

ORIGINAL

Análisis de la determinación de niveles de tiopurínicos en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal

Rafael Martín-Masot, María Pilar Ortiz Pérez, Natalia Ramos Rueda, Juliana Serrano Nieto, Javier Blasco-Alonso y Víctor Manuel Navas-López*

Hospital Regional Universitario de Málaga, Hospital Materno Infantil, Málaga, España

Recibido el 26 de julio de 2019; aceptado el 11 de octubre de 2019

Disponible en Internet el 26 de noviembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Monitorización;
Tiopurinas;
Enfermedad
inflamatoria
intestinal

Resumen

Introducción y objetivos: Las tiopurinas son fármacos muy empleados para el mantenimiento de la remisión en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Se conocen cuáles son los niveles plasmáticos óptimos, y existe controversia acerca de si reducen la necesidad de otros fármacos o son coste-efectivos. El objetivo de nuestro estudio fue describir el uso del tratamiento optimizado con tiopurínicos en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal seguidos en nuestra unidad desde la implementación de la determinación de niveles de fármaco.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo en el que se analizaron valores en plasma mediante cromatografía líquida de 6-tioguanina (6-TGN), 6-metilmercaptopurina (6-MMP) y sus cocientes, así como estado clínico y variables analíticas y demográficas de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en seguimiento en nuestra unidad.

Resultados: Se incluyeron 72 pacientes y se realizaron 140 determinaciones de metabolitos. En el 61,5% de las determinaciones los niveles de 6-TGN se encontraban por debajo del rango terapéutico (en 7 casos debido a falta de adherencia terapéutica), y en el 7,4% de las de 6-MMP estaban en rango de toxicidad. Tras la determinación de 77 muestras se tomó alguna actitud derivada, procediéndose a la modificación de dosis, al cambio de formulación o a la suspensión del fármaco. Únicamente 9 pacientes escalaron a fármaco biológico (13,4% del total que estaban en monoterapia). No se encontró relación entre la actividad de la enfermedad y los niveles de tiopurínicos.

Conclusiones: En nuestra experiencia la monitorización de niveles de tiopurinas ayudó a modificar la dosis de fármaco que recibía el paciente, adecuando sus niveles terapéuticos y evitando potencialmente la adición de nuevos fármacos.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: victor.navas@gmail.com (V.M. Navas-López).

KEYWORDS

Monitoring;
Thiopurines;
Inflammatory bowel
disease

Laboratory determination of thiopurine levels in paediatric patients with inflammatory bowel disease

Abstract

Introduction and objectives: Thiopurines are drugs widely used in patients for the maintenance of remission in inflammatory bowel disease. The optimal plasma levels are known, but there is controversy about whether the need for other drugs is reduced or is cost-effective. The aim of this study is to describe the use of the optimised treatment with thiopurines in paediatric patients with inflammatory bowel disease followed up in this Unit since the introduction of determining the drug levels.

Material and methods: A descriptive retrospective study was conducted in which the plasma values of 6-thioguanine (6-TGN), 6-methyl-mercapto-purine (6-MMP), and their ratios were analysed using liquid chromatography. Other variables were collected, such as clinical status, analytical and demographic variables of patients with inflammatory bowel disease followed up in this Unit.

Results: A total of 72 patients were included, and 149 determinations of metabolites were performed. The 6-TGN levels were found to below the therapeutic range in 61.5% of patients (in 7 cases due to lack of adherence to therapy), and 6-MMP was in the toxicity range in 7.4%. After the determination of 77 specimens, some action was taken, such as modifying the dose, change of formula, or withdrawing the drug. Only 9 patients were scaled to a biological drug (13.4% of the total on single therapy). No association was found between the activity of the disease and the thiopurine levels.

