L.M. Benito<sup>o</sup>, L. Bufanda<sup>p</sup>, F.J. García-Hernández<sup>q</sup>, E. Ricart<sup>r</sup>, D. Ginard<sup>s</sup>, M. Velasco<sup>a</sup>, J.A. Carneros<sup>c</sup>, N. Manceñido<sup>h</sup>, M.I. Vera<sup>l</sup>, A. Algaba<sup>c</sup>, C. Froilan<sup>h</sup>, L. Abreu<sup>l</sup>, J. Maté<sup>a</sup>, C. Cara<sup>t</sup>, J.P. Gisbert<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Ap. Digestivo, La Princesa, Madrid

<sup>b</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Getafe, Madrid

<sup>c</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Fuenlabrada, Madrid

<sup>d</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Ramón y Cajal, Madrid

<sup>e</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Reina Sofía, Córdoba

<sup>f</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Mutua de Terrasa, Barcelona

<sup>g</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Galdakao, Vizcaya

<sup>h</sup>Servicio de Ap. Digestivo, La Paz, Madrid

<sup>i</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Vall d'Hebron, Barcelona

<sup>j</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Cruces, Bilbao

<sup>k</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Montecelo, Pontevedra

<sup>l</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Puerta de Hierro, Madrid

<sup>m</sup>Servicio de Ap. Digestivo, San Eloy, Vizcaya

<sup>n</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Alto Deba, Guipúzcoa

<sup>o</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Virgen del Toro, Menorca

<sup>p</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Donostia, San Sebastián

<sup>q</sup>Servicio de Ap. Digestivo, San Juan de Dios, Sevilla

<sup>r</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Clínic, Barcelona

<sup>s</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Son Dureta, Mallorca

<sup>t</sup>Servicio de Ap. Digestivo, UCB Pharma, Madrid

**Introducción:** La elevación de los niveles séricos de los nucleótidos de la 6-tioguanina (6TGN) en los pacientes tratados con tiopurinas se ha relacionado con una mayor probabilidad de alcanzar la remisión, pero la traducción clínica de este hallazgo es dudosa.

**Objetivos y métodos:** Estudio prospectivo y multicéntrico para establecer la utilidad de la determinación sistemática de 6TGN como predictor o marcador de la eficacia de la azatioprina (AZA) o mercaptopurina (MP) en los pacientes con EII. Se determinaron los niveles séricos de 6TGN y 6-metilmercaptopurina-ribonucleótidos (6MMPR) en pacientes que comenzaban tratamiento con AZA/MP por corticoresistencia o corticodependencia. Esta determinación se realizó periódicamente durante el descenso de los esteroides y, una vez suspendidos éstos, hasta la aparición de un nuevo brote (persistencia de la corticoresistencia o dependencia) o durante 6 meses en los casos en los que se mantenía la respuesta clínica. Sólo se incluyeron pacientes cuya actividad de la tiopurina-metiltransferasa (TPMT) era mayor de 5 U/ml.

**Resultados:** Se incluyeron inicialmente 153 pacientes y 140 finalizaron el estudio (edad media 36 años, 50% varones, 72% con enfermedad de Crohn). No se encontraron diferencias significativas en los niveles medios de 6TGN (o en las razones 6TGN/6MMPR o 6TGN/TPMT) a las 2, 4, 6 semanas y 2, 4 o 6 meses tras abandonar los esteroides, entre aquellos pacientes que en cada momento estaban o no en remisión clínica. El área bajo la curva ROC que evalúa la fiabilidad de los niveles de 6TGN en el diagnóstico de respuesta clínica en cada punto fue menor de 0,7 en todos los casos. Entre los niveles de 6TGN, no se encontró ningún punto de corte con una sensibilidad y especificidad útil, incluidos los valores de 230 o 250 pmol/8 × 10<sup>8</sup> (que son los habitualmente propuestos en la literatura). El área bajo la curva ROC que evalúa la fiabilidad de la determinación de 6TGN a las 2 semanas, 1, 2 o 4 meses tras iniciar

