



**Biblioteca  
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

## Azatioprina para la esclerosis múltiple (Revisión)

Casetta I, Iuliano G, Filippini G

Casetta I, Iuliano G, Filippini G.  
Azathioprine for multiple sclerosis  
(Azatioprina para la esclerosis múltiple).  
*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003982.  
DOI: [10.1002/14651858.CD003982.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003982.pub2).

[www.cochranelibrary.com/es](http://www.cochranelibrary.com/es)

**Azatioprina para la esclerosis múltiple (Revisión)**

Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

**WILEY**

[Revisión de intervención]

# Azatioprina para la esclerosis múltiple

Ilaria Casetta<sup>1</sup>, Gerardo Iuliano<sup>2</sup>, Graziella Filippini<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sezione di Clinica Neurologica; Dip.to di Discipline Medico Chirurgiche della Comunicazione e del Comportamento, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara, Italy. <sup>2</sup>U.O. Neurologia, Ospedali Riuniti di Salerno, Salerno, Italy. <sup>3</sup>Neuroepidemiology Unit, Fondazione I.R.C.C.S. - Istituto Neurologico C.Besta, Milano, Italy

**Dirección de contacto:** Ilaria Casetta, Sezione di Clinica Neurologica; Dip.to di Discipline Medico Chirurgiche della Comunicazione e del Comportamento, Università degli Studi di Ferrara, Corso della Giovecca, 203, Ferrara, 44100, Italy. [cti@unife.it](mailto:cti@unife.it).

**Grupo Editorial:** Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple y Enfermedades Raras del Sistema Nervioso Central.

**Estado y fecha de publicación:** Editada (sin cambios en las conclusiones), publicada en el número 1, 2010.

**Referencia:** Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis (Azatioprina para la esclerosis múltiple). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003982. DOI: [10.1002/14651858.CD003982.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003982.pub2).

Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

## RESUMEN

### Antecedentes

La azatioprina es el tratamiento inmunosupresor más utilizado en la esclerosis múltiple (EM). Es una alternativa al interferón beta para el tratamiento de la EM también porque es más barato. Las preocupaciones acerca de su seguridad, principalmente un posible aumento del riesgo de malignidad, han limitado su uso.

### Objetivos

Comparar azatioprina versus placebo. Determinar el efecto de la azatioprina sobre los principales resultados clínicos, es decir, la progresión de la discapacidad y las recaídas en pacientes con EM.

### Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el Registro Especializado del Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple (Cochrane Multiple Sclerosis Group) (2006), Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) (*The Cochrane Library*, número 4, 2006), MEDLINE (PubMed) (1966 a diciembre de 2006), EMBASE (1980 a diciembre de 2006), Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (Cochrane Database of Systematic Reviews) (CDSR - Número 4, 2006), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE - búsqueda 28.12.06). Se realizaron búsquedas manuales en revistas y listas de referencias en busca de artículos relevantes tanto para obtener beneficios como para obtener efectos adversos. Los organismos reguladores fueron fuentes adicionales de información sobre los efectos adversos.

### Criterios de selección

Todos los ensayos controlados aleatorizados (ECA) de grupos paralelos que comparan el tratamiento con azatioprina de al menos un año de duración con placebo para pacientes con EM. También se utilizaron cohortes, controles de casos, series de casos e informes de casos para evaluar los efectos adversos.

### Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión independientes evaluaron las referencias potencialmente pertinentes y extrajeron todos los datos.

### Resultados principales

Los cinco ensayos que cumplieron con los criterios incluyeron 698 pacientes: los datos de 499 (71,5%) estaban disponibles para el análisis de la frecuencia de recaídas a un año, de 488 (70%) a dos años y de 415 (59,5%) a tres años de seguimiento. La azatioprina redujo el número de pacientes que tuvieron recaídas durante el primer año de tratamiento (reducción del riesgo relativo [RRR] = 20%; IC del 95%: 5% a 33%),

a los dos años (RRR = 23%; IC del 95%: 12% a 33%) y a los tres años (RRR = 18%; IC del 95%: 7% a 27%) de seguimiento. Estos resultados fueron consistentes en el análisis de sensibilidad. No hubo heterogeneidad entre los estudios.

