CM Comité de Medicamentos

Inmunodepresor y citotóxico, análogo de la purina, que en el organismo se convierte en 6-mercaptopurina. Inhibe la síntesis de ADN por disminución de las reservas de nucleótidos en los linfocitos T y B. La eficacia terapéutica se consigue tras 6-12 semanas de haber iniciado el tratamiento. Se utiliza sola o en combinación con otros agentes (normalmente corticosteroides), en procesos en los que sea preciso modificar la respuesta inmunitaria. Su acción terapéutica provoca un efecto ahorrador de esteroides, reduciendo la toxicidad asociada a altas dosis y al uso prolongado de los mismos.

USO CLÍNICO

- Prevención del rechazo en pacientes trasplantados. Aumento de la supervivencia de los trasplantes de órganos, tales como el riñón, el corazón y el hígado, así como en la reducción de las necesidades de esteroides en receptores de trasplante renal (**A**).
- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de moderada a grave. La administración temprana de azatioprina parece estar asociada con una mejor evolución de la EII: mejor patrón de crecimiento, menor número de recaídas, menor número de complicaciones fistulizantes o estenóticas y menor requerimiento de cirugía (**A**).
- Tratamiento de formas graves de enfermedades inmunitarias tales como: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, polimiositis, hepatitis crónica activa autoinmune, pénfigo vulgar, poliarteritis nodosa, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática y pioderma gangrenoso. En la artritis idiopática juvenil, la azatioprina administrada en monoterapia o combinada con metotrexato no ha demostrado su eficacia en estudios controlados (**A**).

Azatioprina está indicada en los procesos anteriores cuando el paciente no responda a los corticosteroides solos, cuando la dosis de corticosteroides necesaria produzca efectos adversos graves o cuando los corticosteroides estén contraindicados.

Otros usos: miastenia *gravis*, poliarteritis nodosa, distrofia muscular de Duchenne, trombocitopenia autoinmune, dermatitis atópica o uveítis (**E**: *off-label*).

La presentación de solución inyectable es importada desde el extranjero.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Las dosis por vía oral e intravenosa son equivalentes. Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos son las mismas que para pacientes adultos:

Prevención del rechazo en trasplantados: inducción postrasplante: 3-5 mg/kg/día; mantenimiento: 1-4 mg/kg/día.

Enfermedad inflamatoria intestinal: 0,5 mg/kg/día e incrementar cada 10 días hasta alcanzar la dosis efectiva de 2-3 mg/kg/día. Se recomienda una duración del tratamiento de al menos 12 meses, teniendo en cuenta que la respuesta a azatioprina puede no ser clínicamente aparente hasta 3-4 meses del inicio del tratamiento.

Artritis idiopática juvenil: 1 mg/kg/día en 1 o 2 tomas durante 6-8 semanas; incrementar a razón de 0,5 mg/kg/día cada 4 semanas hasta conseguir la respuesta deseada o hasta alcanzar una dosis máxima de 2,5 mg/kg/día.

Nefritis lúpica: 2-3 mg/kg/día en dosis única o repartida en 2-3 tomas.

Hepatitis autoinmune: 1-2 mg/kg/día.

Dosis en otros procesos: para la mayoría de enfermedades la dosis inicial es de 2-2,5 mg/kg/día, que deberá ser ajustada dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia hematológica del paciente.

No existen datos en población pediátrica con insuficiencia hepática o renal. La información disponible es relativa a adultos. En cualquier caso, en pacientes con insuficiencia renal o hepática, las dosis deben ser lo más bajas posible dentro del rango normal.

Insuficiencia renal:

ClCr 10-50 ml/min: reducir la dosis total diaria en un 25%, o bien administrar cada 36 h.

ClCr <10 ml/min y hemodiálisis: reducir la dosis total diaria en un 50%, o bien administrar cada 48 h.

Insuficiencia hepática: puede ser necesaria una reducción de la dosis, aunque no se ha establecido la magnitud.