AZA/MP para predecir la respuesta al final del seguimiento fue también menor de 0,7 en todos los casos. Una vez más, no se encontró ningún punto de corte útil. Se describió toxicidad relacionada con AZA/MP en 9 casos (6,4%), incluyendo sólo 3 casos de mielotoxicidad y ninguno de hepatotoxicidad. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de 6TGN de aquellos pacientes que sufrieron toxicidad relacionada con tiopurínicos. Específicamente, los niveles de 6TGN no se correlacionaron con el riesgo de sufrir mielotoxicidad.

**Conclusión:** La determinación sistemática de los metabolitos de la AZA en los pacientes con EII que reciben tratamiento con tiopurinas, con el objetivo de predecir o valorar la respuesta al tratamiento o su seguridad, no puede ser recomendada.

doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.089

**LA EMIGRACIÓN A PAÍSES MÁS INDUSTRIALIZADOS ES UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)**

M. Barreiro<sup>a,b</sup>, A. Álvarez<sup>a,b</sup>, R. Souto<sup>a,b</sup>, M. Iglesias<sup>b</sup>, A. Lorenzo<sup>a</sup>, R. Ferreiro<sup>a,b</sup>, J.E. Domínguez Muñoz<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Serv. Aparato Digestivo, Hospital Clínico de Santiago

<sup>b</sup>Fundación para la Investigación en Enfermedades del Aparato Digestivo

**Introducción:** Junto con la genética, es sabido que los factores ambientales influyen en el riesgo a desarrollar EII. Está ampliamente aceptado que existe una mayor incidencia de EII en las áreas más industrializadas, sin embargo en algunas áreas específicas la predisposición genética puede actuar como elemento de confusión. Excluyendo el potencial papel de la genética, nuestra hipótesis es que la gente que emigra a países más industrializados tiene un mayor riesgo de desarrollar EII.

**Objetivo:** Del estudio es evaluar el riesgo de desarrollar EII en los sujetos que vuelven a Galicia tras haber emigrado a otros países con distintos grados de desarrollo e industrialización.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo en el que se incluyeron de manera consecutiva a pacientes mayores de 18 años diagnosticados en los últimos 8 años de enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerosa (CU). Como controles fueron incluidos sujetos sanos pareados en edad y sexo y sin historia familiar de EII. Todos los pacientes y controles eran gallegos. A todos los pacientes y controles se les realizó una entrevista específica sobre emigración a otros países. Se definió emigración como haber vivido durante al menos un año en un país extranjero. Los resultados se muestran en OR y 95%IC, y fueron analizados utilizando un Chi-cuadrado o un test exacto de Fisher cuando se requirió.

**Resultados:** Se incluyeron de forma consecutiva 242 pacientes con EII (105 EC y 137 CU; 119 hombres, edad media 38 años, rango 18-76) y 242 controles pareados por edad y sexo. 52 (21,4%) pacientes con EII habían vivido previamente en el extranjero. De ellos, 34 (14%) habían emigrado a países de Europa occidental (principalmente Alemania y Suiza) y 16 (7%) a Sudamérica (básicamente a Argentina y Venezuela). El riesgo de desarrollar EII fue significativamente más alto en los sujetos que habían emigrado (OR = 1,93; 95%IC: 1,19-3,15; p < 0,01). Este riesgo es específico en los sujetos con una historia de emigración a los países industrializados de Europa (OR = 1,91; 95%IC: 1,07-3,47; p = 0,02), y no en los que emigraron a Sudamérica (OR = 1,48; 95%IC: 0,67-3,27; n.s.). No se observaron diferencias entre la EC y la CU y el potencial riesgo de la emigración.

