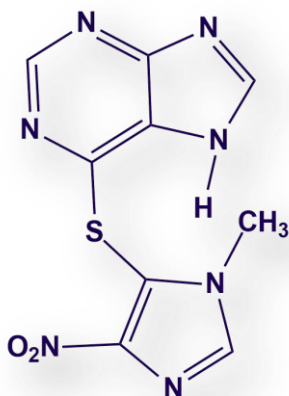
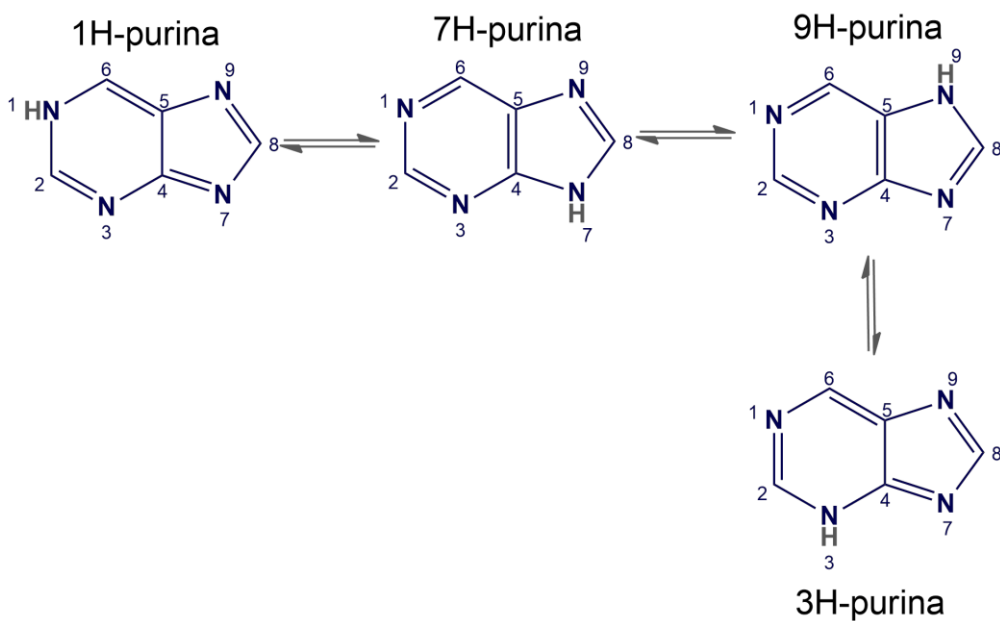


AZATIOPRINA Y ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA EXPERIENCIA DE TRES DÉCADAS



AZATIOPRINA
6-((1-Metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)tio)7H-purina

Azatioprina se prescribe ampliamente para el tratamiento de la [enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa](#), ambas patologías encuadradas bajo la denominación genérica de «enfermedades intestinales inflamatorias».



La purina (representada en sus distintos *tautómeros*¹) es un heterociclo formado por la fusión de una *pirimidina* y un *imidazol*. Comparte las propiedades químicas de ambas estructuras: experimenta reacciones *nucleofílicas* en su estructura de *imidazólica*, y reacciones *electrofílicas* en su estructura *pirimidínica*.

Azatioprina es un análogo de la purina que inhibe de modo competitivo la biosíntesis de los nucleótidos de purina.

Siguiendo su administración oral, *Azatioprina* se absorbe rápidamente, metabolizándose por completo hasta *6-mercaptopurina* en procesos catalizados por compuestos con grupos *tiol*², tales como glutatión. Con posterioridad, la *6-mercaptopurina* puede seguir dos rutas metabólicas:

- *6-mercaptopurina* → ácido tiúrico [enzima: *xantina-oxidasa*].
- *6-mercaptopurina* → *6-metilmercaptopurina* [enzima: *tiopurinmetiltransferasa*].

