

Uso de azatioprina en enfermedad de Crohn ¿En qué estamos?

Macarena Hevia L.¹ y Rodrigo Quera P.²

¹Becada de Gastroenterología Universidad de Chile, Hospital San Borja Arriarán.

²Servicio de Gastroenterología Clínica Las Condes.

Recibido: 10 de octubre de 2014
Aceptado: 14 de octubre de 2014

Correspondencia a:

Dra. Macarena Hevia Lillo
Instituto Chileno Japonés de Enfermedades Digestivas
Santa Rosa 1234, Santiago, Chile.
Teléfono: [+56 2] 225748670.
macahevia@hotmail.com

Current state of the use of azathioprine in Crohn's disease

Crohn's disease (CD) is an intestinal pathology that may have a torpid and disabling course. One of the purposes of the pharmacological therapy is to prevent progression of the disease and keep the patient in clinical remission. Thiopurines (azathioprine (AZT)/6-mercaptopurine (6-MP)) correspond to a group of drugs so far recommended in all current consensus for maintaining remission of the disease. Recent publications have questioned its effectiveness as a maintenance treatment. We reviewed the literature to date and the aforementioned publications trying to clarify the current status of the use of AZT/6-MP in CD. We emphasize the importance of thiopurine therapy guided by levels of its metabolites, 6-thioguanines and 6-metilmercaptapurines and usefulness of Allopurinol in selected cases. **Conclusion:** It is still pending to determine whether thiopurines have the potential to modify the disease at an early stage. Further studies are needed before conclusions can modify our clinical behavior to continue using AZT/6-MP in patients with CD.

Key words: Azathioprine, 6-mercaptopurine, metabolites of thiopurines, Crohn's disease.

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica caracterizada por períodos de activación y remisión alternantes, que a largo plazo lleva a la pérdida de la función del segmento o segmentos intestinales afectados y, eventualmente, a comportarse como una enfermedad invalidante. Es por ello que uno de los objetivos del tratamiento es intentar alterar esta progresión, introduciendo terapia altamente efectiva en el curso de la enfermedad. La clave del manejo es mantener al paciente en remisión para mantener la calidad de vida, evitar la dependencia a esteroides, y mantener curación de la mucosa con el fin de evitar recaídas, hospitalizaciones y cirugías¹.

Dentro de las estrategias farmacológicas actuales para el manejo de la EC se encuentran las tiopurinas, actualmente recomendadas como terapia de mantención^{2,3}. En el último año se han publicado estudios que cuestionan la efectividad de este grupo de medicamentos como terapia de mantención en esta enfermedad. Estos estudios junto a artículos de revisión y cartas al editor buscan establecer si debemos modificar nuestra conducta en relación al uso de estos fármacos en la EC.

En el siguiente artículo revisamos la evidencia disponible hasta el momento respecto al uso de tiopurinas en EC, un análisis de las publicaciones de los

grupos GETAID y AZTEC^{4,5} y nuestra conducta en relación al aporte de estos estudios.

Discusión

Marco teórico

El uso actual de las tiopurinas (azatioprina (AZT)/6-mercaptopurina (6-MP)) como terapia inmunomoduladora deriva del estudio realizado por Markowitz y cols.⁶, donde se introduce el concepto de uso precoz de inmunomoduladores. Este estudio que incluyó 53 niños con EC de menos de 8 semanas de diagnóstico, concluyó que la terapia combinada con corticoides para la inducción y 6-MP para la remisión, disminuyó significativamente los requerimientos de esteroides y mejoró la mantención de la remisión en un plazo de 18 semanas.

Si bien las guías internacionales actuales incluyen la terapia con AZT/6-MP dentro de sus indicaciones, escasa evidencia tenemos hasta el momento que respalde dicha recomendación. Sabemos que la terapia con tiopurinas no logra inducir la remisión, tal como lo demostró un metaanálisis publicado el año 2011, que incluyó un total de cinco estudios⁷. El rol actual de las tiopurinas es en la mantención de la remisión, y es lo que hasta ahora ha justificado su uso. Lo anterior es respaldado por tres meta-análisis^{8,9,10}, uno de ellos

de la base de revisión Cochrane, que demostró beneficio de AZT/6-MP para mantener la remisión de la enfermedad. Otro, que incluyó cinco estudios, demostró el beneficio en mantener el tratamiento para prevenir recaídas por un período de al menos 3,5-4 años.

