

Immunomoduladores en la enfermedad inflamatoria intestinal

**AZATIOPRINA/
MERCAPTOPURINA**

METOTREXATO *pág. 52*

CICLOSPORINA *pág. 57*

TERAPIAS BIOLÓGICAS *pág. 62*

PILAR NOS^a
Y JOAQUÍN HINOJOSA^b

^aServicio de Medicina Digestiva.
Hospital La Fe. Valencia. España.

^bUnidad de Digestivo. Servicio de
Medicina Interna. Hospital de
Sagunto. Sagunto. Valencia.
España.

Azatioprina/mercaptopurina

La azatioprina y la mercaptopurina (6-MP) son fármacos inmunomoduladores ampliamente utilizados en el tratamiento de las enfermedades inmunológicas y para la prevención del rechazo tras el trasplante de órganos. Son conocidos también como derivados tiopurínicos, pues actúan como análogos de las purinas ejerciendo un mecanismo de agonismo competitivo en su síntesis, con lo que inhiben la producción de ácidos nucleicos. La azatioprina es un profármaco que se metaboliza rápidamente a 6-MP en los glóbulos rojos y en otras células. La 6-MP se metaboliza en el hígado y en el intestino hacia sus metabolitos activos (derivados de la 6-tioguanina) (fig. 1). Además de su acción antiproliferativa en las

poblaciones de linfocitos mitóticamente activas, se ha sugerido que estos fármacos inducen la apoptosis de células T, a través de un efecto inhibidor de la coestimulación¹. En la etiopatogenia de la enfermedad de Crohn se ha documentado una posible resistencia a la apoptosis de los linfocitos que infiltran la lámina propia intestinal, que se ve amplificada por los mediadores de la inflamación y la respuesta inmune.

La azatioprina y la 6-MP están comercializadas desde hace más de 30 años y se utilizan, prácticamente desde entonces, en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, en las circunstancias y con la evidencia que se comenta en los apartados siguientes.

Puntos clave

La azatioprina y la mercaptopurina son fármacos eficaces en el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa en situaciones de corticodependencia o tras un brote grave refractario a corticoides que ha precisado ciclosporina.

Estos fármacos han demostrado su utilidad en la inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn y como tratamiento de mantenimiento. En los últimos años, se tiende a una introducción cada vez más temprana.

No existen datos definitivos sobre la existencia de factores predictivos de respuesta.

Se ha sugerido que la determinación de valores de tiopurina metiltransferasa (TPMT) y de los metabolitos de la 6-tioguanina nucleótidos (6-TGN) pueden ser coste-eficaces en la monitorización del tratamiento.

Son fármacos que no están exentos de efectos adversos que condicionan su retirada en el 10-20% de los casos. El más grave es la posibilidad de aplasia medular (aproximadamente, el 0,5%).

