



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Riesgo de recaída tras retirada de inmunosupresores tiopúricos en pacientes con enfermedad inflamatoria en remisión profunda

Alumna: Julia Herreras López

Tutor: José Miguel Seguí Ripoll

Marisa Iborra Colomino

Curso: 2016-2017

ÍNDICE

1. Resumen/Abstract
2. Abreviaturas del estudio
3. Cuerpo del trabajo
 - 3.1 Introducción
 - 3.1.1 Marco teórico
 - 3.1.2 Justificación del proyecto
 - 3.2 Hipótesis
 - 3.3 Objetivos
 - 3.3.1 Objetivo principal
 - 3.3.2 Objetivos secundarios
 - 3.4 Diseño y metodología
 - 3.4.1 Diseño y población de estudio
 - 3.4.2 Criterios de inclusión y exclusión
 - 3.4.3 Variables del estudio
 - 3.4.4 Métodos estadísticos
 - 3.4.5 Dificultades y limitaciones
 - 3.4.6 Consideraciones éticas
 - 3.4.7 Cronograma
 - 3.5 Resultados
 - 3.5.1 Características clínicas
 - 3.5.2 Características analíticas
 - 3.5.3 Evolución de la enfermedad
 - 3.5.4 Riesgo de recaída
 - 3.5.5 Variables predictores de recaída
 - 3.5.6 Evolución tras retirada
 - 3.6 Discusión
 - 3.7 Conclusiones
4. Bibliografía
5. Anexos

1. RESUMEN

Introducción: El beneficio de los inmunosupresores está bien establecido tanto para mantener la remisión, como para prevenir brotes en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sin embargo, se desconoce cuándo retirarlos en pacientes que están en remisión durante largos periodos de tiempo.

Objetivo: Calcular el riesgo de recaída al año de seguimiento en pacientes con EII que se encuentran en remisión mantenida.

Métodos: Estudio observacional y multicéntrico con 95 pacientes con EII que interrumpieron el tratamiento con azatioprina (AZA) en monoterapia tras un periodo prolongado de remisión. Las principales variables recogidas fueron: estado de corticodependencia y corticorefractariedad, tiempo hasta recaída, presencia de remisión endoscópica y valores de proteína C reactiva (PCR), hemoglobina (Hb) y calprotectina fecal (CF), en el momento en el que se interrumpió AZA. Tras la retirada se monitorizó la remisión a los 6 y 12 meses con la CF y PCR.

Resultados: El porcentaje total de recaída al año fue de un 11,5 %, siendo de un 10 % en pacientes con colitis ulcerosa (CU) y un 14% en enfermedad de Crohn (EC). Casi la mitad de los pacientes presenta un nuevo brote a los 5 años de seguimiento. La duración media de tratamiento con AZA fue de 6 años y el tiempo medio hasta la recaída fue de 45 meses. El análisis multivariante mostró como principal predictor de recaída, la introducción de AZA tardía en la CU y precoz en la EC.

Conclusiones: Casi la mitad de los pacientes con EII a los que se interrumpe el tratamiento con AZA recaerán en los primeros 5 años de seguimiento, mientras que el otro 50% se beneficiarán de la desintensificación. El momento en el que se introduce el tratamiento con AZA es importante antes de decidir la retirada de AZA. Estos resultados deben ser validados de forma prospectiva.

Palabras clave: Azatioprina, inmunosupresor tiopurínico, enfermedad inflamatoria intestinal, retirada, recaída

1. ABSTRACT

Background: The benefits of the immunosuppressive therapies on the prevention of relapses have been demonstrated in inflammatory bowel disease (IBD) patients. However when those therapies should be stopped after long-term remission has been achieved remains controversial. The aim of this study was to determine the best moment for withdrawal of azathioprine (AZA) in sustained remission and to identify potential predictors of relapse.

Methods: A multicenter study included 95 IBD patients, who have stopped AZA treatment while were in prolonged remission. The following variables were collected: demographics data, disease behavior and location in CD and disease extent in UC according to the Montreal classification, indication of AZA treatment, steroid-dependence and steroid-refractory status, AZA treatment duration and time until relapse. The presence of clinical and/or endoscopic remission and biologic values (C-reactive protein (CRP), fecal calprotectin (FC) and hemoglobin (Hb) levels) at AZA interruption were collected. FC and CRP level measurements were assessed at 6 and 12 months to monitor the remission.

Results: The median follow-up time after AZA interruption was 12 months; overall relapse was 10% (5 patients) in UC and 14% (6 patients) in CD. The cumulative relapse rates at 1, 2, 3 and 5 years were 10%, 23.2%, 27.2% and 46.2% respectively in UC patients and 14 %, 20.1%, 24.6% and 46.7% respectively in CD patients. On multivariate analysis, the steroid-dependence status and the late and early introduction of AZA in UC and CD respectively were predictors of relapse.

Conclusions: Most half of IBD patients who cease AZA therapy have a disease relapse. The decision to withdraw AZA should be made for each individual based on the benefits and inconveniences. Further studies are essential to specifically detect subgroups of patients who are good candidates for withdrawal of treatment.

Keywords

Inflammatory bowel disease, Azathioprine, Ulcerative colitis, Crohn's disease, Withdrawal

2. ABREVIATURAS

Anti – TNF α : Anti factor de necrosis tumoral alfa

IST: Inmunosupresores tiopurínicos

6- MP: 6- Mercaptopurina

MP: mercaptopurina

AZA: Azatioprina

CDAI: Crohn disease activity index

CF: Calprotectina fecal

CU: Colitis Ulcerosa

EC: Enfermedad de Crohn

ECCO (European Crohn and Colitis Organization)

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

PCR: Proteína C reactiva

RM: Resonancia magnética

TPMT: Tiopurina metiltransferasa



3 CUERPO DEL TRABAJO

3.1 Introducción

3.1.1 Marco teórico

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una inflamación crónica del tracto gastrointestinal, que cursa con periodos de brote o actividad frente periodos de remisión (ausencia de síntomas y signos) cuyo curso evolutivo puede causar lesiones progresivas. El término, incluye dos entidades principalmente, la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Mientras que en la CU la inflamación se focaliza en la mucosa intestinal colónica en exclusiva, en la EC la afectación es transmural y puede ubicarse en cualquier lugar del tracto gastrointestinal. Además, estas enfermedades pueden afectar a otros órganos a distancia dando lugar a manifestaciones extraintestinales cutáneas, articulares, oftalmológicas, hepáticas, etc¹.

La etiología específica de la EII es desconocida, sin embargo, conocemos que tanto la patogénesis como la evolución clínica de la EII se afecta por muchos factores, caracterizados de forma amplia como factores de susceptibilidad genética, la microflora intestinal, aspectos del estilo de vida, factores ambientales y el sistema inmune de los pacientes. En concreto, en el momento actual se cree que la enfermedad se desarrolla en sujetos genéticamente susceptibles, por una disregulación de la homeostasis entre la microflora comensal y/o otros elementos ambientales con la capacidad de respuesta inmune del paciente, la cual presenta un desbalance hacia la perpetuación del proceso inflamatorio².