Bajas concentraciones de la enzima *tiopurinmetiltransferasa* conducen a leucopenia. Esta circunstancia es disuasoria para muchos prescriptores tanto en cuanto a la dosis como a la duración de los tratamientos.

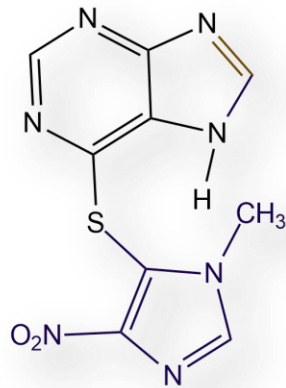
Azatioprina se comercializa en España (junio 2016) con el nombre registrado de *Imurel*[®] en dos formulaciones galénicas:

- **Vial** conteniendo 50mg de polvo liofilizado de *Azatioprina*. (Únicamente: *IV Bolus* o perfusión IV).
- **Comprimidos recubiertos** de 50mg de *Azatioprina*.

¹ Los *tautómeros* 1 y 3 tienen escasa significancia en la estructura de la purina. Los *tautómeros* 7 y 9 son los más importantes, hallándose en aproximadamente idéntica proporción.

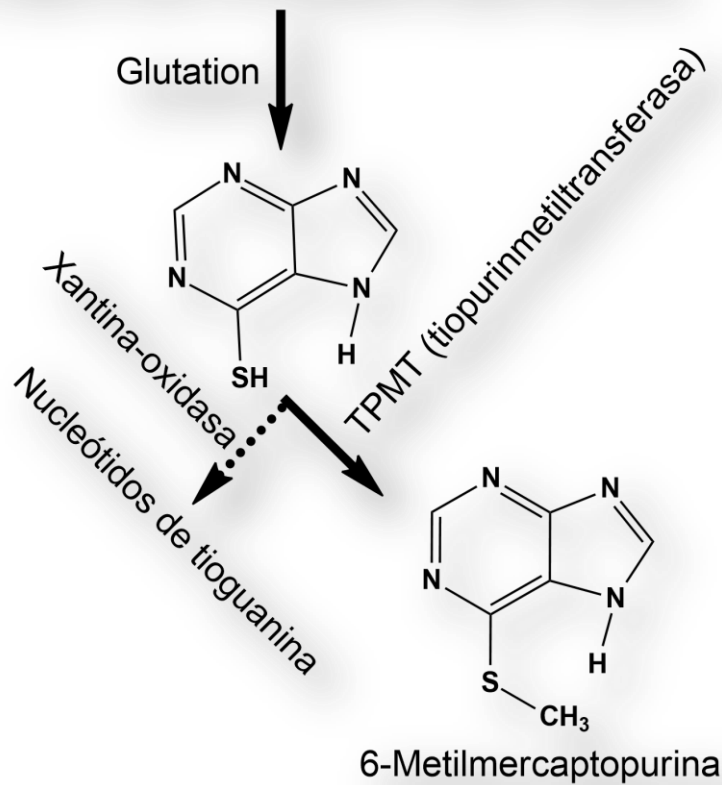
² También denominado “mercapto” o “sulfhidrilo” (-SH).

La pauta recomendada en el control sintomático de la «enfermedad intestinal inflamatoria» es: **2 ↔ 3mg/Kg, día**, ajustando la dosis de mantenimiento de manera individualizada. La respuesta clínica no es evidente hasta transcurridos 3 o 4 meses de iniciado el tratamiento.