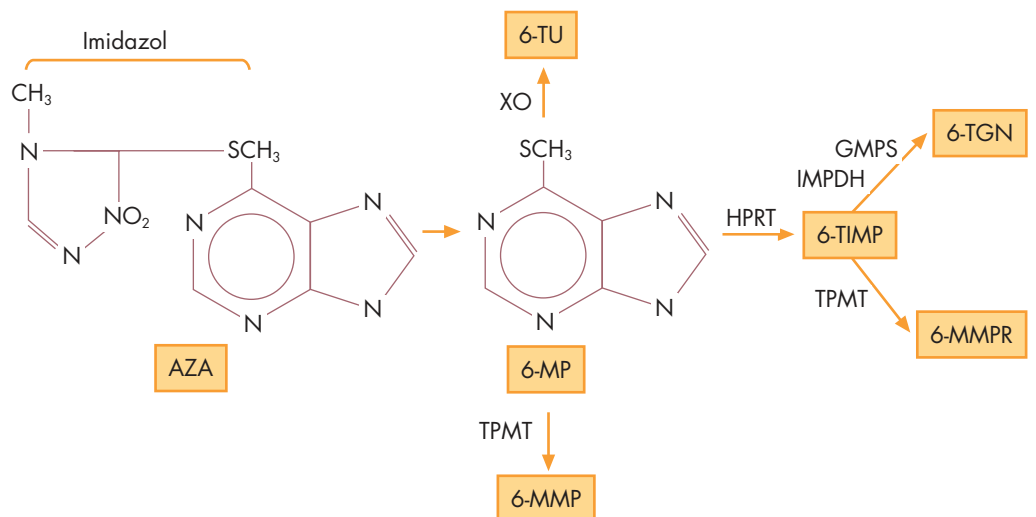


Figura 1. Metabolismo de la azatioprina y la mercaptopurina. Los metabolitos activos son 6-TGN (6-tioguanina nucleótidos) y los derivados 6-MMPR (6-metil mercaptopurina ribonucleótidos). Tanto 6-TU (ácido 6-tioúrico) como 6-MMP (6-metil mercaptopurina) son metabolitos inactivos. 6-TIMP (6-tioiosina 5' monofosfato) es un metabolito intermedio. Las enzimas que intervienen en el proceso son: TPMT (tiopurina metiltransferasa), XO (xantina oxidasa), HPRT (hipoxantina fosforribosil transferasa), IMPDH (inosín monofosfato deshidrogenasa) y GMPS (guanósín monofosfato sintetasa).

Lectura rápida



La azatioprina y la mercaptopurina (6-MP) son fármacos

inmunomoduladores que actúan como análogos de las purinas mediante un mecanismo de agonismo competitivo en la síntesis de ácidos nucleicos. Su acción antiproliferativa sobre las poblaciones de linfocitos mitóticamente activas podría inducir la apoptosis de células T.

La dosis media recomendada es de 2,5 mg/kg/día para la azatioprina y de 1-1,5 mg/kg/día para la 6-MP. Su efecto terapéutico puede tardar entre 3 y 6 meses si la introducción es progresiva; si el tratamiento se inicia con dosis plenas, el efecto terapéutico se consigue antes, pero los efectos adversos pueden ser mayores.

La evidencia de su eficacia en la colitis ulcerosa está menos documentada que en la enfermedad de Crohn. En la única serie prospectiva cuyos pacientes cumplían criterios estrictos de corticodependencia, se logró la retirada completa de corticoides, al menos durante 1 año, en el 70,6% (IC del 95%, 52-84%). En estudios no controlados y retrospectivos, los inmunomoduladores tiopurínicos han mostrado su utilidad en el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa refractaria.



La dosis media utilizada es de 2,5 mg/kg/día para la azatioprina y de 1-1,5 mg/kg/día para la 6-MP, aunque debe individualizarse. Ambos fármacos tienen la misma eficacia si se utilizan a dosis equivalentes; el factor de conversión de 6-MP a azatioprina es de 2,07². Son fármacos de acción lenta, por lo que su efecto terapéutico puede tardar entre 2 y 4 meses, y en ocasiones incluso 6 meses si la introducción es progresiva. Si se inicia el tratamiento con dosis plenas, el efecto terapéutico se consigue antes, pero los efectos adversos pueden ser mayores.

Azatioprina y 6-MP en la colitis ulcerosa

La evidencia de su eficacia en la colitis ulcerosa está menos documentada que en la enfermedad de Crohn, en ensayos controlados, aunque alcanza tasas de efectividad incluso superiores en estudios observacionales³. En general, se acepta que mejora el porcentaje de mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa en el 40-70% de los pacientes y que disminuye los requerimientos de corticoides en aproximadamente el 70% de los casos. En un estudio retrospectivo se ha apuntado una mayor eficacia en las formas extensas frente a las distales⁴. El beneficio del fármaco en la inducción de la remisión no está claramente definido. En la única serie prospectiva cuyos pacientes cumplían criterios estrictos de corticodependencia se logró la retirada completa de los corticoides, al menos durante 1 año, en el 70,6% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 52-84%)⁵.

