



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



RETOS EN EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA: INNOVACIÓN Y FUTURO

Papel de los fármacos tiopurínicos en la colitis ulcerosa

María Chaparro* y Javier P. Gisbert

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Azatioprina;
Colitis ulcerosa;
Mercaptopurina;
Tiopurina

KEYWORDS

Azathioprine;
Ulcerative colitis;
Mercaptopurine;
Thiopurine

Resumen Los fármacos tiopurínicos han demostrado ser eficaces en el mantenimiento de la remisión en los pacientes con enfermedad de Crohn. La evidencia sobre la eficacia de estos tratamientos en la colitis ulcerosa es más escasa. Por este motivo, el efecto de los fármacos tiopurínicos en la colitis ulcerosa está debatido y persiste la controversia sobre si son tan eficaces como en la enfermedad de Crohn. Los objetivos del presente artículo serán revisar, desde un punto de vista práctico, la evidencia sobre la eficacia de los tiopurínicos en la colitis ulcerosa, las indicaciones actuales de dicho tratamiento, la seguridad de estos fármacos en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y las estrategias propuestas para la optimización del tratamiento.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Role of thiopurine agents in ulcerative colitis

Abstract Thiopurine agents have been shown to be effective in maintaining remission in patients with Crohn's disease. There is less evidence for the efficacy of these treatments in ulcerative colitis. Consequently, the effect of thiopurines in the latter disease continues to be the subject of debate and controversy remains on whether these drugs are equally effective in both diseases. The present article aims to review, from a practical point of view, the evidence of the efficacy of thiopurines in ulcerative colitis, current indications for this treatment, safety in patients with inflammatory bowel disease and the treatment optimization strategies proposed.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Correo electrónico: mariachs2005@gmail.com (M. Chaparro).

Introducción

Los esteroides son fármacos rápidos y eficaces para el control de los síntomas en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sin embargo, aunque la mayoría de ellos responden inicialmente al tratamiento con estos fármacos, aproximadamente el 25% de los pacientes desarrollan corticodependencia¹.

Los fármacos tiopurínicos, la azatioprina y la mercaptopurina son el tratamiento de elección en los pacientes con enfermedad de Crohn corticodependiente ya que, en esa situación clínica, estos fármacos han demostrado ser eficaces para el mantenimiento de la remisión². La evidencia sobre la eficacia de estos tratamientos en la colitis ulcerosa es más escasa³. Por eso, el efecto de los fármacos tiopurínicos en la colitis ulcerosa está más debatido y persiste la controversia sobre si estos tratamientos son tan eficaces como en la enfermedad de Crohn.

Los objetivos del presente artículo serán revisar, desde un punto de vista práctico, la evidencia sobre la eficacia de los tiopurínicos en la colitis ulcerosa, las indicaciones actuales de dicho tratamiento, la seguridad de estos fármacos en los pacientes con EII y las estrategias propuestas para la optimización del tratamiento.

¿Cuáles son los mecanismos de acción de las tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal?

La azatioprina y la mercaptopurina son análogos de las purinas con actividad inmunosupresora⁴. La azatioprina se convierte en mercaptopurina mediante una reacción no enzimática y la mercaptopurina, a su vez, puede ser metabolizada mediante metilación a través de la tiopurina metiltransferasa (TPMT), oxidada por la xantina oxidasa a ácido tiourico o catabolizada a nucleótidos de la 6-tioguanina a través de la hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa. El efecto de las tiopurinas es, finalmente, consecuencia de su conversión intracelular en 6-tioguanina⁴. Los metabolitos de la 6-tioguanina son los responsables fundamentales de la actividad de estos fármacos, a través de su incorporación al ADN y ARN, y además ejercen un efecto antiproliferativo en la población de linfocitos mitóticamente activos⁵. Por otro lado, la azatioprina y la mercaptopurina tienen un efecto inmunosupresor directo mediante la inhibición de las células T citotóxicas y las células *natural killer*, e inducen la apoptosis de las células T. Aunque se ha descrito la posibilidad de que la azatioprina tenga un efecto inmunosupresor superior al de la mercaptopurina, la eficacia de ambos fármacos no se ha comparado en ensayos clínicos y, actualmente, se emplean indistintamente en la práctica clínica⁶.