AZATIOPRINA

6-((1-Metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)tio)7H-purina



Hay quien clasifica los efectos adversos de la *Azatioprina* en:

- Efectos adversos “alérgicos” (no relacionados con la dosis usada): pancreatitis, fiebre, urticaria, diarrea y hepatitis.
- Efectos adversos “no-alérgicos” (relacionados con la dosis administrada): leucopenia (principalmente neutropenia); así como náuseas y vómitos. El riesgo de leucopenia está determinado por la expresión del gen que codifica la síntesis de la enzima «6-tiopurinmetiltransferasa» (TPMT). Los alelos³ más comunes asociados con baja o nula actividad de la enzima «6-tiopurinmetiltransferasa» (abreviadamente **TPMT**) se designan como TPMT*2, TPMT*3 y TPMT*3C. Existe una relación inversa entre la actividad de la enzima y la concentración del *nucleótido 6-tioguanina* en el interior de los eritrocitos. [Los eritrocitos apenas tienen actividad enzimática *xantina-oxidasa*, por lo que no pueden metabolizar *6-mercaptopurina* por esta ruta enzimática]. Esta es la causa por la que se desarrolla *mielotoxicidad*.

Azatioprina es un fármaco inmunosupresor. Actúa como antagonista del metabolismo de las purinas, inhibiendo la síntesis de ARN (*ácido ribonucleico*) y ADN (*ácido desoxiribonucleico*). *Azatioprina* es un sosia de las purinas, incorporándose como tal en las cadenas de ácidos nucleicos en formación. Esto da lugar a la disrupción de los ácidos nucleicos; e incluso a la síntesis de proteínas defectuosas.

Un estudio retrospectivo revisa las historias clínicas de todos los pacientes que recibieron *Azatioprina* como parte del tratamiento de la «enfermedad intestinal inflamatoria» entre los años 1968 y 1999 en el *John Radcliffe Hospital*. Se excluyeron todos los pacientes que tomaron *Azatioprina* para otras

³ Alelo: cada una de las dos copias de un gen.

indicaciones (inmunosupresor en trasplantes, artritis reumatoide, *Síndrome de Cogan*⁴, *escleritis*⁵, uveítis⁶, *polimialgias* reumáticas, *fibrosis retriaperitoneal*, artritis *psoriásica*, *sarcoidosis*⁷ y diversas *dermopatías* autoinmunes).

Se revisaron 2.205 pacientes, seleccionándose 625 para el análisis retrospectivo. De éstos, 272 fueron diagnosticados de enfermedad de *Crohn* y 346 de colitis ulcerosa; los 4 restantes tuvieron un diagnóstico más complejo, algunos de cuyos signos y síntomas clínicos eran concordantes con enfermedad de *Crohn*. La duración promedio del tratamiento con *Azatioprina* fue de 762 días.

Interrupciones de tratamiento.-

Prácticamente todas las interrupciones de tratamiento fueron motivadas por efectos adversos. Los más comunes fueron náuseas y vómitos. También se notificaron alteraciones de diversas enzimas (*fosfatasa-alcalina*, *γ-glutamyl-transferasa*, y *transaminasas*). Muy raramente: elevación de la *amilasa*, aparición de verrugas generalizadas, vértigo y sofocos.

⁴ Síndrome de *Cogan*: enfermedad *autoimmune* designada a veces como queratitis intersticial no-sifilítica. Se trata de una afección ocular inflamatoria con uveítis, *escleritis* o *epiescleritis*, fotofobia, excesiva secreción lacrimal y déficits audio-vestibulares (pérdida de audición y vértigo).

⁵ *Escleritis*: inflamación de la esclerótica (“el blanco del ojo”).

⁶ Uveítis: inflamación de cualquier parte del tracto uveal. Si se inflaman el iris y el cuerpo ciliar, se refiere como «uveítis anterior»; si es coroides la zona inflamada se designa «uveítis posterior». La uveítis no tratada con antiinflamatorios locales y sistémicos, puede desembocar en ceguera.

⁷ *Sarcoidosis*: enfermedad de origen desconocido que cursa con inflamación de los nódulos linfáticos de muchos órganos (tejido nervioso, pulmón, bazo, hígado, glándulas salivares, piel y ojos. Estos signos clínicos remedan a un proceso tuberculoso, pero no tienen nada que ver. El proceso se resuelve sin secuelas en 2 de cada 3 pacientes.