En la serie retrospectiva más extensa publicada⁶, el porcentaje general de remisión en los pacientes con colitis ulcerosa fue del 58%, y alcanzó el 87% en los pacientes que habían recibido el tratamiento durante más de 6 meses. En este estudio se sugería que el tratamiento puede ser eficaz al menos durante 5 años sin aparente pérdida de respuesta. Recientemente, en un estudio retrospectivo en 334 pacientes con colitis ulcerosa tratados con 6-MP se ha sugerido que, si los pacientes responden, se debe valorar el mantenimiento de forma indefinida⁷.

En estudios no controlados y retrospectivos, los inmunomoduladores tiopurínicos han mostrado su utilidad en el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa refractaria^{8,9} y para evitar el riesgo de colectomía en los pacientes que responden a ciclosporina intravenosa¹⁰. En la situación de brote grave corticorresistente, se aconseja iniciar el tratamiento con tiopurínicos simultáneamente con la ad-

ministración de ciclosporina. En estas condiciones, y puesto que también se están utilizando simultáneamente corticoides, debe considerarse la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* con trimetoprim-sulfametoxazol.

Azatioprina y 6-MP en la enfermedad de Crohn

Los ensayos clínicos controlados, un metaanálisis¹¹, que resultó clave al demostrar la importancia de la duración del tratamiento y la dosis, y una reciente revisión Cochrane¹², han confirmado la eficacia de estos fármacos en la enfermedad de Crohn. Se utilizan para la inducción de la remisión en la enfermedad refractaria, en las situaciones de corticodependencia, en la enfermedad fistulizante y como tratamiento de mantenimiento en situaciones especiales. En general, su uso se tiende a indicar más tempranamente, en estadios más iniciales de la enfermedad.

Inducción de la remisión

Los estudios que han valorado la eficacia del fármaco en la inducción de la remisión adolecen de falta de homogeneidad tanto en cuanto a las dosis utilizadas como a los criterios de inclusión de los pacientes y la definición de éxito terapéutico. Dos metaanálisis^{11,12} han avalado una mayor respuesta clínica, una mejor curación o disminución del drenaje de las lesiones fistulosas y un mayor porcentaje de reducción de corticoides en los pacientes tratados frente a placebo. La eficacia aumenta a mayor dosis, aunque se desconoce cuál es la dosis mínima eficaz. En el metaanálisis Cochrane¹² se objetivó una mayor respuesta frente a placebo (*odds ratio* [OR] = 2,36; IC del 95%, 1,57-3,53) con un número de pacientes que es necesario tratar (NNT) de 5. La respuesta era superior si el tratamiento se prolongaba más de 17 semanas (OR = 2,51; IC del 95%, 1,63-3,88). El NNT para conseguir la retirada de corticoides fue de 3.

Mantenimiento de la remisión

Aunque, de nuevo, los estudios son muy heterogéneos, los resultados de los metaanálisis que valoran la eficacia de los tiopurínicos en el mantenimiento de la remisión muestran una mayor tasa de remisión frente a placebo^{11,13}. También en los tratados se favorece la retirada de corticoides (el 87 frente al 53%). En el metaanálisis Cochrane¹³ la tasa global de remisión fue del 67 frente al 52% en los tratados y

los no tratados, respectivamente. La OR para la respuesta a la azatioprina fue 2,16 (IC del 95%, 1,35-3,47). El NNT para prevenir una recidiva fue 7.

Cuando se analizó la terapia de mantenimiento según la dosis de azatioprina administrada (rango, 1,0-2,5 mg/kg/día), la OR para la respuesta se incrementó desde 1,20 (IC del 95%, 0,60-2,41) a 1,0 mg/kg/día hasta 3,17 (IC del 95%, 1,33-7,59) a 2,0 mg/kg/día, y a 4,13 (IC del 95%, 1,59-10,71) a 2,5 mg/kg/día.

No se conoce cuál debe ser la duración adecuada del tratamiento. En un estudio retrospectivo se sugirió que prolongar el tratamiento más allá de 4 años no aumentaba el beneficio¹⁴. Este aspecto se ha analizado recientemente en un ensayo clínico prospectivo frente a placebo en un grupo de pacientes en remisión clínica tras 3,5 años tomando azatioprina¹⁵. La recidiva clínica a los 18 meses en pacientes tratados con azatioprina fue del 8 ± 4 % mientras que en el grupo placebo fue del 21 ± 6%, lo que sugiere que, al menos en algunos pacientes, debería mantenerse indefinidamente.