Sin embargo, hasta el momento sólo un estudio ha demostrado en forma aislada el beneficio del tratamiento con tiopurinas¹¹, pero éste ha sido cuestionado por la baja tasa de respuesta a placebo, cercana a 10% en 15 meses, *versus* otros estudios en que placebo tiene una respuesta de 40-75%.

Recomendaciones actuales

Las recomendaciones actuales tanto europeas como americanas incluyen a AZT/6-MP como terapia de mantenimiento:

- Asociación Americana de Gastroenterología (AGA), año 2009²: “Azatioprina/6-mercaptopurina (grado B) y metotrexato (grado B) tienen beneficios demostrables en la mantención después de terapia inductora con corticoides”.
- European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), año 2010³:
 - Declaración 6a: “Después de la primera presentación, si la remisión ha sido alcanzada con corticoides sistémicos, una tiopurina (Nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A) o metotrexato (Nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A) deberían ser considerados”
 - Declaración 6d: “Pacientes que son dependientes de corticoides deberían ser tratados con tiopurinas o metotrexato con o sin terapia anti-TNF (Nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A), aunque las opciones quirúrgicas deberían también ser consideradas y discutidas”

Sin embargo, a pesar de estas recomendaciones, ya el 2010 se publica el estudio SONIC que señala que de los pacientes en monoterapia con AZT, sólo 15% logró curación de la mucosa y 30% se mantuvo en remisión clínica¹². Este estudio incluyó pacientes con una mediana de 2,4 años de duración de EC y se realizó en un período 26 semanas. Esto lleva a pensar si realmente el uso de AZT/6-MP es efectivo en estos pacientes, considerando los conocidos efectos secundarios de los tiopurínicos^{13,14}. ¿Tienen indicación todos los pacientes con EC de usar tiopurínicos? ¿o sólo algunas poblaciones seleccionadas? Hasta ahora han sido utilizados en EC en casos de enfermedad complicada, incluyendo corticodependencia, enfermedad perianal fistulizante y para prevenir la recurrencia postoperatoria^{15,16}.

Por otra parte, es planteable que las bajas tasas de efectividad sean secundarias a la introducción tardía de los tiopurínicos en el curso de la enfermedad y en

la necesidad de realizar un esfuerzo por determinar el momento adecuado de su introducción. Se ha demostrado que la terapia “Step-up” con el uso secuencial de corticoides e inmunomoduladores no tiene un claro efecto en la progresión de la enfermedad ni en la tasa de cirugía^{17,18}. Dos artículos publicados a fines de 2013 tratan de responder esta inquietud al evaluar los resultados de la introducción precoz de AZT en pacientes adultos con EC de reciente diagnóstico^{4,5}.

Estudios grupos AZTEC y GETAID y análisis de sus resultados

El primero de estos estudios, publicado por Panes y cols.⁵, realizado en España, es un estudio doble ciego prospectivo, randomizado y multicéntrico ejecutado entre febrero de 2006 y septiembre de 2009, que comparó la efectividad de AZT *versus* placebo en un período de 18 meses. Se reclutaron 68 pacientes para el grupo AZT y 63 para el grupo placebo, entre 18-70 años con diagnóstico de EC realizado hasta 8 semanas antes del ingreso al estudio, independiente de la gravedad de su enfermedad y del uso de corticoides. Los autores consideraron que no existe evidencia demostrada de predictores de enfermedad complicada (estenosante o fistulizante), por tanto, la selección de los pacientes no se realizó en base a las características de la enfermedad. Se excluyeron pacientes que presentarían alguno de los siguientes factores: uso previo de terapia inmunomoduladora/biológicos, necesidad inmediata de cirugía, antecedentes de cirugía por su enfermedad, estenosis sintomática, enfermedad penetrante o fistulizante perianal, comorbilidad grave, infección documentada, neoplasia, abuso de drogas, embarazo. Sólo se permitieron corticoides como segundo fármaco para controlar la enfermedad en caso de recaídas, prednisona en dosis de 1 mg/kg/día hasta 60 mg/día, o budesonida 9 mg/día con una disminución gradual por programa. No se permitió el uso de aminosalicilatos orales o rectales ni corticoides tópicos.

