



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

REVISIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CROHN PEDIÁTRICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Review of Crohn's pediatric disease:
a child case report

Autor

Guillermo Samuel Loscertales Vacas

Director

Prof. Jesús María Garagorri Otero

Departamento de Pediatría
Facultad de Medicina de Zaragoza
2017-18

ÍNDICE

Δ Resumen/Abstract.....	3
Δ Introducción.....	4
Δ Objetivos.....	5
Δ Material y métodos.....	5
Δ Marco actual de la Enfermedad de Crohn	
✚ Definición de Enfermedad de Crohn Pediátrica.....	6
✚ Historia y Epidemiología.....	7
✚ Etiopatogenia.....	9
○ Sistema inmunológico intestinal y genética	
○ Microbiota intestinal	
○ Factores Ambientales	
✚ Manifestaciones clínicas	15
✚ Diagnóstico.....	16
✚ Diagnóstico Diferencial.....	21
✚ Clasificación.....	23
✚ Retraso Diagnóstico	24
✚ Tratamiento.....	24
○ Brote-Enfermedad activa	
○ Mantenimiento	
Δ Exposición y discusión del Caso clínico	34
Δ Consideraciones finales.....	48
Δ Anexo I, II y III	51
Δ Bibliografía.....	54

Resumen :

A propósito de un caso clínico de Crohn pediátrico se ha realizado una revisión bibliográfica para actualizar el conocimiento sobre esta enfermedad inflamatoria intestinal. La etiopatogenia multicausal de la enfermedad, el retraso de crecimiento como síntoma guía pediátrico, las pruebas complementarias, los más plausibles diagnósticos diferenciales o el tratamiento en función de la clasificación del brote, son tan sólo algunos de los temas que se tratan en esta combinación de revisión y caso clínico.

Se pretende por ende ayudar al clínico en su manejo y comprensión de la patología desde el primer síntoma del paciente, en este largo recorrido diagnóstico hasta el tratamiento y seguimiento, ofreciendo ayudas prácticas en base a la revisión efectuada.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn – Pediatría – Artritis - Retraso de crecimiento- Revisión – Niños – Adalimumab – Inmunosupresión - Colonoscopia

Abstract :

A bibliographic review has been carried out in relation to a clinical case of pediatric Chron's disease with the aim of updating current knowledge of this inflammatory bowel disease. The multicausal etiology of this disease, delayed growth as a pediatric symptom guide, supplementary tests, the most plausible differential diagnoses or treatment regarding the classification of the outbreak, are just some of the issues addressed in this combined clinical case report and literature review.

The aim of this review is to help doctors in managing and understanding the pathology from the appearance of the very first symptom to the treatment and clinical follow up. Practical help and advice based on the review is offered.

Key words: Cronh's Disease – Pediatric – Arthritis - Growth retardation - Review- Children- Adalimumab – Immunosuppression - Colonoscopy

Introducción :

A pesar de que en la mayoría de los casos la Enfermedad de Crohn se manifiesta en el paciente adulto (75-80%), la variante pediátrica merece ser digna de objeto de estudio por sus importantes y definitorias particularidades.

Dichas singularidades, como por ejemplo, el retraso de crecimiento como síntoma guía de la enfermedad en la niñez o la necesidad de un soporte nutricional mantenido en el tiempo, la hacen una entidad diferente en cuanto a diagnóstico y tratamiento en comparación con el Crohn en adultos. Estas características de la enfermedad en su variante pediátrica no se ponen tan de manifiesto en cuanto a distintos procedimientos o fármacos, sino en la escala, orden de prioridades y tratamiento de elección cuando existe una sospecha de ella.

Por otro lado, la Enfermedad de Crohn pediátrica supone un campo de ensayo para las denominadas terapias biológicas basadas en anticuerpos monoclonales que han revolucionado el tratamiento de la enfermedad, desplazando en muchas indicaciones a los corticoides o inmunosupresores clásicos, superándoles ya sea en seguridad o disminución de eventos adversos como en efectividad y eficacia.

A pesar de estos nuevos tratamientos o la mejoría de las técnicas diagnósticas, como la colonoscopia o la enterorresonancia magnética (EnteroRM), sigue persistiendo un notable retraso diagnóstico que amenaza a todos nuestros enfermos de Crohn y que los predispone a la hora de sufrir indeseables complicaciones.

Este trabajo pretende analizar en profundidad sobre la naturaleza diagnóstica y terapéutica actual de esta enfermedad inflamatoria intestinal crónica, con la intención de aportar objetividad y evidencia científica, al mismo tiempo que clarificar lo trascendental de esta patología digestiva desde su punto de vista pediátrico.

Objetivos :

Los **objetivos** del trabajo son:

- Aportar evidencia sobre el manejo diagnóstico y terapéutico actual de la Enfermedad de Crohn en pacientes en edad pediátrica.
- Comparación de la evidencia actual en Enfermedad de Crohn con un caso clínico real.
- Intentar desentrañar y facilitar la comprensión de los factores etiológicos que conllevan a la aparición de la enfermedad.
- Poner el retraso de crecimiento como síntoma guía fundamental en la sospecha de la Enfermedad de Crohn pediátrica.

Material y métodos :

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la Enfermedad de Crohn pediátrica en la actualidad y un análisis de un caso clínico de un paciente pediátrico con Enfermedad de Crohn y artritis de rodilla como forma inicial de presentación. El objetivo del trabajo es contrastar y analizar la presentación en este caso clínico de la Enfermedad de Crohn con una actualización del marco teórico de la misma. El caso clínico ha sido facilitado por la Doctora Elena Bello Andrés del Centro de Salud Arrabal (Zaragoza, España).

La exposición y discusión del caso clínico se ve avalada y complementada por una exhaustiva revisión bibliográfica pediátrica y digestiva de la Enfermedad de Crohn. Esta revisión se ha realizado gracias a la lectura de numerosos artículos de revisión, casos clínicos, casos de cohortes, casos-controles, guías diagnóstico-terapéuticas y capítulos de libros de texto. Para su extracción se ha utilizado la herramienta de búsqueda llamada Alcorze, que recopila información de bases de datos internas de la biblioteca de la Universidad de Zaragoza y bases externas como Pubmed o Cochrane. Sólo han sido seleccionadas aquellas publicaciones que cumplen criterios de validez e importancia en la actualidad.

MARCO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD DE CROHN:

Definición de Enfermedad de Crohn :

La enfermedad de Crohn se engloba dentro de las denominadas enfermedades inflamatorias intestinales (Inflammatory Bowel Diseases: IBD). Se caracteriza por ser un trastorno inflamatorio crónico, transmural, granulomatoso, cicatrizante y no caseificante, con posibilidad de afectar a cualquier parte del tubo digestivo, desde el ano hasta la cavidad oral.

Se cataloga como enfermedad inflamatoria debido a una activación generalizada del sistema inmunitario de la pared digestiva. Esta inflamación se interpreta que es consecuencia de un defecto de la capa epitelial de la mucosa y de la apoptosis imperfecta de los Linfocitos T. Además, la inflamación reactiva de la patología variará mucho en función de la localización y se verá incrementada o disminuida por otros factores predisponentes que veremos más adelante. De hecho, es esta variabilidad de afectación la que aporta uno de los rasgos característicos de la enfermedad: la discontinuidad, que de manera segmentaria “pandigestiva” va a alternar intermitentemente zonas sanas y lesionadas.

Es considerada una enfermedad crónica con periodos de actividad y remisión sin tratamiento curativo. No se puede eliminar la enfermedad como si fuese una infección bacteriana que daríamos antibiótico, o una neoplasia que podemos extirpar. No significa esto que no tratemos la enfermedad, sino que, a día de hoy, sólo poseemos tratamientos que frenan la patología en sus brotes y posteriormente la mantienen controlada durante sus fases remisión o inactividad. Del adecuado tratamiento y fundamentalmente del diagnóstico temprano de la enfermedad depende el no desarrollo de complicaciones como fistulas, estenosis, obstrucciones, perforaciones, abscesos, retraso de crecimiento, hemorragias o neoplasias que aumentan en gran medida la morbimortalidad de la enfermedad.

A pesar de que puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo (como hemos indicado), clásicamente se identifica el íleon y el ciego como los puntos de localización más frecuente. Al diagnóstico, el 50 % de los pacientes tienen como zona de mayor actividad de la región ileo-cólica, mientras que sólo la región ileal o la cólica obtienen un 25% cada una¹.

Por otro lado, su afectación transmural (con daño en mucosa, submucosa, muscular y serosa) nos resulta vital para el diagnóstico diferencial con la colitis ulcerosa (también englobada dentro del grupo de enfermedades inflamatorias intestinales), que afecta exclusivamente a la mucosa de colon y recto y tiene carácter continuo^{2 3}.

Además, al ser una enfermedad que puede generar granulomas, puede presentar problemas diagnósticos con otras enfermedades granulomatosas como la TBC gastrointestinal, siendo determinante su característica no caseificante en el caso de la de Crohn.

Historia y Epidemiología:

La primera descripción de la enfermedad de Crohn data de 1769 y fue realizada por G.B Morgagni. Pero no sería hasta 1913 cuando la enfermedad adquiriría fama mundial gracias a la publicación casi simultánea de una serie de 13 casos de pacientes con Ileitis Crónica por el Dr. Dalziel, así como un artículo sobre la Ileitis regional del Dr. Crohn.

