

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Comentario Asociado

### **Biológicos, tiopurínicos y riesgo de malignización, ¿es momento de cambiar nuestra práctica clínica?**

Navas López VM

*Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Materno-Infantil. Málaga. España.*

Correspondencia: Víctor Manuel Navas López, [victor.navas@gmail.com](mailto:victor.navas@gmail.com)

---

Fecha de recepción: 10 de octubre de 2017 • Fecha de aceptación: 13 de octubre de 2017  
Fecha de publicación del artículo: 18 de octubre de 2017

---

Evid Pediatr. 2017;13:60.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Navas López VM. Biológicos, tiopurínicos y riesgo de malignización, ¿es momento de cambiar nuestra práctica clínica? Evid Pediatr. 2017;13:60.

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=2017;13:60>  
©2005-17 • ISSN: 1885-7388

# Biológicos, tiopurínicos y riesgo de malignización, ¿es momento de cambiar nuestra práctica clínica?

Navas López VM

Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Materno-Infantil. Málaga. España.

Correspondencia: Víctor Manuel Navas López, victor.navas@gmail.com

La incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ha visto incrementada en las últimas décadas, tanto en adultos como en niños. En la población pediátrica este incremento ha sido notable y significativo en los menores de 10 años, que se caracterizan por presentar formas más graves y extensas de la enfermedad y con mayor tiempo de evolución. Los objetivos terapéuticos en la EII pediátrica son el control de la inflamación, la curación mucosa, la modificación del curso de la enfermedad, evitar los efectos indeseables del tratamiento y garantizar un crecimiento y desarrollo adecuados.

La identificación de factores predictivos del mal pronóstico en el momento del diagnóstico se ha convertido en una prioridad en la evaluación inicial del paciente<sup>1</sup>. La incorporación de los fármacos biológicos al arsenal terapéutico de la EII pediátrica ha contribuido a modificar el curso de la enfermedad y mejorar el pronóstico en estos pacientes. Recientemente se han publicado los resultados de un estudio multicéntrico donde la introducción precoz del anti factor de necrosis tumoral (anti-TNF) (en los siguientes 90 días tras el diagnóstico) se correlacionaba con el menor desarrollo de complicaciones fistulizantes en los siguientes 3 años de seguimiento<sup>2</sup>. Una práctica habitual es el tratamiento combinado con anti-TNF y azatioprina, con el propósito de mejorar las tasas de remisión y disminuir la formación de anticuerpos anti-TNF, con la consiguiente pérdida secundaria de respuesta debido a la inmunogenicidad de estos componentes, fundamentalmente de los preparados quiméricos<sup>3</sup>.

Antes de comenzar con un tratamiento es obligado explicar al paciente y a su familia los beneficios de esta modalidad

terapéutica y sus riesgos, haciendo hincapié en el riesgo individual dadas las características del paciente. También se deben explicar las posibles consecuencias de no iniciar el tratamiento propuesto. El riesgo de desarrollo de patología tumoral en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal atribuible a la medicación prescrita es bajo de forma global, aunque es cierto que se han identificado unos subgrupos de pacientes con mayor susceptibilidad<sup>4</sup>. El artículo objeto de este comentario concluye, con las limitaciones metodológicas previamente expuestas por los propios autores y por los revisores, que la exposición a infliximab no se asocia a un mayor riesgo de malignidad o síndrome hemofagocítico en niños con enfermedad inflamatoria intestinal, aunque sí lo hacen los tiopurínicos. Estos resultados no justifican la tendencia actual en algunos países de no prescribir tiopurínicos en estos pacientes, aunque sí parece necesario reflexionar acerca de la idoneidad de su uso en pacientes sin primoinfección por virus de Epstein-Barr<sup>1</sup>. En la tabla 1 se exponen los tipos de linfoma que pueden acontecer durante el tratamiento con tiopurínicos, sus factores de riesgo y las posibles medidas preventivas<sup>4,5</sup>.

Como conclusiones, hay que destacar:

1. El riesgo global de complicaciones malignas en niños con enfermedad inflamatoria intestinal que reciben tiopurínicos ± anti-TNF es bajo.
2. El empleo de tiopurínicos en los pacientes sin primoinfección por virus de Epstein-Barr se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollo de síndrome hemofagocítico, no constatándose ningún caso en los pacientes tratados con

**TABLA 1. FACTORES DE RIESGO DE LINFOMA Y SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO DURANTE EL TRATAMIENTO CON TIOPURÍNICOS<sup>4,5</sup>**

	Factores de riesgo	Relación con VEB	Medida de prevención
Linfomas postrasplante-like	Serología + VEB > edad > riesgo	Sí	Cargas de VEB periódicas. Igual que en trasplantados Valorar retirar tiopurínicos tras remisión prolongada y bajo riesgo de recaída
Linfomas precoces posmononucleosis	< 35 años, varones Serología - VEB	Sí	No emplear AZA/6MP. MTX como alternativa a tiopurínicos
Linfoma hepatoesplénico de células T	< 35 años. Varones AZA + Anti-TNF > 2 años	No	Reducir tiempo de comboterapia. MTX como alternativa a tiopurínicos
Síndrome hemofagocítico	Serología - VEB Serología - CMV	Sí	No emplear AZA/6MP. MTX como alternativa a tiopurínicos

6MP: mercaptopurina; AZA: azatioprina; CMV: citomegalovirus; MTX: metotrexato; VEB: virus de Epstein-Barr.

metotrexato, por lo que podría ser una alternativa válida y segura en este subgrupo de pacientes.

3. El tratamiento en comboterapia debe emplearse el menor tiempo posible y solo en aquellas situaciones clínicas en las que haya demostrado eficacia.
4. El seguimiento de estos pacientes debe ser estrecho a fin de detectar precozmente estas complicaciones.
5. Es obligado identificar a aquellos pacientes en riesgo de desarrollar complicaciones en los siguientes meses, iniciando de forma precoz el tratamiento con anti-TNF.
6. Los riesgos-beneficios de los tratamientos deben ser explicados de forma pormenorizada al paciente y a su familia.

2. Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, Kim M-O, Marigorta UM, Schirmer M, et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet*. 2017;10080:1710-8.
3. Cozijnsen MA, Escher JC, Griffiths A, Turner D, de Ridder L. Benefits and risks of combining anti-tumor necrosis factor with immunomodulator therapy in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:951-61.
4. Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, Colletti RB, Cucchiara S, Escher J, et al. Infliximab is not associated with increased risk of malignancy or hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152:1901-1914.e3.
5. Beaugerie L. Lymphoma: the bête noire of the long-term use of thiopurines in adult and elderly patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013;145:927-30.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1179-207.