**Conclusiones:** La gente que emigró desde Galicia a los países más industrializados tiene un riesgo más alto de padecer EII, tanto EC como CU. Los factores ambientales relacionados con la industrialización parecen que juegan un papel importante en la etiopatogénesis de la EII.

doi: [10.1016/j.gastrohep.2009.01.090](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.01.090)

## MOTIVOS PARA LA COLECTOMÍA EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA EN LA ERA DE LOS INMUNOMODULADORES

C. Taxonera<sup>a</sup>, X. Calvet<sup>b,c</sup>, J.P. Gisbert<sup>b,d</sup>, L. Rodrigo<sup>e</sup>, L. Bufanda<sup>b,f</sup>, F. Muñoz<sup>g</sup>, M. Ponce<sup>b,h</sup>, F. Gomez-Camacho<sup>i</sup>, J.L. Mendoza<sup>a</sup>, I. Oyagüez<sup>j</sup>, F.J. Sabater<sup>k</sup>

<sup>a</sup>H. Clínico San Carlos

<sup>b</sup>CIBEREHD, Instituto de Salud Carlos III

<sup>c</sup>H. Parc Taulí

<sup>d</sup>H. La Princesa

<sup>e</sup>H. Central de Asturias

<sup>f</sup>H. de Donostia

<sup>g</sup>H. Virgen Blanca

<sup>h</sup>H. La Fe

<sup>i</sup>H. Reina Sofía

<sup>j</sup>Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia

<sup>k</sup>Schering-Plough S.A.

**Objetivo:** Este estudio, parte del estudio COSCOL, tuvo como objetivo identificar las razones para la colectomía en pacientes con colitis ulcerosa (CU) con un elevado uso previo de inmunomoduladores (IMM).

**Métodos:** Se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes con CU que habían sufrido una colectomía completa entre 2000 y 2005 en 35 centros. Los pacientes fueron seguidos durante un periodo mínimo de 24 meses desde la colectomía inicial recogiendo los datos de todas las cirugías realizadas, ya fueran programadas o no, para completar el procedimiento.

**Resultados:** 209 pacientes con colectomía total debida a la CU fueron incluidos en el estudio (44,5% mujeres, edad media  $41,6 \pm 13,2$  años en el momento de la primera colectomía). Duración media de la enfermedad  $5,0 \pm 6,3$  años, 19,6% con extensión izquierda y 80,4% extensa. 143 (68,4%) pacientes recibieron IMM (30,8% azatioprina y/o mercaptopurina y/o metotrexato sólo, 28% ciclosporina sólo, y 41,2% ambos). En un 46,9% de los pacientes la colectomía inicial fue realizada mediante un procedimiento de urgencia. Los motivos para la colectomía fueron: respuesta inadecuada al tratamiento médico en 131 pacientes (28 corticorrefractarios y 103 corticodependientes; con o sin uso concomitante de IMM), complicaciones graves en 61 pacientes (32 megacolon, 12 perforaciones y 17 hemorragias masivas) y otras razones en 17 pacientes (8 displasia, 6 estenosis colónica y 3 otras causas). En los pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento la colectomía se realizó como un procedimiento de urgencia en un 11% de los pacientes. En un 61% de los pacientes la cirugía realizada fue la panproctocolectomía con anastomosis ileoanal y en un 34% se realizó una colectomía con ileostomía permanente. Cuando la colectomía se realizó debido a complicaciones graves (97% como procedimiento de urgencia), solamente se realizó la proctocolectomía con anastomosis ileoanal en un 39% de los pacientes; y hasta un 56% son portadores de una ileostomía permanente. En el grupo de respuesta inadecuada al tratamiento, hasta un 84% de los pacientes recibieron IMM, 58% ciclosporina (sola o en combinación con otros

IMM). En el grupo con complicaciones graves solamente un 42% de los pacientes recibieron IMM (35% ciclosporina sola o en combinación).