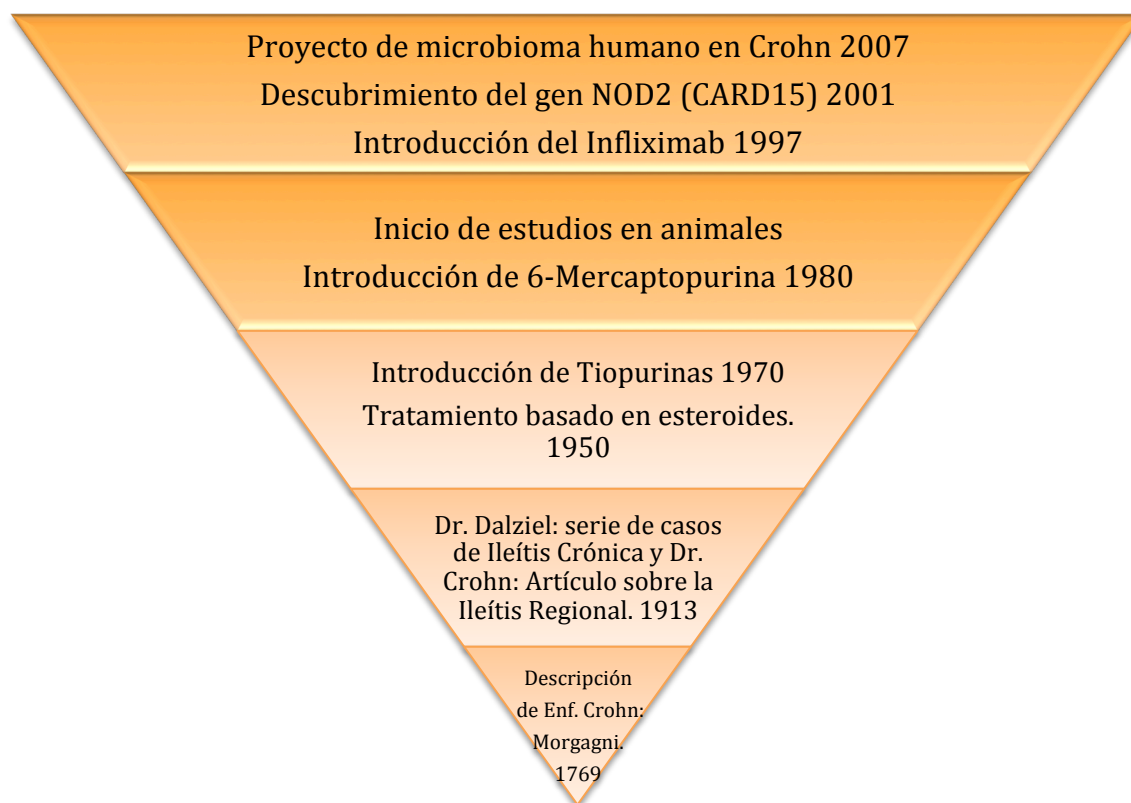
Realmente, hasta bien entrada la segunda mitad del siglo XX, la enfermedad de Crohn fue considerada una enfermedad propia de países industrializados europeos y norteamericanos, que vieron como su incidencia se incrementó después de la segunda guerra mundial⁴.

Fue este aumento de incidencia lo que llevó a empezar a experimentar y probar tratamientos para inducir la remisión en los brotes de la enfermedad. Inicialmente fueron los corticoides, y posteriormente las tiopurinas, inmunosupresores y

antibióticos. Del mismo modo, se fueron desarrollando paralelamente modelos para investigar la etiología, factores de riesgo y fisiopatología de la enfermedad [Figura 1].

Aunque la Colitis Ulcerosa, la otra enfermedad inflamatoria intestinal de más renombre, siempre había sido más prevalente, el aumento de incidencia de Crohn en las últimas décadas ha logrado igualar esta prevalencia. Actualmente su incidencia está aumentando globalmente a excepción de los países industrializados, donde se ha estancado salvo en los casos de población inmigrante. La prevalencia global se sitúa en 58 niños por cada 100.000 y los estudios actuales hablan de una incidencia infantil sin diferencia por sexos de la E. Crohn a nivel mundial de entre 2,5-11,4 niños por cada 100.000. Se cree que existe una infraestimación de la prevalencia, especialmente en países en vías de desarrollo⁵. Esta incidencia aumenta de manera destacable en determinados grupos poblacionales como los judíos Ashkenazi, las poblaciones urbanas, los países situados más al norte o las zonas industrializadas. Por este motivo países como Australia, Canadá o los países escandinavos se sitúan año tras año en las primeras posiciones en cuanto a incidencia⁶. Países asiáticos como Japón, Corea del Sur o Hong Kong están viendo como su incidencia aumenta anualmente, al mismo tiempo que la región pacífica-asiática observa cómo las enfermedades inflamatorias intestinales han dejado de ser la excepción, en parte por la adquisición de estilos de vida y dieta occidentales^{7 8}. La enfermedad continúa siendo rara en países sudamericanos o africanos.

Una curiosidad epidemiológica a destacar es que el riesgo acumulado para desarrollar una E. Crohn complicada en niños es similar al riesgo en adultos. Además, los niños presentan mayor probabilidad de tener en el momento diagnóstico una enfermedad complicada o activa y tienen mayores posibilidades de progresión rápida de la enfermedad⁹. Del mismo modo los pacientes pediátricos tienen muchas más posibilidades de resección quirúrgica (48% vs. 14%) al comenzar antes con la enfermedad.



[Figura 1. Investigación de la Enfermedad de Crohn¹⁰.]

Etiopatogenia :

Aunque se sigue considerando la etiología y patogenia de la enfermedad de Crohn como desconocida, existen numerosos estudios que apuntan a una alteración del sistema inmunológico intestinal, en respuesta a bacterias intestinales no necesariamente patógenas presentes en el tracto digestivo. A esto se le sumaría en combinación un huésped genéticamente susceptible y bajo el efecto de ciertos factores ambientales¹¹.

La entrada del milenio supuso una revolución en el conocimiento de la patogenia implicada en la Enfermedad de Crohn, desechándose teorías anteriores como que la enfermedad podía deberse a algún tipo de inmunosupresión intestinal o a una infección micobacteriana crónica¹².

Como la teoría de la etiopatogenia de la Enf. Crohn es sumamente complicada, vamos a realizar una disección de la misma por partes para entenderla mejor:

✚ Sistema inmunológico intestinal y genética:

Con el descubrimiento del gen NOD2 (antes denominado como CARD15) en el cromosoma 16, se reveló la importancia de la inmunidad innata en el desarrollo de la Enf. Crohn. Fue el primer locus de susceptibilidad hallado y demostró que sus mutaciones R702W, G908R o L1007Fs aumentaban el riesgo relativo de enfermar 2-4 veces en heterocigotos y 20-40 veces en homocigotos. En la población general estas mutaciones pueden llegar a afectar hasta a un 6% de la población, mientras que se reveló que hasta 4 de cada 10 pacientes con Enf. Crohn eran poseedores de una de estas mutaciones¹³. Además, estas mutaciones concretamente se relacionaban con una mayor cantidad de estenosis, así como con un comienzo más temprano de la enfermedad, mayor translocación bacteriana y aumento del riesgo de resecciones quirúrgicas.

Pero ¿cómo afecta esta mutación realmente al tubo digestivo? La proteína denominada CARD15 es un receptor intracelular que se encuentra en las células epiteliales intestinales y cuya función es reconocer antígenos de patógenos y desarrollar una reacción en cascada, por medio de intermediarios inflamatorios que acaban generando la respuesta inmune intestinal¹⁴. La función de defensa de las proteínas CARD15 en el epitelio intestinal se ve complementada por la activación de unas moléculas denominadas “defensinas” en las células de Paneth en el íleon¹⁵. Estas moléculas tienen función antibacteriana y se ven disminuidas en pacientes con Enf. Crohn. Por ende, una mutación en el gen que codifica las proteínas CARD15 influirá determinadamente en la generación de una fuerte y desmesurada respuesta inflamatoria, que interrumpirá el delicado equilibrio en el tubo digestivo, sobre todo a nivel ileal, y ayudará en la disminución de la expresión de “defensinas” por parte de las Células de Paneth del íleon y beneficiará la adherencia-invasión de bacterias patógenas que alterarán la microbiota intestinal.

Otro gen estudiado y que afecta en el desarrollo de la Enf. Crohn es el IL23R, que se encarga de la diferenciación de linfocitos Th17. Una mutación a este nivel generará una producción desregulada de citoquina que aumenta la inflamación en la Enf. Crohn¹⁶. Resto de genes en **Anexo I**.

Además, cabe destacar que individuos de la misma familia presentan mayor prevalencia de la enfermedad. Esta relación es especialmente evidente en el caso de gemelos homocigóticos (20-50%), pero hasta en un 15% de pacientes con Enf. Crohn se encuentran familiares con la enfermedad. El riesgo relativo de padecer la enfermedad si un familiar de primer grado la tiene es del 5% .

Sin embargo, a pesar de todas estas relaciones entre la genética y la Enf. Crohn, el estudio genético continúa sin ser necesario para el análisis de la enfermedad ya que no modifica la actuación terapéutica o el pronóstico. Además, esta predisposición genética no es suficiente para el desarrollo de la enfermedad.

Microbiota intestinal:

Una correcta microbiota intestinal resulta imprescindible para el correcto funcionamiento de la actividad digestiva. Una adecuada flora determina directamente el desarrollo del sistema inmune intestinal, ayudando, por ejemplo, en su recambio celular o motilidad. Del mismo modo colabora en la consecución de elementos nutricionales esenciales como la vitamina K. Sin embargo, cuando esta flora se altera por una pérdida de las condiciones fisiológicas intestinales, se transforma, cambian sus especies predominantes, empieza a actuar como patógeno y cronifica la respuesta inflamatoria intestinal¹⁷.

Existen numerosas evidencias de que la alteración de la microbiota influye en el desarrollo de la Enf. Crohn. Un ejemplo sería la mitigación de la inflamación en animales una vez erradicada la flora intestinal. Otro muy llamativo es que el íleon y el colon, los dos lugares con mayores tasas de colonización bacteriana, sean los sitios de mayor actividad inflamatoria de la enfermedad¹⁸. Destacan también los estudios relacionados con una mayor agresividad inmunológica intestinal contra la flora intestinal

en Enf. Crohn o aquellos en los que se produce una mejoría de la Enf. Crohn en los sujetos que quitamos el contenido fecal y recidivan cuando se les vuelve a colocar las heces¹⁹. A nivel quirúrgico, resulta llamativo ver la eficacia de los antibióticos como profilaxis y para evitar la recurrencia posquirúrgica de la enfermedad²⁰. A pesar de todos estos estudios, la utilización de probióticos no está recomendada ni en el mantenimiento ni en la remisión del brote de E. Crohn²¹. Sin embargo, se considera que pueden tener efectos positivos en otras enfermedades inflamatorias intestinales como la colitis ulcerosa o la pouchitis.