La EII suele afectar a jóvenes con máxima incidencia entre los 25 y 35 años. Puede manifestarse con diferentes síntomas clínicos, incluso por hallazgos analíticos o de forma incidental con una prueba de imagen. En general, se debe excluir su diagnóstico ante un paciente joven con síntomas crónicos o recurrentes de rectorragia, dolor abdominal, diarrea, tenesmo, lesiones perianales (fístulas o abscesos) o incluso ante la presencia de manifestaciones extraintestinales tales como uveítis, eritema nodoso o colangitis esclerosante primaria. Otras veces se manifiesta con síntomas inespecíficos como fiebre, astenia o pérdida de peso o anemia y elevación de reactantes de inflamación en una analítica de rutina³.

El diagnóstico de estas enfermedades puede no ser fácil. Ante la sospecha clínica se inicia con una ileocolonoscopia con biopsias (prueba oro) que en el caso de la CU suele ser suficiente. Pruebas radiológicas como la entero-resonancia o el entero-TAC se usarán para establecer la extensión de la enfermedad en el caso de la EC. Para el seguimiento de estas enfermedades disponemos de marcadores en sangre periférica tales como la proteína C reactiva, el fibrinógeno o las plaquetas, cuyo aumento nos indicará presencia de actividad de enfermedad. Sin embargo, estos marcadores no son específicos para la EII, por lo que, en los últimos años, el desarrollo de marcadores fecales tales como la calprotectina fecal (CF) han supuesto un avance en el seguimiento y monitorización del tratamiento de la EII, ya que su aumento se ha correlacionado con la actividad de la enfermedad e incluso con la respuesta a los tratamientos⁴.

El objetivo del tratamiento de la EII es controlar la actividad de la enfermedad, mantener la remisión y prevenir las complicaciones. Para ello disponemos de varios fármacos, fundamentalmente aminosalicilatos, corticoides, inmunosupresores y biológicos quedando la cirugía como alternativa cuando fracasa el tratamiento médico.

Los 5-aminosalicilatos (5-ASA) son uno de los principales agentes en el tratamiento de pacientes con CU, tanto para la inducción de la remisión como para el mantenimiento de la misma. Son fármacos de uso tópico y oral, con escasos efectos secundarios a corto y largo plazo⁵.

Otro grupo de tratamiento eficaz en el brote de actividad son los corticoesteroides. El objetivo de los especialistas en la estrategia terapéutica, es dejar a los pacientes libres de esteroides ya que, pese a que son muy eficaces, poseen múltiples eventos adversos a corto y a largo plazo. Por ello, su uso queda limitado al manejo del brote agudo⁶.

Los fármacos biológicos (anticuerpos monoclonales) se empezaron a utilizar en la práctica clínica a finales de los años 90. En los pacientes con EII se utilizan tanto para la inducción como para el mantenimiento de los brotes moderados-graves. La diana molecular de estos fármacos es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), una citoquina fundamental en la cascada inflamatoria y que ocupa un papel central en la respuesta inmune adaptativa.

El infliximab, fue el primer fármaco biológico comercializado. Se trata de un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el TNF α humano. Contiene un 75% y

25% de secuencias humanas y murinas respectivamente. Posee una afinidad elevada por los trímeros solubles y las formas transmembrana del TNF α de los macrófagos y linfocitos T activados, produciendo una lisis de las células a través de la fijación del complemento. Mientras que el adalimumab, es un anticuerpo monoclonal 100% humano se une específicamente al TNF α y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. También modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluidos los cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria^{7,8}.

Los fármacos anti-TNF actualmente aprobados por las agencias internacionales reguladoras del medicamento son el infliximab (anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico 25% murino y 75% humano) y adalimumab (anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humanizado). El adalimumab y el infliximab poseen un mecanismo de acción similar y se unen de manera eficaz tanto a la forma soluble como a la forma transmembrana del TNF. El adalimumab se administra por vía subcutánea, lo que permite su administración domiciliaria y proporciona unos niveles plasmáticos más continuos, mientras que el infliximab precisa la administración intravenosa en medio hospitalario⁹.

Otros fármacos con el mismo mecanismo de acción que se han aprobado más recientemente son el golimumab (aprobado para la CU) y certolizumab (comercializado en estados unidos). Actualmente, nuevos fármacos biológicos con nuevas dianas están en estudio, siendo recientemente aprobado el vedolizumab y el ustekinumab.

El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina $\alpha4\beta7$, inhibiendo la unión de los linfocitos T a las moléculas de adhesión (MAdCAM-1) que se expresan principalmente en el intestino delgado y colon. Por este motivo, puede considerarse un inmunosupresor específico del intestino. Su administración es intravenosa. Juega un papel importante en la migración de los linfocitos T a los tejidos del tracto gastrointestinal. El vedolizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con EII activa (moderada-grave) que han tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un anti-TNF α ^{10,11}.

El ustekinumab es el fármaco más recientemente aprobado para el uso de la EC. Es un anticuerpo monoclonal humano completo, del tipo IgG1, que actúa contra una

proteína (subunidad P40) de las interleucinas IL12 e IL23. Está indicado para la EC activa moderada-severa refractaria al tratamiento convencional¹².

Finalmente, los inmunosupresores tiopurínicos, la AZA y la 6- mercaptopurina (6-MP) son un grupo farmacológico y fundamental en la estrategia terapéutica en estos pacientes. Son los inmunomoduladores convencionales más ampliamente utilizados en los pacientes con EII. EII. Se utilizan desde hace muchos años y se administran fundamentalmente se utilizan para el mantenimiento de la remisión, estados de corticodependencia y corticorrefractariedad, prevención de la recurrencia post quirúrgica, EC con patrón fistulizante y en contextos de reservoritis. Y en tratamiento combinado con los biológicos para prevenir la inmunogenicidad¹³.

3.1.2 Justificación del proyecto

La AZA y su metabolito 6-MP, son denominados inmunosupresores tiopurínicos (IST) cuyo mecanismo de acción principal es la inhibición de la síntesis de purinas “de novo”, interfiriendo en la estructura del ADN y por tanto interviniendo en la proliferación celular. La absorción de las tiopurinas se lleva a cabo en el tracto gastrointestinal alto. La AZA se metaboliza en los hematíes y en el hígado para formar mercaptopurina (MP) y metil-nitro-tioimidazol. La MP es capaz de atravesar las membranas celulares y de forma intracelular convertirse en purinas tioanálogas, que incluyen el ácido tioinosínico, principal nucleótido activo para la síntesis de ADN. Sobre la MP también actúa la tiopurina metiltransferasa (TPMT) que la transforma en un metabolito inactivo, el 6-metil-MP y constituye el paso limitante de la detoxificación. La MP se elimina mediante excreción renal una vez oxidada por la xantino oxidasa. Esta última enzima es inhibida por el alopurinol¹⁴.

Las tiopurinas, han sido utilizadas en la práctica clínica desde hace más de 50 años. La AZA, sigue siendo el tratamiento de elección como primer escalón para mantener la remisión libre de esteroides en pacientes con EII. Los IST han demostrado la capacidad de mantener la remisión clínica durante largos periodos de tiempo tanto en pacientes con EC como pacientes con CU. También, han demostrado la disminución de necesidad de intervenciones quirúrgicas y menor riesgo de enfermedad perianal. Además, la AZA es el tratamiento de elección en muchos casos de pacientes intervenidos para la prevención de la recurrencia^{15,16}.

