

El uso temprano de azatioprina no es más efectivo que el placebo para la enfermedad de Crohn recientemente diagnosticada

Gonzalo Yáñez C.¹, Maximiliano Zamora H.¹, Sofía Herrera A.¹,
Carolina Pavez O.², Roberto Candia B.^{2,3} y Patricio Ibáñez L.²

Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease

Pregunta: En pacientes con enfermedad de Crohn recientemente diagnosticada ¿el uso de azatioprina aumenta la remisión clínica libre de corticoides?

Para responder la siguiente pregunta se revisa el siguiente artículo de investigación: *Panes J, López-Sanroman A, Bermejo F, García-Sánchez V, Esteve M, Torres Y, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. Gastroenterology 2013;145:766-74¹.*

Contexto

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal de curso crónico, progresivo y destructivo con manifestaciones extraintestinales y desórdenes inmunológicos asociados². Se presenta a menudo en personas cursando la segunda o tercera década de vida, aunque puede hacerlo a cualquier edad, afectando a ambos sexos. La incidencia anual reportada es de 12,7 y 20,2 por 100.000 personas al año en Europa y Norteamérica, respectivamente³.

En cuanto a la historia natural de la EC se caracteriza por periodos de inflamación activa y remisión, pudiendo desarrollar complicaciones como estenosis, fistulas y abscesos que requerirán del uso de corticosteroides o cirugía. Para alcanzar la remisión clínica de esta patología el objetivo fundamental es alterar la progresión, instalando un tratamiento altamente efectivo temprano en el curso de la enfermedad⁴. Datos más recientes muestran que la curación de la mucosa es el objetivo clínico que más se acerca a poder evitar la progresión de la enfermedad.

En el año 2000 se publicó un estudio clínico randomizado, placebo controlado realizado en pacientes pediátricos con EC, el que demostró la utilidad del uso precoz de tiopurínicos (azatioprina o mercaptopurina) para reducir el número de recaídas y requerimientos de corticosteroides⁵. Si bien, el estudio fue realizado

en población pediátrica y generalizó su uso, también motivó la extensión de su uso en pacientes adultos, siendo incluidos en las distintas guías de tratamiento. En la población adulta el rol de los tiopurínicos está dado, principalmente, en el tratamiento de la EC complicada¹. De aquí surge la necesidad de buscar evidencia en adultos que sustente la instalación de este tipo de terapia de forma temprana en el curso de la enfermedad para cambiar su historia natural.

El estudio que analizaremos a continuación corresponde a un estudio clínico randomizado, placebo controlado, multicéntrico que compara la efectividad de la azatioprina vs. placebo en alcanzar remisión mantenida libre de corticosteroides en pacientes con reciente diagnóstico de EC.

Métodos

Características generales

Pacientes: Se incluyeron 131 pacientes entre 18 y 70 años de ambos sexos con diagnóstico reciente de EC, en las 8 semanas previas. Los criterios de exclusión fueron: tratamiento previo con azatioprina, mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato, infliximab y/o adalimumab; asimismo aquellos pacientes que necesitaron cirugía (estenosis sintomática, enfermedad penetrante o fistulas perianales), pacientes con comorbilidad grave, infección, malignidad, historia de abuso de drogas y embarazo actual.

Intervención: El grupo intervenido (n = 68), recibió azatioprina 2,5 mg/kg/día (ajustado al múltiplo de 25 mg siguiente) en una dosis única vía oral por 76 semanas. El grupo control recibió placebo (idéntico en apariencia al comprimido de tratamiento) sin otro tratamiento además de corticoides, siendo los únicos medicamentos permitidos para control de actividad de enfermedad tanto en el grupo intervenido como en

¹Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

²Departamento de Gastroenterología Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

³Programa de Salud Basada en Evidencia, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 1 de junio de 2014
Aceptado: 2 de junio de 2014

Correspondencia a:

Dr. Patricio Ibáñez L.
Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile
Marcoleta 367, Santiago, Chile.
Tel: [+56 2] 2354 3820
pibanez@med.puc.cl

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

grupo control. Asimismo, se describe que los requerimientos de corticoides fueron similares entre los 2 grupos. Se permitió el uso de antibióticos para el tratamiento de infecciones, demostradas o bajo sospecha.

Resultados (Outcomes)

a) *Outcome* primario: Tasa de remisión clínica mantenida libre de corticoides a la semana 76.

b) *Outcomes* secundarios: Sobrevida libre de recaída, promedio del puntaje CDAI (*Crohn's Disease activity index*) e IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), concentración de proteína C reactiva (PCR) en cada visita, requerimientos de corticoides, dosis acumulada de corticoides, desarrollo de fistula, requerimiento de hospitalización y cirugía relacionada a la EC. La dosis acumulada de prednisona fue calculada en base a la dosis diaria de corticoides prescritos, considerando 9 mg/día de budesonida equivalente a 40 mg/día de prednisona.

