

Azatioprina en el tratamiento de la colitis ulcerosa

EUGENI DOMÈNECH I MORRAL^a Y MÍRIAM MAÑOSA I CÍRIA^b

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

^bServicio de Aparato Digestivo. Xarxa Assistencial Althaia. Manresa. Barcelona. España.

Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. Gut. 2006;55:47-53.

Resumen

El tratamiento con tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina) ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, tanto para la inducción de la remisión como para su mantenimiento. Sin embargo, las evidencias para su utilización en la colitis ulcerosa (CU) son escasas, con resultados contradictorios en los pocos estudios controlados disponibles y realizados hace más de 20 años, en su mayoría. A pesar de ello, el uso de tiopurinas en la CU es un hecho habitual en la práctica clínica y distintas series observacionales indican su utilidad, especialmente en pacientes con dependencia de los corticoides o tras inducción de la remisión con ciclosporina. El estudio que se comenta tuvo como objetivo principal comparar la eficacia de azatioprina y mesalazina para mantener la remisión clínica y endoscópica y sin necesidad de esteroides en CU dependiente de los corticoides. Para ello, se aleatorizó a 72 pacientes con CU y criterios manifiestos de corticodependencia, para tratarlos con azatioprina 2 mg/kg/día o mesalazina 2,8 g/día durante un período de 6 meses, tras los cuales se procedía a la evaluación clínica y endoscópica. La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica y endoscópica libre de esteroides al final del período de estudio fue significativamente superior en el grupo tratado con azatioprina que en el tratado con mesalazina, tanto en el análisis según la intención de tratamiento (el 53 frente al 19%, respectivamente; *odds ratio* [OR] = 4,78; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,57-14,5; $p = 0,006$) como por protocolo (el 58 frente al 21%, respectivamente; OR = 5,26; IC del 95%, 1,59-18,1; $p = 0,003$). El 25% de los pacientes tratados con azatioprina presentó efectos adversos atribuidos al fármaco, lo que propició la retirada del tratamiento en sólo 2 casos. Ninguno de los tratados con mesalazina abandonó el tratamiento, y únicamente 2 pacientes presentaron efectos adversos leves asociados. Los autores concluyen que azatioprina es un tratamiento eficaz en la CU dependiente de los corticoides, en el que se consigue la retirada de los esteroides y la remisión tanto clínica como endoscópica en más de la mitad de pacientes.

Puntos clave

- El 20% de los pacientes con colitis ulcerosa que requieren tratamiento esteroideo desarrollan dependencia de los corticoides.
- A partir de la evidencia, la colectomía constituía hasta ahora la única alternativa al tratamiento continuado con esteroides en estos pacientes.
- Los resultados del estudio italiano confirman los datos provenientes de la práctica asistencial, y sitúan a las tiopurinas como el tratamiento de elección y la única alternativa a la cirugía en los pacientes con colitis ulcerosa dependiente de los corticoides.
- Estudios similares deberían evaluar otras opciones terapéuticas (aféresis leucocitaria, metotrexato, infliximab) que, aunque también utilizadas habitualmente, no se han evaluado adecuadamente en este contexto clínico.

Comentario

Probablemente, debido a su mayor complejidad y a que el tratamiento quirúrgico no es ni mucho menos curativo, los avances terapéuticos obtenidos en las últimas décadas en la enfermedad de Crohn han sido superiores a los conseguidos en la CU. De hecho, la mayoría de los fármacos desarrollados en los últimos 15 años (infliximab, adalimumab, certolizumab, etanercept, onercept, CDP571, natalizumab, IL-10, aliacaforsen, sagramostim) se han evaluado en estudios controlados en la enfermedad de Crohn, y sólo de forma anecdótica (o de forma mucho más tardía) en la CU. Este fenómeno se ha traducido a menudo en la utilización empírica de fármacos en la CU, y parte de la evidencia se ha extrapolado a partir de ensayos clínicos en pacientes con enfermedad de Crohn, de lo cual el ejemplo más claro es la utilización de tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina).