¿Cuáles son las indicaciones del tratamiento con tiopurinas en la colitis ulcerosa?

En la actualidad, el tratamiento con tiopurinas en la colitis ulcerosa está indicado en los pacientes con enfermedad corticodependiente o corticorretractaria⁷. Desde un punto de vista práctico, el consenso de la ECCO propone una serie

de situaciones en las se recomienda el tratamiento con tiopurinas en la colitis ulcerosa: a) tras un brote grave de enfermedad; b) en los pacientes que han requerido más de 2 o 3 ciclos de esteroides en 12 meses; c) en los pacientes que presentan recidiva de la enfermedad al disminuir la dosis de esteroides por debajo de 15 mg al día, y d) en los sujetos que presentan un brote de enfermedad en los primeros 3 meses tras la suspensión de los esteroides⁷.

¿Cuál es la dosis adecuada de los fármacos tiopurínicos en la colitis ulcerosa?

La dosis de azatioprina y mercaptopurina 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. Aproximadamente, el 90% de la azatioprina se convierte en mercaptopurina y el peso molecular de la azatioprina es el 55% del de la mercaptopurina. A partir de estos datos, se puede calcular un factor de conversión de 2,08, que estimaría la dosis de mercaptopurina correspondiente para una determinada dosis de azatioprina³. Diversos ensayos clínicos controlados han demostrado que, en la enfermedad de Crohn, la dosis efectiva de azatioprina es de 2-3 mg/kg/día, mientras que la posología correspondiente para mercaptopurina sería de 1,5 mg/kg/día⁸. No obstante, existe una amplia variación interindividual, y mientras algunos pacientes son controlados con dosis de azatioprina tan bajas como 1 mg/kg/día, otros requieren dosis más elevadas. No disponemos de estudios que evalúen específicamente la dosis óptima de tiopurinas en el tratamiento de la colitis ulcerosa; la dosis recomendada en la actualidad es la aceptada para la enfermedad de Crohn.

Algunos autores proponen comenzar con dosis bajas de azatioprina e ir incrementándola según la tolerancia hasta alcanzar la dosis adecuada. Sin embargo, esta actitud no parece lógica, ya que en el caso de los efectos adversos de mecanismo alérgico, al no depender de la dosis, no se prevendrían con dosis bajas; en el caso de los efectos adversos mediados por un mecanismo no alérgico, requeriría la acumulación de una dosis relativamente elevada para que se produjera, bastante más alta que los 50 mg que recomiendan los defensores de la pauta de ascenso progresivo³. Por tanto, el comienzo a dosis bajas de tiopurinas se asociaría a un retraso innecesario en la administración de la dosis terapéutica efectiva³.

¿Son eficaces las tiopurinas en el tratamiento de la colitis ulcerosa?

La azatioprina y la mercaptopurina han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Los ensayos clínicos controlados con placebo realizados con el objetivo de conocer la eficacia de las tiopurinas en la colitis ulcerosa son escasos, con resultados contradictorios e importantes limitaciones metodológicas⁹. Por ello, a pesar de que generalmente se asume que las tiopurinas son igualmente eficaces en la colitis ulcerosa, son pocos los estudios que aportan evidencia sobre su utilidad en esta indicación clínica.

¿Es eficaz el tratamiento con tiopurinas en la inducción de la remisión de la colitis ulcerosa?

La eficacia de las tiopurinas en la inducción de la remisión en la colitis ulcerosa se ha evaluado en dos ensayos clínicos que incluyen un total de 130 pacientes. En el primero de ellos, 80 pacientes con colitis ulcerosa activa fueron aleatorizados a recibir 2,5 mg/kg/día de azatioprina o placebo durante un año, administrándose en ambos grupos una pauta inicial descendente de corticoides¹⁰. El objetivo primario fue la remisión al mes de tratamiento, que fue similar en ambos grupos. En el segundo ensayo clínico se incluyó a pacientes con colitis ulcerosa grave corticodependiente¹¹. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir sulfasalazina, prednisona y azatioprina (2 mg/kg/día), o los dos primeros fármacos más placebo. La tasa de remisión clínica a los 4 meses de tratamiento fue similar entre ambos grupos¹¹.

