

Resumen de Ponencias Mesa redonda de residentes de Pediatría

Controversias del tratamiento con biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal

Resúmenes de las ponencias y comunicaciones de la CVII Reunión científica de la SPAOYEX celebrada en Cáceres 8 y 9 de marzo de 2019.

Emma López Rubio, José Antonio Gil Arenas, María José Manzano Infante, Antonio Millán Jiménez.
Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla

Recibido: 01/03/2019 Aceptado: 04/03/2019

López Rubio E, Gil Arenas JA, Manzano Infante MJ, Millán Jiménez A. Controversias del tratamiento con biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Vox Paediatr* 2019; 26:64-69

Resumen: En las últimas décadas ha habido un aumento en el uso de fármacos biológicos por los gastroenterólogos pediátricos debido a un aumento de la incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), un mayor conocimiento de su historia natural así como de las propiedades y efectos secundarios de estos fármacos.

Los objetivos del tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal han cambiado a lo largo del tiempo. Si bien clásicamente se buscaba la remisión clínica y la recuperación del crecimiento, en la actualidad se aboga por la curación mucosa ya que puede ser la única forma de modificar la historia natural de la enfermedad y prevenir las complicaciones. Los únicos fármacos que hasta la fecha han demostrado poder conseguirlo son los fármacos anti factor de necrosis tumoral (antiTNF). Sin embargo no todos los pacientes los requieren para el control de la enfermedad.

Hemos realizado un estudio descriptivo de los pacientes pediátricos con EII en tratamiento con antiTNF en nuestro hospital para evaluar su eficacia y posibles efectos adversos.

Los fármacos biológicos son los únicos que han demostrado eficacia para la curación mucosa a largo plazo en la EII pediátrica. Aunque en nuestra serie la eficacia ha sido elevada con escasos efectos adversos, precisamos de un seguimiento a más largo plazo para evaluar si realmente existe un cambio en la historia natural de la enfermedad de nuestros pacientes y qué hacer en caso de pérdida de respuesta a los antiTNF.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, antiTNF, pediatría

Abstract In recent decades there has been an increase in the use of biological drugs by pediatric gastroenterologists due to an increased incidence of inflam-

matory bowel disease (IBD), a better understanding of their natural history and the properties and side effects of these drugs.

The goals of treatment in IBD have changed over time. Although clinical remission and recovery of growth were classical goals, mucosal healing is now advocated as it may be the only way to modify the natural history of the disease and prevent complications. The only drugs that have been shown to be able to do so up to now are anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) drugs. However, they are not required by all patients to control the disease.

We have carried out a descriptive study of pediatric patients with IBD treated with anti-TNF in our hospital to evaluate its efficacy and possible adverse effects.

Biological drugs are the only ones that have shown efficacy for long-term mucosal healing in pediatric IBD. Although efficacy in our series has been high with few adverse effects, we need a longer follow-up to assess whether there is really a change in the natural history of the disease in our patients and what to do in case of lack of response to these drugs.

Key words: Inflammatory bowel disease, antiTNF, pediatrics

Introducción

En las últimas décadas ha aumentado el uso de fármacos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Este hecho es debido a varios factores. Por un lado, el aumento de la incidencia de EII en edad pediátrica¹ ya que el 25% de los diagnósticos se realizan en la infancia y la adolescencia; y por otro, el mayor conocimiento de la historia natural de la enfermedad y el mayor empleo y conocimiento de estos fármacos gracias a su uso en especialidades como la Reumatología y Gastroenterología en adultos.

Aunque la etiología de la EII continúa siendo desconocida, sabemos que es una enfermedad crónica progresiva de etiología multifactorial en la que existe una respuesta inmunitaria anómala a la microbiota intestinal en individuos genéticamente predispuestos. Esto provoca una inflamación crónica en el intestino lo que produciría los síntomas.