Los datos de sólo tres ensayos pequeños con un total de 87 pacientes estaban disponibles para calcular el número de pacientes que progresaron durante los primeros dos a tres años. Hubo un beneficio estadísticamente significativo (RRR = 42%; IC del 95%: 7% a 64%) del tratamiento con azatioprina a los tres años de seguimiento; este resultado fue sólido después de los análisis de sensibilidad y no hubo heterogeneidad entre los ensayos.

Los trastornos gastrointestinales, la supresión de la médula ósea y la toxicidad hepática fueron mayores en el grupo de la azatioprina que en el grupo del placebo; se anticiparon y, mediante la monitorización y el ajuste de la dosis, se trataron fácilmente. Los retiros debidos a efectos adversos fueron pocos, principalmente durante el primer año de tratamiento con azatioprina y principalmente debido a la intolerancia gastrointestinal (5%).

Los datos de los ensayos y de la cohorte y los estudios de casos y controles disponibles en la literatura no mostraron un aumento en el riesgo de neoplasia maligna de azatioprina. Un posible riesgo a largo plazo de cáncer por azatioprina puede estar relacionado con una duración del tratamiento superior a diez años y dosis acumulativas superiores a 600 g.

### Conclusiones de los autores

La azatioprina es un tratamiento de mantenimiento apropiado para los pacientes con EM que recaen con frecuencia y requieren esteroides. No deben superarse dosis acumuladas de 600 g en relación con un posible aumento del riesgo de neoplasias malignas. Considerando el equilibrio entre los beneficios y los daños, la azatioprina es una alternativa justa al interferón beta para el tratamiento de la EM. Un siguiente paso lógico para los ensayos futuros parece ser la comparación directa de azatioprina e interferón beta. De hecho, no se ha hecho una comparación directa entre estos dos tratamientos ampliamente utilizados en la EM.

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

### Los efectos del fármaco inmunosupresor azatioprina (AZA) ampliamente utilizado en la esclerosis múltiple (EM) antes de los tratamientos con interferones o acetato de glatiramer

La AZA es una posible alternativa al interferón beta para el tratamiento de la EM. Como se han planteado inquietudes acerca de su seguridad, principalmente debido al posible aumento del riesgo de cáncer, los autores de esta revisión intentaron evaluar el equilibrio entre los beneficios y los daños del tratamiento con AZA en la EM.

Entre la literatura médica pertinente, sólo cinco estudios cumplieron los criterios de calidad metodológica necesarios para su inclusión en esta revisión, con un total de 698 participantes, con seguimiento a uno, dos y tres años.

Teniendo en cuenta la progresión de la discapacidad y el número de recaídas, los autores encontraron evidencia de que la AZA redujo el número de pacientes que tuvieron recaídas durante el primer año de tratamiento, y también a los dos y tres años de seguimiento. El tratamiento de AZA también redujo el número de pacientes que progresaron durante los primeros dos o tres años de terapia.

Los efectos adversos como las alteraciones gastrointestinales, la supresión de la médula ósea y la toxicidad hepática ocurrieron con frecuencia; pero eran conocidos y anticipados, por lo que se manejaron con bastante facilidad: los retiros debidos a eventos adversos fueron pocos, y principalmente debido a la intolerancia gastrointestinal.

Dos estudios informaron muertes, que comprendían cuatro personas en el grupo control y ocho en el grupo AZA. Estos pequeños números no permiten un análisis estadístico.

Se han informado conclusiones contradictorias sobre el riesgo potencial de cáncer en pacientes con EM con tratamiento de AZA a largo plazo en ocho artículos publicados, no considerados en la presente revisión porque procedían de fuentes distintas a los ensayos clínicos. La presencia de pacientes que desarrollaron cáncer (tres en el grupo AZA y uno en el grupo placebo) se informó en dos de los cinco estudios considerados en esta revisión. También están disponibles numerosos estudios de poblaciones de pacientes tratados con AZA que no son pacientes con EM. Sin embargo, los datos completos no muestran un aumento en el riesgo de neoplasias malignas de AZA. Los posibles riesgos a largo plazo pueden estar relacionados con una duración del tratamiento superior a diez años y dosis acumulativas superiores a 600 g.