Los resultados de estos estudios han sido analizados conjuntamente en dos metaanálisis. El primero de ellos, publicado por Gisbert et al en 2009, incluyó estudios que comparaban las tiopurinas con placebo o con 5-aminosalicilatos¹². El segundo, publicado más recientemente por Khan et al, incluyó únicamente aquellos ensayos clínicos que comparaban azatioprina o mercaptopurina con placebo⁹. Ambos aportan información relevante sobre la eficacia de las tiopurinas en el tratamiento de la colitis ulcerosa. A pesar de que las tiopurinas parecen tener una cierta eficacia en la inducción de la remisión de la colitis ulcerosa en estudios no controlados, no se observaron diferencias estadísticamente significativas al compararlas con el placebo o con los 5-aminosalicilatos (*odds ratio* [OR] = 1,59, intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,59-4,29)¹².

Una de las causas por las que se considera que los estudios han fracasado en demostrar la eficacia de las tiopurinas en la inducción de la remisión de la colitis ulcerosa es que la evaluación de la respuesta se realiza de forma precoz. Sin embargo, esto no puede ser de otro modo cuando consideramos un tratamiento para inducir la remisión. Las tiopurinas son fármacos con un inicio de acción lento y pueden pasar incluso varios meses hasta obtener su efecto². Por tanto, estos fármacos, en monoterapia, no serían útiles para el tratamiento del brote agudo de colitis ulcerosa.

¿Es eficaz el tratamiento con tiopurinas en el mantenimiento de la remisión en los pacientes con colitis ulcerosa?

Se han publicado 3 ensayos clínicos que evalúan la eficacia de la azatioprina en el mantenimiento de la remisión en los pacientes con colitis ulcerosa^{10,13,14}. En estos estudios se incluyó a pacientes con colitis ulcerosa quiescente y se realizó un seguimiento de 9 a 12 meses para estimar el riesgo de recidiva de la enfermedad. En todos ellos se concluyó que el tratamiento con azatioprina es eficaz en el mantenimiento de la remisión de los pacientes con colitis ulcerosa.

La eficacia de la azatioprina en el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa, estimada en el metaanálisis de Gisbert et al, fue del 60 frente al 37% en el grupo control (considerando tanto los pacientes tratados con placebo como los que recibieron 5-aminosalicilatos)¹². La OR para esta comparación fue 2,56 (IC del 95%, 1,5-4,3). Con-

siderando únicamente los estudios que comparaban las tiopurinas frente a placebo, la OR fue de 2,59 (IC del 95%, 1,26-5,3).

Por lo tanto, el tratamiento con fármacos tiopurínicos es eficaz en el mantenimiento de la remisión en los pacientes con colitis ulcerosa.

El tratamiento con tiopurinas en la colitis ulcerosa es eficaz, ¿pero tanto como en la enfermedad de Crohn?

Existen pocos estudios que hayan comparado directamente la eficacia de las tiopurinas en los pacientes con enfermedad de Crohn y con colitis ulcerosa. Kull et al realizaron un estudio con este objetivo y evaluaron la respuesta a los 6 meses de tratamiento¹⁵. Los autores observaron que el porcentaje de remisión fue incluso más elevado en los pacientes con colitis ulcerosa (el 77 frente al 70%); además, la suspensión del tratamiento con esteroides se logró con más frecuencia en los pacientes con colitis ulcerosa que en aquellos con enfermedad de Crohn (el 59 frente al 30%). Fraser et al observaron que el tratamiento con azatioprina fue más eficaz en la inducción de la remisión en los pacientes con colitis ulcerosa que en los pacientes con enfermedad de Crohn (el 58 frente al 45%), si bien en el tratamiento de mantenimiento la eficacia fue similar en ambos grupos¹⁶.

