

## Farmacogenética de la azatioprina y sulfasalazina en la *Guía de Práctica Clínica de la Artritis Reumatoide (GUIPCAR)*

**Sr. Director:** La leflunomida, el metotrexato (MTX) y los nuevos anti-TNF- $\alpha$  (infliximab y etanercept) han desplazado casi por completo a la sulfasalazina (SSZ) y la azatioprina (AZA) en el tratamiento en monoterapia de la artritis reumatoide (AR). Sin embargo, la AZA y sobre todo la SSZ todavía desempeñan un papel destacado en el tratamiento combinado con MTX. Este hecho obliga al conocimiento estricto del metabolismo de estos fármacos y de sus posibles efectos adversos tras su administración.

De forma reciente, se ha publicado la *Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la AR en España (GUIPCAR)*, que representa un gran esfuerzo por parte de la Sociedad Española de Reumatología. Respecto a esta publicación de gran interés para todos los miembros de la SER, nos gustaría aportar dos consideraciones:

1. Azatioprina ha sido ampliamente utilizada como tratamiento de fondo en múltiples procesos de carácter autoinmune. Un 20% presenta alteraciones gastrointestinales como anorexia, náuseas, vómitos y, con menos frecuencia, hepatotoxicidad (5%). Otros efectos adversos presentes tras su administración incluyen las alteraciones hematológicas, como leucopenia (25%), trombocitopenia (5%) y aisladamente casos de aplasia medular. Respecto a lo descrito en la GUIPCAR sobre los efectos adversos hematológicos<sup>1</sup>, creemos que la afirmación de que éstos son dependientes de la dosis no es del todo cierta. Algunos pacientes con enfermedades autoinmunes toleran bien dosis bajas de AZA, y al incrementar la dosis de manera progresiva desarrollan efectos adversos graves, incluso aplasia medular. Esto se debe a la presencia de alguna de las variantes alélicas del polimorfismo genético de la tiopurina metiltransferasa (TPMT), que ya comentamos previamente en un artículo de revisión de esta revista<sup>2</sup>. En la actualidad existen nuevas variantes alélicas de reciente descubrimiento que justifican que un paciente pueda tener una actividad de la enzima TPMT baja, media o alta, que le confiere un riesgo alto, moderado o bajo de presentar una mielotoxicidad<sup>3</sup>. El genotipo de la enzima TPMT y su actividad

se ha estudiado mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en diferentes grupos de población y entre éstos en pacientes españoles con enfermedades inflamatorias intestinales y artritis enteropática<sup>4</sup>. Además, un paciente presentó una aplasia medular tras la administración de AZA y al estudiar el genotipo se demostró la presencia de alelos de baja actividad de esta enzima<sup>5</sup>. Por todo esto, en la GUIPCAR se describe que «el déficit de xantinaoxidasa (XO) produce un aumento de los efectos secundarios en general y de los hematológicos en particular». Según nuestra experiencia, a pesar de que la XO participa en la compleja vía metabólica de las tiopurinas, el déficit de actividad de TPMT produce una mayor susceptibilidad para presentar efectos tóxicos por AZA, puesto que este déficit es mucho más frecuente que el de XO<sup>6</sup>.

2. Un segundo aspecto que deseamos destacar es la creciente importancia del estudio farmacogenético. En la actualidad administramos un fármaco y esperamos ver la respuesta clínica, la tolerancia y los efectos secundarios. La farmacogenética permitirá en un futuro no lejano predecir la toxicidad de un fármaco antes de su administración mediante el estudio del genotipo. En la guía GUIPCAR, en ningún momento se hace referencia a los diferentes estudios en el campo de la farmacogenética que se pueden realizar a pacientes que van a recibir tratamiento de fondo. Entre éstos, donde habla de la sulfasalazina (SSZ) como tratamiento combinado, creamos importante destacar que también está descrito un polimorfismo de la enzima NAT2 que puede ser utilizado como método de cribado para averiguar la posible aparición de efectos adversos con SSZ<sup>7</sup>.

H. Corominas<sup>a</sup>, C. Díaz-López<sup>a</sup>, G. Vázquez<sup>a</sup>  
 y M. Baiget<sup>b</sup>

Unidad de Reumatología. <sup>a</sup>Servei de Medicina Interna.

<sup>b</sup>Servei de Genética.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

### Bibliografía

1. Grupo GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la Artritis Reumatoide en España. Madrid: Sociedad Española de Reumatología, 2001; p. 109-10.
2. Corominas H, Domènech M, Baiget M, Díaz C, Vázquez G. Implicación del polimorfismo genético de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) en la intolerancia a la azatioprina en pacientes reumatólogicos. Rev Esp Reum 2002;27:393-7.
3. Spire-Vayron de la Moureyre C, Debuyser H, Sabbagh N, Marez D, Vinner E, Chevalier ED, et al. Detection of known and new mutations in the thiopurine S-methyltransferase gene by single-strand conformation polymorphism analysis. Hum Mutat 1998;12:177-85.
4. Corominas H, Domènech M, González D, Díaz C, Roca M, García-González MA, et al. Allelic variants of the thiopurine S-methyltransferase deficiency in patients with ulcerative colitis and in healthy controls. Am J Gastroenterol 2000;95:2313-7.
5. Corominas H, Domènech M, González-Juan D, González-Suárez B, Díaz C, Pujol J, et al. Aplasia after azathioprine administration: role of the thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. Med Clin (Barc) 2000;115:299-301.

6. Black AJ, McLeod HL, Capell HA, Powrie RH, Matowe LK, Pritchard SC. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med* 1998;129:716-8.
7. Tanaka E, Taniguchi A, Urano W, Nakajima H, Matsuda Y, Kitamura Y, et al. Adverse effects of sulphasalazine in RA patients is associated with diplotype configuration at N-acetyltransferase 2 gene. *Arthr & Rheum* 2001;S152(A).