El objetivo primario a estudiar fue la sobrevida libre de corticoides sostenida a la semana 76 (es decir, mes 18). Los objetivos secundarios fueron: sobrevida libre de recaídas, promedio del índice de actividad de la enfermedad de Crohn (*Crohn Disease Activity Index* (CDAI), índice de calidad de vida, reducción en requerimientos de corticoides, complicaciones, hospitalizaciones y cirugías. En cuanto al objetivo primario, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, 30 pacientes de grupo azatioprina (44,1%) y 23 de placebo (36%) alcanzaron una sobrevida libre de corticoides sostenida, $p = 0,48$. En cuanto a los objetivos secundarios, no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los puntos ya mencionados.

Aunque la tasa de eventos adversos globales entre ambos grupos fue similar, al analizar de manera

Artículo de Revisión

dirigida por eventos se encontraron diferencias significativas para pancreatitis, 0% placebo vs 10,3% AZT, $p = 0,01$, y leucopenia 9,5% vs 23,5%, $p = 0,04$. Esto se correlaciona con la tasa de eventos adversos que llevaron a la discontinuación del fármaco: 6,3% vs 23%, $p = 0,02$ para el grupo placebo vs AZT, respectivamente.

Se incluyó un análisis post-hoc que midió recaídas con CDAI > 220 puntos (es decir, crisis al menos moderada), mostrando menor tasa de recaídas en el grupo tratamiento, 11,8% vs 30,2%, $p = 0,01$. También se analizó el subgrupo de pacientes menor de 40 años, descrito como factor de mal pronóstico¹⁹: 63 pacientes grupo placebo (71,3%) vs 52 del grupo AZT (76,5%), sin diferencias significativas en remisión sostenida libre de esteroides.

El segundo estudio, publicado por Cosnes y cols.⁴, realizado en Francia, un estudio abierto, randomizado y controlado efectuado entre julio de 2005 y noviembre de 2010 con un período de seguimiento de 36 meses, evaluó la eficacia del tratamiento con AZT vs placebo en pacientes adultos con EC de diagnóstico reciente, hasta 6 meses previo al ingreso al estudio, en riesgo de enfermedad invalidante. Ese riesgo se definió por la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: edad menor de 40 años, enfermedad perianal activa, uso de corticoides dentro de los primeros 3 meses desde el diagnóstico.

Se excluyeron pacientes que presentaran cualquiera de los siguientes factores: uso previo de inmunomodulador o terapia biológica, necesidad inmediata de terapia biológica o cirugía, comorbilidades graves, infección documentada, falla hepática o renal, contraindicaciones para recibir tiopurinas, abuso de drogas, riesgo de baja adherencia.

Se incluyeron 67 pacientes para el grupo AZT y 65 pacientes para placebo. En caso de recaídas, definidas como CDAI > 150 puntos, se administró prednisona 40 mg/día o 1 mg/kg/día por 3 semanas y disminución en un período de 2 meses, o budesonida 9 mg por un mes y disminución en un período de 2 meses.

El objetivo primario de este estudio fue la proporción de trimestres en remisión, definido como trimestres libres de recaídas que necesitaran de corticoides o anti-TNF, sin actividad perianal, sin hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad y sin requerimientos de cirugía en los primeros 3 años desde la inclusión. Los objetivos secundarios fueron: proporción de trimestres en crisis, hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad, enfermedad perianal activa, necesidad de cirugía perianal e intestinal, uso de corticoides y terapia biológica, duración de la exposición a corticoides por trimestre (más de 10 mg de prednisona al día o más de 3 mg de budesonida al día), exposición total (en miligramos) a prednisona/budesonida por trimestre, tiempo hasta la primera cirugía perianal,

primera resección intestinal y primer uso de terapia biológica, media de *scores* de CDAI y proteína C reactiva (PCR), valores del cuestionario de calidad de vida (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: IBDQ*), número de días totales de hospitalización y número de días de ausentismo laboral por trimestre.

Respecto al objetivo primario, 67% del grupo AZT vs 56% del grupo placebo se mantuvo en remisión, $p = 0,69$. Vale destacar que 41 pacientes (61%) del grupo placebo necesitó terapia inmunomoduladora durante el transcurso del estudio y fueron retirados de este grupo. Respecto a los objetivos secundarios, la proporción de trimestres en crisis fue de 57% vs 76%, $p = 0,18$ para los grupos placebo y AZT, respectivamente. Hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad: 34% vs 39%, $p = 0,74$ y cirugía intestinal: 8% vs 6%, $p = 0,68$. Tampoco hubo diferencias en el uso de corticoides: 89% vs 91%, $p = 0,13$ ni en el uso de biológicos: 31% vs 25%, $p = 0,30$. Si analizamos la duración de la exposición a corticoides por trimestre (más de 10 mg de prednisona al día o más de 3 mg de budesonida al día): 9 días vs 11 días, $p = 0,52$, y la exposición total (en miligramos) de prednisona: 128 mg prednisona vs 177 mg, $p = 0,17$. Ningún paciente fue tratado con budesonida.