Actividad de tiopurina metiltransferasa (TPMT) reducida

La 6-mercaptopurina se elimina del organismo al ser metabolizada por la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT). Los pacientes con una actividad reducida de TMPT tienen un mayor riesgo de experimentar toxicidad debido a la acumulación excesiva de 6-mercaptopurina. En estos pacientes debe tenerse en cuenta la necesidad de utilizar una dosis menor a la estándar descrita. La deficiencia de TPMT puede predecir el riesgo de mielotoxicidad, pero no explica todos los casos de toxicidad hematológica. De hecho, la mayoría de los casos de mielotoxicidad no están relacionados con los niveles de TMPT. Existen otros factores ambientales y farmacológicos relacionados con la mielotoxicidad asociada al tratamiento con la azatioprina.

El test de genotipado de TPMT no ha demostrado que identifique todos los pacientes con riesgo de toxicidad severa. La determinación del genotipo de TPMT no sustituirá al recuento hematológico en la práctica clínica habitual.

En el año 2011 The Clinical Pharmacigenetics Implementation Consortium (CPIC) publicó las primeras guías de dosificación de azatioprina en función del genotipo de TPMT.

Genotipo	Recomendación de dosis de azatioprina
Homozigoto normal o salvaje, actividad elevada (90% de individuos)	Dosificación a dosis plenas (2-3 mg/kg/día) y ajustar según tolerancia

Heterozigoto, actividad intermedia (10% de individuos)	La dosificación debe reducirse un 50% (1-1,5 mg/kg/día) y ajustar según tolerancia
Homozigoto variante, actividad baja (0,1% de individuos)	Considerar otros tratamientos. Si es necesario el uso de azatioprina, la dosis debe reducirse al 10% (0,2-0,3 mg/kg/día) y ajustar según tolerancia

Preparación y administración

Vía oral:

- Los comprimidos no deben ser divididos, deben ser ingeridos enteros y administrarse con alimentos.
- En caso de mala tolerancia gastrointestinal, se recomienda dividir la dosis total diaria en varias tomas.

Vía parenteral:

Preparación: por ausencia de conservante antimicrobiano, debe prepararse en condiciones de máxima asepsia y con todas las precauciones necesarias para la manipulación de drogas citotóxicas (en cabina de flujo laminar vertical). Se debe reconstituir con 5-15 ml de agua para inyección (en ese momento la solución es muy irritante, por su elevado pH: 10-12). Lo ideal es posteriormente diluir la dosis a administrar en 50-100 ml de solución de ClNa al 0,9% o glucosa al 5% (con la dilución baja el pH hasta valores de 8-9,5 y, con ello, la irritabilidad).

Administración: infusión de 30-60 min. En caso necesario puede infundirse la solución reconstituida, pero de manera lenta, en no menos de 1 minuto.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a azatioprina y a 6 mercaptopurina.

PRECAUCIONES

- Azatioprina debe ser prescrita solamente si el paciente puede ser adecuadamente monitorizado para controlar los efectos tóxicos a lo largo de la duración de la terapia. El tratamiento inmunosupresor debe mantenerse con las dosis más bajas que resulten eficaces.
- El tratamiento a largo plazo con azatioprina en la profilaxis de rechazo postrasplante renal, en enfermedad inflamatoria intestinal y en artritis reumatoide se ha relacionado con un mayor riesgo de aparición de neoplasias hematológicas y cutáneas. En pacientes con riesgo de desarrollar cáncer de piel, se recomienda una exposición limitada a la luz solar y UV, y el uso de altos factores de protección y ropa protectora.
- Como todo tratamiento inmunosupresor, puede favorecer la reactivación de infecciones (como el virus de la varicela-zóster) y la aparición de nuevas infecciones, que pueden ser graves en el contexto de la citopenia.
- Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes en tratamiento con azatioprina en combinación con otros inmunosupresores.

- Se han visto casos de mielotoxicidad grave, como agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica en circunstancias que favorecen la toxicidad del fármaco, como son un déficit de TPMT, insuficiencia renal o hepática y tratamiento concomitante con alopurinol.
- No es efectivo en pacientes con déficit de la hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (síndrome de Lesch-Nyhan).

