

Tiopurinas y riesgo de linfoma en la enfermedad inflamatoria intestinal

ELENA RICART

Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

El riesgo asociado de desarrollar una enfermedad linfoproliferativa en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un tema controvertido y causa de inquietud entre pacientes y médicos. El incremento en el uso de tiopurinas y de agentes anti-factor de necrosis tumoral (TNF)- α en los últimos años ha incre-

mentado todavía más el debate por su posible asociación con el desarrollo de linfomas. El mensaje que debe transmitirse a los pacientes con EII es que, aunque existe un discreto incremento del riesgo absoluto de desarrollar un linfoma asociado al tratamiento de la enfermedad, el beneficio de los fármacos supera significativamente el riesgo.

La EII comprende la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). A pesar de los notables progresos realizados en las últimas décadas en el conocimiento de las causas y los mecanismos implicados en el desarrollo de la EII, la etiología de ésta sigue sin estar aclarada. Se postula que para su desarrollo se requiere de la interacción de varios factores genéticos, ambientales (incluyendo la microflora endógena) e inmunológicos, que darían lugar a una respuesta inmune exagerada. El tratamiento actual de la EII incluye el uso de agentes antiinflamatorios no específicos como los aminosalicilatos, los corticoides, los inmunosupresores y los fármacos anti-TNF- α . El riesgo asociado de enfermedades linfoproliferativas y la EII es un tema muy controvertido desde hace décadas y se discute si el riesgo se asocia a la inflamación crónica de la EII *per se* o a los tratamientos de la misma, especialmente los fármacos tiopurínicos (azatioprina y mercaptopurina) y los agentes anti-TNF- α .

Puntos clave

- Aunque algunos estudios sugieren que existen subgrupos de pacientes (varones jóvenes con enfermedad de Crohn) que tienen un mayor riesgo de desarrollar un linfoma asociado a la enfermedad inflamatoria intestinal, la mayoría de estudios, incluyendo estudios poblacionales, no lo confirman, por lo que se puede asumir que el riesgo de linfoma en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es similar al de la población general.
- En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, el tratamiento con azatioprina y mercaptopurina aumenta 5 veces el riesgo de desarrollar una enfermedad linfoproliferativa.
- La mayoría de enfermedades linfoproliferativas asociadas al uso de tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal cumple las características de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante y están asociadas a la infección por el virus de Epstein-Barr.
- La edad mayor de 65 años, una enfermedad de larga evolución y el tratamiento con tiopurinas son factores independientes asociados a un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad linfoproliferativa en la enfermedad inflamatoria intestinal.
- A pesar de la asociación entre linfoma y tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal, el riesgo absoluto acumulado de desarrollar un proceso linfoproliferativo en pacientes jóvenes que reciben tratamiento con tiopurinas durante más de 10 años es bajo (< 1%) y los beneficios del tratamiento superan significativamente el riesgo.

Riesgo de enfermedades linfoproliferativas asociado a la enfermedad inflamatoria intestinal

Desde la descripción inicial de un linfosarcoma en un paciente con CU en 1928¹, y de un linfoma no-Hodgkin (LNH) en un paciente con EC en 1955², se han publicado numerosos casos clínicos, series de casos y estudios de cohortes que sugieren un aumento del riesgo de linfoma en la EII no asociado al tratamiento con tiopurinas. Sin embargo, dada la baja prevalencia de las enfermedades linfoproliferativas y el sesgo de los estudios realizados en centros de referencia, los estudios poblacionales son los más adecuados para evaluar el riesgo. Se han publicado 10 estudios poblacionales que evalúan el riesgo de desarrollar linfoma en la EII (tabla 1)³⁻¹². El estudio de Askling¹², realizado en Suecia, es el que incluyó un número mayor de pacientes,