El tiempo hasta la primera cirugía perianal, primera resección intestinal, primer uso de biológicos, media de *scores* de CDAI y PCR, valores de IBDQ, número de días totales de hospitalización y número de días de ausentismo laboral por trimestre, no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Sin embargo, al analizar aquellas variables relacionadas con la enfermedad perianal, sí se encontraron diferencias significativas; libre de necesidad de cirugía perianal: grupo AZT 96%, grupo convencional 82%, $p = 0,036$, enfermedad perianal activa: 27% vs 14%, $p = 0,049$, necesidad de cirugía perianal: 13% vs 3%, $p = 0,04$.

Vemos que los resultados de ambos estudios difieren del estudio realizado en población pediátrica⁶, donde niños diagnosticados recientemente con EC moderada-grave tratados con 6-MP tenían mayor probabilidad de alcanzar remisión sostenida a 12 meses y menor exposición a corticoides.

Una de las hipótesis planteadas ante la no evidencia hasta el momento del beneficio de AZT *versus* placebo era la introducción tardía del fármaco. En ambos estudios se corrige este factor, sin poder demostrar beneficio de AZT en un período de seguimiento a 18 y 36 meses, tiempo suficiente para permitir una acción terapéutica del fármaco, concluyendo ambos que AZT no tendría beneficio sobre placebo en pacientes adultos con diagnóstico de EC reciente.

Sin embargo, encontramos algunas diferencias entre los estudios (adultos vs pediátrico). Si bien en ambos se incluyeron pacientes con diagnóstico reciente y

se restringió el uso de otros fármacos, todos los niños al momento de su inclusión estaban bajo tratamiento esteroideal *versus* 70% de los adultos en el trabajo de Panés y cols⁵. ¿Podríamos considerar que los pacientes incluidos en el trabajo de Markowitz y cols⁶, eran pacientes con una enfermedad más grave pues 100% ya estaba con esteroides? Sabemos que la EC es más agresiva cuando se presenta en la infancia, lo que confiere un peor pronóstico a estos pacientes²⁰, pudiendo ser este un factor que influya en los resultados.

Otro dato a destacar es que la efectividad de AZT puede verse disminuida por la necesidad de suspender el fármaco. ¿Es atribuible la baja tasa de respuesta a AZT a la discontinuación del tratamiento por los efectos adversos? En el estudio de Panes y cols., destaca la tasa de pancreatitis aguda (10,3%) *versus* a lo previamente reportado (3%). Vale comentar que el diagnóstico de pancreatitis fue clínico, corroborado con niveles de amilasa/lipasa e imágenes.

Por último, nos referiremos a la selección de los pacientes que se incluyen en los estudios. En el artículo de Cosnes y cols.⁴, sólo 39% de los participantes originales del grupo placebo completan el estudio, 61% requirió salir del estudio para iniciar terapia inmunomoduladora, un altísimo porcentaje de pacientes que se pierden en el seguimiento como así sus datos. Podríamos especular que los restantes son pacientes con enfermedad leve o incluso en remisión, que no son una muestra representativa para evaluar el beneficio de AZT. Apoya esta hipótesis la conclusión del trabajo de Panes y cols.⁵: “En un estudio de adultos con EC, la terapia precoz con AZT no fue más efectiva que placebo en alcanzar remisión sostenida libre de corticoides, pero fue más efectiva en prevenir recaídas moderadas-severas en un análisis post-hoc”. Esto sugiere un beneficio en tratar a una subpoblación seleccionada de pacientes con enfermedad más grave, pero consideramos que esta hipótesis debe estudiarse en forma dirigida.

Cabe destacar que estos estudios^{4,5} no niegan el beneficio de AZT/6-MP en otros escenarios como la EC fistulizante, corticodependencia, prevención de recaídas postoperatorias o como terapia adyuvante a anti-TNF^{9,12}.