Tabla 1. *Outcomes* a 76 semanas de seguimiento

<i>Outcomes</i>	Grupo azatioprina = 68 pacientes Eventos n (%)	Grupo placebo = 63 pacientes Eventos n (%)	RR
Remisión mantenida libre de corticoides a las 76 sem	30 (44,12)	23 (36,5)	1,21 IC 95% (0,79-1,84)
Necesidad de corticoides	34 (50)	40 (63,5)	0,79 IC 95% (0,58-1,07)
Desarrollo de fistula	6 (8,8)	5 (7,9)	1,11 IC 95% (0,36-3,46)
Necesidad de hospitalización	11 (16)	5 (7,9)	2,04 IC 95% (0,75-5,54)
Necesidad de cirugía relacionada con Enfermedad de Crohn	1 (1,47)	1 (1,6)	0,93 IC 95% (0,06-14,50)
Cualquier efecto adverso	34/50,00%	37 (58,7)	0,85 IC 95% (0,63-1,17)
Pancreatitis	7/10,29%	0 (0)	Tiende a infinito
Leucopenia	16/23,52%	6 (9,5)	2,47 IC 95% (1,03-5,92)

RR = Riesgo relativo, NNT = Número necesario a tratar. Nota: no se muestran los NNT ya que la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Evaluación de la validez interna

Diseño: Estudio clínico controlado prospectivo aleatorizado. Multicéntrico, realizado en 31 hospitales de España desde febrero del año 2006 a septiembre del año 2009.

Aleatorización y ocultamiento de la secuencia de aleatorización: La aleatorización fue llevada a cabo en forma central por medio de un programa computacional adaptado, el cual, previamente, estratificó a los pacientes de acuerdo a su edad (menor o mayor de 40 años) y según el uso de corticoides sistémicos al tiempo de inclusión (sí o no). Al ser centralizado se considera que el ocultamiento fue adecuado.

Grupos similares en relación a variables conocidas: Adecuada. No se observan diferencias significativas entre las variables pronósticas evaluadas.

Ciego: Fueron ciegos los pacientes, el personal del centro de estudio y médicos tratantes. Los adjudicatarios del *outcome* primario fueron ciegos. No es claro si los analistas de datos fueron ciegos.

Tipo de análisis de resultados: por intención de tratar

Seguimiento: Se logró un seguimiento de 100% de los pacientes. En el grupo tratado con azatioprina un 45,5% discontinuó la terapia por enfermedad crónica activa, crisis grave, dependencia a corticoesteroides, enfermedad penetrante, fistula perianal y evento adverso por drogas. En el grupo placebo 49,2% discontinuó la intervención por enfermedad crónica activa, crisis grave, dependencia a corticoesteroides, enfermedad penetrante, fistula perianal, requerimiento de medicamentos no permitidos, embarazo y evento adverso por drogas.

Interrupción precozmente por beneficio: No hubo interrupción precoz por beneficio, pero sí fue interrumpido por futilidad. Se utilizó un método estadístico apropiado para determinar que no se observaría diferencia a pesar de completar el tamaño muestral, pero este criterio no fue determinado *a priori*. Se detuvo al completar 50% del tamaño muestral pre-establecido.

Considerando que no se demostró diferencia estadísticamente significativa en el *outcome* primario, pero sí se observa una tendencia a favor del grupo azatioprina, esta interrupción temprana pudo haber incidido en el resultado.

Resultados principales

En la Tabla 1 se resumen los principales resultados.

Al finalizar las 76 semanas de tratamiento, la remisión mantenida libre de corticoides fue de 44,12% en el grupo que usó azatioprina, vs 36,51% en el grupo placebo, lo que representa una diferencia no significativa. Los resultados de *outcomes* secundarios más re-

levantes están descritos en la Tabla 1; sus diferencias tampoco resultaron estadísticamente significativas.

Por otro lado, con respecto a los efectos adversos del uso de azatioprina vs placebo, se observó que el desarrollo de cualquier efecto adverso era similar entre ambos grupos, pero al analizarlos de manera individual se evidenció que el riesgo de pancreatitis y leucopenia era significativamente mayor en el grupo usuario de azatioprina.