47.679 con EC y CU, sin encontrar un riesgo aumentado de enfermedades linfoproliferativas. En el estudio de Lewis⁹, que cubría 8.000.000 de habitantes del Reino Unido, se describieron 18 casos de linfoma en 16.996 pacientes con EII frente a 13,4 casos esperados, diferencia que no fue estadísticamente significativa. De todos los estudios realizados, solo el de Bernstein⁸ realizado en la Universidad de Manitoba halló un incremento de enfermedades linfoproliferativas en un subgrupo de pacientes varones con EC. Otros estudios más pequeños realizados en Suecia, Dinamarca, Minnesota e Italia^{3-7,10,11} no encontraron un aumento del riesgo. En resumen, aunque algunos estudios sugieren un aumento del riesgo de linfoma en subgrupos de pacientes con EII (especialmente varones con EC), la gran mayoría de estudios, incluyendo los realizados en grandes cohortes poblacionales, no confirma esta asociación. Por este motivo, y de acuerdo a los datos publicados, se puede asumir que el riesgo de linfoma en pacientes con EII es el mismo que el de la población general. Un aspecto diferente es si el tratamiento empleado en la EII supone un aumento del riesgo de linfoma.

Tiopurinas y riesgo de linfoma en la enfermedad inflamatoria intestinal

Desde al menos la década de los setenta se sabe que el tratamiento con inmunosupresores aumenta el riesgo de cáncer. Específicamente, se ha observado un aumento del riesgo de LNHN en múltiples situaciones clínicas que requieren tratamiento inmunosupresor, como la EII. En pacientes trasplantados, el LNHN asociado a tratamiento inmunosupresor se denomina enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD). La PTLD aparece en el 1-20% de trasplantes de órganos sólidos y los factores de riesgo asociados incluyen la edad joven, la intensidad de la inmunosupresión, serología negativa para el virus de Epstein-Barr (VEB) antes del trasplante, infección primaria por VEB pos-

trasplante e infección por citomegalovirus¹³. La PTLD suele ser extralinfática y afecta al intestino (íleon, colon, recto).

La azatioprina y la mercaptopurina son análogos de las purinas que antagonizan las purinas endógenas, componentes esenciales del ADN y ARN. Ambos fármacos ejercen efectos citotóxicos por distintas vías, aunque su mecanismo de acción no está bien definido. Ambos son fármacos con indicaciones bien establecidas en el tratamiento de la EII desde hace décadas.

La relación entre el riesgo de linfoma y el uso de tiopurinas en la EII fue descrita por primera vez hace más de 30 años. Desde entonces se han publicado múltiples casos y series de pacientes. Un metaanálisis publicado en 2005¹⁴, que agrupó 6 estudios que incluyeron entre 238 y 1.464 pacientes^{9,15-19}, estableció un riesgo relativo de 4,18 (intervalo de confianza 95% 2,07-7,51; 11 casos observados frente a 2,63 casos esperados) (tabla 2). Recientemente se ha publicado un estudio de cohortes, prospectivo y observacional con 19.486 pacientes, que ha comparado la incidencia de linfomas en pacientes con EII tratados o no con tiopurinas durante un seguimiento medio de tres años²⁰. En este estudio, 680 gastroenterólogos franceses recogieron de forma prospectiva datos sobre el tratamiento inmunosupresor, casos de cáncer y muertes durante el período de observación. La incidencia de linfoma fue evaluada teniendo en cuenta la exposición actual o pasada a tiopurinas y también comparada con la incidencia esperada en la población general de acuerdo a la edad y sexo. En la inclusión del estudio, 5.867 (30%) pacientes recibían tratamiento con tiopurinas, 2.809 (14%) lo habían suspendido y 10.810 (56%) nunca habían recibido tratamiento con tiopurinas. Durante el seguimiento, se diagnosticaron 23 enfermedades linfoproliferativas (un caso de linfoma de Hodgkin y 22 casos de LNHN). De estos pacientes, 15 estaban recibiendo tratamiento con tiopurinas, 2 lo habían suspendido y 5 nunca habían recibido tiopurinas. El riesgo relativo no ajustado de desarrollar una enfermedad linfoproliferativa al comparar pacientes en tratamiento con tiopurinas con pacientes no tratados fue de 3,45 (1,34-8,89; $p = 0,0106$), y de 0,74 (0,15-3,68; $p = 0,7094$) al comparar pacientes que habían suspendido el tratamiento con respecto a aquellos que nunca lo recibieron. La edad superior a 65 años, una enfermedad de larga evolución y el tratamiento con tiopurinas fueron factores independientes asociados a un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad linfoproliferativa. El análisis multivariado del riesgo entre los pacientes tratados con tiopurinas y el resto de pacientes fue de 5,26 (2,20-12,6; $p = 0,0002$). En este estudio no se observó un aumento de linfomas entre los pacientes nunca tratados con tiopurinas respecto a la población