Clásicamente, el objetivo del tratamiento de la EII ha sido mantener al paciente asintomático,

mejorar su calidad de vida, minimizar las complicaciones para prevenir la cirugía y en el caso de los niños, restaurar su crecimiento^{2,3}. Sin embargo, en los últimos años, la curación mucosa se ha asociado a la remisión mantenida, disminución de la hospitalización y las tasas quirúrgicas por lo que se ha convertido en el objetivo primordial^{3,4}.

La dificultad radica en la escasa correlación clínico-patológica y en la ausencia de parámetros específicos no invasivos que nos permitan predecir la curación mucosa intestinal^{3,4,5,6}.

Gracias a los fármacos biológicos, en los últimos años se ha planteado realizar una estrategia “*top down*” (iniciando el tratamiento con antiTNF) en la que se pretende conseguir la curación mucosa lo más precozmente posible, a diferencia de la estrategia “*step up*” aceptada hasta ahora, en la que se intensifica el tratamiento según la respuesta del paciente⁴.

Aunque el uso de fármacos biológicos de forma precoz ha sido la única estrategia que ha de-

mostrado que podría cambiar la historia natural de la enfermedad^{2,3}, hay pacientes que alcanzan la curación mucosa sin su uso, evitando así sus efectos adversos. Por ello, es importante seleccionar bien los pacientes candidatos al uso precoz de los mismos^{2,3}.

Para poder evaluar estos fármacos es importante conocer las estrategias terapéuticas de las que disponemos, así como su eficacia y posibles efectos adversos.

La nutrición enteral exclusiva es eficaz en la inducción a la remisión de brotes leves y moderados de enfermedad de Crohn (EC). Su eficacia es similar a los anti-TNF o corticoides. Se suelen emplear fórmulas poliméricas, debido a su mayor palatabilidad, durante 6-12 semanas. El principal problema es la escasa adherencia al tratamiento^{2,3}.

Los corticoides se han usado clásicamente para la inducción a la remisión de pacientes con EII, sin embargo, debido a sus efectos adversos tales como retraso del crecimiento, osteopenia y resistencia a la insulina, no se emplean en la terapia de mantenimiento de la enfermedad. Salvo excepciones en las que otros fármacos sean ineficaces, estén contraindicados. Existen diversas formulaciones que se emplearán según la gravedad del brote: tópicos, orales, intravenosos. Aunque la respuesta inicial es de un 80-90% hay descritas altas tasas de corticodependencia y cirugía a largo plazo^{2,3}.

Los aminosalicilatos como la sulfasalacina o mesalazina, presentan efecto antiinflamatorio tópico en la Colitis ulcerosa (CU) aunque se desconoce su mecanismo de acción. El 47% de los pacientes pediátricos recién diagnosticados de CU no precisan escalar el tratamiento por lo que suponen la primera elección para el tratamiento de CU leve-moderada tanto en los brotes como en el mantenimiento de la remisión^{2,3}.

Las tiopurinas [azatioprina (AZA) y 6-mercaptopurina] son agentes inmunosupresores que han demostrado eficacia en el mantenimiento de la remisión de EC y CU, pero no para inducir la

remisión ya que necesitan 12 semanas para alcanzar el efecto terapéutico. Además de poder inducir la aparición de hepatitis y pancreatitis reversibles y el riesgo de citopenias, su uso como ahorrador de corticoides se ha puesto en entredicho a raíz de estudios realizados en adultos en los que no se ha demostrado beneficio del uso precoz de tiopurinas en la prevención de recaída³. El uso de terapia combinada con antiTNF se emplea ya que parece que disminuye la inmunogenicidad de estos y por lo tanto la formación de anticuerpos antiTNF, sin embargo, en los últimos estudios se ha descrito mayor riesgo de desarrollo de procesos linfoproliferativos y de linfoma de células T hepatoesplénico lo que ha llevado a plantear nuevas estrategias terapéuticas, sobre todo en la terapia combinada con antiTNF^{2,3,7}.

