

Retirada del tratamiento inmunomodulador en la enfermedad inflamatoria intestinal

MONTserrat ACEITUNO QUINTANILLA^a, ARANZAZU JAUREGUI-AMEZAGA^b Y ORLANDO GARCÍA-BOSCH^c

^aHospital Universitari Mútua de Terrassa. CIBERehd. Terrassa. Barcelona. España.

^bHospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.

^cHospital Moisès Broggi. Sant Joan Despí. Barcelona. España.

Puntos clave

● La azatioprina y su metabolito, mercaptopurina, son eficaces en el mantenimiento de la remisión a largo plazo en pacientes con EC y en pacientes con CU.

● La retirada de la AZA se asocia a una elevada tasa de recidiva, que llega a ser superior al 60% a los 5 años de la retirada del fármaco.

● Existen factores predictivos de recidiva tras la retirada de la AZA que podrían estratificar a los pacientes que se benefician de su mantenimiento.

● El riesgo aumentado de linfoma en los pacientes tratados con tiopurinas existe, pero este riesgo es bajo en el conjunto de los pacientes, por lo que esto no debería ser un factor limitante en su utilización.

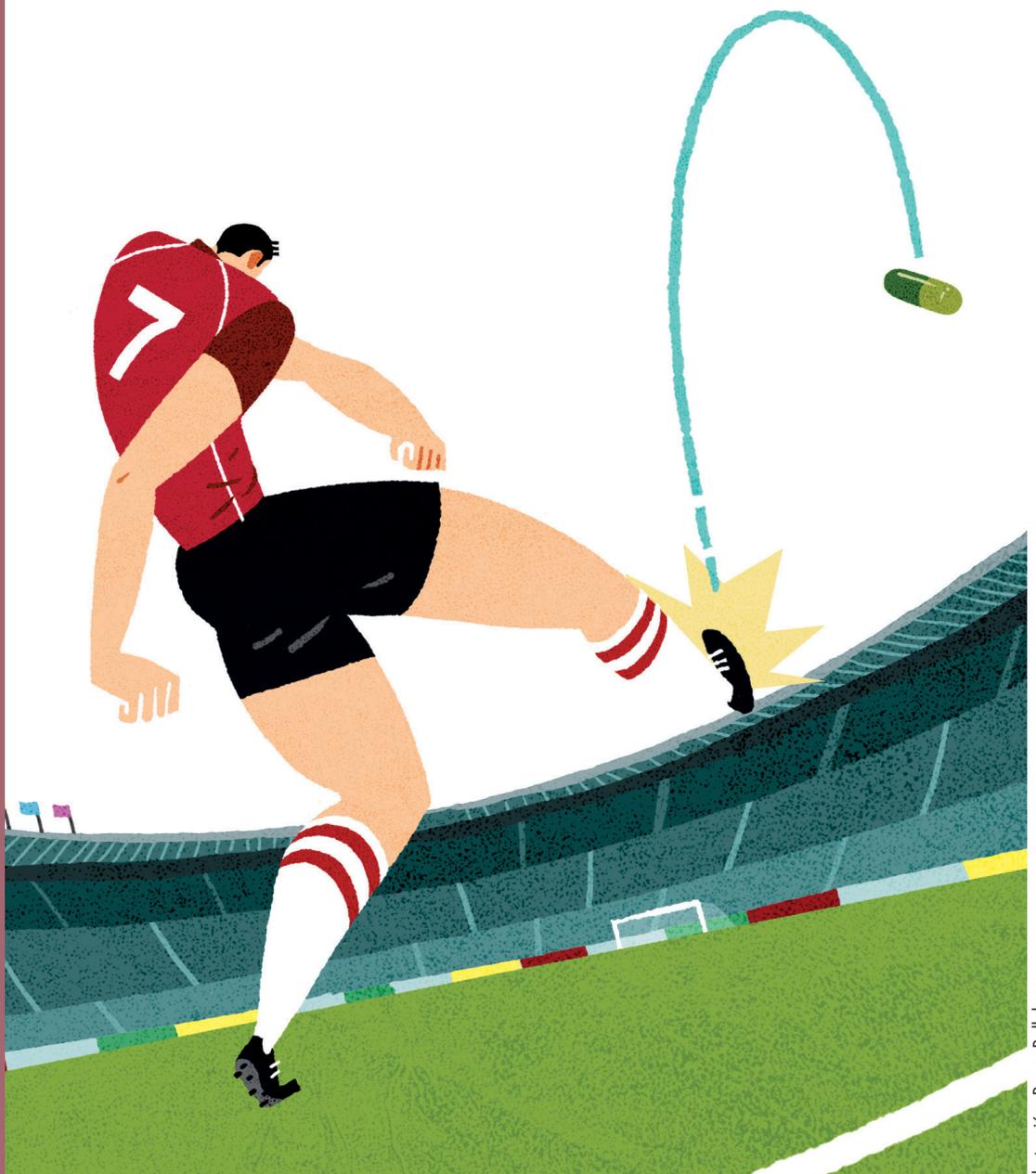


Ilustración: Roger Ballabrera

Cassinoti A, Actis GC, Duca P, et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. Am J Gastroenterol. 2009;104:2760-7.

Resumen

No queda claro que la duración del tratamiento con azatioprina (AZA) afecte al curso de la colitis ulcerosa (CU). El propósito de este estudio es investigar la evolución clínica y hallar factores predictivos de recidiva tras la retirada del tratamiento con azatioprina.

Se realizó un estudio multicéntrico observacional retrospectivo, en el que se incluyó a 127 pacientes italianos que estaban en remisión libre de esteroides cuando se retiró la AZA y que se los siguió durante una mediana de 55 meses o hasta la recidiva. La frecuencia de recidiva clínica o de colectomía tras retirar la AZA se analizó por variables demográficas, clínicas y endoscópicas.