Tabla 1. Estudios poblacionales que evalúan el riesgo de linfoma en la enfermedad inflamatoria intestinal

Referencia	Población	Pacientes	SIR (IC 95%)
Ekbohm, 1991 ³	Suecia	EII: 4.786	1,0 (0,5-1,9)
Persson, 1994 ⁴	Suecia	EC: 1.251	1,4 (0,4-3,5)
Karlen, 1999 ⁵	Suecia	CU: 1.547	1,2 (0,3-3,5)
Loftus, 2000 ⁶	Minnesota (USA)	EII: 454	1,0 (0,03-5,6)
Palli, 2000 ⁷	Italia	EII: 920	1,4 (0,2-5,2)
Bernstein, 2001 ⁸	Canadá	EC: 2.857 CU: 2.672 EII: 5.529	2,4 (1,2-5,0) 1,03 (0,5-2,2) 1,52 (0,9-2,6)
Lewis, 2001 ⁹	Reino Unido	EII: 16.996	1,32 (0,8-2,1)
Winther, 2004 ¹⁰	Dinamarca	CU: 1.160	0,5 (0,1-1,8)
Jess, 2004 ¹¹	Dinamarca	EC: 374	-
Asking, 2005 ¹²	Suecia	EC: 20.120 CU: 27.759	1,3 (1,0-1,6) 1,0 (0,8-1,3)

CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IC: intervalo de confianza; SIR: razón de incidencia estandarizada.

Tabla 2. Riesgo de linfoma en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con tiopurinas

Estudio	SIR (IC 95%)
Connell ¹⁵	5,21 (2,59-9,35)
Kinlen ¹⁶	3,64 (1,65-6,94)
Farrell ¹⁷	3,49 (1,58-6,66)
Lewis ⁹	5,02 (2,39-9,27)
Fraser ¹⁸	4,03 (1,72-7,98)
Korelitz ¹⁹	3,95 (1,69-7,84)

IC: intervalo de confianza; SIR: razón de incidencia estandarizada.