Conclusions: In our experience, the monitoring of thiopurine levels helped to modify the drug dose that the patient received, adjusting their therapeutic levels, and potentially avoiding the addition of new drugs.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las tiopurinas son análogos de las purinas que se usan frecuentemente en el mantenimiento de la remisión de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), tanto en la colitis ulcerosa (CU) como en la enfermedad de Crohn (EC). Se incluyen en ellas la azatioprina (AZA) y la 6-mercaptopurina (6-MP)¹. La AZA y la 6-MP no presentan efecto terapéutico *per se*, ya que son considerados profármacos. La AZA es convertida, mediante la enzima glutatión S-transferasa, a 6-MP, que genera los metabolitos 6-tioguanina (6-TGN) y 6-metilmercaptapurina (6-MMP) (fig. 1). El efecto terapéutico es atribuido a la 6-TGN, que al inhibir la enzima RAC1 induce apoptosis de linfocitos T y disminución de la inflamación². Además, al ser análogos de las purinas, interfieren con la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. Son considerados fármacos inmunomoduladores que ejercen su acción intracelularmente, y su efecto es retardado, consiguiéndose el máximo efecto a las 10-12 semanas del inicio³. La acción tóxica es atribuida principalmente a la 6-MMP, pero también puede deberse a la 6-TGN⁴. La tiopurina-metiltransferasa (TPMT) es una enzima clave en cuanto a toxicidad se refiere, puesto que degrada la 6-MP en 6-MMP, y en función de su actividad habrá mayor o menor cantidad de metabolito tóxico presente. La existencia de alelos de baja actividad en homocigosis se considera factor de riesgo, y no se aconseja el uso de tiopurinas en estos casos³. No obstante, es posible desarrollar mielotoxicidad a pesar de presentar una actividad normal de TPMT^{5,6}, y

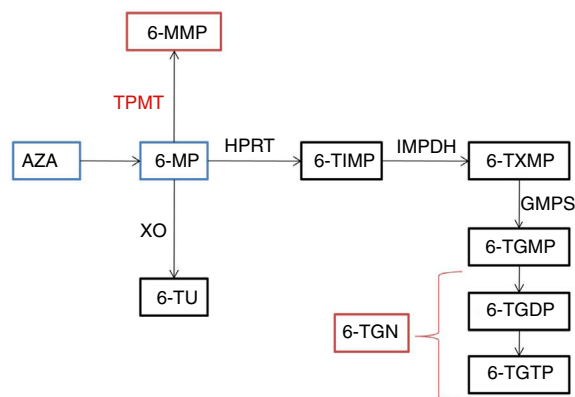


Figura 1 Metabolismo de las tiopurinas.

6-MMP: 6-metilmercaptapurina; 6-MP: 6-mercaptopurina; 6-TGDP: 6-tioguanina difosfato; 6-TGMP: 6-tioguanina monofosfato; 6-TGTP: 6-tioguanina trifosfato; 6-TIMP: 6-metiltioinosinato; 6-TU: 6-ácido tioúrico; 6-TXMP: 6-ácido tioantílico; AZA: azatioprina; GMPS: guanósina monofosfato sintetasa; HPRT: hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa; IMPDH: inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa; TPMT: tiopurina-metiltransferasa; XO: xantina oxidasa.

la cuantificación de su actividad únicamente nos ayudaría a determinar el mayor riesgo de mielosupresión en los pacientes homocigotos de baja actividad para el alelo, que en nuestro medio suponen una cifra inferior al 0,5%⁷.

En lo relativo a los niveles óptimos de 6-TGN en eritrocitos (o hematíes), se considera normal entre 235-450 pmol/ 8×10^8 eritrocitos, relacionándose con la remisión⁸. Niveles por debajo serían deficientes, en tanto que por encima de 450 pmol/ 8×10^8 eritrocitos se considera que podría aumentar el riesgo de mielotoxicidad⁹. En cuanto a la 6-MMP, niveles por debajo de 5.700 pmol/ 8×10^8 eritrocitos se consideran óptimos¹⁰.

En los últimos años se está llevando a cabo cada vez en más centros la monitorización de tiopurínicos. Se pretende con la medición en sangre de 6-MMP y 6-TGN reducir la mielosupresión, refiriendo algunos estudios que podría evitar hasta una cuarta parte de los casos⁶, así como de hepatotoxicidad¹⁰, y mejorar la eficacia de los fármacos con mayor remisión clínica^{10,11}. Además, otros estudios han demostrado que la monitorización mejora la adherencia a los fármacos¹¹. No obstante, en otros ensayos no se demuestra una clara mejoría con la práctica de monitorización de tiopurínicos frente a no realizarla¹².

El objetivo de nuestro estudio fue describir el uso del tratamiento optimizado con tiopurínicos en pacientes pediátricos con EII seguidos en nuestra unidad desde la implementación de la determinación de niveles de fármaco, así como analizar las posibles ventajas derivadas de su monitorización, como el ajuste de dosis, la disminución del riesgo de toxicidad o la optimización de tratamiento sin necesidad de escalar terapéuticamente.