Los resultados obtenidos fueron que un tercio de los pacientes recidivaron en los 12 meses siguientes a la retirada de AZA, la mitad a los 2 años y dos tercios a los 5 años. Los factores predictivos de recidiva en el análisis multivariable fueron la falta de remisión persistente durante el tratamiento con AZA (*hazard ratio* [HR] = 2,35; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,43-3,85; $p = 0,001$), tener una colitis extensa (frente a colitis izquierda, HR = 1,79; IC del 95%, 1,064-3,023; $p = 0,028$; frente a colitis distal, HR = 2,024; IC del 95%, 1,103-3,717; $p = 0,023$) y la duración del tratamiento, siendo peor el tratamiento corto (3-6 meses) que el largo (> 48 meses) (HR = 2,78; IC del 95%, 1,267-6,114; $p = 0,008$). Los aminosalicilatos administrados de forma concomitante fueron los únicos predictores de remisión persistente durante el tratamiento con AZA ($p = 0,009$). La tasa total de colectomía fue del 10%. Los predictores de colectomía fueron la toxicidad como causa de abandono de AZA ($p = 0,041$), estar sin tratamiento tras AZA ($p = 0,031$) y la duración del tratamiento ($p < 0,0005$). Con estos resultados, concluyeron que la retirada de AZA cuando la colitis está en remisión se asocia a una elevada tasa de recidiva y que la extensión de la enfermedad, la falta de remisión persistente y el abandono por toxicidad podrían estratificar el riesgo de recidiva.

Treton X, Boubnik Y, Mary JY, et al. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: high risk of relapse. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:80-5.