Prevención de la recurrencia

La eficacia de la azatioprina en la prevención de la recurrencia posquirúrgica se sugirió en estudios no controlados. Recientemente, se ha observado el beneficio de 50 mg de 6-MP frente a 5-ASA y placebo¹⁶, en un estudio que podría tener objeciones metodológicas¹⁷; una de las más importantes es el uso de una dosis baja y fija, cuya eficacia en la enfermedad activa no se ha probado.

Efectos adversos

La principal limitación de estos fármacos es la posibilidad de desarrollar efectos adversos. En algunas series, éstos pueden condicionar la retirada del tratamiento en el 10-20% de los casos. Los efectos adversos más frecuentes se exponen en la tabla 1. Se ha sugerido que algunos de estos efectos, especialmente la intolerancia gastrointestinal, podrían revertirse, en algunos casos, con el cambio de azatioprina a 6-MP¹⁸. Este efecto adverso, de los más frecuentes, es probable que pueda minimizarse si la introducción del fármaco es progresiva. En la revisión Cochrane¹² la toxicidad de estos fármacos condicionó la retirada de un ensayo en el 9,3% de los casos en los pacientes que recibieron tratamiento frente al 2,3% de los que recibieron placebo (OR = 3,01; IC del 95%, 1,30-6,96). El NNT para observar 1 evento adverso en un paciente tratado con azatioprina o mercaptopurina fue de 14 pacientes.

Algunos de los efectos de estos fármacos dependen de su conversión intracelular en sus metabolitos activos: 6-tioguanina y 6-metilmercaptopurina, conversión que está controlada genéticamente por la tiopurina metiltransferasa (TPMT). Así, se han descrito 2 alelos que codifican 2 variantes enzimáticas: de alta y de baja actividad. Existe un 0,3% de la población con una actividad nula de esta enzima y un 11% con una baja actividad. En estos pacientes, existe la posibilidad de alcanzar excesivas concentraciones de metabolitos activos y potencialmente más tóxicos.

Se ha correlacionado la baja expresión de actividad enzimática TPMT con la respuesta clínica y con la supresión de la médula ósea¹⁹, especialmente la que acontece precozmente. El hecho de que se hayan descrito formas de aplasia medular más tardía, no relacionada con la actividad de esta enzima, hace que se recomiende el control hematológico durante el seguimiento, incluso si la actividad enzimática es normal. En España, la frecuencia de baja actividad de TPMT (< 5 U/ml RBC) es similar a la de otros países y se sitúa en el 0,5%²⁰.

De igual forma, se ha sugerido que la determinación de los valores eritrocitarios de la 6-tioguanina, que tiene una relación inversa con los de la TPMT, pueden ser útiles para monitorizar el tratamiento, especialmente en los pacientes no respondedores o en los que se sospecha falta de adherencia. Los beneficios de la determinación de TPMT o de la medición de los metabolitos de 6-MP tienen limitaciones prácticas dado el bajo valor predictivo y su coste adicional, aunque 2 recientes

Tabla 1. Efectos adversos acontecidos durante el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con azatioprina y mercaptopurina

Efecto adverso	Porcentajes mínimo-máximo reportados
Retirada debida a efecto adverso	5,7-22
Náuseas	1,3-6
Reacciones alérgicas	0-3,9
Pancreatitis	0-4
Alteración en las pruebas de función hepática	0-4,2
Leucopenia	1,3-12,6
Infección significativa	0,3-7,4
Aplasia medular	0-0,5

Lectura rápida



Los ensayos clínicos controlados, un metaanálisis y una reciente revisión Cochrane avalan la eficacia de estos fármacos en la enfermedad de Crohn. Son útiles en la enfermedad refractaria, la corticodependencia y la enfermedad fistulizante. En general, su uso se tiende a indicar más precozmente.