EFECTOS SECUNDARIOS

- No hay datos específicos en niños. La información sobre los efectos secundarios es relativa a adultos.
- Los principales efectos adversos de la azatioprina son hematológicos, gastrointestinales e inmunológicos.
- La mielotoxicidad (2-4% de los pacientes tratados) es dosodependiente y reversible, y se expresa habitualmente como leucopenia, aunque también es posible su aparición en forma de anemia o trombocitopenia.
- A nivel gastrointestinal, son frecuentes las náuseas y vómitos.
- **Poco frecuente:**
    - Reacción de hipersensibilidad idiosincrásica, que puede cursar con fiebre, exantema, artralgias, malestar general, incrementos de fosfatasa alcalina, bilirrubina y transaminasas.
    - Pancreatitis.
    - Colestasis, deterioro de la función hepática.
    - **Raras:** enfermedad venooclusiva hepática.

Las infecciones inexplicables, las ulceraciones de garganta, los hematomas y el sangrado son signos inequívocos de sobredosis. Estos signos suelen manifestarse en caso de sobredosificación crónica. No existe antídoto específico. Se debe monitorizar estrechamente el recuento sanguíneo e instaurar las medidas de tratamiento general. Pueden ser necesarias transfusiones sanguíneas. Las medidas activas (tales como el uso de carbón activo) pueden no ser efectivas.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- El alopurinol interfiere en el metabolismo de las purinas, produciendo un acúmulo de azatioprina en el organismo, potenciando su toxicidad (náuseas, vómitos, leucopenia, anemia). No se recomienda el tratamiento concomitante con alopurinol. Cuando sea imprescindible, reducir la dosis de azatioprina en un 75% (administrar un 25% de la dosis original) y monitorizar estrechamente la función hematológica.
- Evitar el uso conjunto con IECA (posible leucopenia) o aminosalicilatos como sulfasalazina y mesalazina (mayor toxicidad de azatioprina por inhibición de TPMT).
- Cotrimoxazol: leucopenia por mecanismo no establecido. Controlar recuento leucocitario.
- Evitar la administración de vacunas vivas por riesgo de infección. La eficacia de las vacunas inactivadas puede verse reducida.
- Puede disminuir el efecto anticoagulante de la warfarina. Pueden ser necesario ajuste de dosis de warfarina para mantener una anticoagulación adecuada. Durante el tratamiento concomitante, monitorizar estrechamente el INR.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes:

- Comprimidos: lactosa, almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, estearato de magnesio, ácido esteárico, hipromelosa, macrogol 400 y agua purificada.
- Polvo para solución inyectable: hidróxido de sodio.

Conservación: no conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Periodo de validez:

- La solución reconstituida es estable un máximo de 5 días conservada entre 5-25 °C.
- La solución diluida no debe conservarse más de 24 horas a temperatura ambiente.

Solución inyectable.

Medicamento extranjero no comercializado en España.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima, y en https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnica Imurel®. Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 04/05/2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html
- Asociación Española de Pediatría. Protocolos. Reumatología (2002). 16. Tratamiento de la artritis crónica juvenil. Criterios de mejoría. Disponible en: www.aeped.es/protocolos
- Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, *et al*. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). Blood. 2007;110(10):3526-3531.
- Gisbert JP, Chaparro M, Gomollón F. Common misconceptions about 5-aminosalicylates and thiopurines in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2011;17(30):3467-3478.
- Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, *et al*. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2008;14 (6):839-849.
- Imuran Injection®. Gestión de Medicamentos en situaciones especiales [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS) [consultado el 04/05/2021]. Disponible en: https://mse-piloto-info.aemps.es/mse/medicamentoList/buscarGuiaMedicamento
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012 [consultado el 26/10/2012]. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch
- Nguyen CM, Mendes MA, Ma JD. Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotyping to predict

myelosuppression risk. PLoS Curr. 2011;3:RRN1236.
- Relling MV, Gardner EE; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. Clin Pharmacol Ther. 2011; 89(3):387-391.
- Ricci G, Dondi A, Patrizi A, *et al*. Systemic therapy of atopic dermatitis in children. Drugs. 2009;69(3):297-306.
- Schatz CS, Uzel JL, Leininger L, *et al*. Immunosuppressants used in a steroid-sparing strategy for childhood uveitis. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2007;44(1):28-34.
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): American Pharmacists Association-Lexi Comp; 2010.
- UpToDate (Pediatric drug information). [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 04/05/2021]. Disponible en: www.uptodate.com
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 25.ª edición. España: Adis; 2020.

Fecha de actualización: mayo de 2021.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).