Resumen

La retirada de AZA tras una remisión clínica persistente es controvertida. El objetivo del estudio es evaluar los factores predictivos de recidiva tras la retirada de AZA. El Groupe d'Etude Thérapeutique Des Affections Inflammatoires Du Tube Digestif (GETAID) realizó un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, que no pudo demostrar la hipótesis de que interrumpir la AZA no era inferior a mantenerla. Se incluyó a una cohorte de 66 pacientes con enfermedad de Crohn (EC) en remisión prolongada a los que se suspendió AZA durante o al final del estudio y se los siguió a largo plazo. El objetivo primario fue la recidiva clínica. Los factores pronósticos de recidiva se analizaron con un modelo de riesgo proporcional. La mediana de la duración del tratamiento con AZA fue de 68,4 meses y la mediana de remisión, 63,6 meses. La mediana de seguimiento tras la interrupción del fármaco fue 54,5 meses. De los 66 pacientes, 32 tuvieron una recidiva en el seguimiento. Las probabilidades acumuladas de recidiva a 1, 3 y 5 años fueron del 14, el 52,8 y el 62,7% respectivamente. La concentración de proteína C reactiva ≥ 20 g/dl (HR = 58,6; IC del 95%, 7,5-457; $p = 0,002$), hemoglobina < 12 g/dl (HR = 4,8; IC del 95%, 1,7-13,7; $p = 0,04$) y un recuento de neutrófilos $\geq 4 \times 10^9$ (HR = 3,2; IC del 95%, 1,6-6,3; $p = 0,003$) se asociaron de forma independiente a un aumento de la recidiva. De los 32 pacientes que recidivaron, se volvió a tratar a 23 con AZA sola y se consiguió la remisión en 22 de ellos. Los

autores concluyen que la retirada de la AZA se asocia a un elevado riesgo de recidiva, por lo que si el tratamiento es bien tolerado, no se debería suspender.

Comentario

La EC y la CU son enfermedades inflamatorias crónicas que afectan al intestino y suelen cursar a brotes, para las que no tenemos un tratamiento curativo. La mayor parte de los pacientes con CU presentan buena respuesta a los fármacos y se consigue el mantenimiento de la remisión. En ocasiones los pacientes no se mantienen en remisión con mesalazina o presentan un curso corticodependiente o incluso corticorresistente que hace necesario iniciar una terapia inmunosupresora. En la EC, la mesalazina y los corticoides no se han mostrado eficaces en el mantenimiento de la remisión, y además existe el riesgo de aparición de complicaciones de la enfermedad, por lo que el uso de inmunosupresores está más extendido, en muchas ocasiones desde el diagnóstico de la enfermedad. La azatioprina y su metabolito, la mercaptopurina, son fármacos eficaces en la inducción y sobre todo en el mantenimiento de la remisión, ya que su efecto óptimo se obtiene, por término medio, tras 12-17 semanas de tratamiento, tanto en la EC como en la CU, y se consiguen tasas de remisión de un 55-70%¹⁻³. Estos fármacos producen efectos adversos, principalmente reacciones alérgicas, pancreatitis, hepatitis y mielosupresión, que llegan a obligar a retirarlos en el 15% de los pacientes. Sin embargo, el principal temor a la hora de utilizar tiopurinas es el riesgo de que aparezcan enfermedades linfoproliferativas⁴. En el estudio francés Cesame, se observó un riesgo 5 veces mayor en pacientes expuestos a tiopurinas que en los pacientes nunca expuestos. La edad avanzada, el sexo masculino y la duración de la enfermedad se asocian a este aumento del riesgo. Sin embargo,

en cuanto a riesgo absoluto acumulado en pacientes jóvenes que reciben un curso de más de 10 años de tiopurinas, las cifras son bajas ($< 1/1.000$)⁵.

