

RESPUESTA A LA AZATIOPRINA EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CORTICODEPENDIENTE, ¿CUÁNTO TIEMPO TENEMOS QUE ESPERAR?

M.P. Soto-Escribano, V. García-Sánchez, E. Iglesias-Flores, J.M. Benítez-Cantero, Á. González-Galilea, J.M. Gallardo-Valverde, F. Gómez-Camacho

Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Resumen

Introducción: La azatioprina (AZA) está indicada en el tratamiento de la colitis ulcerosa corticodependiente (CUC). Sin embargo, existen pocos datos sobre su eficacia y el tiempo de respuesta en esta situación.

Objetivos: Describir el tiempo de respuesta y la eficacia de la AZA para retirar corticoides en pacientes con CUC e identificar factores predictores de la misma.

Material y métodos: Estudio retrospectivo que incluye a 82 pacientes con CUC que iniciaron tratamiento con AZA desde Julio-98 a Mayo-09. Se consideró respuesta terapéutica cuando se consiguió retirar los corticoides en un plazo de 6 meses y respuesta precoz antes de las 8 primeras semanas. En los pacientes respondedores se evaluó también su eficacia a largo plazo.

Resultados: La AZA consiguió retirar corticoides en el 63% de los pacientes con una media de 10 ± 6 semanas (95% CI 8.6-11), lográndose una respuesta precoz en el 57% de ellos. Los pacientes con manifestaciones extraintestinales presentaron una menor respuesta a la AZA (87% vs 44%, $p=0.009$). No se encontraron diferencias en las características clínicas de los pacientes ni en la dosis de corticoides entre aquéllos que alcanzaron una respuesta precoz o tardía. Ocho

de los pacientes respondedores (14%) tuvieron una recidiva clínica significativa con una media de 3 años tras el inicio del tratamiento.

Conclusiones: La AZA puede considerarse un fármaco eficaz para retirar los corticoides en pacientes con CUC. Más de la mitad de los pacientes pueden conseguir una respuesta antes de las 8 primeras semanas. En este estudio, no se han identificado factores predictores de respuesta precoz.

Introducción y objetivos

Los corticoides representan el principal agente terapéutico en los brotes moderados y graves de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sin embargo, aunque la mayoría de los pacientes responden inicialmente a los corticoides, en torno a un 25% desarrollan corticodependencia tras un año de seguimiento¹.

En estos pacientes, una de las alternativas terapéuticas es el empleo de inmunomoduladores. Hoy día, la azatioprina (AZA) es el inmunosupresor más empleado en esta situación. Además, los datos procedentes de ensayos clínicos y un meta-análisis confirman su eficacia en la enfermedad de Crohn (EC)^{2,6}, considerándose de primera elección en el tratamiento de la EC corticodependiente y corticorretractaria. En el caso de la colitis ulcerosa (CU) hay menos estudios sobre su eficacia^{7,8} y algunos de ellos muestran resultados contradictorios o se han basado en metodologías cuestionables. Tampoco se ha evaluado adecuadamente la eficacia a largo plazo de este fármaco en la CU, dado que la mayoría de ensayos clínicos que analizan este aspecto tienen periodos de seguimiento muy cortos e incluyen pacientes con EC.

CORRESPONDENCIA

M^o Pilar Soto Escribano
Calle Blas Infante, 130
CP: 14280, Belalcázar. Córdoba. España.
Teléfono: 667239254. Fax: 957012818.

sotoescriba17@hotmail.com

Por otro lado, la AZA presenta un lento mecanismo de acción, por lo que se ha considerado que hay que esperar -al menos 6 meses desde el inicio del tratamiento- para asegurar una falta de respuesta. Sin embargo, tampoco hay estudios que hayan evaluado el tiempo de respuesta a este fármaco. Es posible que en pacientes que no van a conseguir una respuesta terapéutica final, se aumente la exposición a los corticoides de forma innecesaria y se mantenga la actividad de la enfermedad más tiempo en espera de alcanzar el efecto terapéutico de la AZA. Este hecho puede aumentar el riesgo de sufrir efectos secundarios de los corticoides así como empeorar el pronóstico de la enfermedad y/o comprometer el resultado de tratamientos posteriores. Hoy día existen otras alternativas terapéuticas como la infusión con infliximab^{9,14} y/o la granulocitoaféresis^{15,17}, que también han demostrado su eficacia para inducir y retirar el uso de corticoides. Por todo ello, sería interesante identificar de forma precoz al grupo de pacientes que no responderán a la AZA o lo harán de una forma tardía con el fin de emplear otras opciones terapéuticas y no prolongar el empleo de corticoides.