A pesar de que cada vez hay más evidencia de la seguridad de estos fármacos, se ha descrito un aumento de riesgo (con el uso a largo plazo) de tumores como el linfoma no Hodking, cáncer de piel no melanoma, displasia cervical y algunas infecciones oportunistas. Otros efectos secundarios (a corto plazo) que se han asociado son la intolerancia gástrica, las artralgias, la pancreatitis y fundamentalmente la leucopenia que es más frecuente con el uso de 6- MP. Todas estas situaciones, exigen controles periódicos con el fin de evitar efectos adversos graves¹⁷⁻¹⁹.

Desde el punto de vista clínico, es importante plantearse la retirada de inmunosupresores, puesto que generalmente estamos ante pacientes jóvenes con altas expectativas de vida. Por tanto, tienen muchas posibilidades de sufrir estos eventos adversos ya que llevarán el tratamiento durante largos periodos de tiempo. Por otro lado, existe otro pico de incidencia y diagnóstico de EII en torno a los 60-65 años. Estos pacientes también pueden presentar problemas con el uso de IST debido a que tendrán mayor comorbilidad y probablemente serán tomadores de más tratamientos y por tanto, mayor riesgo de interacciones farmacológicas^{20, 21}. Estas situaciones limitan el uso de este grupo farmacológico. Los trabajos publicados hasta la fecha coinciden que la retirada únicamente se debe de plantear en pacientes que se encuentren en remisión profunda, es decir, una remisión clínica, analítica y endoscópica durante un periodo de tiempo mínimo de 4-5 años.

Las conclusiones de los estudios realizados sobre el riesgo de recaída tras la retirada de IST han ido cambiando en los últimos años. Los primeros trabajos presentados hacen más de 10 años, postulaban que el riesgo de recaída era demasiado alto y que por tanto no era recomendable bajo ningún concepto retirar el inmunosupresor²²⁻²⁴. Sin embargo, en los últimos 4-5 años este paradigma ha ido cambiando.

En el año 2014 se publicó un estudio retrospectivo y multicéntrico que incluyó a 237 pacientes tanto con EC como de CU, en el que se obtuvo un porcentaje de recaída al año del seguimiento del 23 % en CU y del 35% en la EC. Se propuso que se puede individualizar la retirada de IST en pacientes que llevan un tiempo medio de 5-6 años bajo tratamiento y que se encuentran en remisión clínica²⁵.

El único estudio español observacional y retrospectivo publicado, incluyó un total de 102 pacientes con CU y observó que el tiempo medio de recaída al retirar la AZA era de 1 año y que había un 20 % de pacientes que recaía. No obstante, en sus conclusiones reflejan que se puede plantear la retirada de forma individualizada, y en el caso de la

CU, se recomienda altas dosis de mesalazina (5-Aminosalicilatos) para el mantenimiento²⁶.

En estos últimos años se ha publicado un ensayo clínico, prospectivo y multicéntrico en el que se incluyeron 53 pacientes con EC que se aleatorizaron (1:1) a rama placebo y a rama AZA. Después de un año de seguimiento, los porcentajes de recaídas obtenidos fueron de 31 % en grupo placebo y un 15 % en el grupo tratado y la media de tiempo de recaída era de 19 meses en el grupo placebo y 22 meses en el grupo bajo tratamiento con AZA. Este estudio propone que la retirada de AZA se puede realizar de forma individualizada (pacientes con más extensión de la enfermedad, PCR elevada, hemoglobina con niveles bajos previo a retirada, presentan más riesgo de recaída).²⁷

Haciendo una revisión de la literatura, en general se concluye que el riesgo de recaída al año de retirada está en torno a un 25 % y a los 5 años de seguimiento es de un 50%, proponiéndose factores fundamentalmente clínicos como predictores de recaída (sexo masculino, tiempo de evolución de la enfermedad, extensión y momento de introducción de la AZA)²⁴⁻²⁷.

Por otra parte, desconocemos los factores de los que puede depender el riesgo de recidiva tras la retirada del tratamiento con IST, por lo que actualmente no podemos identificar concretamente qué pacientes podrían ser los mejores candidatos para realizar esta estrategia sin que ello afecte al control de la enfermedad. En este sentido, hemos llevado a cabo una revisión de la literatura para evaluar posibles factores que se pueden asociar con la recaída de la EII tras la suspensión del tratamiento con IST. Factores como la edad (jóvenes), el sexo (varones más riesgo), la extensión de la enfermedad, el mayor tiempo de evolución y el tiempo desde el diagnóstico hasta iniciar AZA se han asociado en algunos estudios con un mayor riesgo de recidiva tras la retirada²²⁻²⁷. Diversos parámetros de laboratorio como una concentración de hemoglobina baja o una concentración alta de PCR o CF parecen asociarse, en algunos estudios, a un incremento del riesgo de recidiva tras la suspensión del tratamiento²³⁻²⁷.

Cabe destacar que, aunque se han propuesto diversos factores, no existe unanimidad en los distintos estudios.

Actualmente, la postura de la ECCO (European Crohn and Colitis Organization), establece que se podría plantear la retirada de IST en pacientes que se encuentran en remisión profunda tras 4 años de tratamiento²⁸.

Dada la controversia planteada y la escasez de estudios publicados proponemos un estudio observacional, descriptivo y multicéntrico en el que el objetivo fundamental es evaluar el riesgo de recaída al año de seguimiento, tras suspender la AZA en pacientes con EII en monoterapia con IST, que se encuentran en remisión profunda como mínimo 12 meses y que han estado en tratamiento con AZA al menos 4 años. Se han incluido tanto pacientes con diagnóstico de EC como de CU en remisión profunda clínica, analítica y endoscópica. También se pretende evaluar el tiempo medio hasta la recaída, y tiempo en remisión biológica mantenida (CF). Así mismo pretendemos identificar factores predictivos de recaída que nos pudieran ayudar en un futuro a tomar una decisión en cuanto a las características de un paciente candidato a retirar el tratamiento IST de forma segura y con bajo riesgo de recidiva.



3.2 Hipótesis

En este trabajo planteamos el beneficio a largo plazo de la retirada de tiopurinas en algunos de los pacientes con EII en remisión profunda, manteniendo una remisión libre de esteroides y de efectos secundarios.

3.3 Objetivo

Objetivo principal: Evaluar el riesgo de recaída al año de seguimiento tras suspender el tratamiento con azatioprina en monoterapia, en pacientes diagnosticados de EII y que se encuentran en remisión profunda sostenida (clínica, analítica y endoscopia)

Objetivos secundarios:

- Evaluar el tiempo medio hasta la recaída y el tiempo en remisión clínica sostenida sin tratamiento con AZA
- Identificar factores predictivos de recaída tras retirada del tratamiento
- Evaluar si factores como la PCR o la CF pueden predecir el riesgo de recaída a los 6 y 12 meses post retirada
- Evaluar riesgo de recaída a los 2 y 5 años de seguimiento

3.4 Diseño y metodología

3.4.1 Diseño y población de estudio

Presentamos un estudio observacional, descriptivo y multicéntrico. Aunque la primera parte del estudio se hizo de manera retrospectiva, el seguimiento y los pacientes incluidos más recientemente, se han analizado de forma prospectiva. Se han incluido un total de 95 pacientes que han sido recogidos en tres Hospitales de referencia en EII de la comunidad Valenciana (Hospital Universitari I Politècnica la Fe, Hospital Clínico Universitario y Hospital de Sagunto) durante los últimos 15 meses. Los pacientes presentaban una edad entre 18-80 años, con diagnóstico de CU o EC mediante escalas clínicas internacionales, escalas endoscópicas validadas y posterior confirmación anatomopatológica.