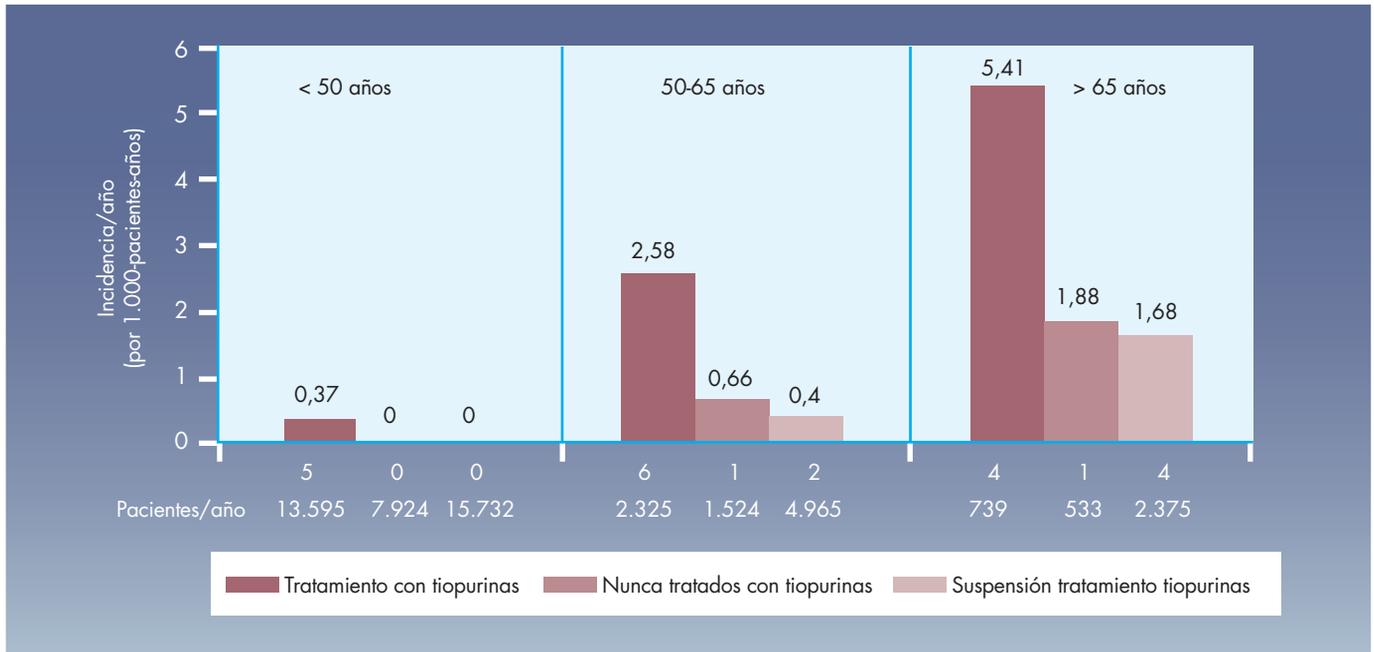


Figura 1. Incidencia de procesos linfoproliferativos de acuerdo con la edad y el tratamiento con tiopurinas. Fuente: Beaugerie L et al²⁰.

general, corroborando los hallazgos de estudios previos. Doce de los 15 pacientes que desarrollaron un proceso linfoproliferativo en tratamiento con tiopurinas y solo uno de los 8 pacientes que no estaban bajo tratamiento tiopurínico, presentaron una PTLD asociada a VEB. En este estudio hubo dos casos mortales de proceso linfoproliferativo postmononucleosis en pacientes varones jóvenes tratados con tiopurinas y con serología negativa para VEB.

La edad del paciente es un factor independiente asociado a un mayor riesgo de desarrollar un proceso linfoproliferativo relacionado con el tratamiento con tiopurinas. En el estudio de Beaugerie²⁰, la incidencia de linfoma/1.000 pacientes/año fue de 0,37 en pacientes de menos de 50 años, 2,58 en pacientes de 50-65 años y de 5,41 en pacientes mayores de 65 años (fig. 1). Estos datos corroboran los hallazgos de un estudio previo¹², en el que se observó que el número de pacientes en tratamiento con tiopurinas/año de seguimiento para tener un caso adicional de linfoma oscilaba entre 4.357 pacientes de 20-29 años y solo 335 en pacientes de 70-79 años.

Existe una amplia controversia sobre si el aumento del riesgo de desarrollar un proceso linfoproliferativo en el contexto del tratamiento con tiopurinas en la EII se debe al tratamiento en sí, a la actividad inflamatoria de la enfermedad o a ambos factores. En la artritis reumatoide existen múltiples estudios epidemiológicos que sugieren un aumento de la incidencia de procesos linfoproliferativos en pacientes con inflamación más grave, independientemente del tratamiento concomitante con tiopurinas²¹. En la EII, un estudio previo⁹ mostró que los pacientes con EII y linfoma no habían requerido más corticoides o cirugía que aquellos pacientes sin linfoma, sugiriendo que la gravedad inflamatoria de la enfermedad no se asociaba a un mayor riesgo de linfoma. En el estudio de Beaugerie et al²⁰ se dispone de datos indirectos de actividad de la EII procedente de un subgrupo de 1.347 pacientes de un único centro, en el que se demuestra que no había diferencias en la actividad clínica entre pacientes trata-

dos con tiopurinas (30,7% activos) y pacientes que no recibieron tratamiento con tiopurinas durante el seguimiento (33%), y que aquellos pacientes que suspendían el tratamiento con tiopurinas estaban más activos (37%) y presentaban un menor riesgo de linfoma. Todo ello sugiere que el riesgo aumentado de presentar un proceso linfoproliferativo en pacientes tratados con tiopurinas se debe al efecto inmunosupresor del fármaco y no a la actividad de la enfermedad, aunque este aspecto no está del todo bien establecido.

Hasta la fecha se han descrito 18 casos de linfoma hepatoesplénico, una forma infrecuente y muy agresiva de linfoma, en pacientes varones jóvenes (edades comprendidas entre 12 y 58 años) con EII, tratados en su mayor parte con tratamiento combinado con inmunosupresores y agentes anti-TNF- α , aunque algunos casos recibían monoterapia con azatioprina²². La incidencia de este tipo de linfoma es extremadamente baja, pero debe tenerse en cuenta y valorar la posibilidad de realizar monoterapia siempre que sea posible.