El objetivo principal de este estudio es evaluar la eficacia de la AZA para conseguir la retirada de los corticoides en una muestra de pacientes con CU corticodependiente de nuestra población y describir el tiempo de respuesta. Como objetivos secundarios se han planteado identificar factores predictores de respuesta precoz, valorar la eficacia del tratamiento a largo plazo y describir los efectos secundarios derivados del tratamiento.

Material y método

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo en el que se incluyeron un total de 82 pacientes diagnosticados de CU procedentes de la consulta monográfica de EII durante el periodo de Julio de 1998 a Mayo de 2009. Todos ellos cumplían criterios de corticodependencia considerados como tales la aparición de recidiva dentro de los 30 días siguientes a la suspensión del tratamiento con corticoides o durante la fase de reducción de dosis de los mismos, o la necesidad de tratamiento con esteroides sistémicos en dos ocasiones durante un periodo de 6 meses o en tres ocasiones en el periodo de 1 año.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con AZA a dosis plenas de 2,5 mg/Kg peso/día. En todos ellos se mantuvo una dosis estable del tratamiento previo con mesalazina oral y/o tópica. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo corticoides o comenzaron en el momento de iniciar la AZA reduciéndose la dosis de forma progresiva según práctica habitual. Se recogieron datos clínicos y analíticos en el momento de iniciar el tratamiento para evaluar la actividad de la enfermedad y la situación general del paciente.

La actividad se midió mediante el índice de Truelove-Witts (TW) modificado¹⁸. De la suma de sus nueve parámetros se obtiene una puntuación que estratifica la gravedad de la enfermedad en: remisión (puntuación inferior a 11), brote leve

(puntuación entre 11 y 15), brote moderado (puntuación entre 16 y 21) y brote grave (puntuación entre 22 y 27).

La extensión de la colitis ulcerosa se definió según la clasificación de Montreal como proctitis (E1) cuando la afectación está limitada al recto, colitis izquierda o distal (E2) si no sobrepasa el ángulo esplénico, y pancolitis o colitis extensa (E3) si se extiende más allá de este ángulo¹⁹.

Una vez iniciado el tratamiento, todos los pacientes fueron revisados en consulta a la segunda y cuarta semanas, y posteriormente cada tres meses o si presentaban alguna incidencia. En todas las visitas se realizó una valoración clínica y un control analítico, registrando la posible aparición de efectos secundarios al tratamiento. La dosis de AZA se fue ajustando a lo largo del seguimiento en función de las determinaciones analíticas (recuento leucocitario, plaquetas, enzimas hepáticas) y la valoración clínica del paciente (efectos secundarios). Para el ajuste de dosis de AZA no se realizó determinación de TMPT durante el seguimiento.

Se consideró respuesta terapéutica o eficacia de la AZA cuando se consiguió retirar los corticoides de forma completa dentro de los seis primeros meses de tratamiento. Se definió respuesta precoz cuando se alcanzó la eficacia en las ocho primeras semanas, y respuesta tardía si se consiguió posteriormente.

También se evaluó la eficacia de la AZA a largo plazo. Para ello se hizo un seguimiento de los pacientes que respondieron inicialmente al tratamiento hasta el nuevo desarrollo de corticodependencia y/o la aparición de una recidiva clínica grave, según el índice de TW modificado, con la necesidad de otras opciones terapéuticas.

Variables

Se recogieron variables epidemiológicas, clínicas y analíticas.

- Variables epidemiológicas: edad, sexo, consumo de tabaco ("fumador" si ≥ 7 cigarrillos/día, "no fumador" si < 7 cigarrillos/día, "ex fumador" si ≥ 6 meses), antecedentes familiares de EII, antecedente personal de apendicectomía.

