



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ORIGINAL

Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal

Fernando Bermejo^{a,*}, Mariam Aguas^{b,c}, María Chaparro^{c,d}, Eugeni Domènech^{c,e}, Ana Echarri^f, Esther Garcia-Planella^g, Iván Guerra^a, Javier P. Gisbert^{c,d} y Antonio López-Sanromán^h, en representación de GETECCU

^a Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

^b Servicio de Digestivo, Hospital Universitari La Fe, Valencia, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España

^d Servicios de Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Madrid, España

^e Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

^f Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, Ferrol, España

^g Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^h Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 2 de noviembre de 2017; aceptado el 26 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Tiopurina;
Azatioprina;
Mercaptopurina;
Enfermedad inflamatoria intestinal;
Enfermedad de Crohn;
Colitis ulcerosa;
Metabolitos

Resumen Las tiopurinas (azatioprina y mercaptopurina) se usan frecuentemente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. En este documento, revisaremos sus principales indicaciones, así como aspectos prácticos de seguridad, eficacia y modo de empleo. Sus usos principales son el mantenimiento de la remisión en la enfermedad corticodependiente o tras el control de un brote grave de colitis ulcerosa con ciclosporina, la prevención de la recurrencia posquirúrgica en enfermedad de Crohn y el empleo en terapia combinada junto con biológicos. El 30-40% de pacientes no responderá al tratamiento y un 10-20% no tolerará el tratamiento por efectos adversos. Antes de iniciarlas, se recomienda evaluar el estado de inmunización frente a ciertas infecciones; la determinación previa de la actividad de la tiopurina-metiltransferasa (TPMT) no es imprescindible, pero permite mayor seguridad inicial. La dosis adecuada es de 2,5 mg/kg/día para azatioprina y de 1,5 mg/kg/día para mercaptopurina. Algunos efectos adversos son idiosincrásicos (intolerancia digestiva, pancreatitis, fiebre, artromialgias, exantema y

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fbermej1@gmail.com (F. Bermejo).

algunos casos de hepatotoxicidad). Otros son dosis-dependientes (mielotoxicidad y otros tipos de hepatotoxicidad) y su vigilancia debe mantenerse mientras dure el tratamiento. Si son ineficaces o aparecen efectos adversos, puede recurrirse al cambio de tiopurina, la reducción de dosis, combinar dosis bajas de azatioprina con alopurinol y determinar metabolitos antes de descartar su uso. Los tumores de piel distintos al melanoma, los linfomas y los tumores del tracto urinario se han relacionado con su administración. Las tiopurinas son fármacos seguros en la concepción, gestación y lactancia.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Thiopurine;
Azathioprine;
Mercaptopurine;
Inflammatory bowel
disease;
Crohn's disease;
Ulcerative colitis;
Metabolites

Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of thiopurines in inflammatory bowel disease

Abstract Thiopurines (azathioprine and mercaptopurine) are widely used in patients with inflammatory bowel disease. In this paper, we review the main indications for their use, as well as practical aspects on efficacy, safety and method of administration. They are mainly used to maintain remission in steroid-dependent disease or with ciclosporin to control a severe ulcerative colitis flare-up, as well as to prevent postoperative Crohn's disease recurrence, and also in combination therapy with biologics. About 30-40% of patients will not respond to treatment and 10-20% will not tolerate it due to adverse effects. Before they are prescribed, immunisation status against certain infections should be checked. Determination of thiopurine methyltransferase activity (TPMT) is not mandatory but it increases initial safety. The appropriate dose is 2.5 mg/kg/day for azathioprine and 1.5 mg/kg/day for mercaptopurine. Some adverse effects are idiosyncratic (digestive intolerance, pancreatitis, fever, arthromyalgia, rash and some forms of hepatotoxicity). Others are dose-dependent (myelotoxicity and other types of hepatotoxicity), and their surveillance should never be interrupted during treatment. If therapy fails or adverse effects develop, management can include switching from one thiopurine to the other, reducing the dose, combining low doses of azathioprine with allopurinol and assessing metabolites, before their use is ruled out. Non-melanoma skin cancer, lymphomas and urinary tract tumours have been linked to thiopurine therapy. Thiopurine use is safe during conception, pregnancy and breastfeeding.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) hay realmente unos pocos hitos que hayan marcado un antes y un después. Obviamente el primero fue la cirugía, pues la resección del intestino enfermo era la única opción en los casos graves, tanto de enfermedad de Crohn (EC) como de colitis ulcerosa (CU). La primera aproximación de tratamiento médico eficaz correspondió a los corticosteroides. Tras ellos, la sulfasalazina en la CU fue el primer paso para el mantenimiento de los casos leves, seguida poco después por el uso de tiopurinas en el manejo de la dependencia a esteroides. Estas aportaciones antiguas al arsenal terapéutico se hicieron en fechas previas a la regulación internacional de la investigación clínica. La evidencia de la que disponemos acerca de fármacos como los corticosteroides, la sulfasalazina y las tiopurinas procede de estudios con ciertas limitaciones en su planteamiento. En la actualidad, los diseños y la rigurosidad estadística de los estudios es mucho mayor.

Las tiopurinas (azatioprina y mercaptopurina) son fármacos que se utilizan en el tratamiento de pacientes con EII. Sabemos que su perfil de seguridad no es idóneo,

pero también que son capaces de obtener una remisión duradera y además con un bajo coste económico.

En este documento revisaremos cuáles son las bases sobre las que empleamos las tiopurinas en el manejo de la EII, cuáles son su eficacia y su seguridad, e intentaremos definir si se mantiene vigente su indicación en el tratamiento de estas enfermedades.

Eficacia de las tiopurinas

¿Cuál es la eficacia en la enfermedad de Crohn luminal/perianal?

La monoterapia con tiopurinas no tiene papel alguno para *inducir la remisión* en la EC luminal. Aunque en los ensayos clínicos iniciales, hace ya más de 2 décadas, se había reconocido cierta eficacia de estos fármacos para esta indicación, los metaanálisis más actualizados ya no la avalan^{1,2}. El más reciente (5 estudios, 380 pacientes) no encuentra diferencias entre tiopurinas (48%) y placebo (37%) al valorar la consecución de la remisión clínica. Solamente hay un estudio controlado frente a infliximab (SONIC), y en él

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8725702>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8725702>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)