Además de todas estas evidencias, es cierto que la flora intestinal muta en los pacientes con Enf. Crohn. Se produce una situación de inestabilidad y desequilibrio en la constitución de la flora denominada “disbiosis”. En ella disminuyen bacterias típicas de la flora intestinal como Firmicutes, Bacteroidetes, Bifidobacterium, Faecalibacterium, Dialister Invisus o Roseburia. Por otro lado aumentan las cepas de E. Coli enteroinvasivas, Enterobacteriaceae, Proteobacteria, Fusobacteria o Rominococcus Gnavus, que tienen capacidad para degradar la mucosa intestinal, romper la barrera epitelial o generar altos niveles de TNF alfa al replicarse dentro de macrófagos (como es el caso de E. Coli Enteroinvasiva)²² [Tabla I]

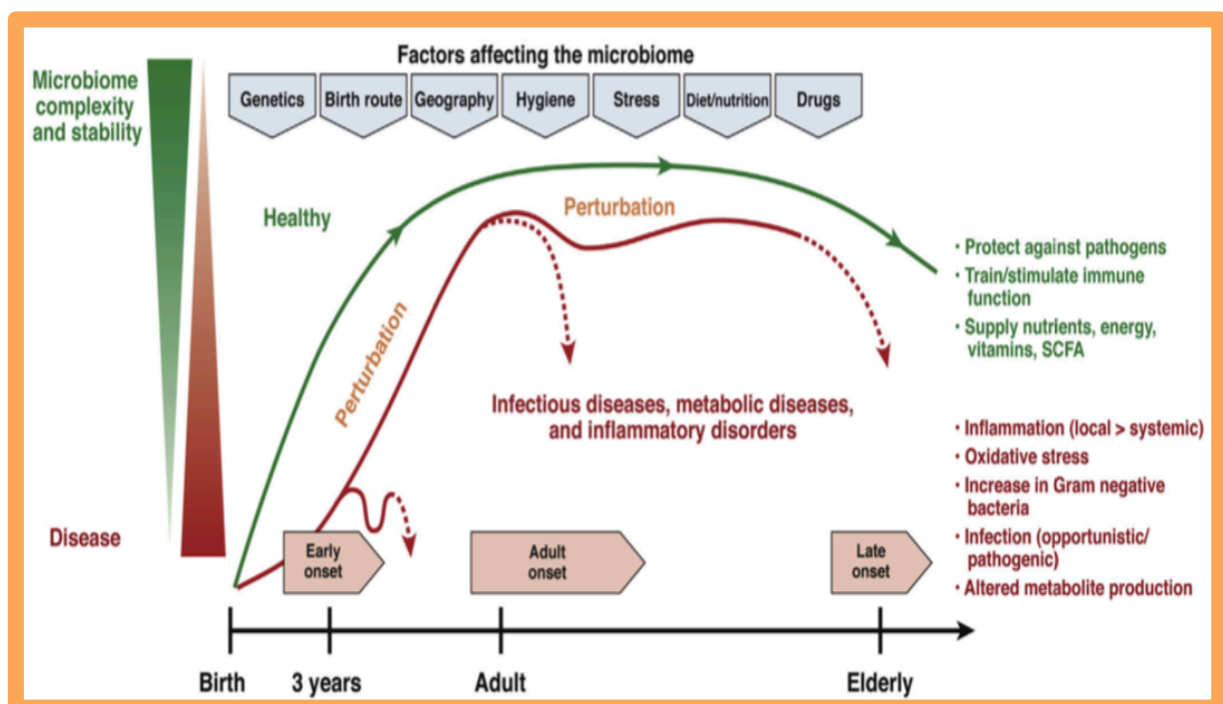
Disbiosis y Microbiota en Crohn	
Aumento	Descenso
Gammaproteobacteria E. Coli enteroinvasiva Fusobacterium Proteobacterium Rominococcus Gnavus Sulfatos Estrés oxidativo Toxinas	Diversidad de la flora bacteriana (Bacteroides, Firmicutes, Bifidobacterium, Faecalibacterium, Lactobacillus) Biosíntesis de aminoácidos Butirato

[Tabla I. Flora microbiana y alteración de su funcionamiento en Enf. Crohn 22]

Hace unos años se pensaba que era la inflamación la causante de la disbiosis. Es decir, que el cambio del PH del medio o la disponibilidad de sustratos que se producía

en la Enf. Crohn, generaba esta disbiosis. Ahora sin embargo, se ha demostrado todo lo contrario, al identificar sujetos con Enf. Crohn sin inflamación con disbiosis, así como disbiosis moderada en familiares sanos de pacientes con Enf. Crohn²³.

Por último, cabe destacar que se ha objetivado una serie de factores que afectan a la microbiota predisponiéndola para una futura disbiosis. Entre estos factores se encuentra la exposición temprana a animales, el estrés, la higiene, la dieta, drogas (como el tabaco), medicamentos o el número de hermanos que se tiene ²⁴ [Figura 2].



[Figura 2. Factores que afectan a la microbiota intestinal, la evolución hacia la disbiosis y su relación con la Enfermedad de Crohn 24]

✚ Factores Ambientales:

De entre todos los factores de riesgo que incrementan la posibilidad de padecer la Enf. Crohn, el consumo de tabaco se considera como uno de los más importantes, incrementando hasta 2 veces el riesgo. Nada desdeñable es, por otro lado, el tabaquismo pasivo o la exposición temprana al tabaco, que del mismo modo incrementan casi 2 veces el riesgo de padecer la enfermedad²⁵. Además, el tabaco está relacionado con un mayor número de recurrencias, intervenciones quirúrgicas, necesidades de

inmunosupresión y con un aumento del riesgo de comienzo de la enfermedad en la niñez²⁶. Todos estos perjuicios del tabaco en la enfermedad de Crohn se cree que se deben al daño que genera en la integridad del endotelio intestinal sumado a una alteración del tono del músculo liso y un aumento del estrés oxidativo en el intestino²⁷. Del mismo modo, como hemos visto anteriormente, influye en la alteración de la microbiota intestinal²⁸.

La dieta ha demostrado ser también determinante en la predisposición a la Enf. Crohn. Dietas ricas en fibra procedente de frutas (no de cereales) demostraron ser factores protectores para la Enf. Crohn, aumentando la cantidad de ácidos grasos de cadena corta en el intestino (que inhiben mediadores inflamatorios), ayudando a mantener intacta la barrera epitelial y reduciendo la invasión de *E. Coli*²⁹. Como es de esperar, estudios de dietas basadas en grasas saturadas aumentaban el riesgo de enfermedad³⁰.

El estilo de vida también resulta importante para la Enf. Crohn. El estrés, la falta de horas de sueño, la ansiedad, la depresión o la no realización de ejercicio físico regular han demostrado incrementar el riesgo de padecer de la enfermedad^{31 32}. De hecho, un estudio reveló una reducción de hasta un 44% en pacientes que practicaban ejercicio físico regular e intenso³³. Destacable es el caso de la ansiedad y depresión, que suelen aparecer en pacientes con tratamiento de mantenimiento, generan un aumento del número de ingresos y cirugía, y reducen la eficacia del tratamiento³⁴.

Actualmente, numerosos estudios señalan a la medicación como un potencial factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, sobre todo si son antibióticos y son tomados durante la infancia (que es cuando mayor influencia tiene la microbiota en el desarrollo inmunológico intestinal)³⁵. Los toma de Aines a dosis altas, los anticonceptivos orales o la aspirina parecen también poseer una fuerte relación con el desarrollo de la enfermedad^{36 37}. Sólo se ha encontrado uno protector: las estatinas³⁸. Otras dos relaciones destacables son que tanto el déficit de Vitamina D como la apendicectomía parecen aumentar el riesgo de Enf. Crohn^{39 40}.

Manifestaciones clínicas:

Si bien la Enf. De Crohn pediátrica posee la particularidad de poder presentarse como un retraso del crecimiento, la realidad es que el abanico de manifestaciones clínicas que es capaz de presentar se asemeja mucho a su forma adulta. Se ha demostrado un retraso de crecimiento y/o retraso del inicio de la pubertad en hasta 4 de cada 10 casos de Crohn pediátrico. Este retraso puede preceder la evidencia clínica de inflamación digestiva o instaurarse tras el inicio del brote agudo. Se desarrolla inicialmente de manera larvada como un estancamiento pondero-estatural y del IMC. Con el paso del tiempo terminan por provocar una caída cuantiosa en percentiles en las gráficas de crecimiento. Como consecuencia, se ha demostrado que hasta un 25% de los pacientes ven comprometido su potencial crecimiento y estatura predeterminada final. Los motivos de este retraso de crecimiento son el síndrome malabsortivo, el déficit nutricional o la inflamación intestinal que reduce los niveles circulantes de IGF-I mediante un aumento de citoquinas como por ejemplo TNF alfa, IL-6 o IL1 beta.⁴¹

Sin embargo, los síntomas más frecuentes en fase pediátrica del Crohn seguirán siendo, como en el caso de la Enf. de Crohn en adultos, los síntomas digestivos como la diarrea y el dolor abdominal ,seguidos de aquellos generales e inespecíficos como la astenia y la fiebre. Existen otros muchos síntomas, recogidos en la **Tabla II**.

Una particularidad de la enfermedad en su fase pediátrica es su gran heterogeneidad y variabilidad de presentación. Pueden existir pacientes que acumulen muchos síntomas frecuentes; sin embargo, lo más habitual es un inicio larvado de la enfermedad con sintomatología digestiva. Existe un riesgo aumentado de cicatrización y estenosis en el niño debido sobre todo al retraso diagnóstico que puede producirse. Del mismo modo, hasta un 50% de los pacientes pediátricos presenta manifestaciones extraintestinales en algún momento de la enfermedad⁴².