Ante esta interrogante Cosnes y cols.⁴, seleccionaron pacientes en base a factores predictores de enfermedad grave y/o invalidante teóricamente en mayor riesgo de desarrollar una enfermedad de mayor gravedad, sin encontrar diferencias significativas, excepto en aquellos que presentaban enfermedad perianal.

Creemos que es necesario realizar un estudio dirigido en subpoblaciones de pacientes con un curso de enfermedad leve y otro con enfermedad moderada a grave según su evolución y no en base a predictores y así evaluar el real beneficio de AZT/6-MP *vs* placebo. Esto nos parece importante pues puede determinar

nuestra práctica clínica, ante la relevancia que adquiere el análisis de riesgo-beneficio del uso de tiopurinas^{13,14}, y dilucidar si efectivamente hay un grupo de adultos que tienen un curso de enfermedad leve o incluso en remisión y que no necesitarán inmunomoduladores y/o terapia biológica.

Uso de tiopurinas y terapia monitorizada por niveles de sus metabolitos

En relación al uso de AZT/6-MP y el riesgo-beneficio, quisiéramos mencionar la importancia de realizar una terapia con tiopurinas monitorizada según los niveles de sus metabolitos, en contexto de su potencial toxicidad. Esta estrategia en ningún caso reemplaza al control regular con hemograma y pruebas hepáticas.

La dosis recomendada de AZT es 2-2,5 mg/kg/día y de 6-MP 1-1,5 mg/kg/día³. Una vez alcanzada la dosis óptima y posterior a 12 semanas (tiempo de inicio de acción de las tiopurinas) es posible medir metabolitos en pacientes que se sospeche mala adherencia al tratamiento, que se encuentren en biterapia con alopurinol, que se sospeche actividad baja de TMPT y principalmente en el grupo de pacientes que continúen con síntomas a pesar de dosis full de tiopurinas^{21,22}.

La vía de metabolización de tiopurinas produce dos importantes metabolitos; la 6-metilmercaptapurina (6-MMP) y los nucleótidos de tioguanina (6-TGNs) (Figura 1). Ambos son medibles en plasma y nos

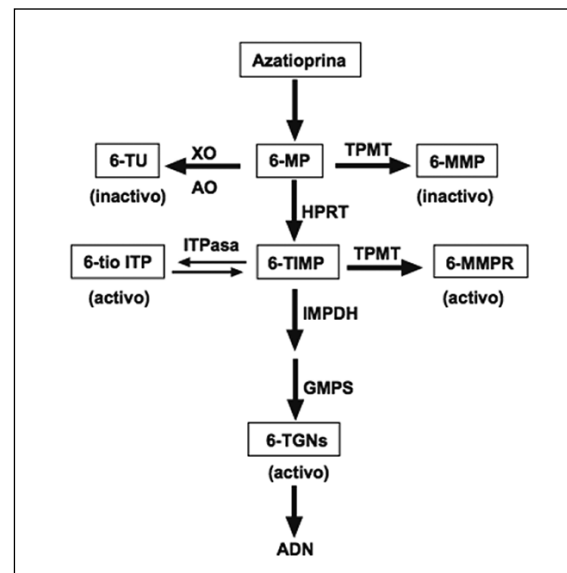


Figura 1. Metabolismo tiopurinas²⁸. Azatioprina (pro-droga) es convertida a 6-mercaptopurina (6-MP) que es metabolizada por tres vías; xantinoxidasa (XO), hipoxantina guanina fosforibosil transferasa (HPRT) y tiopurina S-metiltransferasa (TMPT). Esta última cataliza la producción de 6-metilmercaptapurina (6-MMP), metabolito inactivo. La vía de HPRT genera 6-tioinosina monofosfato (6-TIMP) que puede ser transformada a nucleótidos de tioguaninas (6-TGNs), metabolitos activos y que pueden ser incorporados al ADN.