- Variables clínicas: extensión de la CU, presencia de manifestaciones extraintestinales y tipo. Duración de la enfermedad (meses desde el diagnóstico). Al inicio del tratamiento con AZA: actividad de la enfermedad, tratamiento concomitante con mesalazina (oral y/o tópica) y dosis de corticoides orales (mg/día). Eficacia terapéutica y tiempo de respuesta (expresado en semanas). Aparición de efectos secundarios derivados de la AZA, el tipo así como si obligaron a la interrupción del tratamiento.

En los pacientes en los que se alcanzó la eficacia terapéutica, se registró la reaparición de corticodependencia y/o el desarrollo de una recidiva clínica grave, así como el tiempo transcurrido (en meses) desde el inicio del tratamiento con AZA. También se registró la estrategia terapéutica en estos

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes.

n=82		
Sexo	Hombre	56.1% (46)
	Mujer	43.9% (36)
Edad Media (años) ± DE	45.7 (± 15.7)	
Fumador	13.4% (11)	
AF de EII	12.2% (10)	
Apendicectomía	1.2% (1)	
Localización CU (Montreal)	E1	7.3% (6)
	E2	41.5% (34)
	E3	51.2% (42)
Manifestaciones extraintestinales	13.4% (11)	
DM enfermedad (meses) ± DE	108.4 (± 67,5)	
Actividad (TW modificado)	Leve	64.3% (45)
	Moderada	37.5% (25)
Tratamiento con mesalazina	97.6% (80)	
	Oral	(14)
	Tópica	(1)
	Oral y tópica	(65)
Valor medio de TPMT *	20.3 (± 6.1)	
Actividad de TPMT	Alta	87.1% (27)
	Intermedia	9.7% (3)
	Baja	3.2% (1)

Entre paréntesis se expresan las frecuencias absolutas y los valores de desviación estándar. Abreviaturas empleadas en la tabla: DE, desviación estándar; n, número de pacientes; AF, antecedentes familiares; CU, colitis ulcerosa; DM, duración media; TW, Truelove-Witts; Tto, tratamiento; TPMT, tiopurina metil-transferasa *se determinó en 31 pacientes.

casos. Con estas variables, se pretendió evaluar la eficacia del tratamiento a largo plazo.

- Variables analíticas: PCR (mg/dl), Hb (g/dl), valor de la TPMT (U/ml) estratificándose en actividad de la TPMT como baja (< 5 U/ml), intermedia (5-13.7 U/ml) y alta (≥ 13.8 U/ml).

Estudio estadístico

El análisis estadístico fue realizado con el programa estadístico SPSS/Windows 15.0. Se realizó un estudio descriptivo con los 82 pacientes incluidos para definir las características basales de la población, la eficacia terapéutica y el desarrollo de efectos secundarios. Para el estudio analítico se excluyeron 18 pacientes en los que no se pudo evaluar la eficacia de la AZA, por lo que éste se realizó con 64 pacientes.

Se compararon las distintas variables registradas con la eficacia terapéutica empleando el test de Chi cuadrado (con la corrección de Yates cuando fue necesario) para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se aplicó el test de normalidad de Shapiro y Wilk; las variables que cumplieron la condición de normalidad se compararon con la prueba t

de Student para grupos independientes, y en las que no se cumplían dicha condición se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

Posteriormente, se realizó un estudio analítico para identificar factores predictores independientes de respuesta terapéutica precoz. Con el objetivo de identificar factores predictores de la eficacia terapéutica, se realizó un análisis de regresión logística múltiple. Según el tamaño muestral (64 pacientes en los que se evaluó la eficacia), sólo se incluyeron 5 variables en la regresión logística múltiple en función de la regla de 10 x (k+1), siendo "k" el número de variables incluidas.

El nivel de significación se estableció para valores de p<0,05.

Resultados

Características basales

En la **tabla 1** se resumen las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes incluidos en el estudio. Se trata

Tabla 2. Factores predictores de eficacia terapéutica.