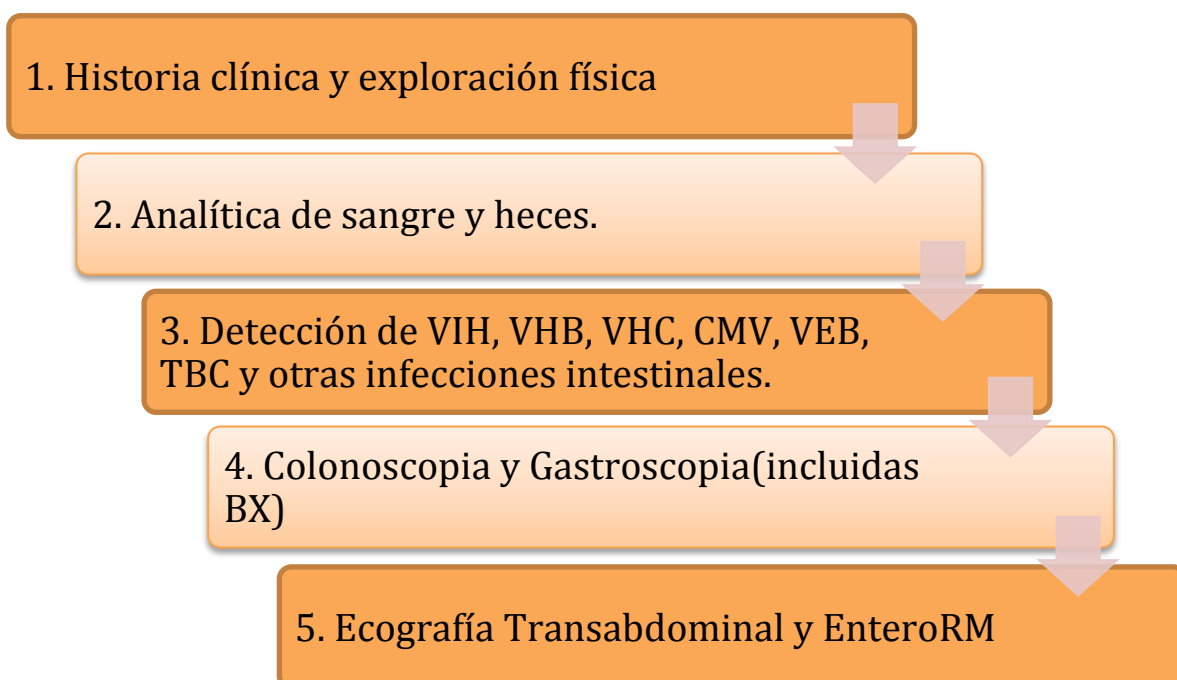
Manifestaciones digestivas	Manifestaciones particulares de la Enf. Crohn Pediátrica	Manifestaciones Extraintestinales particulares de Enf. Crohn.	Manifestaciones sistémicas
Diarrea (síntoma + frecuente)	Retraso de crecimiento	Artropatía periférica (+fr oligoarticular)	Pérdida de peso
Dolor abdominal	Retraso del inicio de la pubertad	Eritema Nodoso	Fiebre
Anorexia, Náuseas y vómitos		Escleritis/ Epiescleritis/ Uveítis	Astenia
Aftas bucales/ Estomatitis		Piodermitis gangrenosa	Desnutrición (Ac. Fólico, B12, calcio, magnesio, zinc, vit. liposolubles)
Fístula /Fisura Anal		Cálculos vesiculares	Anemia [+ fr ferropénica]
Sangrado rectal		Cálculos renales	Irritabilidad

[Tabla II. Manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Crohn.]

Diagnóstico:

Para el diagnóstico de la Enfermedad de Crohn, es necesaria la combinación de herramientas clínicas puras (historia clínica y la exploración física) junto con la realización de fundamentales pruebas complementarias fundamentales (analítica, inmunología, colonoscopia y biopsia, gastroscopia y biopsia, ecografía y EnteroRM), que van a confirmar en muchos casos la sospecha clínica y van a aportar información determinante de cara a cómo y con qué armas vamos a tratar la enfermedad. Una buena secuencia de petición de pruebas resulta esencial para poder realizar un adecuado diagnóstico diferencial y alcanzar el diagnóstico de la enfermedad. [Figura 3]

Una historia clínica completa y detallada resulta trascendental en el niño. En muchos casos, los niños van desarrollando los síntomas de manera larvada y sólo una visualización continua del paciente permite sospechar la enfermedad. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, en los niños es más frecuente una historia familiar positiva de Enf. de Crohn que en los adultos, indicando el rol que representa la genética en el desarrollo de la enfermedad durante la infancia. Deben también incluirse en la historia clínica antecedentes de viajes recientes, uso de fármacos antiinflamatorios o infecciones (incluida TBC)⁴³.



[Figura 3. Secuencia de petición de pruebas complementarias para el Diagnóstico Diferencial de Enf. de Crohn.⁴⁴]

Por otro lado, la exploración siempre debe incluir una inspección oral y perianal para descartar aftas o fistulas/fisuras anales. Del mismo modo, se debe pesar y medir a todos los niños con sospecha de Crohn con la intención de realizar un seguimiento temporal mediante curvas y percentiles para ver si se produce cualquier retraso o involución en el crecimiento. Un Score-Z en la altura menor de -2,5 indica un

significativo retraso de crecimiento, del mismo modo que un crecimiento menor a 5 cm por año. El IMC es calculado y nos pone bajo la pista de un retraso de desarrollo siempre que se encuentre por debajo del percentil 10⁴⁵.

Respecto al análisis de laboratorio, es imprescindible la petición de todo aquello que se indica en la **Tabla III**. Por lo general, los hallazgos más característicos son la anemia, la hipoalbuminemia y la elevación de reactantes de fase aguda como VSG (Velocidad de sedimentación globular) o PCR (Proteína C reactiva). Sin embargo, ninguno de estos marcadores es específico de la Enf. de Crohn. Especialmente característico es el ejemplo de la elevación de reactantes de fase aguda. Resulta improbable tener una Enf. de Crohn activa y no poseer una PCR o VSG aumentada, pero éstas, también aumentan en procesos infecciosos o inflamatorios activos resultando disminuyendo mucho su especificidad para Crohn⁴⁶. Por otro lado, los marcadores fecales, como la calprotectina, son importantes para poner de manifiesto actividad inflamatoria. Niveles por encima de 50mg/kg se consideran anormales, mientras que niveles por encima de 200mg/kg indican inflamación activa. Algunos estudios han demostrado su capacidad de predecir recaída de la enfermedad, por ello son útiles en la monitorización de pacientes en remisión. Como aspecto negativo cabe destacar que pueden resultar falsamente elevados por infecciones entéricas o por la toma de AINES⁴⁷. Algunas enfermedades deben ser descartadas como la enfermedad celíaca mediante la petición de los Ac Antitransglutaminasa.

Se deben realizar pruebas para la detección de las infecciones más frecuentes en heces o sangre y con ello eliminar un gran número de entidades con los mismos síntomas clínicos que la Enf. de Crohn: diarrea, dolor abdominal, sangrado, vómitos; así como la posibilidad de una infección por VIH, que puede predisponer para la Enf. de Crohn o descartar contacto con TBC mediante Mantoux, o enfermedad activa mediante placa de tórax ya que la TBC digestiva supondrá uno de los diagnósticos diferenciales más importantes a nivel histológico. El despistaje de VHB, VHC, VEB y CMV también se llevará a cabo, ya que resulta fundamental descartarlas si se va a tratar la enfermedad con terapia inmunosupresora. La posibilidad de una alergia concomitante también debe descartarse, la más común es la alergia a la proteína de vaca. Además, si el paciente es

menor de dos años se debe descartar cualquier tipo de inmunodeficiencia que haya podido predisponer la aparición de la enfermedad de Crohn.

Sangre	Heces
Hemograma	Calprotectina
Proteína C reactiva y VSG	Test de sangre oculta en heces
Creatinina y Urea	P. Detección de Salmonella
Electrolitos	P. Detección Salmonella
Transaminasas (ALT, AST, GGT)	P. Detección Shigella
Glucosa	P. Detección Yersinia
Albúmina	P. Detección Campylobacter
Ac Antitransglutaminsa → DD Celiaquía	P. Detección Clostridium
Metabolismo del hierro	
P-ANCA(20%+) y ASCA(65%+)	
Ácido fólico y Vit B12	
Zinc	

[Tabla III: Recomendaciones para el análisis en sangre y heces.]

Una vez realizados análisis de sangre y heces, si se sospecha Enf. de Crohn, el procedimiento de elección es una colonoscopia hasta íleon acompañada de gastroscopia con toma de biopsias múltiples (mínimo 2) de los diferentes segmentos, tanto sanos como inflamados. La afectación es segmentaria con áreas de inflamación intercaladas con mucosa de apariencia normal. Además, puede existir presencia de úlceras, estenosis, fistulas y afectación perianal.

El aspecto en empedrado de la mucosa es sugerente de Enfermedad de Crohn. Conviene recordar que no existen lesiones específicas que nos diagnostiquen directamente la enfermedad. Esta prueba se considera prioritaria en el diagnóstico y

debe ser realizada de manera rápida y antes de comenzar con el tratamiento médico⁴⁸. Además, si se tienen dudas del diagnóstico, existe recaída, refractariedad al tratamiento, se está considerando la cirugía, existen nuevos síntomas o hay recurrencia postoperatoria, está indicada una nueva colonoscopia + gastroscopia⁴⁹. Las biopsias son necesarias, pero los hallazgos no siempre son concluyentes para el diagnóstico. Para la Enf. de Crohn es característica la aparición de inflamación crónica focal, distorsión e irregularidad de criptas discontinua, incremento variable en la celularidad en lámina propia, agregados linfoides transmurales y la aparición de granulomas no caesificantes. Se ha indicado el diagnóstico de Enf. Crohn cuando estén presentes 3 de las citadas características en ausencia de granuloma o el citado granuloma en compañía de otra característica descartadas las infecciones específicas⁵⁰. Por último, cabe destacar que en ocasiones la distinción entre las diferentes Enfermedades Inflammatorias Intestinales no es posible y que el patólogo siempre debe tener en mente el posible desarrollo de una neoplasia.