Discusión

El presente estudio tiene múltiples aspectos que debemos considerar en su análisis. El primero en cuanto al diseño del estudio, si bien busca medir la remisión libre de corticoides, lo hace basado en el CDAI, puntaje clínico que a pesar de ser valioso para el paciente, se ha visto que no tiene adecuada relación con la actividad de la enfermedad en la mucosa del intestino, siendo este último el *outcome* más relevante en términos de pronóstico; tampoco utiliza biomarcadores más sensibles que la PCR como lo es la calprotectina fecal, que ha mostrado tener buena correlación (no así la PCR) con el grado de inflamación de la mucosa. Los síntomas que mide el CDAI puede ser influenciado también por otras patologías digestivas como el síndrome de intestino irritable^{8,9}. Otro aspecto dice relación con la dosis de azatioprina; inicialmente es 2,5 mg/Kg, sin embargo la tasa de intolerancia o efecto adverso es muy superior (50%) a lo reportado en la literatura (cerca de 20%), si bien el investigador era ciego, se permitía reducción de dosis. Por otro lado, no se utilizaron estrategias descritas en la literatura para optimizar estas terapias (como dividir las dosis o el uso concomitante de alopurinol), de modo que es posible que durante el estudio un número significativo de pacientes estuviera con dosis subóptimas, implicando pobres resultados en los *outcomes*¹⁰⁻¹⁵.

La EC es una enfermedad crónica cuyas complicaciones pueden aparecer a largo plazo, 5 o 10 años, de modo que 76 semanas de terapia puede no ser el tiem-

po adecuado para evaluar el beneficio de una terapia cuyo objetivo es modificar el curso de la enfermedad. Aun así, el número de recaídas con CDAI más alto (sobre 220 puntos) fue significativamente menor en el grupo de azatioprina vs el grupo placebo (11,8 vs 30,2%; p 0,01), teniendo presente que este análisis complementario no fue el objetivo inicial del estudio, por lo tanto, el tamaño muestral no fue calculado para obtener estas conclusiones. Con respecto a los *outcomes* secundarios, los análisis no demostraron diferencias estadísticamente significativas; lo que concuerda con los resultados obtenidos en anteriores ensayos clínicos randomizados⁷. Respecto a los efectos adversos, se observó que, si bien el desarrollo de cualquier efecto adverso era similar entre ambos grupos, el tratamiento con azatioprina se asocia a mayor cantidad de efectos adversos serios como es el desarrollo de pancreatitis.

Para poder evaluar la aplicabilidad externa de este estudio no se puede tomar decisiones clínicas a partir de estos resultados. Se requieren nuevos estudios para poder evaluar el uso precoz de azatioprina en EC.

Conclusiones

El presente estudio muestra que la azatioprina utilizada en forma precoz, con respecto al diagnóstico de la EC, no es más efectiva que el placebo en lograr remisión clínica libre de corticosteroides en población adulta, como sí se ha demostrado en población pediátrica^{4,6}. Aún no contamos con un estudio de óptimo diseño para responder la pregunta de la utilidad de los tiopurínicos en etapas tempranas de la EC, lo que no significa que terapias de mayores costos deban considerarse en vez de azatioprina en esta etapa clínica. Es importante destacar que la conclusión del estudio es que la hipótesis no fue demostrada. Lo anterior no determina que la azatioprina no sea útil, ya que su valor ha sido demostrado con anterioridad, pero al menos este estudio no apoya el inicio precoz de la droga.

Referencias

- 1.- Panes J, Lopez-Sanroman A, Bermejo F, García-Sánchez V, Esteve M, Torres Y, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 766-74.
- 2.- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54.
- 3.- Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 289-97.
- 4.- Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895-902.
- 5.- Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380: 1590-605.
- 6.- Riello L, Talbotec C, Garnier-Lengline H,

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

- Pigneur B, Svahn J, Canioni D, et al. Tolerance and efficacy of azathioprine in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2138-43.
- 7.- Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, Bernstein CN, Dubinsky MC, Hanauer SB, et al. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 Suppl 1: S2-25.
 - 8.- Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 162-9.
 - 9.- Lahiff C, Safaie P, Awais A, Akbari M, Gashin L, Sheth S, et al. The Crohn's disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn's disease and in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 786-94.
 - 10.- Lamers CB, Griffioen G, van Hogezaand RA, Veenendaal RA. Azathioprine: an update on clinical efficacy and safety in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999; 230: 111-5.
 - 11.- Shih DQ, Nguyen M, Zheng L, Ibáñez P, Mei L, Kwan LY, et al. Split-dose administration of thiopurine drugs: a novel and effective strategy for managing preferential 6-MMP metabolism. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 449-58.
 - 12.- Min MX, Weinberg DI, McCabe RP. Allopurinol enhanced thiopurine treatment for inflammatory bowel disease: safety considerations and guidelines for use. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39: 107-11.
 - 13.- Ansari A, Patel N, Sanderson J, O'Donohue J, Duley JA, Florin TH. Low-dose azathioprine or mercaptopurine in combination with allopurinol can bypass many adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 640-7.
 - 14.- Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, Lim WC, Reddy SI, Cao D, et al. Allopurinol safely and effectively optimizes tioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 441-6.
 - 15.- Freeman HJ. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 31-6.