Pacientes, material y métodos

Población

Se incluyeron de forma retrospectiva pacientes entre 0 y 14 años seguidos en nuestra unidad diagnosticados previamente de EII y que hubiesen precisado durante su seguimiento determinación de niveles de tiopurínicos. Los pacientes tomaban el fármaco desde, al menos, 12 semanas antes. Los criterios para determinación de tiopurínicos en sangre fueron: mal control de la enfermedad o subóptimo en la remisión, aparición de efectos adversos o dudas sobre su cumplimiento.

Se recogió mediante revisión de historias clínicas información referente a variables demográficas y de la enfermedad (fenotipo de enfermedad, clínica al inicio, estudio al diagnóstico e índice de actividad), así como determinaciones analíticas (serología, hemograma, PCR, bioquímica) y valoración antropométrica. Se obtuvieron valores de análisis en plasma de niveles de 6-TGN, 6-MMP, cocientes 6-MMP/6-TGN y 6-TGN/6-MMP, actividad de TPMT, dosis de AZA o 6-MP que estuviera tomando el paciente por vía oral, formulaciones utilizadas (comprimidos principalmente, en ocasiones soluciones según la edad), medicación concomitante y actitud terapéutica tras la monitorización de los niveles (aumento de dosis, cambio de fármaco, retirada de medicación o actitud sin cambios). Se definió remisión clínica si el índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (*weighted Paediatric Crohn's Disease Activity Index* [wPCDAI]) era $< 12,5$ o si el índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica (*Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* [PUCAI]) era < 10 para EC y CU, respectivamente.

Determinación de metabolitos

Se analizaron los niveles de 6-TGN y 6-MMP (pmol/ 8×10^8 eritrocitos) en plasma mediante cromatografía líquida de alta eficacia.

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de la muestra y de las variables con valores medios, desviación estándar, mediana y rango intercuartil, según se ajustase a un modelo normal o no. Para variables cualitativas se usó el test chi-cuadrado o de Fisher, y se usó el t de Student para muestras independientes para comparar medias, una vez comprobada la normalidad de la muestra y la igualdad de varianzas; en caso contrario, se usó el test de Mann-Whitney o el test de Welch. Los modelos predictivos de respuesta se construyeron mediante pruebas de regresión logística univariante y multivariante. Las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas o una tendencia ($p < 0,15$) en los análisis univariantes entre los pacientes en actividad junto a las variables que, por conocimientos teóricos o empíricos, se consideró que podían estar relacionadas con la variable dependiente se utilizaron para la construcción del modelo. La selección de las variables del modelo se realizó mediante un análisis multivariado y se utilizó como método de inclusión de las variables por pasos «hacia atrás». La magnitud de la asociación entre las variables predictivas del modelo y la variable dependiente se midió mediante las odds ratio (OR) y sus correspondientes IC del 95%. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Consentimiento informado

El estudio se ha llevado a cabo tras la aprobación del mismo por el CEIC del centro y siguiendo sus directrices. Los autores declaran que han obtenido la información mediante revisión de historias clínicas siguiendo los procesos determinados por el hospital.

Resultados

Se realizaron un total de 140 determinaciones a los 72 pacientes incluidos en el estudio. La media de determinaciones por paciente fue de $1,94 \pm 1,09$. No hubo diferencias entre las características basales de los pacientes diagnosticados de CU y EC, salvo la necesidad de biológico durante el seguimiento (mayor en EC) y el tratamiento empleado durante el mismo, que varió entre ambas. Las características de los pacientes incluidos se muestran en la [tabla 1](#).

La dosis de AZA empleada para el tratamiento se ajustó a las recomendaciones de la literatura¹³, aunque hasta el 61,5% de los pacientes presentaban niveles de 6-TGN por debajo de rango óptimo, y en el 7,4% de las determinaciones los niveles de 6-MMP estaban en rango de toxicidad. Los valores de los metabolitos obtenidos en plasma se muestran en la [tabla 2](#). En la mayoría de casos se incrementó la dosis de tiopurínicos tras la determinación de niveles de los mismos ([tabla 3](#)).