El riesgo de linfoma y otros efectos adversos hace que la retirada de la AZA tras unos pocos años de tratamiento sea una práctica común, y a menudo se cita la cifra de 4 años propuesta en un único estudio. De hecho, la duración óptima del tratamiento inmunomodulador ha sido causa de debate durante años. Ya en 1978, O'Donogue et al publicaron un ensayo clínico a doble ciego sobre retirada de la AZA como tratamiento de mantenimiento en la EC. Incluyeron a 51 pacientes que estaban en remisión con AZA de forma mantenida durante al menos 6 meses y los aleatorizaron a continuar el tratamiento con AZA o sustituirlo por placebo. Al cabo de 1 año, la probabilidad de recidiva fue del 5% en el grupo azatioprina y el 41% en el grupo placebo: esto puso de manifiesto la necesidad de mantener el tratamiento más allá de 6 meses. GETAID realizó un estudio en EC, multicéntrico, a doble ciego, de no inferioridad de retirada de AZA tras una duración prolongada del tratamiento ($> 3,5$ años), y confirmó que, incluso tras un periodo tan largo y con el sesgo de haber seleccionado a los pacientes clínicamente más estables, retirar la AZA se seguía de una tasa de recaídas muy relevante. Los factores predictivos de recidiva fueron proteína C reactiva > 20 mg/l, un tiempo sin esteroides < 50 meses y hemoglobina < 12 g/dl³.

Los dos estudios comentados en el presente artículo se realizaron para predecir el riesgo de recidiva tras la retirada del tratamiento inmunosupresor. Los dos estudios son coincidentes en la elevada tasa de recidiva tras la retirada del tratamiento, ya que dos tercios de los pacientes presentan recidiva de la enfermedad en los 5 años siguientes a la suspensión del tratamiento a pesar de haberse mantenido en remisión durante un largo periodo.

Siendo su limitación principal su carácter retrospectivo, el estudio de Casinotti presenta otras dificultades como la variabilidad en la duración del tratamiento con AZA entre los pacientes (3-105 meses) o la inclusión de pacientes a los que se retiró el tratamiento a causa de un efecto adverso y no de forma electiva (precisamente este subgrupo de pacientes presentó un mayor riesgo de recidiva). Aun así, si a sus datos añadimos que en el estudio de Treton dos tercios de los pacientes recidivaron en sólo 5 años de seguimiento, podemos concluir que, incluso en los pacientes que

mantienen durante un largo periodo la remisión con tiopurinas, un porcentaje muy elevado presentará recidiva de la enfermedad en los años siguientes a su retirada. Suspender este tratamiento, por lo tanto, no parece una medida muy aconsejable. Un dato importante que destacar del estudio de Treton es que, de los 23 pacientes que recidivaron, se volvió a tratar a 22 con AZA, y recuperaron la remisión libre de esteroides. La presencia de algunos factores de riesgo (en la EC, PCR ≥ 20 mg/l, hemoglobina < 12 g/dl, recuento de neutrófilos $\geq 4 \times 10^9/l$; en la CU, colitis extensa, duración corta del tratamiento) indicaba una probabilidad todavía mayor de recidiva, por lo que, de estar presentes, indican todavía con más fuerza mantener el tratamiento.

Al considerar la posible retirada de un tratamiento con tiopurinas, debemos tener en cuenta el alto riesgo de recidiva de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, el bajo riesgo absoluto individual de sufrir un linfoma y que la presencia de signos de inflamación persistente aumenta todavía más la probabilidad de recidiva. En los casos en que la decisión final sea retirar el fármaco, si se produce una recidiva, debemos recomendar su reinicio rápido y puede que mantenerlo indefinidamente.

Bibliografía



1. Prefontaine E, MacDonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database System Rev.* 2009;(4):CD000545. DOI: 10.1002/14651858.CD000545.pub2
2. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Maté J, Gomollón F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:126-37.
3. 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.
4. Armstrong RG, West J, Card TR. Risk of cancer in inflammatory bowel disease treated with azathioprine: A UK population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1604-9.
5. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al; Cessame Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet.* 2009;374:1617-25.
6. Gomollón F, García-López S. Are we giving azathioprine too much time? *World J Gastroenterol.* 2008;14:5519-22.