

Nuevas perspectivas en el tratamiento de la enfermedad de Crohn pediátrica

La enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica (EIIP) está experimentando un claro aumento en su presentación en nuestro entorno (1), considerándose en la actualidad que hasta el 25 % de los casos globales debutan en la infancia. La EIIP presenta una serie de características específicas que convierten su manejo en un verdadero reto para el pediatra especialista. Por un lado, la presentación al debut, sobre todo en el caso de la enfermedad de Crohn (EC), puede ser mucho más larvada que en el caso de los adultos. Se calcula que solo un 25 % de los casos de Crohn pediátrico se manifiesta con la denominada “tríada clásica” (dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso), existiendo muchos casos oligosintomáticos o con clínica menos evidente (episodios febriles de repetición, estancamiento ponderal, retraso puberal, etc.). Todo ello hace que no sea infrecuente una demora diagnóstica importante, lo que contribuye al deterioro progresivo del estado general del paciente. Por otro lado, los efectos deletéreos que la inflamación crónica mal controlada pueden tener sobre el crecimiento y desarrollo en fases críticas de la vida (la edad media de presentación de estas enfermedades ocurre en fases prepuberales, de máximo potencial de crecimiento y de máxima mineralización ósea), pueden ser irreversibles y condicionar la vida del individuo de manera permanente. A ello se une además el hecho de que las formas de presentación sean con frecuencia más extensas –predominio de formas ileocolónicas en el Crohn y de colitis extensas o pancolitis en la colitis ulcerosa (CU)–, más graves, con mayor tendencia a la progresión a formas complicadas y peor respuesta a los tratamientos convencionales (2). Estudios clásicos han puesto de manifiesto cómo entre los factores de riesgo para una mala evolución de la EC (entendiendo como mala evolución la progresión a formas estenosantes o fistulizantes y la necesidad precoz de terapias intensivas), se encuentra el diagnóstico en edades inferiores a los 40 años (3). Con el fin de poder estratificar mejor todos estas características diferenciales, en el año 2011 se propuso la clasificación de París para la EII, que amplía la hasta entonces vigente de Montreal teniendo en cuenta aspectos en la EC como la presentación en edades tempranas (A1a para las formas con diagnóstico por debajo de los 10 años, A1b cuando el diagnóstico es entre los 10 y los 17 años), los diferentes grados de extensión de la afectación de intestino delgado (más frecuente también en las formas pediátricas; L4a por encima de ángulo de Treitz y L4b para afectación entre Treitz e íleon terminal), la coexistencia de las formas estenosantes y fistulizantes (formas B2B3), o la afectación del crecimiento al diagnóstico (G0 no afectación, G1 afectación), así como las diferenciación en la CU entre colitis extensa (E3) y pancolitis (E4), y entre formas con presentación grave a lo largo de la evolución (S0 no formas graves, S1 formas graves en algún momento de su evolución) (4). Por último, un aspecto tampoco baladí es el hecho de que la enfermedad se manifiesta en edades críticas en la maduración psicoafectiva y en el desarrollo de la personalidad

Editorial

del individuo, que se pueden ver también afectadas por el debut de una enfermedad cuya morbilidad puede condicionar de manera importante sus relaciones sociales, escolares y familiares.

De todo lo comentado con anterioridad se deduce que, en la EII pediátrica, la tan nombrada en la actualidad “ventana de oportunidad” disponible para lograr un control lo más efectivo y duradero es si cabe más estrecha que en la enfermedad del adulto. Es por ello que desde la gastroenterología pediátrica se debería extremar al máximo el cuidado de estos enfermos en aras de lograr estrategias terapéuticas efectivas que preserven al máximo el crecimiento y desarrollo, tanto físico como emocional de los pacientes, y todo ello con un perfil de seguridad asumible.

El advenimiento de las terapias biológicas supuso un cambio radical en el tratamiento de la EII. La inclusión de los anticuerpos monoclonales anti-TNF α en el arsenal terapéutico ha supuesto una verdadera revolución en el tratamiento de enfermedades para las cuales las opciones terapéuticas siguen siendo limitadas. El alto grado de eficacia demostrado tanto por infliximab como por adalimumab en los diferentes escenarios, incluidos pacientes con mala respuesta o fracaso de los tratamientos inmunosupresores, los convirtió en una opción en teoría altamente prometedora para los pacientes pediátricos. Los estudios pivotaes que evaluaban dichos fármacos en pediatría (el estudio REACH en el caso de infliximab y el estudio IMAGINE en el caso de adalimumab) (5,6) confirmaban los datos obtenidos en adultos, mostrando incluso superioridad en comparación con los resultados en aquellos, lo que facilitó su aprobación secuencial como fármacos para uso en las formas moderadas-graves con fracaso a tratamientos previos (nutrición enteral, esteroides e inmunosupresores). El mejor conocimiento de estas terapias y la adquisición de una mayor experiencia en su uso han hecho que cada vez tengan un mayor predicamento entre los gastroenterólogos pediátricos, incluso en formas precoces de la enfermedad, etapas donde se han comunicado efectos más beneficiosos. En este sentido, las teóricas ventajas de estas estrategias más *intensivas* (que no *agresivas*) en el abordaje terapéutico del Crohn pediátrico (las denominadas estrategias *top-down* o *accelerated step-up*) serían la estabilización precoz de la enfermedad, la eliminación de las complicaciones derivadas de un mal control de la misma de forma prolongada y de determinados tratamientos como pueden ser la corticoterapia de larga evolución, y la facilitación de un normal crecimiento y desarrollo del paciente.