Artículo de Revisión

Tabla 1. Interpretación y conducta según los metabolitos de tiopurinas en pacientes no respondedores a dosis adecuadas. Metabolitos tiopurinas

Valor 6-MMP	Valor 6-TG	Interpretación	Conducta
Muy disminuido/ Ausente	Muy disminuido/ Ausente	Baja adherencia	Educación
No elevado	Subterapéutico	Dosificación insuficiente	Aumentar dosis de tiopurinas y nueva medición de metabolitos en 4 semanas
Elevado	Subterapéutico	Polimorfismo TMPT normal-rápido (hipermetilador)	Bajar dosis de tiopurina a 25-33% y agregar Alopurinol o fraccionar dosificación o cambio de inmunosupresor.
Cualquiera	Elevado o en rango terapéutico	No respondedor	Cambio de grupo inmunosupresor

permiten guiar nuestra terapia según sus niveles (Tabla 1). Cabe destacar que aquellos pacientes que poseen un polimorfismo para la enzima tiopurina S-metiltransferasa (TMPT) normal o rápido (aproximadamente 90% de la población^{23,24}, producirán más 6-MMP, que corresponde al metabolito inactivo y asociado a hepatotoxicidad cuando sus niveles son altos, es decir sobre 5.700 pmol/8 x 10⁸ glóbulos rojos^{25,26}. En este escenario es útil asociar alopurinol 100 mg/día, que es un inhibidor de la xantina-oxidasa (XO) (Figura 1) produciendo un desplazamiento de la vía hacia la producción de 6-TGNs. Incluso dosis de alopurinol tan bajas como 50 mg/día han mostrado ser efectivas²⁷. Se recomienda el monitoreo de niveles de metabolitos a las 4 semanas posterior a su introducción, 4 semanas después de cualquier modificación de dosis y cuando se alcance una dosis estable, cada 6 a 12 meses²⁹. El mayor beneficio se ha observado en aquellos pacientes bajo tratamiento con tiopurinas al menos 6 meses y que no han alcanzado la remisión³⁰. Al inicio de la terapia combinada debe disminuirse la dosis de azatioprina por seguridad a 25-33% de la dosis correspondiente por peso³¹. La 6-TGN corresponde al metabolito activo y se relaciona con mielotoxicidad e hiperplasia nodular regenerativa cuando sus niveles se encuentran elevados^{26,31}. Los niveles óptimos terapéuticos de 6-TGNs son entre 230-260 pmol/8 x 10⁸ glóbulos rojos, y sobre 400 pmol/8 x 10⁸ glóbulos rojos se consideran potencialmente tóxicos^{25,26}.

Conclusiones

Por el momento seguiremos utilizando AZT/6-MP, tal como lo recomiendan las guías más recientes de la Asociación Americana de Gastroenterología². Pero podemos ver una tendencia en las recomendaciones publicadas posterior a la aparición de estos artículos, que recomienda el uso de AZT sobre el no-uso de otros inmunomoduladores, y ya no como una recomendación absoluta³²:

- *“Recomendamos el uso de tiopurinas sobre no usar terapia inmunomoduladora para mantener la remisión inducida por corticoides en pacientes con enfermedad de Crohn”.*

Por último, podemos afirmar que en las últimas dos décadas el acercamiento a la EC ha incluido el uso cada vez más frecuente de tiopurinas, inicialmente como ahorradoras de corticoides y luego como agentes capaces de mantener remisión minimizando las crisis y la actividad inflamatoria. ¿Puede que las tiopurinas sólo retrasen más que prevengan el desarrollo de EC complicada? Posterior a las publicaciones de Cosnes⁴ y Panes⁵ está en revisión el efecto de la inmunomodulación temprana en el desarrollo de esta enfermedad, tanto en población adulta como pediátrica³³. En conclusión, aunque está por determinarse si las tiopurinas tienen el potencial de modificar la enfermedad tempranamente, se requieren mayores estudios antes de sacar conclusiones que modifiquen nuestra conducta clínica de seguir usando AZT/6-MP en pacientes con EC.

Resumen

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad intestinal que puede tener un curso tórpido e invalidante. Uno de los objetivos del tratamiento farmacológico es evitar la progresión de la enfermedad y mantener al paciente en remisión. Las tiopurinas (azatioprina (AZT)/6-mercaptopurina (6-MP) corresponden a un grupo de fármacos hasta ahora recomendados en todos los consensos para mantener la remisión de esta enfermedad. Publicaciones recientes han cuestionado su efectividad como tratamiento de mantención. Revisamos la literatura disponible hasta la fecha y las mencionadas publicaciones, intentando esclarecer el estatus actual del uso de AZT/6-MP en EC. Recalamos la importancia de realizar la terapia con tiopurinas guiada según los niveles de sus meta-

bolitos 6-tioguaninas y 6-metilmercaptapurinas y la utilidad del uso de alopurinol en casos seleccionados.