En el estudio realizado por Bastida et al¹⁷ tampoco se observaron diferencias en cuanto a la eficacia de la azatioprina en función del tipo de EII y estos resultados fueron similares a los del estudio de Gisbert et al, en el que, además, el efecto en la reducción del número de cirugías y de hospitalizaciones fue similar en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa¹⁸.

En el metaanálisis de Gisbert et al se estimó el número necesario a tratar (NNT) con azatioprina para prevenir una recidiva de la colitis ulcerosa y éste fue de 5; es decir, incluso inferior al NNT de 7 estimado para la prevención de una recidiva en el caso de que las tiopurinas se administraran como tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Crohn¹². Por otro lado, algunos autores han sugerido que la respuesta al tratamiento con fármacos tiopurínicos podría ser incluso más rápida en los pacientes con colitis ulcerosa. Así, Verhave et al describieron que la respuesta en los pacientes con colitis ulcerosa se observó 4 semanas antes que la de los sujetos con enfermedad de Crohn¹⁹.

En conclusión, el tratamiento con fármacos tiopurínicos parece ser al menos tan eficaz en la colitis ulcerosa como en la enfermedad de Crohn.

¿Es seguro el tratamiento con fármacos tiopurínicos en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y, específicamente, en los pacientes con colitis ulcerosa?

La aparición de reacciones adversas asociadas al tratamiento con tiopurinas motiva la suspensión del tratamiento hasta en el 15% de los pacientes. Los efectos secundarios del tratamiento con tiopurinas pueden clasificarse en “idiosincrásicos, alérgicos o independiente de la dosis” y “de-

pendiente de la dosis". Entre los primeros, los más frecuentes son el rash, la fiebre y las artralgias; la pancreatitis y la hepatitis también pueden ser reacciones independientes de la dosis. Las náuseas son la reacción dependiente de la dosis más frecuente y la mielotoxicidad es el efecto adverso potencialmente más grave¹⁸. Aunque algunos estudios han observado que ciertos efectos podrían ser más frecuentes en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa, estas diferencias no han sido confirmadas por otros autores²⁰.

La infección es uno de los efectos adversos "indirectos" más frecuentes del tratamiento con tiopurinas, observándose hasta en el 7% de los pacientes⁶. Además de infecciones bacterianas, se ha descrito un aumento en la incidencia de infecciones víricas asociadas al tratamiento con estos fármacos. En concreto, los virus herpes, específicamente el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el virus varicela zóster y el virus herpes simple, se han relacionado con complicaciones raras, pero potencialmente graves, en los pacientes en tratamiento con fármacos tiopurínicos⁶.

Asimismo, se ha sugerido un aumento de la incidencia de determinados tumores en los pacientes con EII en tratamiento con azatioprina y mercaptopurina; esto podría ser debido, por un lado, a su efecto inmunosupresor y, por otro, a las características específicas de las tiopurinas. Se ha observado un aumento del riesgo de linfomas en los pacientes con EII en tratamiento con tiopurinas; no obstante, debido a que se trata de un tumor poco frecuente en la población general, la incidencia de esta neoplasia en los pacientes en tratamiento con tiopurinas continúa siendo muy baja.

El papel del tratamiento con tiopurinas en el desarrollo de otras neoplasias es controvertido²¹. Por una parte, no se ha observado un incremento del riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal en los pacientes con EII en tratamiento con tiopurinas; es más, su efecto podría ser incluso protector, al controlar la actividad inflamatoria del colon. Por otro parte, se ha descrito un aumento de tumores cutáneos de tipo "no melanoma", pero con un incremento del riesgo mucho menor que en el caso de los pacientes trasplantados, aunque estos hallazgos no han sido confirmados por otros autores²¹.