Independientemente del resultado de la colonoscopia y gastroscopia, se deben realizar dos pruebas radiológicas que aportan información acerca de la gravedad/remisión del brote y que van a resultar fundamentales para cuantificar la actividad actual de la enfermedad. En el estudio actual se debe comenzar con una Ecografía Abdominal incluido Doppler y completar el estudio con la actual prueba de elección: la Enterorresonancia magnética (EnteroRM); de elección y superior a la Enterotomografía computarizada (EnteroTC), cuyo principal inconveniente es la radiación. Utilizaremos la EnteroRM en pacientes pediátricos o jóvenes con diagnóstico o sospecha clínica de Enf. de Crohn, si existe sospecha de fistulas, si se quiere determinar el estado de la enfermedad o si existe alergia al contraste yodado (en caso de no disponer de EnteroRM se puede realizar un EnteroTC).^{51 52}

El abordaje inicial de la ecografía en la Enf. de Crohn nos permite evaluar el engrosamiento mural mayor de 3 mm, la presencia de estenosis o fistulas, la alteración de la grasa mesentérica o el aumento del tamaño de los ganglios mesentéricos. Al mismo tiempo, el Doppler permitirá ver áreas de hiperemia-agudas y diferenciarlas de zonas fibróticas o estenosantes de etiología crónica o de antiguos brotes⁵³.

La EnteroRm posee como ventajas la valoración dinámica de la peristalsis del intestino gracias a la administración de contraste oral y la ausencia de radiación. Los hallazgos en fase aguda son el engrosamiento mural mayor de 3 mm, la hiperemia mural y mucosa, la ulceración transmural, formación de fistulas, ingurgitación vascular y ganglios inflamatorios mesentéricos. Los hallazgos en fase crónica por el contrario corresponderían a la infiltración grasa de la pared, la fibrosis mesentérica o la formación de estenosis⁵⁴.

Diagnóstico Diferencial :

Cuando se sospeche de Enfermedad de Crohn, siempre se deberá realizar un diagnóstico diferencial orientado a descartar las siguientes enfermedades mediante las pruebas complementarias que hemos visto en el apartado de diagnóstico⁵⁵:

✚ **Infecciones entéricas agudas bacterianas:** destacamos Salmonella Enteritidis, Shigella Dysenteriae, Campylobacter Jejuni, Yersinia Enterocolitica, Clostridium Difficile, E. Coli, Neisseria Gonorrhoeae o Chlamydia Trachomatis.

- Shigella provoca un cuadro de diarrea sanguinolenta con dolor abdominal y fiebre.
- Salmonella genera un cuadro de diarrea acuosa o sanguinolenta con náuseas y vómitos.
- Campylobacter Jejuni además de dar el cuadro clínico típico genera pseudopólipos y afectación de la mucosa y submucosa del colon que se asemeja a una Colitis Ulcerosa.
- La infección por Yersinia Enterocolítica provoca ulceraciones de la mucosa del íleon terminal, invasión de neutrófilos y engrosamiento de la pared ileal.

- ✚ **Infecciones por Micobacterias:** destacamos entre ellas Mycobacterium Tuberculosis y Mycobacterium Avium(éste sólo en estadios avanzados de VIH). Ocurre principalmente en inmunodeprimidos, aunque también afectan a individuos con inmunidad normal. Predominan las localizaciones ileal y cecal; y los pacientes presentan síntomas de obstrucción intestinal, distensión abdominal o masa dolorosa. El diagnóstico diferencial se realizará mediante colonoscopia, biopsia y cultivo.

- ✚ **Infecciones parasitarias y fúngicas:** como por ejemplo amebiasis, Isospora, Trichuris Trichura, Anquilostomosis, Strongyloides, Histoplasmosis, Candida y Aspergillus.

- ✚ **Infecciones víricas:** fundamentalmente tres: VIH, Citomegalovirus y Herpes Simple. Aunque la mayoría de los pacientes con colitis vírica tienen inmunosupresión, CMV y Herpes Virus pueden producir cuadros de diarrea sanguinolenta, fiebre, dolor abdominal y pérdida de peso en individuos inmunocompetentes. VIH por sí mismo puede provocar diarreas, náuseas, vómitos, anorexia así como atrofia de vellosidades en el intestino delgado. El diagnóstico se realiza mediante la biopsia y la identificación de los virus por PCR.

- ✚ **Enfermedades Inflamatorias:** la principal entidad con la que se tiene que realizar el diagnóstico diferencial en la Enf. de Crohn, es la Colitis Ulcerosa. Ésta, a diferencia de la Enf. de Crohn, es continua, con afectación únicamente de la mucosa y submucosa, friable al roce y llama la atención la presencia de pseudopólipos y úlceras superficiales. La Colitis Ulcerosa afecta inicialmente al recto y se extiende proximalmente afectando sólo al colon. Además, el tabaco parece ser un factor protector para la enfermedad y se asocia a pioderma gangrenoso y colangitis esclerosante primaria. Como complicaciones más notorias se encuentra el megacolon tóxico, la hemorragia y la neoplasia de colon (que tiene mayor incidencia que en la Enf. de Crohn) .Para diferenciarlas será esencial la realización de una minuciosa colonoscopia y gastroscopia con múltiples biopsias incluso de zonas de aspecto sano⁵⁶.

Otras entidades que deberán descartarse serán: diverticulitis, apendicitis, colitis derivativa, colitis colagenosa linfocítica, colitis isquémica, colitis-enteritis por radiación, úlcera rectal solitaria, gastroenteritis eosinofílica, colitis neutropénica, Behçet o Enfermedad Injerto contra huésped.

La diverticulitis, por ejemplo, produce las mismas manifestaciones clínicas: fiebre, dolor abdominal, masa, aumento VSG y fistulas. Los efectos de la radioterapia también pueden ser difíciles de diferenciar de la Enf. de Crohn en una colonoscopia debido a la mucosa granular, friable y ulcerativa que origina. La Biopsia será diagnóstica de Crohn en ambas.

✚ **Enfermedades Neoplásicas:** diversos tumores pueden elaborar un cuadro clínico semejante al Crohn. Entre ellos el linfoma, carcinoma metastásico, carcinoma de íleon, tumor carcinoide o la poliposis familiar entre otros.

✚ **Fármacos y productos químicos:** el empleo de antiinflamatorios no esteroideos, anticonceptivos orales, cocaína, quimioterapia o sales de oro pueden crear confusión en el diagnóstico de Crohn. Especialmente importante es el cuadro de colitis por AINES ya que presenta un cuadro de diarrea, dolor abdominal, estenosis, obstrucciones, perforaciones, fistulas y hemorragia. En estos casos es esencial interrumpir el empleo de estos fármacos.

Clasificación :

En los pacientes pediátricos se utilizan dos clasificaciones para estadificar la enfermedad de Crohn. Una de ellas, la Clasificación de París⁵⁷ [ANEXO II], es una extensión de la clasificación de Montreal utilizada en adultos y cuya utilidad radica en determinar el riesgo del paciente de desarrollar una mala evolución o complicaciones antes de comenzar con el tratamiento de la enfermedad.

La otra, el denominado PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) [ANEXO III], muestra el grado de actividad actual de la enfermedad que nos disponemos a tratar. A diferencia de la clasificación de París, ésta sólo se utiliza en niños.

Retraso diagnóstico :

Existe una gran variabilidad en la duración del diagnóstico diferencial para la consecución de un diagnóstico de certeza de la Enfermedad de Crohn pediátrica. El retraso diagnóstico desde una primera visita médica varía desde 6 meses en algunas poblaciones de Italia, pasando por los 5 del Reino Unido, hasta llegar a los 4 de regiones de Francia o Noruega, o los casi 3 en Alemania y Austria. En España, el estudio: *“Description and Study of risk factors for the diagnostic delay of paediatric inflammatory bowel disease”* mostraba una media de retraso diagnóstico de unas 12 semanas (3 meses)⁵⁸. Además, en este mismo estudio se detectaba como particularidad más importante para el retraso diagnóstico y pérdida de oportunidades de diagnóstico de la Enfermedad de Crohn, la edad inferior a 5 años al inicio de la enfermedad (OR 1,51-53,54; p=0,015). Esta edad inferior a 5 años también se vio relacionada con el aumento de complicaciones como estenosis o fístulas.

Tratamiento :

Desde la primera descripción de la enfermedad, los objetivos del tratamiento de la Enf. de Crohn pediátrica han sido: minimizar los síntomas, optimizar el crecimiento de los niños y mejorar la calidad de vida. Últimamente se ha puesto de manifiesto también la importancia de conseguir sanar la mucosa intestinal, es decir, cortar el algoritmo intestinal formado por los factores de riesgo, el sistema inmunológico intestinal, los genes predisponentes y la disbiosis, que acaban precipitando en forma de Enf. de Crohn. Sanando la mucosa, modificamos el curso de la enfermedad y se produce un descenso en el número de intervenciones quirúrgicas así como en la cantidad de esteroides utilizados para los brotes⁵⁹. Para conseguir esta curación de la mucosa, se ha demostrado la necesidad de iniciar el tratamiento precozmente con biológicos o inmunomoduladores⁶⁰.

Por otro lado, como se ha indicado en el apartado diagnóstico, cada vez cobran mayor importancia los marcadores no invasivos de la enfermedad como la calprotectina fecal, que informan de la curación o recurrencia de la enfermedad incluso antes de la aparición de los primeros síntomas. Este marcador se ha demostrado especialmente útil para el seguimiento de los niños. De igual manera, se ha demostrado que el temprano reconocimiento de la enfermedad, el óptimo control de la enfermedad y una adecuada nutrición postdiagnóstica permite solventar en muchos casos el retraso de crecimiento de los niños y actúan como marcadores de un control satisfactorio de la enfermedad⁶¹.

Por último, antes de comenzar con el tratamiento conviene señalar que no todos los pacientes responderán de igual manera al tratamiento de la Enf. de Crohn. Los factores predictivos de una peor respuesta son los siguientes: osteoporosis, retraso de crecimiento mayor de -2.5 (Z Score), enfermedad perianal activa, ulceraciones profundas, enfermedad panentérica y enfermedad estenosante o fistulizante al diagnóstico.