VARIABLES	EFICACIA		SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
	SI	NO	
Sexo			
Hombre	81.1%	18.9%	NS
Mujer	81.5%	18.5%	
DM (meses)	106.2 ± 61.1	99.5 ± 44.8	NS
Edad media (años)	44.2 ± 14.6	52 ± 19.5	NS
Tabaco			
Nunca	76.5%	23.5%	NS
Fumador/ex fumador	86.7%	13.3%	
Manifestaciones extraintestinales			
Sí	44.4%	55.6%	0.009
No	87.3%	12.7%	
Dosis de corticoides (mg/día)	34.5 ± 18.9	37.7 ± 20.2	NS
Mesalazina			
Sí	82.5%	17.5%	NS
No	0%	100%	
Antecedentes familiares			
Sí	71.4%	28.6%	NS
No	82.5%	17.5%	
Apendicectomía			
Sí	0%	100%	NS
No	82.5%	17.5%	
Localización			
P-Cl	85.7%	14.3%	NS
CE-PC	77.8%	22.2%	
Actividad			
Leve	77.4%	22.6%	NS
Moderada	79.2%	20.8%	
Hb (g/dl)	12.3 ± 1.4	12.1 ± 1.9	NS
PCR (mg/dl)	17.3 ± 21.1	19.8 ± 27.1	NS
Actividad TPMT			
Alta	84%	16%	NS
Baja-moderada	100%	0%	
TPMT (U/ml)	20.3 ± 5.1	24.2 ± 5.2	NS

Las variables cuantitativas se expresan con su media ± desviación estándar y las cualitativas con sus frecuencias absolutas en tantos por cien. Abreviaturas empleadas en la tabla: P-Cl, proctitis-colitis izquierda; CE-PC, colitis extensa-pancolitis; Hb, hemoglobina; PCR, proteína C reactiva; TPMT, tiopurina metil-transferasa; DM, duración media de la enfermedad.

de una muestra con un 56% de hombres, con una edad media de 46 años (± 15.7) y una duración media de la enfermedad de 108 meses (± 67.5). El 13.4% asociaban manifestaciones extraintestinales y la mayoría (51%) presentaban una colitis extensa.

Eficacia terapéutica

Cincuenta y dos pacientes lograron suspender los corticoides de forma completa durante los 6 primeros meses, lo que supone un 63.4% de la muestra. En el 14.6% (12 pacientes) no se logró su retirada completa y, en el 22% (18 pacientes), la eficacia de la AZA no pudo ser evaluada al suspenderse el tratamiento por efectos secundarios o porque al cierre del estudio no habían transcurrido 6 meses de tratamiento.

Todos los pacientes que iniciaron tratamiento con AZA estaban es tratamiento con corticoides siendo la dosis media de 34 mg/día (± 19) y se consiguió la retirada completa en una media de 10 semana (± 6) (95% CI 8.6-11.3 semanas).

Por otro lado, los pacientes que no respondieron al tratamiento (14.6%) tenían una duración media de la enfermedad de 99 meses (± 44) e iniciaron tratamiento con AZA con una dosis media de corticoides de 37.7 mg/día (± 20).

Factores predictores

En la **tabla 2** se resume la relación entre las variables recogidas y la eficacia terapéutica. Tan sólo los pacientes con

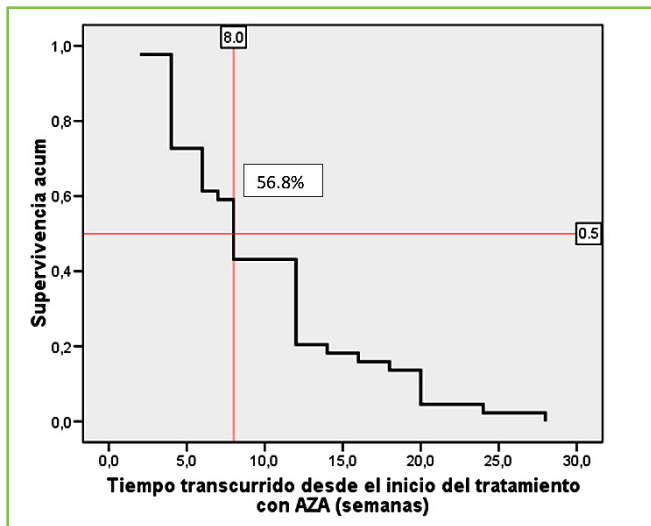


Figura 1

Retirada del tratamiento corticoide tras el inicio de AZA en pacientes respondedores. Curva de Kaplan-Meier. Más de la mitad de los pacientes en los que la AZA fue eficaz consiguieron retirar los corticoides antes de la octava semana de tratamiento.

manifestaciones extraintestinales presentaron una eficacia terapéutica significativamente menor (44% vs 87%, $p=0.009$) en el análisis univariante.