Se desconoce si el riesgo de linfoma está también aumentado en pacientes con EII tratados con metotrexato, ya que su uso es muy limitado para realizar estudios poblacionales adecuados. No obstante, en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato no se ha observado un aumento del riesgo²³.

En resumen, y de acuerdo con estudios previos, en la EII el tratamiento con tiopurinas aumenta unas 5 veces el riesgo de desarrollar un proceso linfoproliferativo respecto a la población general. Sin embargo, el riesgo absoluto acumulado de desarrollar un proceso linfoproliferativo en pacientes jóvenes que reciben tratamiento con tiopurinas durante más de 10 años es bajo (< 1%). Aunque es un riesgo que debe tenerse en cuenta, especialmente en pacientes de más de 65 años con una enfermedad de larga evolución, los beneficios terapéuticos de las tiopurinas superan de forma muy significativa este pequeño riesgo. Desde un punto de vista clínico, debe realizarse una adecuada selección de los pacientes, evaluar los factores predictivos de linfoma (edad,

VEB, duración de la enfermedad) y efectuar un seguimiento estricto clínico y biológico de los pacientes con EII en tratamiento con tiopurinas para minimizar en lo posible la aparición de procesos linfoproliferativos. Un aspecto final a comentar, de no escasa importancia, es la necesidad de transmitir esta información al paciente en términos comprensibles, para lo cual se están desarrollando herramientas específicas que pueden permitir traducir conceptos complejos como el de riesgo relativo o riesgo absoluto a cifras de beneficios y riesgos debidamente contextualizadas^{24,25}.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■ Epidemiología

1. Bargen JA. Chronic ulcerative colitis associated with malignant disease. *Arch Surg.* 1928;17:561-76.
2. Hughes RK. Reticulum cell sarcoma: a case possibly originating in regional enteritis. *Am Surg.* 1955;21:770-3.
3. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Extracolonic malignancies in inflammatory bowel disease. *Cancer.* 1991;67:2015-9.
4. Persson PG, Karlen P, Bernell O, Leijonmark CE, Bröström O, Ahlbom A, et al. Crohn's disease and cancer. *Gastroenterology.* 1994;107:1675-9.
5. Karlen P, Lofberg R, Bröström O, Leijonmark CE, Hellers G, Persson PG. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1047-52.
6. Loftus EV, Tremaine WJ, Habermann TM, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Risk of lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2308-12.
7. Palli D, Trallori G, Bagnoli S, Saieva C, Tarantino O, Ceroti M, et al. Hodgkin's disease risk is increased in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2000;119:647-53.
8. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer.* 2001;91:854-62.
9. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, Vaughn DJ, Strom BL. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology.* 2001;121:1080-7.
10. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:1088-95.
11. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Intestinal and extraintestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a population-based study in Copenhagen County, Denmark. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:287-93.
12. ● Asklind J, Brandt L, Lapidus A, Karlén P, Björkholm M, Löfberg R, et al. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2005;54:617-22.
13. Everly MJ, Bloom RD, Tsai DE, Trofe J. Posttransplant lymphoproliferative disorder. *Ann Pharmacother.* 2007;41:1850-8.
14. ●● Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Bresiner C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut.* 2005;54:1121-5.
15. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet.* 1994;343:1249-52.
16. Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med.* 1985;78:44-9.
17. Farrell RJ, Ang Y, Kileen P, O'Briain DS, Helleher D, Keeling PW, et al. Increased risk of non-Hodgkin's lymphoma in inflammatory bowel disease patients on immunosuppressive therapy but overall risk is low. *Gut.* 2000;47:514-9.
18. Fraser AG, Orchard TR, Robinson EM, Jewell DP. Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1225-32.
19. Korelitz BI, Mirsky FJ, Fleisher MR, Warman JI, Wisch N, Gleim GW. Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3248-53.
20. ●● Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet.* 2009;374:1617-25.
21. Baecklund E, Iliadou A, Asklind J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:692-701.
22. Beigel F, Jürgens M, Tillack C, Subklewe M, Mayr D, Göke B, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma in a patient with Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:433-6.
23. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood.* 2002;99:3909-15.
24. Bears JE, Siegel CA, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Patient's perspectives important for early anti-tumor necrosis factor treatment in inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2009;79:30-5.
25. Siegel CA. Making therapeutic decisions in inflammatory bowel disease: the role of patients. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25:334-8.