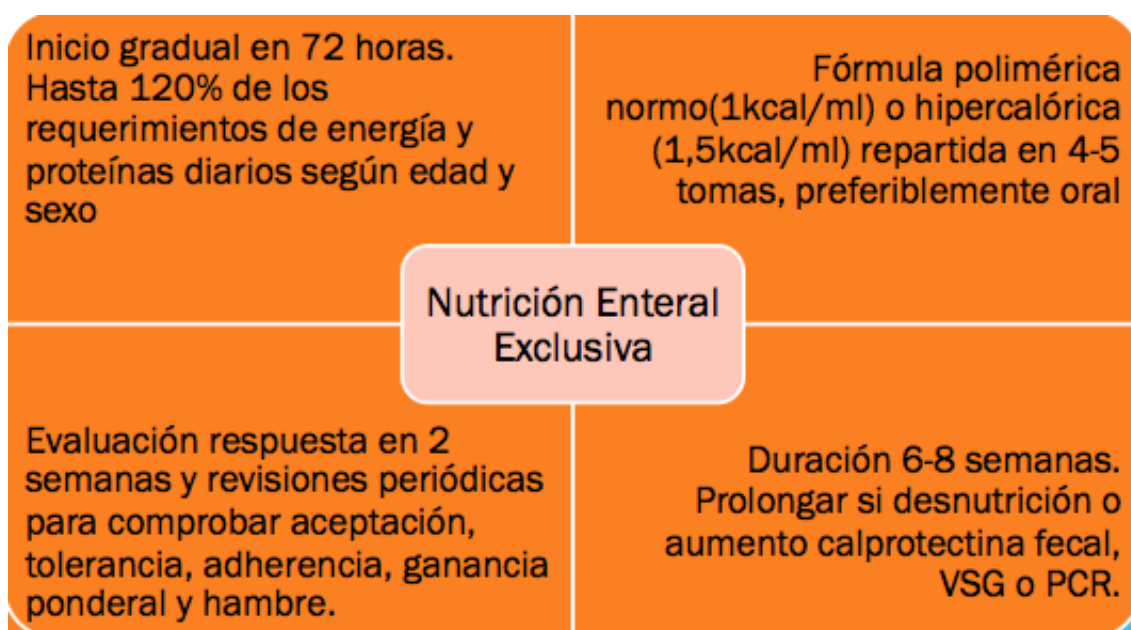
✚ **Tratamiento en el brote: Tratamiento inductor de la remisión.** [Figura 4]

Actualmente se considera la nutrición enteral oral exclusiva (NEE) durante 6-8 semanas como el tratamiento de elección para la enfermedad activa de Crohn, independientemente del grado del brote^{62 63}. Además, sirve no solamente para inducir la remisión, sino también para iniciar la ganancia de peso, promoción del crecimiento y normalización de la velocidad de crecimiento y estatus nutricional⁶⁴. A pesar de que se pone como fecha límite de eficacia las dos semanas desde el inicio del tratamiento, la mayoría de los pacientes refieren una notable mejoría clínica y bioquímica a los días de comenzar⁶⁵. La efectividad está tasada en el 80% de los niños⁶⁶. Esta alimentación enteral estará constituida por una formula proteica-polimérica oral y sólo en casos de incapacidad para alcanzar las necesidades calóricas diarias (120% de las necesidades calóricas diarias) se puede cambiar a tubo nasogástrico⁶⁷. Tras terminar las 6-8 semanas de tratamiento, se deberá reintroducir la comida poco a poco mientras se reduce al mismo tiempo la cantidad de nutrición

enteral que se administra en un periodo máximo de 3 semanas. Una serie de consideraciones prácticas se pueden observar en la **Tabla IV**.

Se ha demostrado que la localización de la enfermedad no influye en la efectividad del tratamiento inductor de la enfermedad. La curación de la mucosa sí que ha variado ampliamente en los diversos estudios que se han llevado a cabo, pero siempre superiores al tratamiento inductor con corticoides. Además, el tratamiento nutricional entérico parcial se ha demostrado inferior al enteral exclusivo y no se recomienda como alternativa⁶⁸.

Los corticoides están recomendados para inducir remisión en el brote agudo severo si la nutrición enteral exclusiva no es una opción o si ha fracasado en las primeras dos semanas^{69 70}. Está recomendada una dosis oral de prednisona o prednisolona de 1 mg/kg una vez al día nunca sobrepasando el máximo de 40 mg al día. El realizar una única dosis diaria disminuye sustancialmente el riesgo de retraso de crecimiento que este fármaco posee⁷¹.



[**Tabla IV**: Aspectos Prácticos de la nutrición enteral⁷²]

No existe evidencia en cuanto a la duración y dosis de la terapia corticoesteroides, pero se suele realizar un tratamiento que abarca 10 semanas con periodo inicial de inducción de 2-4 semanas y un periodo de reducción de dosis

escalonado en intervalos de 1 semana a partir de entonces. Nunca se deberán utilizar los corticoides como terapia de mantenimiento. El uso de budesonida puede ser considerado como una alternativa a los corticoides sistémicos en casos de moderada afectación ileo-cecal⁷³. Se ha demostrado que no hay diferencias en cuanto a la efectividad del tratamiento de la enfermedad en función de si existe afectación ileal, colónica o cecal. Por ello podemos decir que la localización no modifica la respuesta a los corticoesteroides en pediatría. Como efectos adversos más frecuentes encontramos una supresión de la glándula suprarrenal y el retraso de crecimiento. Desafortunadamente no existen biomarcadores que nos aporten información relevante en el riesgo de los pacientes de desarrollar estos efectos adversos. Sin embargo, se ha demostrado una relación directamente proporcional entre estos riesgos y la dosis y tiempo con corticoides⁷⁴.

En brotes leves- moderados si existe fracaso o no tolerancia de la Nutrición Enteral Exclusiva, se pauta tratamiento con budesonida 3-9mg/día o tratamiento combinado con 5ASA (actualmente en controversia) y antibióticos para la curación. Si se produce fracaso, comenzaríamos con los corticoides orales como en el brote agudo severo.

Cuando fracasan los corticoides en el brote agudo severo en forma oral, se pueden administrar vía intravenosa o iniciar terapia biológica con los AntiTNF (Adalimumab o Infliximab). Si estos corticoides intravenosos también fracasan, en este caso sólo queda comenzar tratamiento con los AntiTNF (Infliximab o Adalimumab). Siempre se debe comprobar el estatus inmunológico y realizar las serologías determinadas en el apartado de diagnóstico y diagnóstico diferencial para asegurarnos de que el paciente no posee ninguna inmunodeficiencia o patología desencadenante de ella como el VIH o VHB. En caso de que éstos también fracasasen, se puede probar con otros biológicos o emplear la cirugía como última opción.

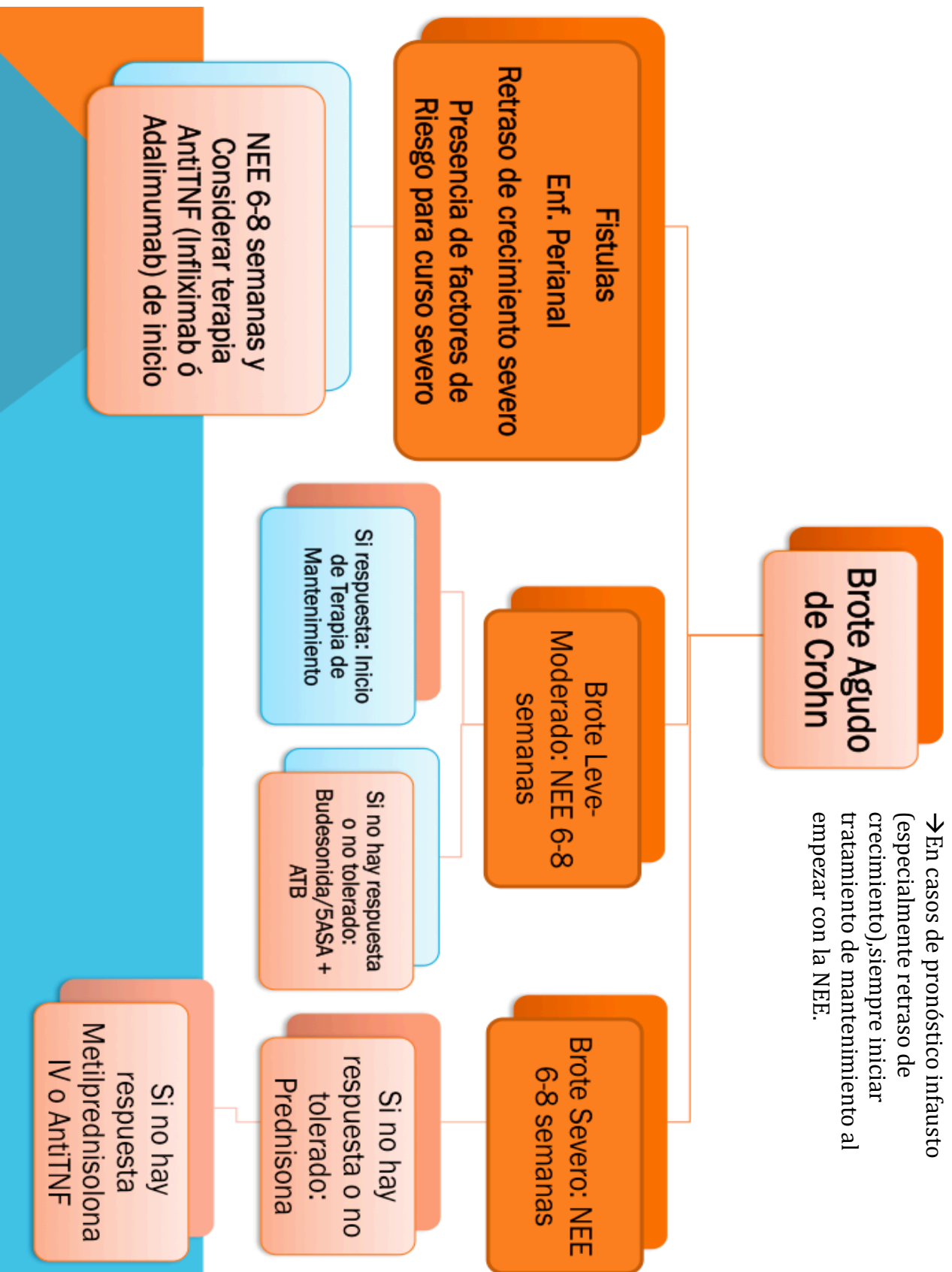
Los antibióticos, como el ciprofloxacino (20mg/kg) o metronidazol (10-20mg/kg), están recomendados en el tratamiento de la enfermedad perianal fistulizante.