Se realizó un análisis de regresión logística en el que no se identificó ninguna variable como factor predictor de respuesta terapéutica.

Respuesta precoz

El 56.8% de los pacientes que respondieron a la AZA presentaron una respuesta precoz. En el 43.2% de los respondedores se retiraron los corticoides después de las 8 semanas de tratamiento.

En la **figura 1** se representa la curva de Kaplan-Meier de los pacientes en los que se alcanzó la eficacia terapéutica. En ella se aprecia que más de la mitad de los pacientes que respondieron a la AZA lo hicieron antes de las 8 primeras semanas de tratamiento.

La **tabla 3** sintetiza las características de los pacientes con respuesta a la AZA atendiendo a si lo hicieron de forma precoz o tardía. Así, respondieron de forma precoz el 61.1% de las mujeres, el 59% de los pacientes con manifestaciones extraintestinales y el 63.6% de los que tenían una actividad leve. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar estas variables entre los pacientes que respondieron de forma precoz o tardía.

Eficacia a largo plazo

Se siguió la evolución de los pacientes que consiguieron retirar los corticoides de forma completa (52), registrándose 5 casos en los que reapareció la corticodependencia y 3 con una recidiva clínica grave. Estos eventos sucedieron en una media de 3 años (95% CI 2.2-3.8) de tratamiento con AZA. La alternativa terapéutica en estos casos fue el empleo de infliximab, salvo en dos de ellos en los que se recurrió al tratamiento quirúrgico.

Efectos secundarios

En el 25.6% de los pacientes (21 casos) se registraron efectos secundarios al tratamiento con AZA. Los más frecuentemente observados fueron los relacionados con la mielotoxicidad del fármaco (38.1%) seguidos de los gastrointestinales (28.6%). Como se muestra en la **figura 2**, se recogieron otros efectos secundarios (9.5%) que incluyen reacciones alérgicas (exantema, fiebre, mialgias y artralgias), pancreatitis agudas e infecciones víricas.

Tabla 3. Características de los pacientes con respuestas precoz y tardía.

VARIABLES		RESPUESTA PRECOZ	RESPUESTA TARDÍA
Sexo	Hombre	56%	44%
	Mujer	61.1%	38.9%
Tabaco	Nunca	54.5%	45.5%
	Fumador/ex fumador	61.9%	38.1%
Manifestaciones extraintestinales	Sí	50%	50%
	No	59%	41%
Antecedentes familiares EII	Sí	60%	40%
	No	57.9%	42.1%
Extensión	E1	100%	0%
	E2-E3	57.1%	42.9%
Actividad	Leve	63.6%	36.4%
	Moderada	53.3%	46.7%

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con respuesta precoz y tardía.

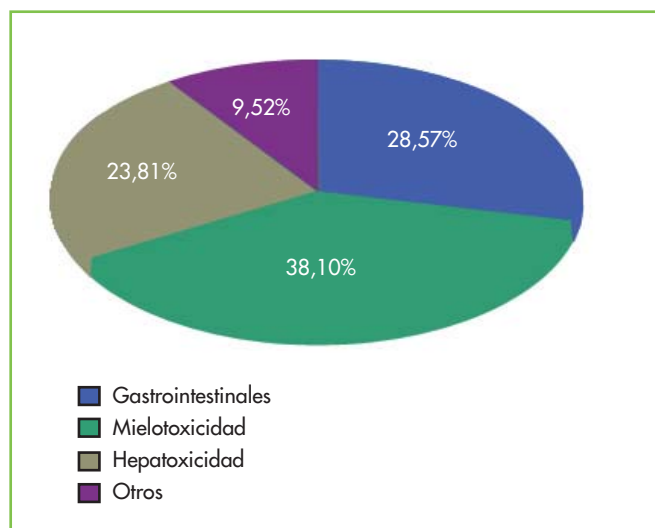


Figura 2

Efectos secundarios a la AZA.