La eficacia de azatioprina y 6-MP aumenta a mayor dosis, aunque se desconoce la dosis mínima eficaz. La respuesta es superior si el tratamiento se prolonga más de 17 semanas. El NNT para conseguir la retirada de los corticoides es de 3. El NNT para prevenir una recidiva es de 7. La respuesta es mayor a dosis de 2,5 mg/kg/día de azatioprina que a dosis inferiores a 2 mg/kg/día.

No se conoce cuál debe ser la duración adecuada del tratamiento. La recidiva clínica a los 18 meses en pacientes inactivos tras 3,5 años de tratamiento previo es significativamente inferior a la del placebo.



Lectura rápida



La principal limitación de estos fármacos es la posibilidad de desarrollar efectos adversos. La toxicidad de estos fármacos condiciona su retirada en el 10% de los casos.

Los beneficios de la determinación de una enzima que interfiere en el metabolismo de estos fármacos (tiopurina metiltransferasa [TPMT]) o de la medición de los metabolitos de 6-MP parece coste-efectiva en el control de la respuesta inicial y la prevención de la toxicidad.

Las conclusiones de un reciente metaanálisis reportan un riesgo en la población tratada 4 veces mayor que en la población general de desarrollar linfoma. Estos datos se han extraído de estudios observacionales y no es posible descartar que este riesgo no se deba a la enfermedad de base.

Tabla 2. Valores de los metabolitos intraeritrocitarios de la azatioprina y la mercaptopurina, y su posible correlación con la situación clínica. Los valores bajos de 6-TGN son los inferiores a $235 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ y los altos, los superiores a $450 \text{ pmol}/8 \times 10^8$. Los valores altos de 6-MMP son los superiores a $5.700 \text{ pmol}/8 \times 10^8$

6-TGN	6-MMP	Significado clinicoterapéutico
↓	↓	Dosis subóptima o falta de adherencia
↓	↑	Resistencia a azatioprina o 6-MP
Normal	↓	Respondedores o refractarios
↑	↓	Verdaderos refractarios, respondedores o riesgo leucopenia
↑	↑	Sobredosificación

6-MMP: 6-metil mercaptopurina; 6-MP: mercaptopurina; 6-TGN: 6-tioguanina nucleótidos.

estudios de coste-efectividad avalan su eficiencia^{21,22}. En el más reciente se sugiere que la cuantificación de TPMT es más beneficiosa en el control de la respuesta inicial, y la determinación de metabolitos intraeritrocitarios en la respuesta a largo plazo²³. La posible utilidad de la determinación de los valores de los metabolitos 6-tioguanina y 6-metilmercaptopurina se expresa en la tabla 2 y se complementa con la figura 1.

Recientemente, se ha publicado una extensa revisión²⁴, así como unas recomendaciones acerca del abordaje práctico de los inmunomoduladores en la enfermedad inflamatoria intestinal²³ y de su monitorización²⁵.

La azatioprina y la 6-MP se han cuestionado durante años por la posibilidad de que su uso se asociara con un mayor riesgo de desarrollo de linfoma. Aunque no parecía que ello fuera a ser así, los estudios previos fueron contradictorios. Un reciente metaanálisis ha valorado los resultados de 6 estudios de cohortes diseñados para evaluar el cáncer como efecto adverso del tratamiento. Las conclusiones del análisis son que en la población tratada existe un riesgo 4 veces mayor que en la población general de desarrollar linfoma, aunque estos datos se han extraído de estudios observacionales y no es posible descartar que este riesgo no se deba a la enfermedad de base²⁶, además de que la traducción de esa cifra de riesgo relativo representa un riesgo absoluto muy pequeño.

