

TIOPURINAS Y RIESGO DE LINFOMA EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Dra. Estela Fernández Salgado

Servicio de Aparato Digestivo
Complejo Hospitalario de Pontevedra

INTRODUCCIÓN

En los últimos años el riesgo de desarrollo de enfermedades linfoproliferativas (ELP) en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha pasado a ser un tema controvertido y una importante preocupación para los médicos que manejan estas patologías.

La relación entre inflamación crónica y cáncer especialmente el de estirpe linfoide no está totalmente aclarada. Se ha descrito un riesgo aumentado de linfoma en otras enfermedades crónicas inflamatorias como la artritis reumatoide, aunque el mecanismo permanece desconocido¹. En otras situaciones de inmunosupresión se ha visto un mayor número de casos de enfermedades linfoproliferativas (en post-trasplante de órganos², VIH...) y en algunos casos relacionado con el virus de Epstein-Barr (VEB). Tampoco está todavía claro si el riesgo se debe al tratamiento inmunosupresor o al propio trastorno inflamatorio crónico.

¿ESTÁ AUMENTADO EL RIESGO DE LINFOMA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL?

Se han publicado múltiples estudios que intentan evaluar el riesgo de linfoma en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), sin que se pueda establecer de sus resultados que esté aumentado el riesgo (Tabla 1)³. La baja prevalencia de las enfermedades linfoproliferativas y el modo de reclutamiento de los pacientes (centros de referencia, hospitales...) hacen además que las conclusiones de éstos estudios puedan verse afectadas por un sesgo. De los tres grandes estudios poblacionales dos no observan incremento del

Tabla 1. Riesgo de ELP en EII, estudios poblacionales

Autor, año	IBD	Nº pacientes	Linfomas	RR
Lewis 2001	EC	6605	7	1.6 (0.6-3.3)
Arseneau 2001	EC	5426	21	2 (1.3-3.1)
Bernstein 2001	EC	2857	9	2.4 (1.2-5.0)
Mellemkjaer 2000	EC	2645	6	1.4 (0.6-1.3)
Palli 1998	EC	231	1	1.0
Loftus 2000	EC	216	4	2.4 (0.1-1.3)
Persson 1994	EC	1251	4	1.3 (0.4-3.4)
Munkholm 1993	EC	373	0	0.0
Ekbohm 1991	EC	1655	1	0.4(0.0-2.4)
Gyde 1980	EC	513	1	1.0
Lewis 2001	CU	10391	11	1.1(0.5-2.2)
Bernstein 2001	CU	2672	7	1.0(0.5-2.2)
Palli 2000	CU	679	6	4.2
Loftus 2000	CU	238	0	0.0(0.0-6.4)
Karlén 1999	CU	1547	3	1.2(0.3-2.5)
Mellemkjaer 1995	CU	5546	7	1.4(0.5-2.4)
Ekbohm 1991	CU	3121	8	1.2(0.5-2.4)
Madjlessi 1986	CU	1248	3	3.4(0.7-10)
Prior 1982	CU	676	3	2.0
Farrell 2000	NE	782	4	31(2.0-64)
Masel 2000	NE	4791	5	6.7
Connell 1994	NE	755	0	0.0
Greenstein 1985	NE	1961	8	6.1
Todos los estudios			122	1.8

NE: no especificado, EC: Enfermedad de Crohn, CU: colitis ulcerosa
Fuente: Askling et al.³

riesgo y el otro sí. El estudio poblacional que incluye mayor número de pacientes es el estudio de Askling³, realizado en Suecia, con un periodo de duración de 40 años. Incluye 20120 pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) y 27759 con colitis ulcerosa (CU) asignándosele una razón de incidencia estandarizada con un índice de confianza del 95% de 1.3(1.0-1.6) para EC y de 1.0(0.8-1.3) para CU. La conclusión a la que llegan es que el riesgo de linfoma en la EII es el mismo que el de la población general. Otro gran estudio poblacional fue el publicado por Lewis⁴ en 2001, que utiliza los datos de una base de datos general de investigación incluyendo aproximadamente 8000000 de pacientes en total (6% de la población del Reino Unido). Se encontraron 18 casos de ELP de los 16996 paciente incluidos con EII, de los 13.6 casos esperados, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. No hubo diferencias entre los pacientes que desarrollaron una ELP y los que excepto que eran mayores. Únicamente en el estudio poblacional de la Universidad de Manitoba se observaba un aumento significativo del riesgo en el subgrupo de los pacientes varones con Enfermedad de Crohn⁵, de 2.4 (1.2-1.6).