Los efectos secundarios obligaron a la suspensión del tratamiento en 16 pacientes (19.5% del total de enfermos tratados). Ningún paciente lo reintrodujo de nuevo.

Discusión

El objetivo primario del tratamiento de un brote de CU es inducir la remisión de los síntomas y mantenerla durante periodos prolongados. Para ello, los corticoides siguen siendo los fármacos más eficaces en los brotes moderados y graves de CU20. Aproximadamente, el 50-80% de los pacientes experimentan un alivio rápido de los síntomas¹. Sin embargo, en un año, menos de la mitad de los pacientes tienen una respuesta sostenida, casi un tercio requieren colectomía y alrededor de un cuarto desarrollan corticodependencia¹.

Actualmente, se considera corticodependencia a la necesidad de mantener tratamiento con corticoides sistémicos durante un periodo superior a 3 meses y con una dosis equivalente de prednisolona de 10 mg/día, o bien la aparición de una recidiva clínica de la enfermedad en los 3 meses siguientes a la suspensión completa de los esteroides (definición de la European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO)²¹. No obstante, esta definición es arbitraria y resulta de la evolución de otras que han sido consideradas con anterioridad. En este estudio se consideró una definición anterior debido a que se incluyeron pacientes diagnosticados hace años, para así homogeneizar el criterio de inclusión.

Según las directrices actuales del consenso de la ECCO y de la American Gastroenterological Association los pacientes con CU corticodependiente pueden ser tratados con AZA para reducir, o preferiblemente, suspender el tratamiento con esteroides^{21, 22}. Sin embargo, hasta el momento, los ensayos clínicos para evaluar su eficacia en esta situación habían sido escasos, con tamaños muestrales reducidos, diseños variables, y a veces, con resultados contradictorios^{7, 8, 23-26}. Por otro lado,

muchos de ellos son estudios que fueron diseñados hace décadas y se emplearon dosis distintas a las actuales.

Más robustos son los datos disponibles para EC ya que se han realizado ensayos clínicos aleatorizados y hay un metanálisis publicado que confirman su eficacia en esta situación²⁶. En concreto, los datos más recientes en EC son de 1995 publicados en un meta-análisis² cuyos resultados demuestran que la AZA es eficaz tanto para la inducción (odds ratio 3.1) como para el mantenimiento de la remisión (odds ratio 2.3). En ese mismo año, se publicó un ensayo clínico controlado⁶ en el que 63 pacientes con EC fueron aleatorizados a recibir AZA con prednisona (n=33) o prednisona sola (n=30). Se obtuvo la misma tasa de remisión a las 12 semanas en ambos grupos, pero después de 15 meses de tratamiento, el 42% de los pacientes que recibieron AZA se mantuvieron en remisión frente al 7% del grupo placebo (p=0.001). Por todo ello, la AZA es considerada el tratamiento de primera elección en la EC corticodependiente y corticorretractaria.

Sin embargo, aunque en la práctica clínica se asume que la AZA es tan eficaz en la CU como en la EC, no hay suficiente evidencia hasta el momento que apoye lo primero. Por ello, en este estudio se evaluó la eficacia de la AZA para retirar los corticoides en pacientes con CUC, encontrándose que el tratamiento fue eficaz en el 63.4% de los pacientes tratados. Este resultado es coincidente con el de un metanálisis publicado recientemente por Gisbert JP y cols²⁷ sobre la eficacia de la AZA en CU, en el que se analizaron 30 estudios no controlados (1632 pacientes), encontrándose una eficacia del 65% para la inducción de la remisión. Sin embargo, en este estudio no se analizaron exclusivamente pacientes en situación de corticodependencia.

La AZA presenta un lento mecanismo de acción, por lo que clásicamente se ha considerado que se debía esperar al menos 6 meses para asegurar una falta de respuesta al tratamiento. No obstante, la práctica clínica revela que, generalmente, la respuesta es más temprana y si no se alcanza en las primeras semanas podría ser necesario plantear otras alternativas terapéuticas más precozmente con el objeto de evitar la exposición prolongada a esteroides y reducir la actividad inflamatoria de la enfermedad. Si bien este hecho se acepta de forma global, no se dispone de datos objetivos que avalen esta práctica clínica.

