



Mario, nombre ficticio, tiene la enfermedad de Crohn. Nos atiende durante el tratamiento con un fármaco biológico en el Hospital Universitario Gregorio Marañón, en Madrid

► Investigadores del Hospital Gregorio Marañón identifican marcadores genéticos que predicen la respuesta a los tratamientos de los niños con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa

Belén Tobalina. MADRID

Retortijones, diarrea, diarrea con sangre, necesidad urgente e imperiosa de ir al baño, fatiga o pérdida de peso son algunos de los síntomas de las personas que tienen una enfermedad inflamatoria intestinal (EII), una afección crónica que engloba la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

En el caso de Mario, nombre ficticio, ya que pide no revelar su identidad, su enfermedad de Crohn le causa unas dolorosas fistulas. Tiene tan solo 16 años y ya «me han operado nueve veces», afirma. «Lo peor son los brotes. Me impiden caminar, sentarme me cuesta por el dolor... Estoy un poco harto, pero

A un paso de controlar la enfermedad intestinal en menores

es lo que hay», dice resignado tras años de brotes desde que fue diagnosticado a los nueve años.

Como él más de 400.000 personas en España tienen una EII. Estas patologías crónicas conllevan una pérdida importante en la calidad de vida para la mayoría de los pacientes si no se logra controlar, algo que le sucede a la mitad de los pacientes.

El problema es que estas afecciones suelen debutar en personas jóvenes, de entre 20 y 30 años, y su incidencia va en aumento, siendo diagnosticados casi uno de cada cuatro casos en menores.

«Por eso es importante predecir qué tratamiento les va a ir mejor y durante más años» a los pacientes pediátricos, explica el doctor Luis Andrés López Fernández, líder del laboratorio de Farmacogenética

del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, en Madrid.

Controlar la enfermedad y reducir las complicaciones es el objetivo del tratamiento, así como mantener un buen estado nutricional para lograr el menor impacto posible sobre el crecimiento del pequeño. Ahora bien, como en el caso de los adultos, su control no es precisamente fácil.

Se trata de patologías crónicas sin un tratamiento definitivo. Es decir, para las que no hay cura. Sin embargo, su evolución puede variar en función del tratamiento.

«Con los fármacos los pacientes pueden estar bastante controlados, pero si no les funcionan o pierden esa efectividad les vienen los problemas asociados a su EII, que es, además, una enfermedad muy

Más frecuente en niños que en niñas, pero igual en adultos

► Un 20% de los pacientes pediátricos con una enfermedad inflamatoria intestinal debuta antes de los 10 años y el 5% antes de los cinco años. El factor genético es la principal causa en estos pacientes de inicio temprano. «La EII pediátrica es más frecuente en varones, siendo la incidencia en adultos similar en ambos sexos», precisa César Sánchez, que explica que está aumentando de forma significativa la

incidencia de esta enfermedad así como su diagnóstico precoz: «En 20 años se ha multiplicado por dos la incidencia de esta enfermedad en menores. Hace 20 años el 10% de los pacientes eran niños y hoy un 25%». Y en el caso de la enfermedad de Crohn esta se ha duplicado en niños menores de 10 años desde 1996, según la Confederación de Asociaciones de Enfermos de Crohn y Colitis Ulcerosa de España.

limitante socialmente», incide.

Por eso, en aquellos con la patología activa de moderada a grave y que no han respondido a los tratamientos convencionales, las terapias biológicas, es decir, los fármacos que actúan a nivel molecular para controlar la inflamación y regular el sistema inmunológico, han supuesto un gran cambio en el control de la EII, con mayor eficacia que otros medicamentos, reduciendo los brotes y las hospitalizaciones... Sin embargo, no a todos los pacientes pediátricos les funcionan igual de bien.

Con el objetivo de brindar una atención médica más efectiva y personalizada a estos menores, el Laboratorio de Farmacogenética del Marañón, puso en marcha desde el año 2016 un estudio observacional, que a día de hoy continúa, y cuyos resultados supondrán un antes y un después para estos pacientes.

«Hemos logrado identificar unos marcadores genéticos que predicen la respuesta a los tratamientos de los menores con EII», explica López Fernández.

Estas variantes permiten saber de antemano qué pacientes experimentarán una respuesta positiva durante años y aquellos que podrían enfrentar desafíos en el tratamiento. «El resultado –prosigue– no es tan blanco y negro, sino que esos marcadores permiten predecir el grupo de pacientes que les va a ir bien y muy mal un determinado grupo de fármacos biológicos, así como resultados medios». Lo que supone, en todo caso, un importante avance para estos pacientes dada su corta edad y que tendrán que estar bajo tratamiento toda la vida, ya que «hasta ahora se iba un poco a ciegas», reconoce.

«Al final, este avance permitirá meter a los niños en un grupo y poner un determinado tratamiento y a otros en otro. Pero estamos todavía desarrollándolo», precisa César Sánchez, médico adjunto de la Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del Hospital Gregorio Marañón.