Tabla 1 Características de los pacientes incluidos

	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa	p
<i>n</i>	47	25	
Sexo (H/M)	25/22	11/14	0,458
Edad al diagnóstico (media ± DE)	9,87 ± 3,36	8,21 ± 4	0,069
Raza (mediterránea/magrebí)	41/6	20/5	0,417
Antropometría al diagnóstico			
(> 5 años) (media ± DE)			
Peso (kg)	36,41 ± 13,4	31,26 ± 9,63	0,183
Z-score peso	-0,54 ± 1	-0,57 ± 0,72	0,298
Talla (cm)	144,72 ± 16,77	137,71 ± 17	0,208
Z-score talla	-0,17 ± 1,67	-0,04 ± 1	0,633
IMC (kg/m ²)	17,21 ± 2,86	16 ± 2,12	0,107
Z-score IMC	-0,72 ± 1,44	-0,69 ± 0,71	0,228
Historia familiar (Sí/No)	9/38	5/20	0,931
Actividad TPMT (U/ml RBC)			
< 5	0	0	
5-13,7	4	0	
> 13,7	38	17	
Tiempo seguimiento, años (mediana/RIQ)	3,95/1,81:3,20-5,01	4,30/3,79:2,28-6,07	0,762
Necesidad de biológico (Sí/No)	32/15	6/19	p < 0,001
Tiempo hasta inicio biológico en pacientes en monoterapia, meses (mediana/RIQ)	14,16/19,29:7,74-27,03	31,57/44,36:1,82-46,17	0,425
Otros fármacos empleados durante el seguimiento (número de pacientes)			
Tacrolimus oral	0	5	0,004
Tacrolimus rectal	1	2	0,282
Esteroides	10	9	0,159
Nutrición enteral	19	2	0,004
5-ASA oral	3	17	p < 0,001
5-ASA rectal	0	8	p < 0,001

DE: desviación estándar; RBC: *red blood cell*; RIQ: rango intercuartil; TPMT: tiopurina-metiltransferasa.

Tabla 2 Niveles de tiopurínicos medidos en pmol/8 × 10⁸ eritrocitos en sangre y dosis de AZA empleada vía oral

Metabolitos en plasma	Mediana	RIQ	Valor en rango	Por encima de rango	Por debajo de rango
6-TGN	211	140 (141-281)	47 (33,8%)	7 (5%)	85 (61,5%)
6-MMP	1.321,5	2.299,39 (490,1-2.789,48)	126 (92,6%)	10 (7,4%)	
6-MMP/6-TGN	6,04	12,05 (2,67-41,62)			
6-TGN/6-MMP	0,15	0,30 (0,06-0,36)			
Dosis empleada AZA (mg/kg/día)	2,54	0,53 (2,25-2,77)			

6-MMP: 6-metilmercaptipurina; 6-TGN: 6-tioguanina; AZA: Azatioprina; RIQ: rango intercuartil.

El análisis de regresión logística no encontró relación entre la actividad/remisión de la enfermedad y los niveles de 6-TGN, dosis de azatioprina (mg/kg o mg/m²) diaria ni tampoco con los cocientes 6-TGN/6-MMP y 6-MMP/6-TGN. Los niveles de metabolitos en función de la actividad de la enfermedad se muestran en la [tabla 4](#).

Adherencia terapéutica

La medición de niveles de tiopurínicos permitió detectar 4 casos de no cumplimentación terapéutica, lo que supone una tasa de cumplimentación superior al 95%. Rehistoriando a estos pacientes y a sus familias se

Tabla 3 Actitud tras determinación de niveles de tiopurínicos

Ninguna actitud	57 (40,7%)	
Modificación del tratamiento	77 (55%)	
	Aumento de dosis	62 (45,2%)
	Disminución de dosis	5 (3,6%)
	Suspensión de fármaco	8 (5,8%)
	Cambio de formulación (paso de solución a comprimido o viceversa)	2 (1,4%)
	Inicio de otro fármaco (metrotexato)	1 (1,25%)
	Inicio de biológico ^a	9/67 (13,4%)

^a Pacientes que estaban en monoterapia en el momento de la determinación de niveles.

identificaron los factores responsables de la falta de cumplimiento.

Efectos secundarios

En 17 casos el paciente estaba sobredosificado (6-TGN > 450 pmol/8 × 10⁸ eritrocitos) o metabolizaba por ruta metabólica alternativa (6-TGN < 230 y 6-MMP > 5.700 pmol/8 × 10⁸ eritrocitos). No obstante, en ninguno de los casos se constató hepatotoxicidad ni mielotoxicidad.