Los pacientes debían estar en tratamiento continuo y en monoterapia con AZA durante al menos 4 años a dosis de 2-2.5mg/kg. Se encontraban en remisión profunda sin necesidad de corticoides o 5 Aminosalicilatos (tópicos u orales) durante al menos 12 meses antes de la retirada. Se han analizado los parámetros clínicos y analíticos (PCR y CF) de todos los pacientes a los que se les ha retirado IST (AZA) con un seguimiento mínimo de un año y máximo de 5 (finalizando la inclusión en enero 2017).

Todos los datos han sido recogidos de las historias clínicas tanto informatizadas como en papel y llevados a una base de datos excel para el posterior análisis. También se han obtenido datos de la base ENEIDA (registro de enfermedad inflamatoria a nivel nacional).

DEFINICIONES

Valoración de la actividad clínica:

- Enfermedad de Crohn: *Crohn's Disease Activity Index (CDAI)* (Anexo 1).
- Colitis ulcerosa: mediante el índice de Mayo (Anexo 2).

Recaída:

- Enfermedad de Crohn: CDAI >150 puntos.
- Colitis ulcerosa: índice de Mayo parcial > 2

Valoración de la actividad endoscópica:

- 1 Enfermedad de Crohn: mediante *el simplified endoscopic activity score for Crohn's disease* (SES-CD) (Anexo 3).
 - Definición de lesiones endoscópicas significativas: SES-CD \geq 5, alguna úlcera profunda, o úlceras superficiales que cubren $>$ 10% de al menos un segmento intestinal.
- 2 CU: mediante el índice endoscópico de Mayo (Anexo 4).
 - Definición de lesiones endoscópicas: índice endoscópico de Mayo $>$ 2.

Valoración de la actividad radiológica:

EC: ausencia de actividad definida por entero-resonancia magnética de intestino delgado (o colon) como la ausencia de realce de contraste, edema o presencia de úlceras. Un engrosamiento de la pared sin realce no se considerará ausencia de remisión. Definición de lesiones radiológicas (entero-resonancia magnética) significativas en pacientes con EC: presencia de edema en T2 o identificación de úlceras, en 2 o más segmentos intestinales (recto, colon descendente, colon transverso, colon ascendente, íleon).

3.4.2 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados de EII por los criterios clínicos, analíticos, endoscópicos validados y posterior confirmación anatomopatológica.
- Mayores de 18 años.
- Remisión clínica mantenida al menos 1 año sin necesidad de esteroides.
- Haber recibido tratamiento con IST a dosis estables durante al menos los últimos 4 años y en monoterapia (sin uso combinado con anti- TNF).
- Aceptación y consentimiento para revisar su historia clínica.

Criterios de exclusión:

- Edad inferior a 18 años o incapacidad psíquica.
- Estar en tratamiento concomitante con anti TNF o antibioterapia.

- Presencia de actividad endoscópica, radiológica o biológica el año anterior a la suspensión del tratamiento (anormalidad de los niveles de reactantes de fase aguda o de CF).
- Enfermedad crónica concomitante que precise IST por otros motivos.
- Embarazo, lactancia o intención de embarazo.

3.4.3 Variables del estudio

Las variables recogidas han sido:

Clínicas: el sexo, edad, tabaquismo, tipo de EII, extensión, fecha de diagnóstico, fecha de inicio de inmunosupresor, estado de corticodependencia o corticorefractariedad y efectos adversos.

Evolución de enfermedad: tiempo total con el fármaco, tiempo en remisión clínica, momento de retirada de fármaco, tiempo hasta recaída y número de brotes previos a la retirada.

Exploraciones complementarias: colonoscopia previa a retirada y/o RM previa a retirada en caso de EC.

Analíticas: PCR, hemoglobina y CF previa a la retirada. Seguimiento con PCR y CF a los 6 meses y al año tras retirada.

3.4.4 Métodos estadísticos

El análisis estadístico de los datos se ha realizado mediante Microsoft Excel 2010. Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables. Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes.

Para comparar hipótesis de acuerdo con la variable principal se ha utilizado la t-Student en variables cuantitativa y el Chi cuadrado para las cualitativas. Se realizó un estudio multivariante (Regresión de Cox) para determinar los factores predictivos de recaída. Posteriormente, se realizó un análisis de curva de supervivencia de Kaplan-Meier para comparar el riesgo de recaída durante el seguimiento de pacientes con EC y con CU. Para todos los test se considerará como significativa una $p < 0,05$.

3.4.5 Dificultades y limitaciones

La principal limitación de este estudio deriva de las propias características de las fuentes de información utilizadas, es decir, cada hospital tiene un tipo de historia clínica (en papel o informatizada) y no se dispone de todos los datos de todos los pacientes. Por ser un estudio multicéntrico existe cierto sesgo de variabilidad entre los investigadores que recogieron los datos de las historias clínicas. Además en cada hospital el momento de la implementación de la CF como herramienta de seguimiento fue distinto, por lo que no se dispone de todos los datos.

A la hora de hacer un estudio comparativo con artículos publicados en la literatura, hemos encontrado la limitación de contar con un número escaso de referencias.

3.4.6 Consideraciones éticas

El estudio ha obtenido la aprobación del comité de ética en investigación clínica, competencia del Instituto de investigación Sanitaria del Hospital La Fe (IIS). También se ha tenido en cuenta para la realización del estudio la cumplimentación de los principios de la Declaración de Helsinki. Los datos fueron anónimos y cumplen las normas de confidencialidad de acuerdo a la ley orgánica de protección de datos de carácter personal (Ley orgánica 15/1999). Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

3.4.7 Cronograma

1. DICIEMBRE 2015: Elaboración del Proyecto de investigación. Diseño de tabla Excel y definición de variables.
2. ENERO 2016- ABRIL 2017: Inicio de recogida de datos de pacientes y selección e inclusión de pacientes candidatos.
4. MAYO 2017: Análisis de datos. Obtención e interpretación de resultados.

3.5 RESULTADOS

3.5.1 Características clínicas

Se recogieron un total de 95 pacientes, 35 con diagnóstico de CU y 60 con EC (60 pacientes) a los que se les había retirado la AZA.

En los pacientes con CU, la extensión de la enfermedad que se refleja en la clasificación de Montreal, se observa que un 12 % (5 pacientes) tenía una proctitis (solamente afectación rectal), un 28,6 % (10 pacientes) presentó una colitis izquierda (afectación hasta ángulo esplénico) y un 57 % (20 pacientes) presentó una pancolitis (afectación más allá del ángulo esplénico).

El tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la AZA fue de una media de 33,8 meses (2,3 años). Las indicaciones fundamentales para la introducción de la AZA fueron: la inducción de la remisión y el mantenimiento de la remisión. La duración media del tratamiento con AZA fue de 7,5 años.

En cuanto a pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn, la clasificación de Montreal que contempla la extensión y el comportamiento, se vio un 30% (18 pacientes) con afectación ileal (L1), un 20 % (12 pacientes) con afectación del colon (L2) y un 50% (30 pacientes) con afectación ileocólica (L3).

El patrón inflamatorio fue el más frecuente seguido del patrón estenosante. La enfermedad perianal se presentó en un total de 21 pacientes, lo que representó un 35 % de todos los pacientes con enfermedad de Crohn. Un total de 5 pacientes presentaron afectación de tracto digestivo alto.