El metotrexato (MTX) ha demostrado su eficacia en la inducción y mantenimiento de la remisión de EC y menos en la inducción de la CU en adultos³. En pacientes pediátricos se usa como mantenimiento de la remisión asociado a antiTNF. Empieza a haber estudios de la eficacia en niños con EC. Los efectos adversos descritos son el riesgo de infección y daño hepático que son dosis-dependientes. No se ha relacionado con malignidad.

Los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) se limitan a brotes graves de CU o CU corticorresistente. Ambas presentan la misma eficacia por lo que su uso depende de la experiencia del centro, aunque la ciclosporina presenta efectos secundarios peor tolerados en la edad pediátrica. Ambos presentan alta toxicidad⁸.

Los fármacos biológicos como los antiTNF [infliximab (IFX) y adalimumab (ADA)] las antiintegrinas (vedolizumab) y anti-interleukinas (ustekinumab) han supuesto un cambio en el tratamiento de la EII en las dos últimas décadas. Además de disminuir la sintomatología, mejoran la curación mucosa, el crecimiento, el estado nutricional, la densidad ósea y la calidad de vida de pacientes con EC. Son útiles para la inducción y manteni-

miento de la remisión, para la EII corticorresistente, la enfermedad perianal y EC penetrante así como en la CU en brotes graves^{3,4,8,9}.

Vedolizumab y ustekinumab, aunque aún no hay estudios que evalúen la eficacia, seguridad y farmacocinética en la edad pediátrica. El uso off-label de vedolizumab en niños está aceptado para la inducción y mantenimiento de remisión en EC y CU. Parece ser más eficaz en CU y más en anti-TNF naive. El ustekinumab se emplea en niños con EC refractaria tras fallo o intolerancia de anti TNF.

Uno de los efectos adversos del tratamiento con biológicos es la inmunogenicidad con desarrollo de anticuerpos antiTNF^{3,4,8}. El desarrollo de anticuerpos antiTNF se ha descrito entre un 3-35%. Su desarrollo se ha relacionado con una disminución en la respuesta y niveles del mismo y desarrollo de reacciones infusionales agudas o de tipo retardado.^{3,8} Aunque rara vez se han objetivado casos de shock ni anafilaxia por reacciones infusionales agudas, se han descrito síntomas como la dificultad respiratoria, flush, rash, dolor de cabeza y taquicardia. Si bien, no se ha demostrado que la premedicación prevenga estos síntomas, algunas guías recomiendan tenerla en cuenta en pacientes con reacciones previas⁸.

Respecto al desarrollo de autoinmunidad, se han visto casos de desarrollo de anticuerpos sin presentar clínica acompañante y que han desaparecido tras la interrupción del fármaco durante 6 meses. Los casos de lupus inducido por fármaco o purpura de Schölein-Henoch son raros².

Respecto a las infecciones, se ha descrito una tasa del 17.7%, siendo 2.8% graves. De éstas, la mayoría fueron infecciones del tracto respiratorio (21%) o inespecíficas (25%). Otras infecciones como varicela-zoster (5%), neumonía 3%, infecciones fúngicas 2%. Tuberculosis, OMA, molusco, celulitis por pseudomona, osteomielitis, meningitis por listeria y reactivación de VEB son infrecuentes. Debe interrumpirse el tratamiento durante infecciones agudas, en caso de presentar abscesos es preciso drenarlos. Moni-

torizar leucopenia. Es obligado el screening de TBC previo al inicio del tratamiento⁸.

Respecto al desarrollo de malignidad, aunque se precisan estudio con cohortes mayores, hasta la fecha no se ha demostrado correlación con el desarrollo de neoplasias. No así como la azatioprina que parece tener un efecto dosis y tiempo dependiente^{7,8}.