Además, azitromicina y rifaximina podrían ser útiles en la remisión del brote leve-moderado como ya se ha comentado anteriormente^{75 76}.

Si en el brote agudo de Enfermedad de Crohn nos encontramos ante una enfermedad perianal, fistulas, retraso de crecimiento severo o presencia de factores que indican un curso futuro severo de la enfermedad, se puede pautar directamente AntiTNF (Infliximab o Adalimumab) en combinación con nutrición enteral exclusiva como tratamiento inicial con el fin de reforzar el tratamiento médico inicial en los pacientes más afectados por la enfermedad.

Ante la gran cantidad de recidivas que se han producido al cesar la NEE tras un brote agudo moderado o severo, en los últimos años se ha producido un cambio en las pautas de tratamiento, iniciando la terapia de mantenimiento con AntiTNF (Infliximab o Adalimumab) o inmunosupresores (Metrotexato o Tiopurinas) desde el inicio de la nutrición enteral exclusiva en casos con pronóstico infausto, para mejorar la evolución.

[Figura 4: Tratamiento del brote Agudo⁷⁷]



✚ Tratamiento de mantenimiento: Crónico. [Figura 5]

Comenzaremos el análisis del tratamiento de mantenimiento con el grupo de las tiopurinas, entre las que se encuentran la Azatioprina o la 6-Mercaptopurina. Este grupo de inmunosupresores está indicado como uno de los tratamientos de elección para el control de la enfermedad en fase crónica en pacientes de alto riesgo como aquellos que presentan enfermedad perianal, retraso de crecimiento severo, úlceras profundas, extensa afectación pandigestiva incluyendo zonas gástricas o en intestino delgado proximal al tercio distal del íleon y si se han necesitado corticoides para controlar el brote agudo⁷⁸.

Este grupo de fármacos se caracteriza por tener no alcanzar su máxima eficacia hasta pasadas 8-12 semanas y en ningún caso pueden utilizarse en solitario como terapia de inducción. La dosis de Azatioprina varía de 2-2,5mg/kg y la de 6-Mercaptopurina de 1-1,5mg/kg una vez al día ambas. Los efectos adversos más frecuentes que pueden ocurrir son los hematológicos (mielosupresión), hepatotóxicos y pancreatitis reactiva. Ésta última suele suceder hasta en un 4% de los casos en las primeras semanas de tratamiento mientras que las otras dos aparecen en el tratamiento crónico continuo⁷⁹.

El metrotexato, como las tiopurinas, puede ser utilizado para el tratamiento en casos de enfermedad de alto riesgo a una dosis semanal de 15mg/m² subcutánea, con dosis máxima de 25 mg semanalmente⁸⁰. También puede ser utilizado en casos de fallo o intolerancia de las tiopurinas en vez de comenzar directamente con el tratamiento biológico. Se suele coadministrar ácido fólico y se realizan análisis de sangre periódicos para comprobar el estado inmunitario ya que es un fármaco inmunosupresor. La principal ventaja respecto a las tiopurinas es que muestra mayor respuesta y eficacia en el tratamiento crónico y además está asociado a una marcada recuperación del crecimiento “catch up” en nuestros pacientes hasta alcanzar percentiles de normalidad⁸¹.

El principal inconveniente que posee el metrotexato es la gran cantidad de efectos adversos que posee. Náuseas-vómitos, síntomas gripales, mielosupresión o

hepatotoxicidad son sólo algunos de ellos. Especialmente las náuseas y los vómitos son un efecto adverso relativamente frecuente (10-20%) y genera el abandono de la terapia⁸².

Si la enfermedad no es controlada en su fase de mantenimiento-crónica por ninguno de los dos fármacos mencionados anteriormente (Tiopurinas y Metrotexato), se debe iniciar tratamiento con fármacos biológicos AntiTNF (Anti-Tumor Necrosis Factor). También inmunosupresores, si nos encontramos ante cualquier signo de gravedad o mal pronóstico, se pueden pautar también directamente desde el brote agudo. Del mismo modo, también serán pautados directamente en caso de manifestaciones extraintestinales de la enfermedad severas como la artritis o el pioderma gangrenoso.

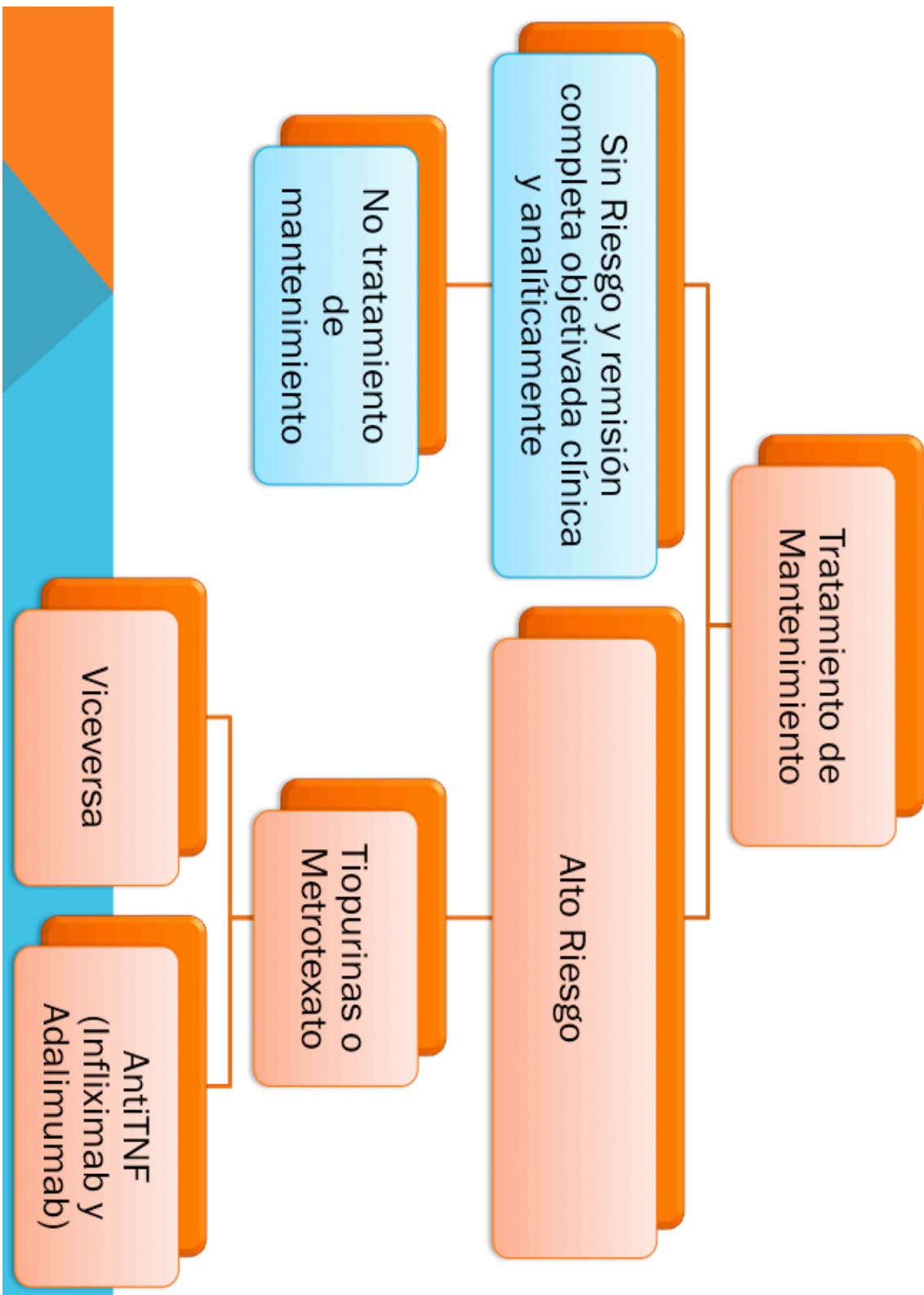
Existen dos fármacos antiTNF utilizados para el control de la Enf. de Crohn: infliximab y adalimumab. Ambos comparten prácticamente la misma eficacia y espectro de efectos adversos⁸³. Son capaces de sanar la mucosa intestinal y reducir considerablemente el número de intervenciones quirúrgicas⁸⁴. Muestran especial rapidez en comparación con otros fármacos como Metrotexate además. La mayoría de estudios que los comparan han sido efectuados en adultos y muestran tasas de curación, necesidad de hospitalización o desarrollo de complicaciones muy similar⁸⁵. Además los dos biológicos pueden ser controlados de manera muy sencilla en el suero al producir anticuerpos⁸⁶. Es cierto que actualmente se prefiere Adalimumab ya que puede ser administrado subcutáneamente en casa y no requiere tiempo del niño de acudir al hospital y perder clase como Infliximab (administrado intravenoso)⁸⁷.

Adalimumab deberá ser administrado de forma subcutánea en una dosis de inducción de 2.4 mg/kg (máximo 160mg), seguido a las 2 semanas de otra dosis de 1.2 mg/kg (máximo 80mg) y seguido el resto de semanas de una dosis de 0.6mg/kg (máximo 40 mg). Infliximab se administrará con 3 dosis de inducción de 5mg/kg en 6 semanas, seguidas de una terapia de mantenimiento basada en dosis de 5mg/kg cada 8 semanas.

Los efectos adversos mas frecuentes descritos han sido las reacciones de hipersensibilidad y reacciones agudas en el momento de la infusión así como el riesgo de

desarrollar infecciones. En cuanto a las infecciones se cree que entre un 3- 6% de los pacientes pueden verse afectados por una infección oportunista o no⁸⁸. Además en el caso de los niños parecen ser aún más frecuentes que en el caso de los adultos ya que muchas veces combinan la inmunosupresión del fármaco con su propia malnutrición debida a la enfermedad. Una vez conseguida la remisión se puede mantener el tratamiento o intentar control de nuevo con tiopurinas o metrotexate. De igual manera, si se produce una pérdida de respuesta al fármaco o intolerancia se puede cambiar por el otro.