La indicación de tratamiento más frecuente fue la inducción de la remisión, posteriormente el mantenimiento de la remisión y la recurrencia post quirúrgica. La duración con el tratamiento fue de unos 6 años.

Todos estos datos se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

	Total pacientes 95	
	Colitis Ulcerosa N= 35 Media (SD) Mediana (1 y 3 Q)	Enfermedad de Crohn N= 60 Media (SD) Mediana (1y 3 Q)
Hombre	21 (60%)	26 (43.3%)
Mujer	14 (40%)	34 (56,7%)
Edad	51.88 (16.39) 47.69 (41.93,61.17)	48.63 (12.64) 45.48 (40.18, 52.62)
Fumador/a	1 (2.9%)	10 (16.7%)
Clasificación de Montreal	E1: 5 (12%) E2: 10 (28.6%) E3: 20 (57.1%)	L1: 18 (30%) B1: 26 (43.3%) L2: 12 (20%) B2: 21 (35%) L3: 30 (50%) B3: 13 (21%) Perianal: 21 (35%)
Tiempo desde el diagnóstico hasta inicio de AZA (meses)	33.8 (68.15) 8.17 (3.38, 35.19)	73.55 (77.41) 54.89 (8.07,124.53)
Indicación de AZA		
-Inducción de remisión	21 (60%)	30 (50%)
-Mantenimiento de remisión	14 (40%)	14 (23.3%)
-Prevención de recurrencia	-	14 (23.3%)
- Enfermedad fistulizante	-	2 (3.3%)
Duración tratamiento con AZA	87.3 (56.9) 85,6 (45.3,125.48)	77.33 (57.76) 63.42 (33.02, 118.07)
Tiempo hasta recaída	40.74 (24.97) 36.31 (24.62,54.87)	45.68 (31.05) 38.55 (18.45, 68.87)

3.5.2 Características analíticas

En cuanto a valores analíticos previos a la retirada, todos los pacientes estaban en remisión analítica, valorada por la PCR, la hemoglobina y la CF si se disponía de ella. También los valores recogidos durante el seguimiento (6 y 12 meses), seguían marcando remisión en todos los pacientes.

Todos estos datos se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2. Valores analíticos previo retirada y en el seguimiento a los 6 y 12 meses

	Colitis Ulcerosa N=35 Media (SD) Mediana (1 y 3 Q)	Enfermedad de Crohn N= 60 Mediana (SD) Mediana (1 y 3 Q)
PCR mg/L	1.85 (1.87) 1.1 (0.65, 2.45)	2.54 (4.86) 1 (0.4, 2.7)
CF µg/g	101.88 (181.93) 30.5 (27.5, 56.25)	36.33 (12.09) 35 (28, 39.75)
Hb g/dl	13.86 (1.56) 13.65 (12.8, 15.0)	14.4 (1.51) 14.8 (13.9, 15.2)
PCR 6 y 12 meses	3.6 (1.3, 4.5) 2.9 (1.7, 4.1)	1 (0.55, 3.55) 1.5 (0.4, 3.7)
CF 6 y 12 meses	34 (20, 67.5) 32 (23.5, 43)	42 (28.75, 90) 28 (23, 106)

3.5.3 Evolución de la enfermedad

En cuanto a estados de corticodependencia y corticorefractariedad se observó que prácticamente la mitad de los pacientes había hecho una corticodependencia (51 pacientes) y un 14 % una corticorefractariedad (13 pacientes).

El número de brotes previos fue: 9 paciente no presentó ningún brote previo a retirada, 35 pacientes un brote previo, 32 pacientes dos brotes previos, 11 pacientes 3 brotes previos y 8 paciente más de tres brotes previos.

Seis pacientes con enfermedad de Crohn habían estado con tratamiento biológico en algún momento de la evolución, pero se hizo una retirada posterior y se quedaron en monoterapia con AZA.

Un total de 33 pacientes tuvieron efectos adversos leves que no fueron motivo de retirada. Fundamentalmente se encontró leucopenia (10 pacientes), intolerancia gástrica (7 pacientes), hepatotoxicidad (5 pacientes) y alopecia (5 pacientes) (Figura 1)

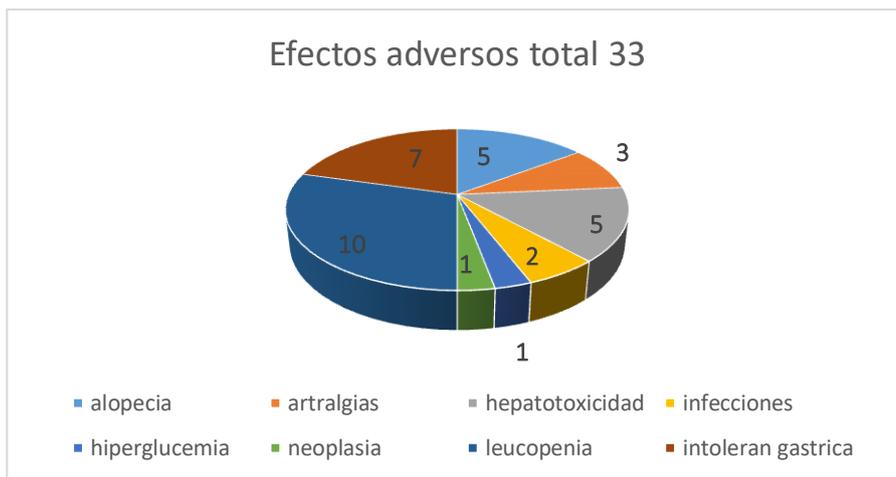


Figura 1. Efectos adversos durante el tratamiento con AZA

3.5.4 Riesgo de recaída

El riesgo de recaída al año de seguimiento fue de un total de 5 pacientes (14 %) en la colitis ulcerosa y 6 pacientes (10 %) en la enfermedad de Crohn (Tabla 3). De todos los pacientes a los que se retiró el inmunosupresor tiopurínico, 11 tuvieron una recaída en el primer año de seguimiento, este dato representa un 11,5 % del total. Si analizamos los pacientes que recaen hasta el seguimiento de enero de 2017, encontramos un total de 26 pacientes, lo que representa un 27,3 %.

Tabla 3. Riesgo de recaída al año

	Colitis Ulcerosa N=35 Media (SD) Mediana (1 y 3 Q)	Enfermedad de Crohn N= 60 Media (SD) Mediana (1 y 3 Q)
Riesgo de recaída al año de seguimiento		
NO	30 (85.7%)	54 (90%)
SI	5 (14.3%)	6 (10%)

Se ha calculado la incidencia acumulada de recaídas y se obtuvo que a los dos años, un 20 % de pacientes en la EC y un 25 % en la CU tenían un nuevo brote; mientras que a los 5 años, un 40 % en la enfermedad de Crohn y un 37 % de los pacientes en la Colitis ulcerosa recaían (Figura 2).

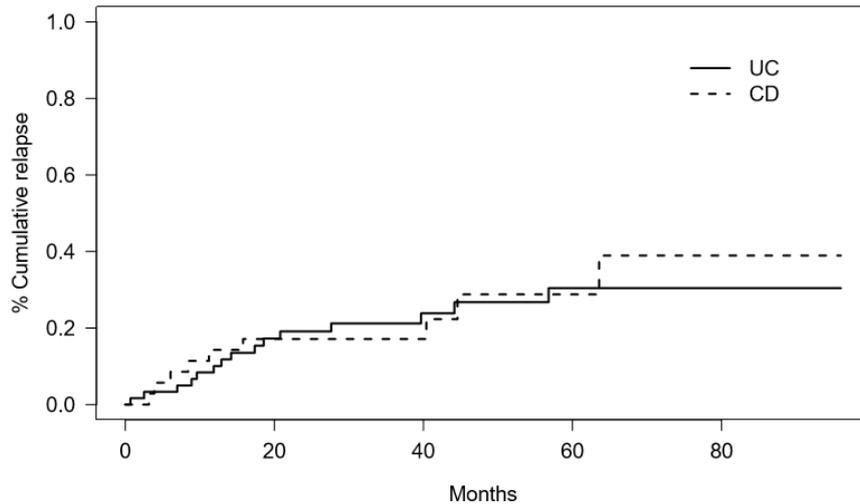


Figura 2. Incidencia acumulada de recaída en EC y CU.

3.5.5 Variables predictivas de recaída

En el análisis multivariante para valorar factores predictivos de recaída, salieron estadísticamente significativo ($p < 0.05$) los siguientes:

- El tipo de enfermedad: los pacientes con EC recayeron más que los pacientes con CU.
- Los pacientes que venían de un estado de corticodependencia tenían más riesgo de recaída (Figura 3).
- La introducción tardía de la AZA en la EC y la introducción precoz en la CU fueron predictivos de recaída (Figura 4)
- La indicación del tratamiento con AZA como prevención de recurrencia post cirugía en la EC se relacionó con un menor riesgo que recaída que el resto de indicaciones (inducción o mantenimiento de la remisión).
- Factores como el patrón de la enfermedad en la EC o la extensión de la enfermedad en la CU, así como el estado fumador, no se correlacionaron con un mayor riesgo de recaída.

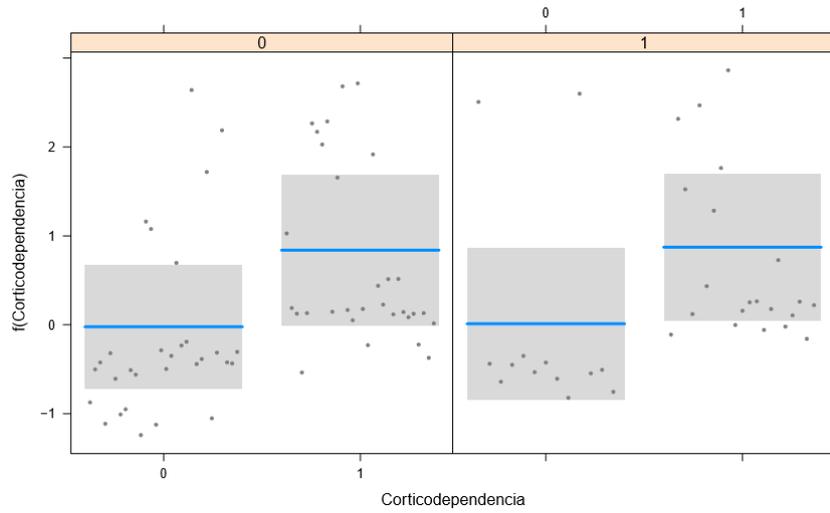


Figura 3. Desarrollo de estado de corticodependencia, asociado a riesgo de recaída.

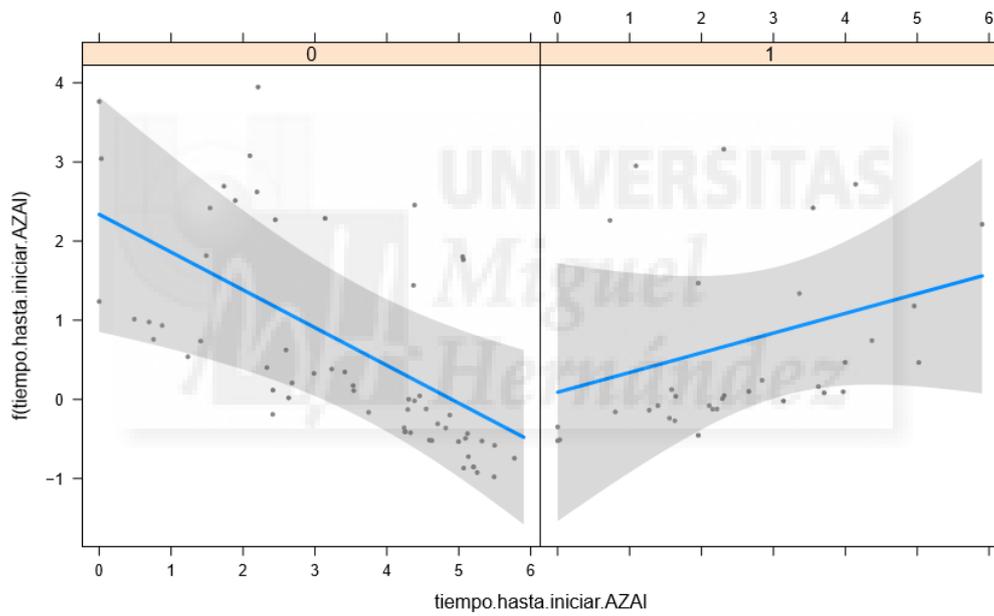


Figura 4. Inicio de AZA tras el diagnóstico en EC y CU.

3.6 DISCUSIÓN

El control de la enfermedad inflamatoria mediante los agentes terapéuticos que disponemos en la actualidad sigue siendo un reto en nuestra práctica clínica diaria. Cada vez somos más agresivos en estos pacientes para conseguir una óptima curación mucosa. Sin embargo, muchas veces existe un sobretratamiento, y sin darnos cuenta utilizamos por largos periodos de tiempo fármacos como los inmunosupresores, que aunque tienen un buen perfil de seguridad, no quedan exentos de efectos secundarios a largo plazo. Por tanto, es importante plantearse que en aquellos pacientes en los que hayamos conseguido una remisión profunda durante varios años, se debería intentar retirar fármacos como los IST o los fármacos biológicos, y dejar otros fármacos alternativos como los 5-ASA, como tratamiento de mantenimiento, ya que suelen tener un perfil de seguridad mejor.

Es importante plantearse la desescalada terapéutica en pacientes que se encuentran en tratamiento con azatioprina en monoterapia e intentar valorar algunos factores propios de la evolución de la enfermedad o factores analíticos que nos ayuden a plantear esta estrategia terapéutica.

En nuestro trabajo hemos incluido pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Al igual que trabajos descritos previamente, la pancolitis y la enfermedad de Crohn ileocólica son las formas más frecuentes de afectación²³⁻²⁶. En este trabajo el uso de la azatioprina ha sido mayoritariamente, para la inducción y el mantenimiento de la remisión, al igual que en otros trabajos publicados²²⁻²⁷. Sin embargo, el uso de azatioprina como prevención de la recurrencia en monoterapia ha sido utilizado en un mayor porcentaje.

Con respecto al tiempo de tratamiento, superó los 4 años²²⁻²⁷, siendo en nuestra muestra una duración mayor, aproximadamente de 7 años de media. Si comparamos con otros trabajos retrospectivos que revisan la retirada de inmunosupresores en ambas patologías, nosotros obtenemos un tiempo medio de seguimiento hasta recaída mayores (40 meses en CU y 45 en Crohn)²⁶⁻²⁷.

En cuanto al objetivo de este trabajo, hemos encontrado un riesgo de recaída al año de seguimiento en pacientes con colitis ulcerosa de un 14% y un 10% en la

enfermedad de Crohn. De todos los pacientes a los que se retiró el inmunosupresor tiopurínico el 11,5% tuvieron una recaída en el primer año de seguimiento. Si analizamos los pacientes que recaen hasta seguimiento de enero de 2017 encontramos una tasa de recaída de 27,3 %. Todos estos datos, referidos al año de seguimiento, representan porcentajes menores que en otros trabajos publicados²⁴⁻²⁷. Sin embargo en el seguimiento a tiempos más prolongados, nuestros datos se igualan a los publicados en la literatura, es decir, se obtiene una recaída entorno al 50 % de los pacientes²⁵⁻²⁷.

El aspecto donde mayor discrepancia hemos obtenido, ha sido en las variables predictivas de recaída. En este estudio, hemos obtenido como variables significativas ($p < 0.05$) el tiempo de introducción de AZA, la corticodependencia, el uso de AZA para prevenir la recurrencia post quirúrgica y diferencias en cuanto al tipo de enfermedad. Con respecto a esta última variable, hemos visto que en pacientes con enfermedad de Crohn, a la larga tienen más riesgo de recaída, dato que coincide con la bibliografía²⁵.

En otros trabajos, las variables clínicas como la extensión de la enfermedad, el tiempo libre de corticoides, la edad joven y el sexo masculino fueron significativas²³⁻²⁶, a diferencia de nuestros resultados obtenidos. Datos analíticos como la PCR elevada ($>$ de 10) y la hemoglobina de menos de 13gr/dl se han asociado con más riesgo de recaída (CITA). Además, en uno de los trabajos, se incluye la leucocitosis como variable predictiva, observándose que la presencia de $>$ de 10000 leucocitos previo retirada de AZA, tienen más riesgo de recaída a largo plazo²⁵.

En nuestro caso, ningún parámetro analítico ha salido significativo, pero hay que tener en cuenta que parámetros analíticos alterados ponen en duda el planteamiento de retirada de los IST.

Por otra parte, la calprotectina fecal no se ha utilizado en la mayoría de los trabajos revisados²²⁻²⁶, a diferencia del nuestro. Tampoco se ha realizado un seguimiento analítico que ponga de manifiesto la remisión. En nuestro estudio hemos utilizado la PCR y la CF a los 6 y 12 meses.

Los efectos secundarios recogidos, son los mismos que los descritos en otros trabajos²⁵⁻²⁷. Fundamentalmente se encontró leucopenia, intolerancia gástrica y hepatotoxicidad. Hay que destacar que todos fueron leves y no fue motivo de retirada, aunque si de ajuste de dosis y control estrecho.

En pacientes con CU y algunos con EC, tras la retirada de AZA, es necesario proponer un tratamiento de mantenimiento, siendo los 5-aminosalicilatos los indicados, hecho coincidente con la bibliografía revisada ²⁴⁻²⁷. Probablemente, el uso de los 5-ASA esté relacionado con la menor recaída en pacientes con colitis ulcerosa puesto que es su indicación fundamental.

Otro tema importante que hay que considerar es la evaluación de la remisión mediante hallazgos endoscópicos. Este dato no se suele recoger en todos los estudios, solamente lo encontramos en el de Moreno E y cols (2015)²⁶, que al igual que en nuestro trabajo se define remisión endoscópica como índice de Mayo de 0. Es conocido que conseguir la curación mucosa es objetivo fundamental en nuestros pacientes ya que esto se ha visto relacionado con un mejor pronóstico, reduciendo complicaciones y reduciendo tasas de colectomía o cáncer colorectal. Por tanto, creemos que sería importante tener en cuenta de cara a futuros estudios.

Todos los resultados obtenidos en este estudio nos hacen considerar la necesidad de seguir realizando estudios prospectivos, y seguir investigando estrategias terapéuticas en beneficio de la calidad de vida de los pacientes.

3.7 CONCLUSIONES

En el estudio de la retirada de IST en pacientes con EII en remisión profunda, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

- El 50% de los pacientes que se encuentran en remisión profunda se podrían beneficiar de la retirada de los inmunosupresores, dado que no se registra un nuevo brote en los cinco años de seguimiento posterior.
- El tiempo medio de recaída en nuestros pacientes fue mayor que el que se ha descrito previamente, mientras que el tiempo medio de tratamiento con AZA previo a la retirada cumple los criterios habituales, lo que significa que nos podemos plantear la desintoxicación en pacientes con muchos años de tratamiento y estabilidad.
- El momento en el que se introduce el tratamiento con AZA es importante antes de decidir la retirada. Se observó que la introducción precoz en la CU y la introducción tardía en la EC se asociaron a un mayor riesgo de recaída.
- Podemos considerar como factores predictivos el estado de corticodependencia, y los pacientes con EC.
- Los pacientes con CU tienen menos riesgo de recaída, posiblemente por la existencia de los 5-ASA, fármacos fundamentales y que han demostrado su uso para mantener la remisión en estos pacientes.
- La PCR y la CF son parámetros analíticos importantes para monitorizar a los pacientes que se encuentran en remisión clínica.
- En general, podemos plantear la retirada de IST siempre de forma individualizada en pacientes que están en remisión profunda mantenida durante largos periodos de tiempo. Siempre y cuando el paciente se muestre de acuerdo.

- De forma general se puede concluir que casi el 80% de los pacientes, no presenta nuevo brote en el primer año de seguimiento, tras la retirada de los inmunosupresores. Sin embargo, estos resultados deberían ser validados de forma prospectiva.



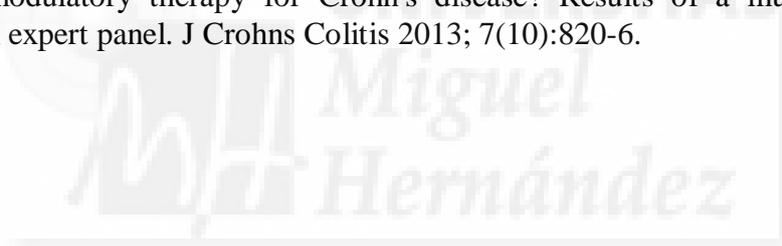
4. BIBLIOGRAFIA

1. Castillo-Martínez D, Rosas-Barrientos JV, Serrano-López A, Amezcua-Guerra LM Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Rev Esp Med Quir* 2005; 10 (2) 10-20.
2. Weingarden AR, Vaughn BP Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes* 2017; 8(3):238-252.
3. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53: 25-57.
4. Patel A, Panchal H, Dubinsky MC. Fecal Calprotectin Levels Predict Histological Healing in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2017. doi: 10.1097/MIB.0000000000001157.
5. Kenneth W. Schroeder, M.D., Ph.D., William J. Tremaine, M.D., and Duane M. Ilstrup, M.S. Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis *N Engl J Med* 1987;317:1625-29.
6. Suarez L, Agrimbau J, Fuentes D. Inflammatory bowel diseases: an update of current treatment alternatives. *Colomb Med* 2007; 38: 34-40.
7. Gomollón F, García-Lopez S, Sicilia B, Gisbert J, Hinojosa J. Therapeutic guidelines on Ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36:1-47.
8. Dignass A, Lindsay J, Sturm A et al. Second european evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn's colitis* 2012;6:991-1030.
9. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S et al. Long term combination therapy with infliximab plus azathioprine predicts sustained steroid free clinical in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel Dis* 2014; 20:1368-74.
10. Gaspar R, Liberal R, Macedo G. Mucosal healing in ulcerative colitis patients treated with vedolizumab: patient-, dose- or duration-dependant? *J Crohns Colitis* 2017. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx074.
11. Rosario M, Dirks NL, Milch C, Parikh A, Bargfrede M, Wyant T, Fedyk E, Fox I. A Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Vedolizumab. *Clin Pharmacokinet* 2017. doi: 10.1007/s40262-017-0546-0.
12. Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Positioning ustekinumab in Crohn's disease: from clinical evidence to clinical practice. *J Crohns Colitis*. 2017. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx079.

13. Dignass A, Van Assche G, Lindsay J, et al. The second European evidence based consensus on the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2012; 6:991-1030.
14. Bar S, Sina C, Fellerman K. Thiopurines in inflammatory bowel disease revisited. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 1699-706.
15. Holtmann M, Krummenauer F, Claas C, Kremeyer K, Lorenz D et al. Long-Term Effectiveness of Azathioprine in IBD Beyond 4 Years: A European Multicenter Study in 1176 Patients. *Dig Dis Sci* 2006; 51:1516-24.
16. 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.
17. Vos AC, Bakkal N, Minnee RC, Casparie MK, de Jong DJ, Dijkstra G, Stokkers P, van Bodegraven AA, Pierik M, van der Woude CJ *et al*: Risk of malignant lymphoma in patients with inflammatory bowel diseases: a Dutch nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(9):1837-45.
18. Gisbert JP, Gomollon F: Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(7):1783-1800.
19. Kopylov U, Vutcovici M, Kezouh A, Seidman E, Bitton A, Afif W: Risk of Lymphoma, Colorectal and Skin Cancer in Patients with IBD Treated with Immunomodulators and Biologics: A Quebec Claims Database Study. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(8):1847-53.
20. Del Val JH. Old-age inflammatory bowel disease onset: A different problem? *World J Gastroenterol* 2011; 17:2734-9.
21. Siman D, Estay C, Kronberg U, Yarur A, Castro D, Iubascher J, Acuña R, Quera R. Enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes mayores de 60 años ¿es una enfermedad diferente? *Rev Med Chile* 2015;143: 689-96.
22. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Modigliani R, Bouhnik Y, Groupe D'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du Tube D: A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128(7):1812-18.
23. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, Massari A, Colombo E, Gai E, Annese V, D'Albasio G, Manes G, Travis S *et al*: Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *The Am J Gastroenterol* 2009; 104(11):2760-67.
24. Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Cosnes J, Lemann M, Groupe D'Etude Therapeutique Des Affections Inflammatoires Du Tube D: Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's

disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(1):80-5.

25. Kennedy NA, Kalla R, Warner B, Gambles CJ, Musy R, Reynolds S, Dattani R, Nayee H, Felwick R, Harris R *et al*: Thiopurine withdrawal during sustained clinical remission in inflammatory bowel disease: relapse and recapture rates, with predictive factors in 237 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(11-12):1313-23.
26. Moreno-Rincon E, Benitez JM, Serrano-Ruiz FJ, Vazquez-Moron JM, Pallares-Manrique H, Herrera-Justiniano JM, Leo-Carnerero E, Gomez-Garcia MR, Cabello-Tapia MJ, Castro-Fernandez M *et al*: Prognosis of Patients with Ulcerative Colitis in Sustained Remission After Thiopurines Withdrawal. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(7):1564-71.
27. Wenzl HH, Primas C, Novacek G, Teml A, Öfferlbauer-Ernst A, Högenauer C, Vogelsang H, Petritsch W, Reinisch W. Withdrawal of long-term maintenance treatment with azathioprine tends to increase relapse risk in patients with Crohn's disease *Dig Dis Sci* 2015; May; 60(5):1414-23.
28. Pittet V, Froehlich F, Maillard MH, Mottet C, Gonvers JJ, Felley C, Vader JP, Burnand B, Michetti P, Schoepfer A *et al*: When do we dare to stop biological or immunomodulatory therapy for Crohn's disease? Results of a multidisciplinary European expert panel. *J Crohns Colitis* 2013; 7(10):820-6.



5. ANEXOS

ANEXO 1: CDAI.

Parámetro	Factor
Nº de deposiciones líquidas o muy blandas*	X 2
Dolor abdominal* (0=no; 1=leve; 2 =Moderado; 3=grave)	X 5
Estado general* (bueno: 0; aceptable:1; malo:2; muy malo: 3; terrible 4)	X 7
Nª de estas manifestaciones clínicas	X 20
<ul style="list-style-type: none"> • Artritis/artralgia • Iritis/uveítis • Eritema nodoso/Pioderma/aftas • Fisura anal/fistula/absceso • Otras fistulas • Fiebre >37.8 en la semana anterior 	
Toma de antidiarreicos (no: 0; sí: 1)	X 30
Masa abdominal (0=no; 2=dudosa; 5=definida)	X 10
Hematocrito: 47 (varones) ó 43 (mujeres) – Hc actual	X 6
% por debajo del peso estándar	X 1

*sumar lo acontecido en los 7 días previos

CDAI: 150: Inactivo/ 150-219: brote leve / 220-450: brote moderado / >450: brote grave

ANEXO 2: Índice de Mayo.

Frecuencia de las deposiciones	<input type="checkbox"/> 0 (normal)	<input type="checkbox"/> 1 (1-2 más de lo normal/día)	<input type="checkbox"/> 2 (3-4 más de lo normal/día)	<input type="checkbox"/> 3 (>4 más de lo normal/día)
Rectorragia	<input type="checkbox"/> 0 (ausente)	<input type="checkbox"/> 1 (hilos de sangre)	<input type="checkbox"/> 2 (sangre evidente)	<input type="checkbox"/> 3 (sangre en su mayor parte)
Evaluación global por parte del médico	<input type="checkbox"/> 0 (ausencia de enfermedad activa)	<input type="checkbox"/> 1 (enfermedad leve)	<input type="checkbox"/> 2 (enfermedad moderada)	<input type="checkbox"/> 3 (enfermedad intensa)



ANEXO 3: Simplified endoscopic and activity score for Crohn's disease (SES-CD).

	Recto	Colon izquierdo	Transverso	Colon derecho	Íleon	Total
Presencia y tamaño de las úlceras (Puntuar de 0 a 3)						
Extensión de superficie ulcerada (Puntuar de 0 a 3)						
Extensión de superficie afecta (Puntuar de 0 a 3)						
Presencia y tipo de estenosis (Puntuar de 0 a 3)						

Total



ANEXO 4: Subíndice endoscópico de Mayo.

Aspecto de la mucosa	□ 0 Normal	□ 1 Afectación leve	□ 2 Afectación moderada	□ 3 Afectación intensa
----------------------	---------------	------------------------	----------------------------	---------------------------

0) Normal: o enfermedad inactiva.

1) Afectación leve: eritema, patrón vascular disminuido, friabilidad leve.

2) Afectación moderada: eritema marcado, patrón vascular ausente, friabilidad, erosiones.

3) Afectación intensa: hemorragia espontánea, úlceras.