Las tiopurinas se han utilizado en el tratamiento de la CU desde hace décadas, especialmente en 2 situaciones clínicas muy definidas: *a)* el mantenimiento en enfermedad dependiente de los corticoides, y *b)* tras inducción de la remisión con ciclosporina en brotes refractarios a esteroides^{1,2}. A pesar

de ello, no disponíamos de ningún estudio controlado que avalase su utilidad en estas situaciones clínicas. Dos estudios recientes han permitido conocer que la situación de dependencia de los corticoides se produce de forma frecuente, y afecta a 1 de cada 5 pacientes con CU que se tratan con esteroides sistémicos^{3,4}. El estudio de Ardizzone et al destaca por la homogeneidad de los pacientes incluidos, cuya dependencia de los corticoides queda fuera de duda, e incluso podría considerarse que los criterios utilizados son más estrictos de los habitualmente aplicados en la práctica clínica. En este sentido, todos los pacientes que se incluyeron debían haber requerido un mínimo de 10 mg/día de prednisolona, sin posibilidad de reducir la dosis por recaída clínica durante los 6 meses precedentes. Además, se requería la constatación de actividad clínica (medida por un índice de Powell-Tuck > 8, lo que correspondería a actividad moderada-grave), y endoscópica (medida por un índice de Baron > 2, lo que exige como mínimo la existencia de hemorragia al roce con el endoscopio). Asimismo, los criterios de éxito del tratamiento fueron igualmente estrictos, y se definieron como la obtención de remisión clínica (índice de Powell-Tuck = 0) y endoscópica (índice de Baron < 1), junto con la retirada completa de los esteroides tras 6 meses de tratamiento con la medicación evaluada. Estas características del estudio consolidan todavía más los resultados obtenidos, ya que en más de la mitad de los pacientes tratados con azatioprina (tanto en la evaluación por intención de tratamiento como "por protocolo") se alcanzó éxito terapéutico.

Sin embargo, el estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, no se trata de un estudio doble ciego, sino que únicamente el médico evaluador era "ciego" respecto al tratamiento. Los autores justifican este diseño por la dificultad que representaría administrar medicación y placebo de ambos tratamientos (lo que supondría un número considerable de comprimidos al día). A pesar de ello, el hecho de que los pacientes incluidos podían haberse tratado previamente con mesalazina (siempre que se hubiese retirado 6 meses antes de la inclusión), pero no con azatioprina, o que los controles analíticos del grupo tratado con tiopurinas fuesen mucho más frecuentes al inicio del tratamiento, podrían suponer un sesgo que considerar. Otro aspecto que cabe destacar es el hecho de que el grupo tratado con mesalazina requería 3 tomas diarias de medicación; a pesar de que un cumplimiento < 80% de las tomas se consideró como criterio de retirada por violación del protocolo, en ningún momento se menciona que los investigadores suministraran la medicación, ni que se evaluase de for-

ma objetiva el cumplimiento de los tratamientos. En algunos estudios se ha demostrado una menor tasa de cumplimiento con mesalazina que con tiopurinas, muy probablemente en relación con el número de tomas diarias⁵. La dosificación de los fármacos es otro factor que hay que considerar. Si bien todos los pacientes recibieron una dosis uniforme de prednisolona (40 mg/día), el descenso de dosis preestablecido resulta considerablemente más lento de lo que es habitual en la práctica clínica (reducción de hasta 20 mg/día en 8 semanas y retirada completa tras un total de 12 semanas). Por último, los datos ofrecidos parecen indicar que ya a los 3 meses se constató remisión clínica y endoscópica en el grupo tratado con azatioprina, lo que podría interpretarse como que este fármaco actúa de forma más rápida de lo que habitualmente se admite. Sin embargo, los autores no ofrecen dato alguno sobre los requerimientos totales de esteroides o la necesidad de un nuevo curso de esteroides durante el período de tratamiento, lo que supone la pérdida de datos importantes y una mayor dificultad cuando se quiere interpretar la falta de diferencias en cuanto a remisión clínica a los 6 meses entre ambos grupos de tratamiento (que los autores argumentan en la discusión por el hecho de que los pacientes tratados con mesalazina se hallaban de nuevo en tratamiento esteroideo al final del estudio, lo que explicaba la remisión clínica, a la vez que justificaba la falta de respuesta al tratamiento evaluado). En definitiva, este estudio justifica de forma sólida y definitiva la utilización de azatioprina en la CU y es un ejemplo de todos los estudios "huérfanos" que son necesarios (si no imprescindibles) y no se realizan por no contar con el apoyo financiero suficiente.

Bibliografía



1. 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.
2. 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.
3. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121:255-60.
4. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott IDR, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:319-30.
5. Bernal I, Domenech E, Garcia-Planella E, Marin L, Mañosa M, Navarro M, et al. Medication-taking behaviour in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2006;51:2165-9.