¿AUMENTAN LAS TIOPURINAS EL RIESGO DE LINFOMA EN LA EII?

Azatioprina y 6-mercaptopurina son análogos de las purinas que inducen la apoptosis de las células T ejerciendo efectos citotóxicos por diferentes vías. Estos fármacos son un tratamiento ampliamente establecido en la EII. Desde hace más de 30 años se sabe que la inmunosupresión aumenta el riesgo de cáncer, por los datos derivados de los estudios en trasplantados renales⁶. En especial se ha observado una relación con el aumento de linfoma no Hodgkin (LNH), que se denomina enfermedad linfoproliferativa postrasplante. También esta asociación se ha descrito y publicado en EII hace años. Existe un meta-análisis publicado por Kandiel en 2005⁷ que incluye 6 estudios bien diseñados pero heterogéneos, que reúnen en total 3891 pacientes. Se estableció un

riesgo relativo de 4.18 (IC 95%:2.07-7.51), observándose 11 casos frente a los 2.63 esperados en la población general. Se calculó que el número de pacientes en tratamiento con tiopurinas/año para tener un caso adicional oscilaba en 4357 pacientes de entre 20-29 años y 335 entre los 70-79 años (Tabla 2). En otro meta-análisis⁸ más criticado por su metodología se observa que el riesgo de ELP es similar en los pacientes que reciben y los que no recibían inmunosupresores. En el año 2009⁹ se publicó un estudio de cohortes, prospectivo y observacional realizado por el grupo CESAME. Se trata de un estudio realizado por un total de 680 gastroenterólogos franceses que recogieron datos de forma prospectiva sobre tratamiento inmunosupresor, casos de cáncer y muertes. Se incluyeron un total de 19486 pacientes (60.3% EC, 39.7% CU, el resto colitis indeterminadas). El tiempo medio de seguimien-

Tabla 2. Número de pacientes necesarios para tratar y causar un linfoma adicional por año

Edad	Incidencia linfoma	NNT si RR de linfoma=2	NNT si RR de linfoma=4	NNT si RR de linfoma=6
20-29	7.65	13072	4357	2614
30-39	10.70	9346	3115	1869
40-49	16.60	6024	2008	1205
50-59	29.60	3378	1126	676
60-69	56.45	1771	591	354
70-79	93.90	1065	355	213

Fuente: Kandiel et al.⁷

Tabla 3. Tasa de incidencias según exposición

TIPO DE PACIENTE	TASA DE INCIDENCIA (p=0.0054)
En tratamiento	0.9/1000 pacientes-año (IC95% 0.5-1.49)
Tratamiento discontinuado	0.2/1000 (IC95% 0.02-0.72)
Nunca tratados	0.26/1000 (IC95% 0.10-0.57)

Tabla 3. Características de linfomas diagnosticados según exposición a inmunosupresores

Nº	Edad	Sexo	Tipo EII	Terapia inmunosupresora	Exposición AZA/6MP(años)	Estado VEB
1	54	M	EC	-	-	-
2	67	M	CU	-	-	-
3	69	M	CU	-	-	-
4	75	F	CI	-	-	-
5	76	M	EC	-	-	+
6	80	M	EC	-	-	+
7	75	F	CU	-	-	-
8	56	M	EC	-	-	-
9	20	M	EC	AZA	3	+
10	22	M	EC	AZA	1	-
11	25	F	EC	6MP	8	+
12	26	M	EC	AZA	4	+
13	37	F	EC	AZA	3	+
14	42	M	EC	AZA	16	+
15	54	F	EC	AZA	3	+
16	55	F	EC	AZA	13	-
17	56	M	EC	AZA	1	-
18	60	M	CU	AZA	2	+
19	60	M	EC	AZA+IFX	3	+
20	76	M	EC	AZA+IFX	5	+
21	78	M	CU	AZA	10	-
22	79	M	CU	AZA	9	+
23	79	F	EC	AZA	7	-