Un efecto adverso, y potencialmente grave, derivado del tratamiento con *Azatioprina* es la leucopenia, extensión del propio mecanismo de acción inmunosupresor del medicamento. La dosis de *Azatioprina* a la que solía manifestarse la leucopenia era 1,77mg/Kg. En unos pocos pacientes se produjo sepsis debida a neutropenia.

Otras causas para la interrupción del tratamiento con *Azatioprina* fueron: insuficiente respuesta clínica, cambio de opción terapéutica hacia la cirugía, y deseo de procrear. [*Azatioprina*, al igual que cualquier fármaco inmunosupresor es potencialmente teratógeno].

El estudio retrospectivo confirmó la utilidad del tratamiento con *Azatioprina* en la «enfermedad intestinal inflamatoria», una denominación genérica que engloba diversas entidades nosológicas, de las que la enfermedad de *Crohn* y la colitis ulcerosa son las más usuales y mejor definidas.

Durante las tres décadas del estudio retrospectivo no se produjo ningún fallecimiento. El único caso descrito de sepsis *neutropénica* fue achacable a otro fármaco (*Sulfasalazina*), no tanto a la *Azatioprina*.

La incidencia de leucopenia confirmó las estimaciones ya publicadas en otros estudios, estimada entre el 2% y el 3,8%.

La náusea y vómito (los efectos adversos más comunes) no parecen depender de la dosis administrada; y la disminución de la dosis solo fue eficaz en una minoría de pacientes.

Meta-análisis de *Azatioprina* en la enfermedad de *Crohn* dio una *odds-ratio*⁸ de 3,1 (remisión de la sintomatología); y una *odds-ratio* de 2,3 (mantenimiento de la mejoría).

⁸ *Odd ratio*: parámetro estadístico muy utilizado en los estudios retrospectivos cuando se hallan involucrados datos no emparejados.

El recuento inicial (antes de instaurar tratamiento) de leucocitos y neutrófilos es un factor predictor de la respuesta inicial a la *Azatioprina* y el mantenimiento de la mejoría a lo largo del tiempo. En cambio, no lo es el recuento linfocitario.

Azatioprina parece ser más eficaz en las fases iniciales de la colitis ulcerosa que en la enfermedad de *Crohn*. Sin embargo, no se observan diferencias en el tratamiento de mantenimiento de ambas condiciones.

La experiencia clínica con *Azatioprina* establece su eficacia durante al menos cinco años consecutivos. No existen razones objetivas para interrumpir el tratamiento a los 3 o 4 años, como a veces se cita en algunas guías clínicas.

Muchos pacientes con «enfermedad intestinal inflamatoria» precisan tratamiento quirúrgico por la obstrucción intestinal derivada de la fibrosis.

Existe controversia por lo que respecta a la duración de los tratamientos. Mientras algunos clínicos no pautan tandas de *Azatioprina* superiores a dos años, otros mantienen los tratamientos durante más de 4 años. A la luz de los estudios y de la experiencia clínica, los tratamientos de larga duración (3 o 4 años) son los más adecuados. Se debe valorar que *Azatioprina* ha mostrado en estudios de más de 5 años de duración, mínimos efectos adversos (incluida la neutropenia) sin pérdida de eficacia clínica.

Zaragoza, junio 2016

La *odds ratio* se puede considerar como el «riesgo aproximado»; y se usa cuando el cálculo del «riesgo relativo» no es factible. El cálculo de las *odds ratio* involucra una variable dependiente binaria cuando son posibles dos resultados (éxito vs fracaso; verdadero vs falso). Ejemplo: considerar un suceso con una probabilidad de éxito del 75% ($p=0,75$) y un 25% de fracaso ($q=1-p$) ($q=0,25$). La *odds ratio* de que el resultado sea favorable será de “ p/q ” (en este ejemplo 3,00); y la *odds ratio* de que el resultado sea fracaso será de “ q/p ”, en este caso 0,33.

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza