

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

El uso de tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a un mayor riesgo de cáncer

Ochoa Sangrador C¹, Ortega Páez E²

¹Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora. España.

²CS Góngora. Distrito Granada-Metropolitano. Granada. España.

Correspondencia: Carlos Ochoa: cochoas2@gmail.com

Palabras clave en español: azatioprina; enfermedad inflamatoria intestinal; factores de riesgo; mercaptopurina; neoplasia.

Palabras clave en inglés: azathioprine; inflammatory bowel diseases; risk factor; mercaptopurine; neoplasms.

Fecha de recepción: 15 de abril de 2024 • **Fecha de aceptación:** 26 de abril de 2024

Fecha de publicación del artículo: 8 de mayo de 2024

Evid Pediatr. 2024;20:20.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ochoa Sangrador C, Ortega Páez E. El uso de tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a un mayor riesgo de cáncer. Evid Pediatr. 2024;20:20.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2024;20:20>.

©2005-24 • ISSN: 1885-7388

El uso de tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a un mayor riesgo de cáncer

Ochoa Sangrador C¹, Ortega Páez E²

¹Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora. España.

²CS Góngora. Distrito Granada-Metropolitano. Granada. España.

Correspondencia: Carlos Ochoa: cochoas2@gmail.com

Artículo original: Malham M, Jansson S, Malmberg P, Olén O, Paerregaard A, Virta LJ, et al. Risk factors of cancer in pediatric-onset inflammatory bowel disease in Denmark and Finland. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;77:55-61.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan un mayor riesgo de desarrollar cánceres asociados al tratamiento con tiopurinas, como linfoma y melanoma, así como cáncer de piel no melanoma. Por otro lado, los cánceres asociados a la enfermedad en sí, como el cáncer colorrectal, el cáncer de intestino delgado y el colangiocarcinoma, no parecen estar asociados a una mayor actividad de la enfermedad, e incluso podría existir una asociación inversa con el número de recaídas.

Comentario de los revisores: el mayor riesgo de cáncer asociado al uso de tiopurinas es lo suficientemente importante como para que fuera tenido en cuenta en la elección del tratamiento de mantenimiento. El menor riesgo de cáncer asociado a escalamiento terapéutico debería ser confirmado en nuevos estudios.

Palabras clave: azatioprina; enfermedad inflamatoria intestinal; factores de riesgo; mercaptopurina; neoplasia.

The use of thiopurines in inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of cancer

Authors' conclusions: patients with inflammatory bowel disease are at increased risk of developing cancers associated with thiopurine treatment, such as lymphoma and melanoma, as well as non-melanoma skin cancer. On the other hand, cancers associated with the disease itself, such as colorectal cancer, small intestine cancer and cholangiocarcinoma, do not seem to be associated with greater disease activity, and there could even be an inverse association with the number of relapses.

Reviewers' commentary: the increased risk of cancer associated with the use of thiopurines is important enough to be taken into account when choosing maintenance treatment. The lower risk of cancer associated with therapeutic escalation should be confirmed in future studies.

Key words: azathioprine; inflammatory bowel diseases; risk factor; mercaptopurine; neoplasms.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: identificar el riesgo de desarrollo de cáncer en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en función de su patrón clínico, el tratamiento con azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP) o biológicos y el grado de actividad de la enfermedad.

Diseño: estudio de casos y controles.

Emplazamiento: estudio poblacional realizado en Dinamarca y Finlandia.

Población de estudio: los casos (n = 55) fueron elegidos entre las personas diagnosticadas con EII menores de 18 años, entre 1992 y 2015 y que desarrollaron cáncer antes de 2015, identificados en el registro nacional de pacientes de Dinamarca y en los registros especiales de reembolsos y de cáncer de Finlandia. Como controles, se eligió una cohorte poblacional (n = 331) del este de Dinamarca con diagnóstico de EII entre 1998 y 2007 y seguida hasta 2014, sin diagnóstico de cáncer.

Evaluación del factor de riesgo: se recogieron datos sobre el fenotipo de la enfermedad, manifestaciones extraintestinales, tratamiento con AZA/6-MP, biológicos o cirugía y número anual de recaídas, definidas como cualquier escalada en el tratamiento médico o quirúrgico debido a la actividad y evaluada por un médico. Se excluyeron dos pacientes tratados con metotrexato.

Medición del resultado: se estimó el riesgo de presentar cáncer asociado al tratamiento (CAT), como linfoma, melanoma y cáncer de piel no melanoma y el riesgo de cánceres asociados a la enfermedad (CAE), como cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado y colangiocarcinoma. Se calcularon las *odds ratio* ajustadas (ORa) por edad de diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, con intervalos de confianza al 95% (IC 95).

Resultados principales: de un total de 6689 pacientes de EI, 55 desarrollaron cáncer (0,8%). De ellos, pudieron incluirse 16 de los 27 CAE (65%) y 21 de los 28 CAT (75%), por no disponer de información de seguimiento hospitalario del resto. La mediana de seguimiento en los casos fue de 11,9 años (rango intercuartílico [RIC]: 10 a 16,4) y en los controles de 8,9 años (RIC: 6,4 a 11,5). Una mayor tasa de recaídas por año de seguimiento se asoció a un menor riesgo de CAE (ORa: 0,2; IC 95: 0,04 a 0,8). Para los CAT se encontró un mayor riesgo en pacientes que recibieron tiopurinas en cualquier momento del seguimiento (ORa: 11,7; IC 95: 2,1 a 116,2) y una asociación directa con el tiempo exposición a las mismas (ORa: 5,6; IC 95: 1,1 a 31,5).

Conclusión: los pacientes con EI presentan un mayor riesgo de desarrollar cánceres asociados al tratamiento con AZA/6-MP, como linfoma y melanoma, así como cáncer de piel no melanoma. Este riesgo, aunque sigue siendo bajo, podría estar relacionado con la duración del seguimiento. Por otro lado, los cánceres asociados a la enfermedad en sí, como el cáncer colorrectal, el cáncer de intestino delgado y el colangiocarcinoma, no parecen estar asociados a una mayor actividad de la enfermedad, e incluso podría existir una asociación inversa con el número de recaídas. La interpretación precisa de estos hallazgos permanece incierta y requiere validación en futuros estudios prospectivos. Estos resultados subrayan la importancia del seguimiento regular, incluso en pacientes en remisión clínica.

Conflicto de intereses: uno de los autores ha sido investigador principal en proyectos no relacionados con este trabajo en el instituto Karolinska y ha recibido honorarios por conferencias y consejos de asesores de la industria farmacéutica.

Fuente de financiación: el trabajo fue financiado por la Unión Nórdica contra el Cáncer. [Número de subvención RpI 5293, R217-A13087].

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la EI parece asociada a un mayor riesgo de cáncer, tanto por la propia enfermedad como por los tratamientos empleados en ella¹. Existe evidencia sobre dicho riesgo en la EI pediátrica², aunque apenas hay estudios que hayan evaluado las causas del mismo. El presente estudio de casos y controles busca identificar y cuantificar los factores de riesgo implicados. Resulta especialmente importante identificar los que sean modificables, como los tratamientos utilizados.

Validez o rigor científico: es un estudio de casos y controles de base mixta poblacional-hospitalaria, con adecuada definición de la población de estudio y de las medidas de exposición y efecto. Aunque casos y controles cumplen los criterios de inclusión, la muestra de casos podría no ser representativa por un alto porcentaje de casos excluidos por falta de información de seguimiento. El criterio operativo para identificar recaídas (necesidad de cambio de tratamiento) es de dudosa validez, ya que podría deberse a la inclusión de pacientes más estrechamente controlados con objetivos de remisión más ambiciosos, o a otros factores (toxicidad, deseo del paciente, etc.). No se indica si la recogida de datos fue ciega al efecto. Al ser información de registros históricos parece garantizarse la relación temporal. Las medidas de riesgo se ajustaron por edad, año y tiempo de seguimiento, pero no por otras variables clínicas.

Importancia clínica: las EI con mayor frecuencia de recaídas presentaron un claro menor riesgo de CAE (ORa 0,2). Este resultado sorprende por su magnitud y dirección; una mayor actividad de la enfermedad debería llevar asociado un mayor riesgo de cáncer, salvo que la escalada terapéutica, que define la recaída, no reflejara una mayor actividad, sino un tratamiento más eficaz relacionado con un grado de control más estricto o que el riesgo de cáncer se asocie a inflamación moderada mantenida y no a inflamación grave. Por otra parte, el tratamiento con tiopurinas se asoció a un riesgo once veces mayor (ORa 11,7) de CAT, con un riesgo creciente asociado al tiempo de exposición. Este mayor riesgo concuerda con lo observado en estudios en población adulta³. Estudios de EI pediátricos previos no habían encontrado asociación con cáncer, aunque su reducido tamaño muestral y, sobre todo, su menor tiempo de seguimiento han podido limitar los resultados^{4,5}. Se ha estimado que el balance riesgo-beneficio del uso de tiopurinas es favorable⁶.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los resultados de este estudio parecen aplicables a nuestro entorno. El menor riesgo de cáncer asociado a escalamiento terapéutico debería ser confirmado en nuevos estudios, aunque su diseño y ejecución resultará complejo por el bajo riesgo basal. Mayor interés tiene el riesgo asociado al uso de tiopurinas, que es lo suficientemente importante como para que fuera tenido en

cuenta en la elección de tratamiento de mantenimiento, considerando beneficios y riesgos de este y otros tratamientos alternativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1441-52.
2. Malham M, Jakobsen C, Paerregaard A, Virta LJ, Kolho K-L, Wewer V. The incidence of cancer and mortality in paediatric onset inflammatory bowel disease in Denmark and Finland during a 23-year period: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019; 50:33-9.
3. Chupin A, Perduca V, Meyer A, Bellanger C, Carbonnel F, Dong C. Systematic review with meta-analysis: comparative risk of lymphoma with anti-tumour necrosis factor agents and/or thiopurines in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 52:1289-97.
4. El-Matary W, Nugent Z, Bernstein CN, Singh H. Long-term cancer risk in patients with pediatric-onset inflammatory bowel diseases in the Canadian population. *Gastroenterology*. 2020; 159: 386-7.
5. Kjærgaard VS, Jensen CB, Elmahdi R, Burisch J, Allin KH, Jess T. Cancer risk in pediatric-onset inflammatory bowel disease: a population-based Danish cohort study. *Gastroenterology*. 2020; 159:1609-11.
6. Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology*. 2000; 118:1018-24.