Pacientes nunca tratados con inmunosupresores al diagnóstico del linfoma

Pacientes previamente tratados con inmunosupresores al diagnóstico del linfoma

Pacientes en tratamiento con inmunosupresores al diagnóstico del linfoma

Modificado de Beaugerie et al⁹

to fue de 35 meses. La incidencia de linfoma fue evaluada en cuanto a la exposición actual o pasada a tiopurinas y también comparada con la incidencia en la población general según edad y sexo. Se observaron 23 casos nuevos de enfermedades linfoproliferativas (22 LNH y 1 LH). Se observó una disminución del riesgo en los pacientes que habían discontinuado el tratamiento (Tabla 3). El análisis multivariado del riesgo de los pacientes que recibían tiopurinas frente a los nunca tratados fue de 5.28 (2.01-13.9, p= 0.0007). Se analizaron también los factores independientes de riesgo y se observó que eran la edad mayor de 65 años, la enfermedad de larga duración y el tratamiento con tiopurinas (Gráfico 1). En este estudio se observó además que la PCR era positiva en la

biopsia para el VEB en sólo 2 de los 8 linfomas diagnosticados en el grupo de los no tratados con inmunosupresores. En cambio en 10 de los 15 pacientes en tratamiento que desarrollaron un linfoma este se asoció al VEB (Tabla 4).

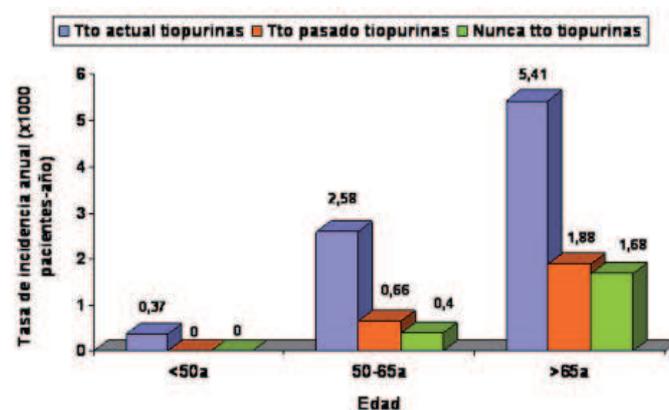
Otro tema controvertido es si el exceso de riesgo de ELP en los pacientes tratados con tiopurinas se debe al tratamiento o al grado de inflamación por si mismo. No existen estudios que lo valoren en EII. En artritis reumatoide si se ha estudiado esto y parece que el grado de actividad inflamatoria aumenta sustancialmente el riesgo de ELP,

Tabla 4. Características de linfomas hepatoesplénicos diagnosticados en EII

	AZA/6-MP + anti-TNF n(%)	TAZA/6-MP monoterapia n(%)
Nº de casos	20	16
Tipo de IBD(EC/CU/CI)	17(85%), 3(15%)	9(56%), 6(37.5%), 1(6.3%)
Edad media(años)	23	22.5
Sexo(V/M)	19 (95%), 1 (5%)	10(62.5%), 1(6.25%), desconocido: 5 (31.3%)
Exposición AZA/6MP(años)	5.5 a (1-13.5 a)	6a (3-17 a)
Evolución	Fallecidos: 16 (80%) Desconocido: 4 (20%)	Fallecidos: 11(68.8%) Vivos:4 (25%) Desconocido: 1 (6.25%)

Modificada de Kotlyar et al¹⁴

Gráfico 1.



Modificado de Beaugerie et al⁹

sin tener en cuenta la exposición a tiopurinas¹⁰. El amplio uso en los últimos años de la tiopurinas en EII, no limitadas a casos severos, sugiere que el exceso de riesgo se debe más a la exposición a tiopurinas que a la gravedad de la enfermedad. Además el tipo de ELP se asemeja a los linfomas relacionados con la inmunosupresión en otras patologías (post-trasplante, VIH) siendo de características atípicas, linfomas difusos de células B grandes extranodales (de predominio en el tracto gastrointestinal y sistema nervioso central).

¿AUMENTA EL RIESGO DE LINFOMA OTROS INMUNOSUPRESORES UTILIZADOS EN EII?