Otras reacciones adversas descritas son: psoriasis, anemia, neutropenia, artralgias, intento de suicidio, pancreatitis, bradicardia, insuficiencia cardiaca, miocardiopatía, y alargamiento del QT. No hay recomendaciones sobre el screening y la monitorización en pacientes sin factores de riesgo, sí en pacientes con síndromes que pueden predisponer a los efectos adversos o signos de insuficiencia cardiaca^{4,8}.

Material y métodos

Hemos realizado un estudio descriptivo en pacientes en edad pediátrica diagnosticados de EII en nuestro hospital desde el 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2018 para analizar las indicaciones y la respuesta a antiTNF, así como sus posibles efectos adversos.

Los criterios de inclusión fueron tener 14 años o menos en el momento del diagnóstico, haber recibido tratamiento con antiTNF en el periodo del estudio, y haber realizado seguimiento clínico en el servicio de gastroenterología pediátrica de nuestro hospital. El análisis estadístico se realizó mediante el programa R.

Resultados

De los 15 pacientes que cumplían criterios de inclusión, 53% eran varones y el resto mujeres. 11 fueron diagnosticados de EC y 4 de CU, sin presentar predominio de sexo en ninguno de los dos grupos. La mediana de edad al diagnóstico fue 11 años. Dentro de los pacientes con EC el fenotipo más frecuente fue la afectación ileocolónica estenosante y la pancolitis en la CU. El 20% de pacientes presentaron manifestaciones extraintestinales como: eritema nodoso y artralgias.

Respecto al tratamiento, 91% de pacientes con EC recibió tratamiento con NEE; 72,7% recibió prednisona oral; 45,4% corticoides tópicos, y 54,4% mesalazina. Todos los pacientes con CU recibieron mesalazina tópica, corticoides orales y azatioprina previa al inicio de los antiTNF. Uno de los pacientes era corticodependiente y 2 eran corticorresistentes.

En relación con los antiTNF el 100% recibió tratamiento con IFX y sólo una paciente recibió tratamiento con ADA, que previamente recibió IFX. En todos los casos se siguió una estrategia de escalada de tratamiento. La pauta de infliximab fue 5mg/kg con una pauta de inducción de 0,2,6 semanas y mantenimiento cada 8 semanas precisando intensificación en 2 de los casos por presentar niveles infraterapéuticos tras la quinta infusión. Una de las pacientes precisó cambio a ADA, recibiendo una pauta de inducción de 160mg-80mg-40 mg cada dos semanas con mantenimiento de 40 mg cada 2 semanas. Tras la séptima administración se intensificó el tratamiento a 80 mg cada 2 semanas por empeoramiento de afectación perianal con manifestaciones extraintestinales.

Actualmente, según los scores validados para EII en edad pediátrica 80% de nuestros pacientes se encuentran en remisión. Un 20% de los pacientes fueron sometidos a cirugía. Sólo en una se reinició posteriormente el tratamiento con antiTNF por afectación perianal grave. Ninguno de los casos precisó cirugía urgente por complicaciones graves.

Los efectos secundarios descritos en nuestra serie fueron una reacción cutánea tipo lupus-like, ninguno de los pacientes sufrió reacción alérgica con la infusión ni se han descrito infecciones.

Discusión

Los datos demográficos de nuestra serie siguen un patrón similar al descrito en la literatura. La edad de presentación en nuestra serie es menor que la descrita en la literatura, probablemente debido a que en nuestra área sanitaria la edad

pediátrica se considera los 14 años lo que disminuye nuestro tamaño muestral y la edad al diagnóstico. Respecto al sexo hay un claro predominio masculino, sobre todo en edades más tempranas, que sigue la tendencia descrita en la literatura, si bien no existe un predominio de sexo una vez se estratifica por tipo de EII.