Discusión

Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto que un alto porcentaje de casos presentaban niveles de 6-TGN inferiores a los considerados terapéuticos, y hasta el 7,4% tuvieron en el momento del análisis niveles de 6-MMP en rango tóxico³.

Un estudio reciente¹⁴ mostró resultados similares en cuanto a infradosificación de tiopurínicos en su serie (45,6%), demostrando que la monitorización de niveles ayuda a detectar casos potenciales en los que el incremento de dosis de AZA pueda ayudar a mantener la remisión sin necesidad de administrar nuevos fármacos, tal y como recomiendan las guías de práctica clínica^{3,15}, ya que estudios previos describen tasas de remisión mayores dependientes de la dosis de AZA y de 6-MMP¹⁶.

Otra de las ventajas potenciales de la monitorización de niveles es prevenir la toxicidad relacionada con los fármacos, ya que se comprueba que aproximadamente el

20-30% de los pacientes tienen que abandonar el tratamiento por la aparición de efectos adversos relacionados con él¹⁷⁻¹⁹. Cierta tipo de hepatotoxicidad está relacionada con los niveles de 6-MMP, sugiriéndose la presencia de niveles mayores de 5.700 pmol/8 × 10⁸ eritrocitos en sangre de 6-MMP como factor de riesgo de daño hepático^{7,10}. En nuestra serie, 10 determinaciones de 6-MMP (7,4%) presentaban niveles en rango de hepatotoxicidad, cifras similares a las encontradas en otros estudios¹⁴. Respecto a la 6-TGN, diversos trabajos apoyan la hipótesis de que sus niveles se correlacionan con el riesgo de presentar mielotoxicidad^{19,20} incluso precozmente²¹ y, por tanto, su monitorización y adecuación posterior podrían evitar cierto número de casos. En nuestro estudio, hasta en el 5% de las determinaciones de metabolitos se detectaron cifras superiores a lo recomendado, similar a la incidencia global del 7% descrita por Gisbert y Gomollón²² en una revisión sistemática.

Únicamente 9 pacientes de 67 que estaban en monoterapia con AZA (13,4%) tuvieron que añadir biológicos al tratamiento, dato similar al 12% reportado por Suárez et al.²³. El tiempo medio de seguimiento previo de enfermedad al inicio de biológico fue de 4,41 años, y 18 meses del tratamiento en monoterapia con AZA en pacientes con EC (fenotipo mayoritario que precisa utilización de biológicos en nuestra serie, siendo la diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes con CU). Con la monitorización de niveles de tiopurínicos el paso a terapia con biológicos u otros tratamientos podría disminuir potencialmente, aunque es cierto que en la actualidad estos fármacos son cada vez más utilizados en pacientes con EI. En nuestra experiencia, la serie de pacientes en tratamiento con biológicos es cada vez mayor, siendo más estrictos con la aparición de ciertos efectos adversos asociados a las tiopurinas. Además, los fármacos biológicos presentan mejor perfil de seguridad²⁴, y es sabido que se consigue curación mucosa en mayor porcentaje de pacientes con estos últimos y también en comboterapia^{25,26}.

No obstante, desde una perspectiva económica creemos que la monitorización de tiopurínicos puede resultar coste-efectiva, situación evaluada por otros autores²⁷, debido en parte al bajo coste en relación con otras opciones terapéuticas, como los fármacos biológicos. No obstante, se precisan más estudios de este tipo para poder realizar una recomendación clara al respecto.

De acuerdo con estudios previos realizados en adultos^{28,29} y en contra a lo reportado por otros autores^{8,30,31}, no encontramos relación entre los niveles de 6-TGN y la actividad de la enfermedad, probablemente debido al alto número

Tabla 4 Niveles de tiopurínicos medidos en pmol/8 × 10⁸ eritrocitos en sangre en pacientes en monoterapia en función de la actividad de la enfermedad

Metabolitos en plasma	6-TGN	6-MMP	6-MMP/6-TGN	6-TGN/6-MMP	
Pacientes en remisión	Mediana	246,08	1.235	5,89	0,17
	RIQ	228,5 (130,4-358,9)	3.409,55 (581,45-3.991)	12,46 (2,84-15,29)	0,28 (0,07-0,35)
Pacientes en actividad	Mediana	210,5	1.321,5	7,24	0,13
	RIQ	124,58 (141,32-265,9)	1.853,34 (702,91-2.556,25)	9,26 (3,42-12,68)	0,21 (0,07-0,29)