En este estudio se detectó que la duración media del tratamiento con AZA para conseguir la suspensión de la corticoterapia fue de 10 semanas, (95% CI 8.6-11.3 semanas), 2.5 meses. Más de un 50% de los pacientes presentaron una respuesta precoz, es decir, retiraron corticoides antes de la octava semana de terapia tiopurínica. En un estudio publicado recientemente por Gisbert JP y cols²⁹ se analiza la eficacia de la AZA a corto y largo plazo comparativamente en CU y EC. Se incluyeron 238 pacientes con EC y 156 con CU tratados con AZA y se siguieron durante 38 meses, registrándose respuesta clínica después de 4.5 meses de tratamiento con AZA. En nuestro estudio, se encontraron respuestas aún más precoces, lo que demuestra que la AZA puede ser efectiva en un periodo de tiempo relativamente corto.

La importancia de estos datos incide en la necesidad de plantear alternativas terapéuticas para evitar el uso prolongado de corticoides y reducir precozmente la actividad inflamatoria cuando después de 8 semanas de tratamiento con tiopurinas no se ha conseguido la retirada de los esteroides. Como se ha dicho en la introducción, las alternativas que se plantean actualmente son el infliximab^{9,14} o la aféresis leucocitaria¹⁵⁻¹⁷. Ya que se dispone de ellas, sería útil identificar factores que ayudaran a predecir la respuesta a la AZA para no prolongar innecesariamente este tratamiento y plantear estas opciones más precozmente. En cuanto a los factores predictores, en un estudio retrospectivo publicado por Fraser AG y cols²⁸ se analizó la eficacia global de la AZA en el tratamiento de la EII incluyendo 2205 pacientes tratados en "Oxford IBD Clinic" desde 1968 a 1999, identificándose algunos factores que predecían la remisión con AZA como el volumen corpuscular medio alto, el recuento de leucocitos y neutrófilos (cuanta más leucocitosis y neutrofilia menos tasa de remisión). Sin embargo, esto no se analizó en pacientes que respondieron precozmente, por lo que en este sentido, no hay datos publicados hasta el momento.

En el presente estudio no se encontraron factores predictores de respuesta en el análisis de regresión logística múltiple, tan sólo se evidenció que la eficacia terapéutica de la AZA fue significativamente menor en los pacientes que asociaban manifestaciones extraintestinales con respecto a los que no las tenían (44% vs 87%, p=0.009). Este hecho puede explicarse porque las formas de CU que asocian manifestaciones extraintestinales, suelen ser formas más agresivas clínicamente y, por lo general, más resistentes a los tratamientos habituales.

Por otro lado, la eficacia a largo plazo de las tiopurinas ha sido insuficientemente estudiada tanto para la EC como para la CU, ya que la mayoría de ensayos clínicos incluyen cortos periodos de seguimiento^{2,6, 7, 8, 23-26}. A este respecto, hasta el momento el único estudio que incluye pacientes con un mayor tiempo de seguimiento es el mismo de Gisbert referenciado anteriormente²⁹, en el que también se analiza la eficacia a medio-largo plazo de la AZA para el mantenimiento de la remisión. En este trabajo, el periodo de seguimiento fue de 38 meses, demostrándose el efecto ahorrador de esteroides de la AZA y una reducción significativa en el número de hospitalizaciones y de procedimientos quirúrgicos.

En nuestro estudio el periodo de seguimiento ha sido mayor al tratarse de una observación retrospectiva, y se ha encontrado una buena eficacia de estos fármacos a largo plazo, ya que del total de pacientes en los que se retiraron corticoides (52) sólo apareció una recidiva clínica significativa en 8 de ellos y tras una media de 3 años de tratamiento con AZA.

Por último, en cuanto a la seguridad de la AZA se apreció una incidencia de efectos secundarios del 25.6% obligando a la retirada del fármaco en el 19% del total de enfermos tratados, siendo los más frecuentes la mielotoxicidad y los gastrointestinales. Estos datos son coincidentes con los publicados por otros autores hasta el momento^{29,30}.