¿Cómo se puede optimizar el tratamiento con fármacos tiopurínicos en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

Se han desarrollado diversas estrategias con el fin de optimizar el tratamiento con fármacos tiopurínicos en los pacientes con EII, en un intento por obtener la máxima eficacia con la menor incidencia de efectos adversos. Esto ha conducido al estudio de diversos enzimas implicados en el metabolismo de los fármacos tiopurínicos, como son la TPMT y la inosin-trifosfatopirifosfatasa (ITPA), así como a la medición de los metabolitos de las tiopurinas.

La TPMT metaboliza la mercaptopurina en metilmercaptopurina y los ribonucleótidos de ésta, que son metabolitos inactivos de las tiopurinas. Por tanto, la reducción en la actividad de la TPMT predispone al desarrollo de mielotoxicidad, por acumulación de una mayor concentración de metabolitos de 6-tioguanina, causantes de la aparición de

mielotoxicidad. Aproximadamente un 90% de la población caucásica tiene una actividad normal de la TPMT, un 11% actividad intermedia y un 0,3% actividad baja^{22,23}. La determinación del genotipo y del fenotipo de la TPMT tiene la ventaja de reducir el riesgo de mielotoxicidad en un 25-50%. Aun así, algunos pacientes seguirán presentando mielotoxicidad a pesar de una actividad normal de la TPMT y, por tanto, todos los pacientes en tratamiento con tiopurinas necesitarán una monitorización analítica periódica durante el seguimiento²⁴. Sin embargo, la determinación de la actividad de la TPMT previa a la administración del tratamiento permite identificar a los pacientes en los que el tratamiento debe evitarse por el riesgo de mielotoxicidad grave, lo que ha demostrado ser una estrategia coste-beneficiosa^{25,26}.

La ITPA es un enzima que participa en el metabolismo de las tiopurinas. En los pacientes con actividad deficitaria de la ITPA se acumulan concentraciones elevadas de 6-tiolPT, que es un metabolito potencialmente tóxico. Algunos autores han evidenciado un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad en estos pacientes, pero otros no han confirmado la relación entre las alteraciones de este enzima y la aparición de efectos adversos. Por tanto, de momento no se recomienda la determinación de la actividad de ITPA en la práctica clínica⁶.

Algunos autores han propuesto la medición de las concentraciones de los metabolitos de la mercaptopurina, tioguaninas y metilmercaptopurina, como una estrategia útil para la optimización del tratamiento. Sin embargo, los estudios que han evaluado su utilidad han aportado resultados contradictorios²⁷. En el año 2000, Dubinsky et al observaron que, en niños, niveles más altos de tioguanina se asociaban con un mayor porcentaje de respuesta²⁸. En este sentido, un 65% de los pacientes con niveles de tioguanina en el rango terapéutico respondieron al tratamiento con tiopurinas, frente al 27% de los pacientes con niveles subterapéuticos²⁸. Sin embargo, esta correlación no ha sido confirmada por otros autores²⁹⁻³¹.

Estos datos sugieren que, aunque las concentraciones de tioguaninas se asocian con la eficacia y la toxicidad de las tiopurinas, otros metabolitos pueden tener un papel también fundamental. Por tanto, en el momento actual, no disponemos de evidencia suficiente para recomendar la monitorización del tratamiento con la determinación de los metabolitos de la mercaptopurina.

¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento con fármacos tiopurínicos en los pacientes con colitis ulcerosa?

Una vez iniciado el tratamiento con tiopurinas, se plantea la cuestión de durante cuánto tiempo debe mantenerse. A favor de la suspensión estaría el argumento de minimizar los efectos adversos y, en contra, el riesgo de recidiva de la enfermedad. Disponemos de pocos datos sobre el mantenimiento de la eficacia de las tiopurinas a largo plazo en los pacientes con EII y sobre el riesgo de recidiva en los pacientes en los que se suspende el tratamiento. En el caso de la enfermedad de Crohn, diversos estudios han demostrado que la suspensión de las tiopurinas, incluso en pacientes

con una remisión prolongada, se asocia a un considerable riesgo de recidiva³².