6-MMP: 6-metilmercaptipurina; 6-TGN: 6-tioguanina; RIQ: rango intercuartil.

de pérdidas registrado, al tratarse de un estudio retrospectivo y no disponer de puntuación exacta de wPCDAI o PUCAI en el momento de la visita del paciente, motivado en la mayoría de los casos por ausencia de estudio analítico concomitante con el momento de la extracción de niveles. A la hora de interpretar los resultados hay que tener en cuenta las características basales de la población de estudio, lo que puede limitar la validez externa. Así, por ejemplo, en el estudio de Lee et al.³⁰ los niveles de tiopurínicos fueron tomados en pacientes que tomaban azatioprina en comboterapia con mesalazina y no en monoterapia. Además, la dosis media de AZA en dicho estudio es muy inferior a la que tomaban los pacientes en nuestro estudio (media de 1,01 mg/kg/día en dicho estudio frente a 2,54 mg/kg/día en nuestro centro), lo que puede influir en los resultados, ya que niveles superiores a dicha cifra se correlacionarán más activamente con la remisión, a tenor de diversas guías en las que se recomienda la utilización de cifras superiores a 2 mg/kg/día de AZA en la EI³ en pacientes con actividad normal de TPMT⁶. Otra explicación podría ser que la población de dicho estudio es eminentemente de raza asiática, en tanto que nuestros pacientes son de raza mediterránea o magrebí en su mayoría, y los niveles de AZA necesarios para mantener la remisión pudieran diferir en función de la misma³². En una revisión sistemática, Konidari et al.¹⁰ concluyeron que los niveles de tiopurinas no ayudan a predecir la remisión clínica pero facilitan la optimización del tratamiento y pueden prevenir casos de toxicidad, mientras que un metaanálisis reciente concluyó que los niveles de 6-TGN sí presentan asociación con las tasas de remisión, atribuyendo los resultados controvertidos a la heterogeneidad de los estudios publicados³³.

En cuanto a las limitaciones, la principal debilidad de nuestro estudio es su carácter retrospectivo. Por el contrario, el alto número de determinaciones y el elevado seguimiento realizado a los pacientes supone una de sus principales fortalezas, así como la ausencia de estudios similares en nuestro medio.

A tenor de la experiencia en nuestro centro podemos concluir que la monitorización de niveles de tiopurínicos en pacientes pediátricos con EI supone un método eficaz para la adecuación terapéutica, que posiblemente ayude a optimizar la terapia y evite en muchos casos la escalada a otros tratamientos, generalmente fármacos biológicos. Asimismo, puede tratarse de una herramienta útil a la hora de detectar niveles elevados del fármaco que potencialmente pudiesen causar toxicidad, consiguiéndose con la determinación de los mismos la posibilidad de prevenir dicha toxicidad y siendo, por tanto, una buena opción a la hora de optimizar el seguimiento médico en dichos pacientes. Creemos que dicha práctica se debería implementar en la mayoría de los centros. Se precisan más estudios que ayuden a delimitar de forma clara el porcentaje de pacientes que se benefician de la monitorización y las circunstancias para realizar la misma, así como estudios farmacogenéticos que delimiten el riesgo individual de cada paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Roberts RL, Barclay ML. Update on thiopurine pharmacogenetics in inflammatory bowel disease. *Pharmacogenomics*. 2015;16:891–903.
2. Roberts RL, Barclay ML. Current relevance of pharmacogenetics in immunomodulation treatment for Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:1546–54.
3. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths A, Martin de Carpi J, Bronsky J, et al. Management of paediatric ulcerative colitis. Part 1: ambulatory care — an evidence-based guideline from ECCO and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67:257–91.
4. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnett D, Théorêt Y, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;118:705–13.
5. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. CD000067.
6. Benmassaoud A, Xie X, AlYafi M, Theoret Y, Bitton A, Afif W, et al. Thiopurines in the management of Crohn's disease: Safety and efficacy profile in patients with normal TPMT activity — A retrospective study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016:1034834.
7. Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, Domènech E, Echarri A, García-Planella E, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41:205–21.
8. Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, Lewis JD. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2006;130:1047–53.
9. Geary RB, Barclay ML. Azathioprine and 6-mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1149–57.
10. Konidari A, Anagnostopoulos A, Bonnett LJ, Pirmohamed M, el-Matary W. Thiopurine monitoring in children with inflammatory bowel disease: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78:467–76.
11. Stocco G, Londero M, Campanozzi A, Martellosi S, Marino S, Malusa N, et al. Usefulness of the measurement of azathioprine metabolites in the assessment of non-adherence. *J Crohns Colitis*. 2010;4:599–602.
12. Dassopoulos T, Dubinsky MC, Bentsen JL, Martin CF, Galanko JA, Seidman EG, et al. Randomised clinical trial: Individualised vs. weight-based dosing of azathioprine in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:163–75.
13. Guariso G, Gasparetto M. Treating children with inflammatory bowel disease: Current and new perspectives. *World J Gastroenterol*. 2017;23:5469–85.
14. Sánchez Rodríguez E, Ríos León R, Mesonero Gismero F, Albillos A, Lopez-Sanroman A. Experiencia en práctica clínica de optimización de tiopurinas mediante determinación de sus metabolitos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41:629–35.
15. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1179–207.
16. Grossman AB, Noble AJ, Mamula P, Baldassano RN. Increased dosing requirements for 6-mercaptopurine and azathioprine in inflammatory bowel disease patients six years and younger. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:750–5.