Conclusión: Está pendiente determinar si las tiopurinas tienen el potencial de modificar la enfermedad tempranamente. Se requieren mayores estudios antes

de sacar conclusiones que modifiquen nuestra conducta clínica en lo que respecta a seguir usando AZT/6-MP en pacientes con EC.

Palabras clave: Azatioprina, 6-mercaptapurina, metabolitos de las tiopurinas, enfermedad de Crohn.

Referencias

- 1.- Rampton D. Are maintenance strategies underused in Crohn's disease? *Dig Dis* 2014; 32: 399-402.
- 2.- Lichtenstein G, Hanauer S, Sandborn W. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 465-83.
- 3.- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28-62.
- 4.- Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013; 145: 758-65.
- 5.- Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, García-Sánchez V, Esteve M, Torres Y, et al for the AZTEC Study Group. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 766-74.
- 6.- 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.
- 7.- 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.
- 8.- Gordon M, Taylor K, Akobeng AK, Thomas AG. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 8.
- 9.- 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.
- 10.- French H, Dalzell M, Srinivasan R, El-Matary W. Relapse rate following azathioprine withdrawal in maintaining remission for Crohn's Disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1929-36.
- 11.- 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.
- 12.- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-95.
- 13.- 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.
- 14.- Van Geenen EJ, de Boer NK, Stassen P, Linskens RK, Bruno MJ, Mulder CJ, et al. Azathioprine or mercaptopurine-induced acute pancreatitis is not a disease-specific phenomenon. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1322-9.
- 15.- 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: S2-S25.
- 16.- Van Assche G, Dignass A, Panés J, Beaugerie L, Karagöjanis J, Allez M, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 7-27.
- 17.- Wolters FL, Russel MG, Stockbrugger RW. Systematic review: has disease outcome in Crohn's disease changed during the last four decades? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 483-96.
- 18.- Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Turet E, G-endre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005; 54: 237-41.
- 19.- Seksik P, Loftus EV, Beaugerie L, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Cosnes J, et al. Validation of predictors of 5-year disabling CD in a population-based cohort from Olmsted County, Minnesota 1983-1996. *Gastroenterology* 2007; 132: A-17.
- 20.- Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis* 2013; 45: 89-94.
- 21.- Haines ML, Ajlouni Y, Irving PM, Sparrow MP, Rose R, Geary RB, et al. Clinical usefulness of therapeutic drug monitoring of thiopurines in patients with inadequately controlled inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1301.
- 22.- Lennard L, Lilleyman JS. Individualizing therapy with 6-mercaptopurine and 6-thioguanine related to the thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Ther Drug Monit* 18 1996; 328-34.
- 23.- Sanderson J, Ansari A, Marinaki T, Duley J. Thiopurine methyltransferase: should it be measured before commencing thiopurine drug therapy? *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 294-302.
- 24.- Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute

Artículo de Revisión

- azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 149.
- 25.- Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnett D, Théorêt Y, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 118: 705.
- 26.- Osterman M, Kundu R, Lichtenstein G, Lewis J. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1047-53.
- 27.- Amin J, Huang B, Yoon J, Shih D. Update 2014: Advances to optimize 6-mercaptopurine and azathioprine to reduce toxicity and improve efficacy in the management of IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 0: 1-8.
- 28.- Álvarez L, Venegas M, Larrondo M, Becerra N, Castro A, Quera R. Polimorfismo del gen de la tiopurina S-metiltransferasa en donantes de sangre de un hospital universitario. *Rev Med Chile* 2009; 137: 185-92.
- 29.- Smith MA, Blaker P, Marinaki AM, Anderson SH, Irving PM, Sanderson JD. Optimising outcome on thiopurines in inflammatory bowel disease by co-prescription of allopurinol. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 905-12.
- 30.- Geary RB, Barclay ML. Azathioprine and 6-mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1149-57.
- 31.- Hoentjen F, Seinen ML, Hanauer SB, de Boer NK, Rubin DT, Bouma G, et al. Safety and effectiveness of long-term allopurinol-thiopurine maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 363-9.
- 32.- Terdinam J, Gruss C, Heidelbaugh J, Sultan S, Falck-Ytter Y and the AGA Institute Clinical Practice and Quality Management Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Use of Thiopurines, Methotrexate, and Anti-TNF- α Biologic Drugs for the Induction and Maintenance of Remission in Inflammatory Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 1459-63.
- 33.- Markowitz J. Can we change the natural history of Crohn's Disease with early immunomodulation? *Dig Dis* 2014; 32: 345-50.