Con respecto a la colitis ulcerosa, Holtman et al realizaron un estudio multicéntrico retrospectivo para conocer si el efecto beneficioso de la azatioprina en los pacientes con EII se mantenía a lo largo del tiempo³³. Se incluyó a 358 pacientes con colitis ulcerosa que fueron analizados en función del tiempo que habían recibido tratamiento con azatioprina (menos de 3 años, 3-4 años y más de 4 años). Los autores observaron que el riesgo de brote de la enfermedad y el consumo de esteroides fueron significativamente menores tras el inicio del tratamiento con azatioprina. La interrupción de la azatioprina tras 3 años de tratamiento se asoció a un riesgo elevado de recidiva de la colitis ulcerosa. Por lo tanto, los autores concluyeron que el tratamiento con azatioprina debe mantenerse al menos 4 años en la colitis ulcerosa³³.

Estos hallazgos sobre el beneficio del tratamiento de mantenimiento prolongado en los pacientes con colitis ulcerosa han sido confirmados por otros autores. En un estudio con 622 pacientes con EII (346 con colitis ulcerosa) se observó que la eficacia de la azatioprina se mantenía al menos tras 5 años de tratamiento¹⁶. Chebli et al realizaron un estudio en 42 pacientes con colitis ulcerosa en tratamiento con azatioprina y observaron que el porcentaje de pacientes en remisión y el efecto ahorrador de esteroides de las tiopurinas se mantenía a lo largo de los 3 años de seguimiento del estudio³⁴.

El efecto de la suspensión del tratamiento con tiopurinas en la evolución de la colitis ulcerosa se ha evaluado en un estudio realizado por Hawthorne et al, en el que se incluyó a 79 pacientes que habían recibido tratamiento con azatioprina durante al menos 6 meses³⁵. Los pacientes fueron aleatorizados a continuar con azatioprina o a recibir placebo durante 12 meses. Este estudio puso de manifiesto que el tratamiento continuado con azatioprina es beneficioso para mantener la remisión, ya que la suspensión del mismo duplica el riesgo de presentar una recidiva de la enfermedad (el 36 en el grupo de azatioprina frente al 56% en el grupo placebo)³⁵.

Resultados similares fueron descritos por Cassinotti et al en un estudio en el que se incluyó a 127 pacientes con colitis ulcerosa que suspendieron el tratamiento con azatioprina estando en remisión¹. El 67% de los pacientes recidivó tras una mediana de seguimiento de 12 meses después de haber suspendido del fármaco. Los autores evidenciaron que la mayor duración del tratamiento con azatioprina y la remisión sostenida durante el tiempo que el paciente recibió el fármaco fueron factores protectores de la recidiva. Por otro lado, la presencia de una colitis ulcerosa más extensa se asoció con un mayor riesgo de brote tras la suspensión del tratamiento¹.

En conclusión, estos resultados sugieren que la eficacia de la azatioprina en la colitis ulcerosa se mantiene con el tratamiento a largo plazo y que la suspensión del mismo, en pacientes que estaban en remisión, se asocia a un considerable riesgo de recidiva. Por tanto, al igual que ocurre en los pacientes trasplantados, el tratamiento de mantenimiento con azatioprina probablemente deba mantenerse indefinidamente en los pacientes con EII una vez que hayan alcanzado la remisión.

Conclusiones

Los fármacos tiopurínicos son al menos tan eficaces en la colitis ulcerosa como en la enfermedad de Crohn para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad. Sin embargo, por su inicio de acción lento, no han demostrado ser eficaces en la inducción de la remisión en la colitis ulcerosa y, por tanto, no deberían administrarse con este objetivo en la práctica clínica. Finalmente, la respuesta a los fármacos tiopurínicos se mantiene a largo plazo en los pacientes con colitis ulcerosa. Debido al elevado riesgo de recidiva al suspender el tratamiento, estos fármacos probablemente deban mantenerse indefinidamente en los pacientes con colitis ulcerosa una vez que hayan alcanzado la remisión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, Massari A, Colombo E, Gai E, et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2760-7.
2. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;CD000545.
3. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. [Questions and answers on the role of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:401-15.
4. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1699-708.
5. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. [Individualized therapy with azathioprine or 6-mercaptopurine by monitoring thiopurine methyl-transferase (TPMT) activity]. *Rev Clin Esp*. 2002;202:555-62.
6. Siegel CA, Sands BE. Review article: practical management of inflammatory bowel disease patients taking immunomodulators. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:1-16.
7. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowder Y, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008;2:24-62.
8. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD000067.
9. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:630-42.
10. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J*. 1974;4:627-30.
11. Caprilli R, Carratu R, Babbini M. Double-blind comparison of the effectiveness of azathioprine and sulfasalazine in idiopathic proctocolitis. Preliminary report. *Am J Dig Dis*. 1975;20:115-20.

12. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Mate J, Gomollon F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:126-37.
13. 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.
14. 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.
15. Kull E, Beau P. [Compared azathioprine efficacy in ulcerative colitis and in Crohn's disease]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002;26:367-71.
16. 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.
17. Bastida G, Nos Mateu P, Aguas Peris M, Beltrán Niclós B, Rodríguez Soler M, Ponce García J. Optimization of immunomodulatory treatment with azathioprine or 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30:511-6.
18. Gisbert JP, Gomollon F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1783-800.
19. Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr.* 1990;117:809-14.
20. Saibeni S, Virgilio T, D'Inca R, Spina L, Bortoli A, Paccagnella M, et al. The use of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel diseases in clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2008;40:814-20.
21. Smith MA, Irving PM, Marinaki AM, Sanderson JD. Review article: malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:119-30.
22. Vuchetich JP, Weinshilboum RM, Price RA. Segregation analysis of human red blood cell thiopurine methyltransferase activity. *Genet Epidemiol.* 1995;12:1-11.
23. Gisbert JP, Gomollon F, Cara C, Luna M, Gonzalez-Lama Y, Pajares JM, et al. Thiopurine methyltransferase activity in Spain: a study of 14,545 patients. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1262-9.
24. Sandborn WJ. State-of-the-art: Immunosuppression and biologic therapy. *Dig Dis.* 2010;28:536-542.
25. Winter J, Walker A, Shapiro D, Gaffney D, Spooner RJ, Mills PR. Cost-effectiveness of thiopurine methyltransferase genotype screening in patients about to commence azathioprine therapy for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:593-99.
26. Dubinsky MC, Reyes E, Ofman J, Chiou CF, Wade S, Sandborn WJ. A cost-effectiveness analysis of alternative disease management strategies in patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2239-47.
27. Cohen RD. Forecast for using metabolite measurements in the dosing of azathioprine or 6-mercaptopurine for IBD patients: "partly cloudy" [discussion 2084]. *Gastroenterology.* 2002;122:2082-4.
28. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnett D, Theoret Y, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2000;118:705-13.
29. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Pike MG, Mays DC, Tremaine WJ, et al. Measurement of thiopurine methyltransferase activity and azathioprine metabolites in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2001;49:665-70.
30. Reuther LO, Sonne J, Larsen NE, Larsen B, Christensen S, Rasmussen SN, et al. Pharmacological monitoring of azathioprine therapy. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:972-7.
31. Gonzalez-Lama Y, Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Garcia-Sanchez V, Esteve M, Cabriada JL, et al. Thiopurine methyltransferase activity and azathioprine metabolite concentrations do not predict clinical outcome in thiopurine-treated inflammatory bowel disease patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:544-54.
32. Gisbert J, Chaparro M, Gomollón F. Common misconceptions about 5-aminosalicylates and thiopurines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17:3467-78.
33. Holtmann MH, Krummenauer F, Claas C, Kremeyer K, Lorenz D, Rainer O, et al. Long-term effectiveness of azathioprine in IBD beyond 4 years: a European multicenter study in 1176 patients. *Dig Dis Sci.* 2006;51:1516-24.
34. Chebli LA, Chaves LD, Pimentel FF, Guerra DM, Barros RM, Gaburri PD, et al. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:613-9.
35. 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.