17. Chaparro M, Ordás I, Cabré E, Garcia-Sanchez V, Bastida G, Peñalva M, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1404–10.
18. Qiu Y, Mao R, Zhang S, Li M, Guo J, Chen B, et al. Safety profile of thiopurines in Crohn disease. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e1513.
19. Gallego-Gutierrez S, Navas-Lopez VM, Kolorz M, Bartosova L, Lukac K, Luque-Perez S, et al. Successful mercaptopurine usage despite azathioprine-induced pancreatitis in paediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2015;9:676–9.
20. Meijer B, Wilhelm AJ, Mulder CJJ, Bouma G, van Bodegraven AA, de Boer NKH. Pharmacology of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease and complete blood cell count outcomes. *Ther Drug Monit.* 2017;39:399–405.
21. Wong DR, Coenen MJH, Vermeulen SH, Derijks LJJ, van Marrewijk CJ, Klungel OH, et al. Early assessment of thiopurine metabolites identifies patients at risk of thiopurine-induced leukopenia in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2017;11:175–84.
22. Gisbert JP, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: A review. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1783–800.
23. Suárez Ferrer C, González-Lama Y, González-Partida I, Calvo Moya M, Vera Mendoza I, Matallana Royo V, et al. Usefulness of thiopurine monotherapy for Crohn's disease in the era of biologics: A long-term single-center experience. *Dig Dis Sci.* 2019;64:875–9.
24. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, et al. Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1385–97.e10.
25. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:392–400.e3.
26. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1383–95.
27. Dubinsky MC, Reyes E, Ofman J, Chiou C-F, Wade S, Sandborn WJ. A cost-effectiveness analysis of alternative disease management strategies in patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2239–47.
28. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Pike MG, Mays DC, Tremaine WJ, et al. Measurement of thiopurine methyltransferase activity and azathioprine metabolites in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2001;49:665–70.
29. González-Lama Y, Bermejo F, López-Sanromán A, García-Sánchez V, Esteve M, Cabriada JL, et al. Thiopurine methyltransferase activity and azathioprine metabolite concentrations do not predict clinical outcome in thiopurine-treated inflammatory bowel disease patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:544–54.
30. Lee M-N, Kang B, Choi SY, Kim MJ, Woo SY, Kim JW, et al. Relationship between azathioprine dosage, 6-thioguanine nucleotide levels, and therapeutic response in pediatric patients with IBD treated with azathioprine. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1054–62.
31. Nguyen TV, Vu DH, Nguyen TM, Lachaux A, Boulieu R. Exploring associations of 6-thioguanine nucleotide levels and other predictive factors with therapeutic response to azathioprine in pediatric patients with IBD using multilevel analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2404–10.
32. Ohtsuka Y, Arai K, Aoyagi Y, Fujii T, Yamakawa Y, Ohtani K, et al. Monitoring 6-thioguanine nucleotide concentrations in Japanese children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:1626–30.
33. Moreau AC, Paul S, del Tedesco E, Rinaudo-Gaujous M, Bouhadra N, Genin C, et al. Association between 6-thioguanine nucleotides levels and clinical remission in inflammatory disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:464–71.