Por último, es importante reseñar que son fármacos seguros en el embarazo a las dosis que se utilizan en la enfermedad inflamatoria intestinal, y aunque la Food and Drug Administration aún los incluye en la categoría D (posiblemente teratógenos), la mayoría de los estudios apoyan su mantenimiento durante el embarazo²⁷.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Ensayo clínico controlado

1. Tiede I, Fritz G, Strand S, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest.* 2003;111:1133-45.
2. ● Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:423-33.
3. 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.
4. Falasco G, Zinicola R, Forbes A. Review article: immunosuppressants in distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:181-7.
5. ● 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.
6. ● López-Sanromán A, Bernejo F, Carrera E, García-Plaza A. Efficacy and safety of thiopurinic immunomodulators (azathioprine and mercaptopurine) in steroid-dependent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:161-6.
7. Lobel EZ, Korelitz BI, Xuereb MA, Panagopoulos G. A search for the optimal duration of treatment with 6-mercaptopurine for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:462-5.
8. George J, Present DH, Pou R, Bodian C, Rubin PH. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:1711-4.
9. Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1990;85:717-22.
10. ● Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1587-92.
11. ● Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1995;122:132-4.
12. ●● 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;2:CD000545.
13. ●● Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2:CD000067.
14. Bounhnik Y, Lemann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, et al. Long-term follow-up of patients with

- Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet*. 1996;347:215-9.
15. ● Lémann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*. 2005;128:1812-8.
 16. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology*. 2004;127:723-9.
 17. Sandborn WJ, Feagan BG. The efficacy of azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in patients with Crohn's disease remains uncertain. *Gastroenterology*. 2004;127:990-3.
 18. Domenech E, Nos P, Papo M, López-San Román A, García-Planella E, Gassull MA. 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease and previous digestive intolerance of azathioprine. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:52-5.
 19. ● 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.
 20. Gisbert JP, Gomollón F, Cara C, Luna M, González-Lama Y, Pajares JM, et al. Actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) en la enfermedad inflamatoria intestinal. Un estudio en 7.046 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:281-5.
 21. 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;20:593-9.
 22. 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.
 23. ● Sigel CA, Sands BE. Review article: practical management of inflammatory bowel disease patients taking immunomodulators. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:1-16.
 24. ● Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Preguntas y respuestas sobre el papel de la azatioprina y la 6-mercaptopurina en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:401-15.
 25. ● Aberra FN, Lichtenstein GR. Review article: monitoring of immunomodulators in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:307-19.
 26. ●● Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gut*. 2005;54:1121-5.
 27. Steinlauf AF, Present DH. Medical management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33:361-85.

Bibliografía recomendada

Lémann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*. 2005;128:1812-8.

Ensayo clínico controlado en el que se incluye a 83 pacientes con enfermedad de Crohn que llevaban, al menos, 42 meses en tratamiento continuo con azatioprina. Se les aleatorizó para continuar con azatioprina o placebo. El criterio primario de eficacia fue la recidiva clínica en el grupo tratado; a los 18 meses ésta fue del $8 \pm 4\%$ en pacientes tratados frente al $21 \pm 6\%$ en el grupo control.

Achkar JP, Stevens T, Easley K, Brzezinski A, Seidner D, Lashner B. Indicators of clinical response to treatment with six-mercaptopurine or azathioprine in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:339-45.

Este estudio incluye, prospectivamente, a 60 pacientes, y los clasifica en respondedores, parcialmente respondedores y no respondedores. Se valora si existen marcadores de respuesta clínica y se concluye que a mayor dosis del fármaco mayor respuesta; los valores de 6-tioguanina también se correlacionan con una mayor respuesta clínica, y el punto de corte entre respondedores y no respondedores es de $260 \text{ pmol}/8 \times 10^8$. La leucopenia no parece correlacionarse con una respuesta clínica mayor.

Sigel CA, Sands BE. Review article: practical management of inflammatory bowel disease patients taking immunomodulators. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:1-16.

Estudio de revisión no estructurada, pero con recomendaciones muy prácticas sobre el manejo en la práctica clínica de los inmunomoduladores tiopurínicos en cuanto a su dosificación, los controles analíticos y la seguridad.

Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Turet E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut*. 2005;54:237-41.

Análisis retrospectivo de 2.573 pacientes en grupos de 5 años. La probabilidad acumulada de utilizar azatioprina o metrotexato aumenta en estos grupos, pero el riesgo acumulado de resección intestinal permanece estable. Los autores justifican este hecho por la característica retrospectiva del análisis, que hace que se incluyan resecciones tempranas, sin haber tomado inmunosupresores, y porque ha cambiado el perfil de los pacientes intervenidos.