**Conclusiones:** En esta población de pacientes con CU y un elevado uso de IMM: 1) La principal causa para la realización de la colectomía es la respuesta inadecuada al tratamiento, realizándose una panproctocolectomía con anastomosis ileoanal (cirugía "gold estándar") en un 61% de los pacientes. 2) Cuando la colectomía fue debida a complicaciones graves la panproctocolectomía con anastomosis ileoanal solamente se realiza en un 39% de los pacientes, portando el 56% de los pacientes una ileostomía permanente. 3) No se realizó ninguna colectomía por proctitis aislada.

doi: [10.1016/j.gastrohep.2009.01.091](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.01.091)

## PAPEL DE LA TPMT Y OTRAS VARIABLES CLÍNICAS EN EL DESARROLLO DE INTOLERANCIA GASTROINTESTINAL A AZATIOPRINA

G. Bastida<sup>a,b</sup>, P. Nos<sup>a,b</sup>, M. Aguas<sup>a</sup>, B. Beltrán<sup>a,b</sup>, M. Iborra<sup>a</sup>, A. Nevárez<sup>a</sup>, J. Ponce<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia

<sup>b</sup>CIBERehd

**Introducción:** Azatioprina (AZA) y 6-mercaptopurina (6MP) son efectivas en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Su mayor inconveniente es el desarrollo de efectos adversos que obligan a su retirada. Uno de los efectos secundarios más frecuentes es el desarrollo de intolerancia gastrointestinal.

**Objetivos:** Valorar la incidencia de intolerancia gastrointestinal en pacientes tratados con AZA, valorar variables clínicas asociadas a su aparición y evaluar prospectivamente la utilidad de la 6MP en esta situación.

**Material y métodos:** Se incluyeron prospectiva y consecutivamente todos los pacientes con EII que iniciaron tratamiento con AZA y se siguieron durante 12 meses. Se determinó la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) antes del inicio. Todos recibieron AZA según el mismo protocolo: inicio con 50 mg/día y a los 15 días en caso de tolerancia aumento a dosis plenas (2,5 mg/Kg). En caso de intolerancia gastrointestinal se intentó una reintroducción de AZA más lenta. En caso de nueva toxicidad gastrointestinal se retiró la AZA y se inició 6MP (1,5 mg/Kg). Se recogió el motivo de retirada de AZA, el tiempo de aparición, la medicación concomitante en ese momento y la tolerancia a 6MP.

**Resultados:** Se incluyeron 92 pacientes (68 enfermedad de Crohn y 24 Colitis Ulcerosa), edad media 36,8 (DE 10,97) años. Valor medio de TPMT 19,65 (DE 4,6) U/mL (rango 6,6–35,7). Se dieron efectos secundarios en 58 pacientes (63%) tras 3,42 meses de media, los más frecuentes fueron la intolerancia gastrointestinal 30 (33%) y la leucopenia 8 (%). Abandonaron el tratamiento por efectos secundarios 25 (27%) pacientes tras 1,5 meses de media, rango 0,36 a 6,51. La intolerancia gastrointestinal apareció tras 2,1 meses de media, rango 0,4–12. Los factores asociados a su aparición fueron el sexo femenino, OR 2,83, IC<sub>95%</sub> (1,29–6,2), valores de TPMT ( $P = 0,04$ ) y el tratamiento con infliximab OR 5,8, IC<sub>95%</sub> (1,1–32). Quince (50%) de los 30 pacientes toleraron la reintroducción de AZA más lentamente, en el resto de suspendió la AZA. Las variables asociadas a la retirada de AZA fueron los niveles de TPMT ( $P = 0,04$ ) y el tratamiento concomitante con 5-ASA, OR 1,4, IC<sub>95%</sub> (1,01–1,9). El área bajo la curva para predecir la retirada de AZA en función de los niveles de TPMT fue de 0,7 CI<sub>95%</sub> (0,5–0,9) con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 67%. Se le ofreció cambio a 6MP a todos los pacientes intolerantes a AZA, aceptaron 14 de 15. Cinco,