La estrategia que seguimos en nuestros pacientes fue de escalada terapéutica en base a la falta de respuesta terapéutica, afectación perianal o aparición de manifestaciones extradigestivas. En todos los pacientes se inició el tratamiento con biológicos asociados a AZA a la dosis y con la pauta recomendada por las guías.^{3,4,5} Y se intensificó el tratamiento en base a los niveles que presentaban tras la quinta infusión de infliximab en los casos que fue posible su determinación, según indican las últimas recomendaciones^{3,4,5}

Respecto al tratamiento, el uso de mesalazina en la EC, era un fármaco ampliamente empleado hasta la aparición de diversas revisiones sistemáticas en las que no se demostró eficacia frente a placebo¹⁰. En nuestro hospital dejó de emplearse a raíz de estos estudios y actualmente no se emplea en ninguno de los pacientes con EC.

La tasa de pacientes intervenidos fue similar a la descrita en la literatura en los pacientes con EC. En la CU aún no tenemos datos de seguimiento a los 10 años que es lo descrito en la literatura, motivo por el cual quizá lo hayamos infraestimado.

Los efectos adversos relacionados con los antiTNF han sido escasos. No hemos podido evaluar la tasa de inmunogenicidad¹¹ ya que en nuestro hospital no teníamos disponible la determinación de Ac anti-IFX hasta junio de 2018. No se han descrito reacciones infusionales, si bien es cierto que en todos los casos la administración se realizó con infusión lenta y premedicación con corticoides y dexclorfenilamina. La única paciente que presentó reacción adversa fue de manifestación dérmica que son las más descritas en la literatura. En relación con las infecciones, los únicos datos que teníamos

disponibles eran los de infecciones graves que hubiesen precisado ingreso hospitalario, que en nuestro caso no ha habido.

Conclusiones

Los fármacos biológicos son los únicos que han demostrado eficacia para la curación mucosa a largo plazo en la EII pediátrica. Aunque en nuestra serie la eficacia ha sido elevada con escasos efectos adversos, precisamos de un seguimiento a más largo plazo para evaluar si realmente existe un cambio en la historia natural de la enfermedad de nuestros pacientes.

Se necesitan más estudios que tengan en cuenta la pérdida de respuesta a antiTNF y que evalúen el riesgo-beneficio de las terapias actuales estratificando según los factores de riesgo individuales. Debemos seleccionar pacientes con factores de alto riesgo para poder iniciar de forma precoz los antiTNF. En el resto de pacientes continuaremos con la escalada terapéutica clásica.

Bibliografía

- 1.- Corica D, Romano C. Biological Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol.* 2017; 51(2):100-110.
- 2.- Kang B, Choe YH. Early Biologic Treatment in Pediatric Crohn's Disease: Catching the Therapeutic Window of Opportunity in Early Disease by Treat-to-Target. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2018; 21(1):1-11.
- 3.- Baldwin KR, Kaplan JL. Medical management of pediatric inflammatory bowel disease. *Semin Pediatr Surg.* 2017; 26(6):360-366.
- 4.- Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease, *Journal of Crohn's and Colitis.* 2014; 8(10):1179-1207.
- 5.- Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Ambulatory Care- an Evidence-Based Guideline from ECCO and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 May 30.
- 6.- Hyams, Jeffrey S. et al. Infliximab Is Not Associated With Increased Risk of Malignancy or Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017; 152 (8):1901-1914.
- 7.- Parambir S, Corey A, Marla C. Balancing and communicating the risks and benefits of Biologics in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19:2927-2936.
- 8.- Romano C, Syed S, Valenti S, et al. Management of Acute Severe Colitis in Children With Ulcerative Colitis in the Biologics Era. *Pediatrics.* 2016;137 (5) :e20151184.
- 9.- Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, 9: CD003715.
- 10.- Zitomersky NL, Atkinson BJ, Fournier K et al. Antibodies to Infliximab are associated with lower infliximab level and increased likelihood of surgery in Pediatric IBD. 2014. *Inflamm Bowel Dis,* 21(2) 307-314.