El metotrexato es un inmunosupresor ampliamente usado en enfermedades autoinmunes. Su efectividad en EC ha sido demostrada para disminuir la necesidad de corticoides y mantener la remisión. Su uso en EII se ha extendido en los últimos años. No existen estudios que valoren el riesgo de ELP en pacientes con EII tratados con metotrexato. Los estudios realizados en artritis reumatoide no demuestran un aumento del riesgo estadísticamente significativo¹¹ y un estudio de casos y controles sugiere que el riesgo se debe más a la inflamación crónica que al tratamiento con metotrexato¹⁰.

En cuanto a los antiTNF α es difícil valorar el riesgo porque la mayoría de los pacientes han recibido o reciben de forma conjunta con el tratamiento otros inmunosupresores (tiopurinas, metotrexato, ciclosporina...) y el tiempo de seguimiento es probablemente demasiado corto. Existen dos meta-análisis que valoran la seguridad y eficacia de los antiTNF α que no detectan un aumento del riesgo que sea estadísticamente significativo¹²⁻¹³.

¿QUÉ RELACIÓN EXISTE ENTRE LA TIOPURINAS Y EL LINFOMA HEPATOESPLÉNICO?

Existe una preocupación creciente entre los médicos dedicados a la EII hacia este tipo de linfoma tan agresivo. En 1996 se publica el primer caso de linfoma hepatoesplénico en relación con la EII y la exposición a los anti-TNF. Desde entonces hasta ahora se

han publicado un total de 36 casos en pacientes con EII (de un total de entre 100 a 200 casos publicados en la literatura) . En una reciente revisión sistemática de la literatura publicada en 2011 por Kotlyar¹⁴ se recogen las características de estos casos (Tabla 5). Las conclusiones a las que llegan los autores son que aunque el riesgo absoluto es muy bajo se debe tener en cuenta que la mayoría de los pacientes eran varones de menos de 35 años y con más de 2 años de tratamiento con tiopurinas. No hay ningún caso publicado de linfoma hepatoesplénico en pacientes con EII en monoterapia con anti-TNF. Se debería valorar con precaución el tratamiento concomitante en varones jóvenes y plantearlo únicamente en los casos en que se puedan ver claramente beneficiados, como en pacientes con enfermedad temprana no tratados previamente con ambos agentes (como se ha demostrado en estudios recientes) o en casos muy severos.

CONCLUSIONES

El riesgo de desarrollar una enfermedad linfoproliferativa en pacientes con EII en tratamiento con tiopurinas está mínimamente elevado con respecto a la población general, aunque es difícil extraer conclusiones con alta potencia estadística dada la baja prevalencia de éstas. El beneficio del tratamiento con tiopurinas supera esta diferencia, lo cual debemos transmitir a nuestros pacientes. Es importante individualizar las características de cada paciente que pueden hacer que aumente éste riesgo (edad > de 65 años, la duración de la enfermedad, el tiempo de exposición a las tiopurinas) en especial en el tratamiento concomitante de tiopurinas con anti-TNF (en los varones menores de 35 años). Es posible que en el futuro el mayor conocimiento acerca de éstos factores modifique nuestra práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ekstrom K, Hjalgrim H, Brandt L, et al. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis rheum* 2003; 48: 963-70
2. Kinlen LJ, Sheil AG, Peto J, et al. Collaborative United Kingdom- Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J* 1979; 2: 1461-66
3. J Askling, L Brandt, A Lapidus, et al. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2005; 54:617-622
4. Lewis JD, Bilker WB, Bresinger C, et al. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001;121:1080-7
5. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, et al. Cancer risk in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854-62
6. Kauffman HM, Cherikh WS, Mc Bride MA et al. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transpl Int* 2006; 19: 607-20
7. A Kandiel, AG Fraser, BI Korelitz et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121-1125
8. Masunaga Y, Ohno K, Ogawa R et al. Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacoth* 2007;41:21-8
9. L Beaugerie, N Brousse, AM Bouvier et al. for the CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 374: 1617-25
10. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not is treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:692-701
11. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis : the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:1740-51
12. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644-53
13. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, et al. Risk of lymphoma associated with anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease: A meta analysis. *Gastroenterology* 2008;134:A144
14. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-Cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin gastroenterol and hepatol* 2011;9:36-41