No obstante, consideramos que nuestro estudio presenta como limitaciones tratarse de un estudio retrospectivo y con bajo número de pacientes lo cual puede limitar su poder estadístico, sobre todo en la detección de factores predictores de respuesta.

Conclusiones

En conclusión, en nuestro grupo de pacientes la AZA se ha mostrado eficaz para retirar los corticoides en casos de CU que han desarrollado corticodependencia, presentando además una respuesta más precoz de lo que clásicamente se había considerado. También se ha demostrado su eficacia a largo plazo con escasa proporción de recidivas una vez alcanzada la remisión, así como su seguridad y tolerancia con una incidencia aceptable de efectos secundarios.

Se requieren estudios prospectivos y con mayor tamaño muestral con objeto de identificar factores predictores de repuesta a estos tratamientos para plantear alternativas terapéuticas lo más precozmente posible a pacientes que previsiblemente no vayan a responder a ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. *Gastroenterol* 2001; 121: 255-260.
2. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Cröhn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-142.
3. Lémmann M. Stratégie d'utilisation du immunosuppresseurs dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: B178-B188.
4. Present DM, Korelitz BI, Wisch N, et al. Treatment of Cröhn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term randomized double-blind study. *N Engl J Med* 1980; 402: 981-87.
5. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck K, et al. Double-blind withdrawal trial of azathioprine in maintenance treatment for Cröhn's disease. *Lancet* 1978; II: 955-57
6. Candy S, Wright J, Gerber M, et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Cröhn's disease. *Gut* 1995; 37: 674-678.
7. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *BMJ* 1982; 284: 1291-92.
8. Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, et al. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1975; 69: 96-99.
9. Järnerot G, Hertvig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized placebo-controlled study. *Gastroenterol* 2005; 128:1805-11.
10. Rutgeers P, Sandborn W, Reinison W, Olson A, Johanns J, Travers S, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.

11. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, Noman M, Van Assche G, Shnitler F, et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 123-8.
12. Aberra F, Lichtenstein G. Infliximab in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 33: 821-36.
13. Rugeerts P, Van Assche G. Review article: infliximab therapy for inflammation bowel disease-seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 451-63.
14. Willert R, Lawrance I. Use of infliximab in the prevention and delay of colectomy in severe steroid dependent and refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2544-49.
15. Ricart E, Esteve M, Andreu M, Casellas F, Monfort D, Sans M, et al. Evaluation of 5 versus 10 granulocyteapheresis sessions in steroid-depend ulcerative colitis. A pilot, prospective, multicenter, randomized study. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2193-97.
16. Susuki Y, Yoshimura N, Fukuda K, Shirai K, Saito Y, Saniabadi AR. A retrospective search for predictors of clinical response to selective granulocyte and monocyte apheresis in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2031-38.
17. Takemoto K, Kato S, Kuriyama M, Nawa T, Kurome M, Okada H, et al. Predictive factors of efficacy of leukocytapheresis for steroid-resistant ulcerative colitis patients. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 422-29.
18. D'Haens, Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Irvine ES, Lémann M, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterol* 2007; 132:763-86.
19. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein Ch, Brandt SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 5A-36A.
20. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 354-77.
21. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiere A, Feakins R, Fléjou JF, Henforth H, Hommes DW, Kupanskas L, Lakatos PL, Mantzains GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008; 2: 1-23.
22. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2006; 130:940-87.
23. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *BMJ* 1982; 284: 1291-2.
24. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report of a controlled therapeutic trial. *BMJ* 1974; 4: 627-30.
25. Hawthorne AB, Logan RFA, Hawkey CJ, et al. Randomized controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992; 305:20-2.
26. Ginsburg PM, Dassopoulos T. Steroid dependent ulcerative colitis: azathioprine use is finally "evidence-based". *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 921-2.
27. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Mafé J, Gomollon F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:126-137.
28. 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.
29. Gisbert JP, Niño P, Cara C, Rodrigo L. Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis: prospective, long-term, follow-up study of 394 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 228-38.
30. Gisbert JP, Niño P, Rodrigo L, Cara C, Guijarro LG. Thiopurine methyltransferase (TPMT) activity and adverse effects of azathioprine in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 394 patients. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2769-76.