Adalimumab, anticuerpo monoclonal humanizado, ha sido clásicamente utilizado en pediatría como segundo anti-TNF α en pacientes en los que previamente se había producido la pérdida de eficacia de infliximab o en los que este estaba contraindicado por reacciones adversas. Tras su autorización en el año 2013 para su uso en pediatría en igualdad de condiciones que infliximab y con los resultados del estudio IMAGINE, que mostraban una mayor eficacia en pacientes que no habían recibido previamente infliximab, se abre una nueva era en el tratamiento del Crohn pediátrico ya que en la actualidad contamos con dos fármacos anti-TNF α de probada eficacia en igualdad de condiciones para ser ofrecidos a nuestros pacientes. En este sentido el artículo “Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of Crohn’s disease in children” de Navas y cols. publicado en este número (7) supone un excelente ejemplo del tratamiento con adalimumab en la práctica clínica habitual, en diferentes escenarios y según indicaciones médicas diversas. El valor intrínseco de este tipo de trabajos descriptivos en la EC pediátrica (donde es complicado llevar a cabo ensayos clínicos prospectivos) es el reflejar la complejidad de nuestros pacientes y las dificultades con las que los especialistas en gastroenterología pediátrica se enfrentan al abordar esta patología. Los resultados de este trabajo muestran la alta eficacia de adalimumab en

Editorial

una serie de pacientes (hasta el 100 % de los casos evaluados a las 12 semanas del inicio), valorada tanto según criterios clínico-analíticos (mediante índices de actividad), como por valores de calprotectina fecal, marcador de extremada sensibilidad en la detección de inflamación intestinal. Una de las conclusiones que los autores exponen es la posible influencia del uso precoz del fármaco en sus pacientes en comparación con estudios previos, así como la alta proporción de pacientes *naïve* a anti-TNF α , situación esta escasamente comunicada en la literatura pediátrica (8).

Pero, a pesar de los buenos resultados obtenidos con estas terapias en el Crohn pediátrico y las nuevas posibilidades que con ello se abren, no podemos perder de vista aspectos aún controvertidos en el uso de estos fármacos, como son la seguridad a largo plazo y la posible pérdida de eficacia a lo largo de la evolución, con la consiguiente limitación de la oferta terapéutica. Los fármacos anti-TNF son terapias relativamente nuevas (la primera experiencia comunicada de infliximab en enfermedad de Crohn data de 1993, precisamente en una paciente pediátrica) (9), de las que se carece de datos de seguridad a largo plazo. La reciente descripción de casos de un nuevo tipo de linfoma no Hodgkin casi siempre letal, el linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes jóvenes, preferentemente varones, en tratamiento simultáneo con tiopurínicos y anticuerpos anti-TNF (10), alzó la voz de alarma en la comunidad pediátrica, si bien la aparición del mismo parece más dependiente de los tiopurínicos que de los anti-TNF (existen casos descritos en monoterapia con dichos inmunosupresores), mientras que las más recientes revisiones acerca del riesgo de desarrollar otros linfomas bajo tratamiento anti-TNF no demuestran un aumento del mismo atribuible a dicho fármaco (11). En cuanto a la posible pérdida de eficacia de estos fármacos en el paciente pediátrico, algunos trabajos elevan dichas tasas hasta el 50 % a los 5 años de tratamiento (12). A la vista de estos resultados, ¿es lógico y recomendable adelantar el uso de estos fármacos en la EII pediátrica o, dada la escasez de terapias eficaces disponibles, sería preferible mantenerlos en la *recámara* para un rescate posterior? La respuesta, aunque no del todo satisfactoria si pensamos en la enfermedad de Crohn como la enfermedad progresiva, debilitante y compleja que es, parece obvia: el paciente pediátrico con una enfermedad tórpida y con mala respuesta a otros tratamientos se merece la mejor opción terapéutica disponible para cada momento de su evolución, aun a sabiendas de que la oferta es a día de hoy limitada, lo que debería estimular aún más la investigación de nuevas terapias que añadir al arsenal terapéutico actual.

Javier Martín de Carpi

Unidad para el Cuidado Integral de la EII Pediátrica. Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E; on behalf of the SPIRIT-IBD Working Group of SEGHN (Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica). Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): The SPIRIT registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:73-80.
2. Kugathasan S, Cohen S. Searching for New Clues in inflammatory bowel disease: Tell tales from pediatric IBD natural history studies. *Gastroenterology* 2008;135:1038-41.

Editorial

3. Beaugerie L, Sokol H. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World J Gastroenterol* 2012;18:3806-13.
4. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric Modification of the Montreal Classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1314-21.
5. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, et al. REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132:863-73.
6. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA Jr, Colletti RB, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012;143:365-74.
7. Navas-López VM, Blasco-Alonso J, Girón-Fernández-Crehuet F, Serrano-Nieto MJ, Sierra-Salinas C. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of Crohn's disease in children. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:579-84.
8. Martín-de-Carpi J, Pociello N, Varea V. Long-term efficacy of adalimumab in paediatric Crohn's disease patients naïve to other anti-TNF therapies. *J Crohns Colitis* 2010;4:594-8.
9. Derkx B, Taminau J, Radema S, Stronkhorst A, Wortel C, Tytgat G, et al. Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet* 1993;342:173-4.
10. Mackey AC, Green L, Leptak C, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: Update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:386-8.
11. Targownik LE, Bernstein CN. Infectious and malignant complications of TNF inhibitor therapy in IBD. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1835-42.
12. De Bie CI, Hummel Z, Kindermann A, Kokke FTM, Damen GM, Kneepkens CMF, et al. The duration of effect of infliximab maintenance treatment in paediatric Crohn's disease is limited. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:243-50.