De momento, lo que han hecho

25%

Casi uno de cada cuatro pacientes con una enfermedad inflamatoria intestinal es menor

20%

de los pacientes pediátricos con una EII debuta antes de los 10 años y un 5% antes de los 5

2

En 20 años se ha multiplicado por dos la incidencia de esta enfermedad en menores

en este estudio observacional ha sido tratar como hacían habitualmente a los pacientes e ir analizando su respuesta.

Es una amplia base de datos de pacientes pediátricos a nivel estatal. Así, el proyecto inicial incluyó a 340 pacientes pediátricos con EII y en la actualidad ya tienen «450 participantes tratados con los fármacos biológicos infliximab y adalimumab», precisa Sánchez.

Se trata de dos de los «tres únicos fármacos biológicos aprobados en la actualidad en España para el tratamiento de las EII en población pediátrica. Pero en el mercado hay más de 10 y algunos se dan como uso compasivo», añade.

En algunos casos las variables genéticas que predicen a qué niños les va a ir mejor un tratamiento que otro coincide con los de adultos, pero en otros no.

En concreto, los investigadores han identificado variantes genéticas en los genes CXCL12, ATG16L1 y PHACTR3 que se asocian de manera significativa con la respuesta a las terapias biológicas en niños

con una enfermedad inflamatoria intestinal. Además, han determinado biomarcadores específicos que predicen la respuesta a diferentes fármacos biológicos utilizados en el manejo de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

Los resultados de esta investigación han terminado en la creación de un algoritmo de clasificación de pacientes según el riesgo de fracaso del tratamiento, lo que facilita una terapia personalizada y más precisa. Y el siguiente paso es llevar a cabo un ensayo clínico.

Recuperar la vida

A Mario el tratamiento biológico le está yendo bien. Acude cada ocho semanas al Hospital Gregorio Marañón en caso de brote, cada cuatro o seis. «El tratamiento me funciona, estoy contento», asegura. Lo recibe desde 2019 y desde entonces está siendo efectivo.

«Mi hijo ha vuelto a recuperar su vida desde que le han puesto en tratamiento. Ha aprendido a vivir con la enfermedad, el problema son los brotes y desde hace dos años no tienen ninguno. La última vez el brote le duró un mes», afirma su madre, digamos Raquel, nombre ficticio, quien al ver que nos parece mucho explica que eso, en realidad, «es poco tiempo también le ha llegado a durar seis-siete meses».

«Es muy doloroso. El dolor es tal que le impide dormir y los analgésicos solo le alivian el dolor dos o tres horas. Es horrible. Cuando le da, no sale de casa porque no puede moverse. Tiene que estar tumbado de lado, no puede ni subir un pequeño escalón por el dolor», explica su madre.

«El brote es progresivo, por suerte cuando sucedo llamo a César y me dice que venga con él. Le ven, la operan, le drenan. Ha llegado a tener cinco drenajes a la vez», afirma esta madre que aconseja al resto de padres tener paciencia. «Con el tratamiento biológico mejorarán, pero no es instantáneo. Es algo progresivo, pero al final, aunque puede pasar mucho tiempo, se termina controlando», asegura.

El equipo interdisciplinar japonés apuesta por el compuesto L687 como una forma particularmente eficaz de administrar la terapia de estos oligonucleótidos antisentido, en los carcinomas de próstata y de pulmón, porque tienen muchos canales permeables al calcio.

Opinión

Caleidoscopio

Fármacos ASO frente al cáncer

José María Fernández-Rúa

El inicio de las vacaciones estivales para algunos está marcado por una magnífica noticia, que proviene de la ciudad japonesa de Osaka. Allí, un equipo interdisciplinar de investigadores y clínicos ha llevado a cabo un innovador estudio con los fármacos ASO (acrónimo de Oligonucleótidos Antisentido), que tienen la peculiaridad de bloquear la transferencia de mensajes dañinos de nuestros genes.

En pacientes con cáncer, los ASO tienen el potencial de bloquear mensajes que estimulan el crecimiento y la propagación del tumor.

Aunque se trata de un estudio experimental que aparece en la revista científica «Nucleic Acids Research», los resultados obtenidos hasta ahora son lo suficientemente esperanzadores como para que estos científicos hagan hincapié en que han logrado superar un gran desafío.

La teoría de estos fármacos ASO es bien conocida por los oncólogos clínicos y los biólogos moleculares, pero hasta la fecha no se había podido demostrar su administración dentro de las células cancerosas. Y esto es lo que ha logrado este equipo de la Universidad de Osaka: descubrir una forma de dirigirlos.

Hiroto Kohashi, primer autor de este trabajo, detalla en la citada publicación que consiguieron sintetizar un nuevo compuesto que han denominado L687 y que abre canales específicos permeables al calcio, en la superficie de las células cancerosas, de tal forma que dejan entrar a los ASO.

El equipo interdisciplinar japonés apuesta por el compuesto L687 como una forma particularmente eficaz de administrar la terapia de estos oligonucleótidos antisentido, en los carcinomas de próstata y de pulmón, porque tienen muchos canales permeables al calcio.