[Figura 5. Tratamiento de mantenimiento de la Enf. de Crohn 77]



Caso clínico: EXPOSICIÓN Y SECUENCIA TEMPORAL

Motivo de consulta:

Paciente de 5 años de edad que acude por presentar bultoma posterior de rodilla izquierda tras traumatismo jugando con su hermano.

Antecedentes médicos:

- Prematuro extremo/inmadurez neonatal/ictericia

Antecedentes quirúrgicos:

- No presenta antecedentes quirúrgicos de interés.

Antecedentes Familiares:

- Madre: Hipotiroidismo por tiroiditis.

Alergias:

-No conocidas

Tratamiento:

- Sin tratamiento actual

Exploración física:

- Edema y tumefacción importante de rodilla izquierda en zona posterior con signos inflamatorios característicos. No dolor a la palpación ni en flexión, extensión, rotación interna o externa de la rodilla. Rodilla contralateral anodina sin hallazgos.

No otra sintomatología.

Tras ser descartada lesión traumática de rodilla (RX) se deriva a consultas externas de reumatología del Hospital Infantil (HUMS).

Gráficas de Crecimiento en centímetros Figura 6, peso en kg Figura 7 e Índice de Masa Corporal Figura 8.

-23 Julio 2013: En consultas externas de reumatología se realizan 2 artrocentesis de rodilla izquierda con salida de líquido sinovial seroso de aspecto inflamatorio. El paciente continúa sin dolor a la palpación o movilización de rodilla. Rodilla contralateral normal.

El cultivo del líquido sinovial es negativo.

Se diagnostica de monoartritis de rodilla izquierda y se pauta tratamiento con Zamene®(Deflazacort) en pauta descendente durante 20 días e Ibuprofeno 3cc cada 8 horas.

-27 Agosto 2013: Acude a consultas de su centro de salud refiriendo náuseas y vómitos al tomar el ibuprofeno, acompañadas de dolor abdominal difuso. Se le recomienda cambiar el ibuprofeno por paracetamol cada 6 horas.

Persiste monoartritis de rodilla con edema moderado en zona posterior.

-10 Septiembre 2013: Acude a revisión en consultas externas de reumatología de Hospital Infantil (HUMS) y ante la persistencia de artritis se le cambia el tratamiento a: Metrotexate 10mg/semana, prednisona 10 mg/día y ácido fólico una vez a la semana hasta control en dos meses.

-12 Septiembre 2013: Acuden a consultas de su centro de salud, refiriendo deposiciones semidiarreas y molestias gástricas matinales desde el inicio del nuevo tratamiento. Se le pauta Lansoprazol.

-28 Noviembre 2013: Acude a revisión en consultas externas de reumatología de Hospital Infantil (HUMS) y ante la remisión importante del cuadro de artritis se reduce el tratamiento con Metrotexate a 5mg/semana, Prednisona 5 mg/semana en pauta descendente y ácido fólico.

-20 Diciembre 2013: Acude a consultas de su centro de salud para revisión de los 6 años. Se posponen vacunas al estar con tratamiento inmunosupresor y ante la notable mejoría clínica de la artritis se le recomienda fisioterapia en la rodilla izquierda.

Edad: 6 años

Peso: 21,2 kg ; P 25

Talla: 122 cm; P 75

IMC: 14,72 ; P 25

-14 Enero 2014: Primera visita con fisioterapia, en la cual se objetiva una importante atrofia de cuádriceps izquierdo en relación con el cuadro de artritis que ha presentado el paciente y se empieza a trabajar la zona afectada. En total se realizan 5 sesiones con buena evolución y recuperación de volumen y balance muscular. Además, aprende ejercicios para realizar en casa y se decide dar el alta de la consulta de fisioterapia.

-30 Enero: Acude a consultas externas de reumatología de Hospital Infantil (HUMS) y se decide mantener el tratamiento con metrotexate. El tratamiento con Prednisona ya se ha terminado. Continúa con el ácido fólico.

-10 Julio 2014: Acude a consultas de centro de salud, refiriendo molestias abdominales difusas pospandriales y matutinas acompañadas de deposición diarreica intermitente. A la exploración se objetiva un abdomen blando, depresible, doloroso a la palpación y sin signos de irritación peritoneal. No se aprecian masas ni megalias.

Edad: 6 años y 6 meses

Talla: 120 cm; P50

Peso: 21,200 kg; P25

IMC: 14,6; P10

Retroceso de percentiles de talla, peso e IMC desde hace 6 meses. Se pide analítica sanguínea.

Se realiza analítica de sangre, en la que destaca Hemoglobina de 11,6gr/dl.

Ante la clínica digestiva, retroceso pondero-estatural y anemia se deriva a consultas de Gastroenterología de hospital Infantil (HUMS).

Se posponen las vacunas de los 6 años por seguir con tratamiento inmunosupresor.

-10 Diciembre 2014: Primera consulta de gastroenterología en Hospital Infantil (HUMS). Ante la sospecha de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, se decide ingreso programado para la realización de colonoscopia, gastroscopia, ecografía abdominal y EnteroRM.

-16 Diciembre 2014: Ingresos en Hospital Infantil para la realización de pruebas:

Edad: 7 años

Peso: 21,6 kg; P 10.

Talla: 125 cm; P 50.

IMC: 13,82; P 5.

En la **anamnesis** se indica la existencia desde hace 4 meses de una deposición diaria abundante, blanda, maloliente, sin sangre ni moco, con vómitos 2-3 veces por semana. Además, refiere dolor abdominal difuso tras comidas. Los padres le encuentran más triste e irritable. Refieren también que ha perdido peso.

A la exploración en el ingreso presenta aceptable estado general con discreta palidez cutánea. Normohidratado.

ACP: Normoventilación sin ruidos sobreañadidos.

Abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación. No se aprecian masas ni megalias. No signos de irritación peritoneal. Presenta fisura anal, no se aprecian fistulas.

Mantoux negativo.

✚ Se realiza **analítica** que muestra los siguientes hallazgos:

- Leucocitos 6800(N: 64%, LF:21%, Mo: 11%), Hemoglobina 11,5 g/dl, Hto 36%, plaquetas 527.000.
- VSG: 60mmh
- PCR: 3,24 mg/dl
- Autoinmunidad normal.

✚ Se realiza **colonoscopia**, que muestra los siguientes hallazgos:

- Colon descendente y transversal con úlceras aisladas.

- Colon descendente con importante afectación de mucosa, inflamación y úlceras de aspecto penetrante.
- Se consigue acceder a colon ascendente con dificultad, observándose mucosa con importante ulceración y visualización de 5-10 cm de dos trayectos que impresionan de Válvula ileocecal muy deformada Vs. Trayecto fistuloso.
- Uno de los trayectos impresionan de íleon con inflamación y el otro de colon inflamado, observándose zona de aspecto estenótico Vs. Apéndice sin poder progresar.
- Se toman varias biopsias.
 - Impresión Diagnóstica: Ulceración-Inflamación de predominio colónico derecho e íleon.

✚ Se realiza **gastroscopia**, que muestra los siguientes hallazgos:

- Se explora hasta segunda porción de duodeno sin observar lesiones en la mucosa. Se visualiza antro pilórico, cuerpo y fundus gástrico normales.
- Se toman múltiples biopsias.
 - Impresión Diagnóstica: Sin hallazgos característicos.

✚ Las **biopsias** de la colonoscopia y gastroscopia informan de:

- En colon descendente y transversal: Colitis crónica parcheada en contexto de E. Crohn.
- En colon descendente(I): E. Crohn con inflamación activa.
- En colon descendente(II): ulceración y tejidos de granulación de tipo fisurizante con lesiones granulomatosas. No se detecta Citomegalovirus (CMV).
- En íleon distal: Colitis Crónica Granulomatosa con ulceración y tejido de granulación compatible con E. Crohn.
- En íleon: Ulceración fisurizante con tejido de granulación con lesión granulomatoide, compatible con E. Crohn.

- Mucosa de cuerpo gástrico: sin alteraciones relevantes. No se detecta *H. Pylori*.
- Duodeno: Duodenitis crónica leve sin criterios evidentes de malabsorción por intolerancia al gluten con probable atrofia “parcheada” no definitiva. Valorar intolerancia a lácteos. No se detecta Giardias.
 - Impresión Diagnóstica: Ileitis y Colitis Crónica granulomatosa no caesificante con ulceraciones fistulizante compatibles con Enfermedad de Crohn.

✚ Se realiza **Ecografía Abdominal**, que muestra los siguientes hallazgos:

- Marcado engrosamiento de la pared del ciego, colon ascendente y ángulo hepático del colon que alcanza los 6,6 mm.
- El íleon presenta un marcado engrosamiento parietal en segmento distal.
- Se evidencia un aumento de la vascularización mural de las zonas afectadas.
- Se objetiva una alteración de la grasa mesentérica, de aspecto edematoso/inflamatorio con múltiples ganglios y adenomegalias en meso, algunas de ellas con hilio graso hiperrefringente conservado y otras hipoecoicas. Impresionan de reactivas/inflamatorias.
- Se identifican asas de yeyuno con mínimo engrosamiento mural que podrían estar afectadas.
- Líquido libre intraperitoneal generalizado en cuantía mínima.
- Resto normal.
 - Impresión diagnóstica: Hallazgos radiológicos compatibles con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, probable Crohn, con marcadores de actividad presentes.

✚ Se realiza **EnteroRM**, que muestra los siguientes hallazgos:

- Marcado engrosamiento mural de ciego y colon ascendente hasta ángulo hepático, que alcanza los 7,8 mm de grosor.
- Válvula ileocecal muy engrosada y prominente.

- Afectación de ileon distal, en segmento de 7 cm, con 7 mm de engrosamiento mural irregular, no liso, que sugiere la presencia de fisuras/úlceras. El realce es de aspecto laminado o estratificado.
- Tenue hiperintensidad de señal en algunas áreas murales de la región afectada.
- Las estructuras aparecen fijas durante toda la exploración, con escasa distensibilidad y peristaltismo.
- Heterogeneidad en la intensidad de señal de la grasa del meso de la zona afectada, de predominio hiperintenso. Se aprecia un discreto aumento de la vascularización mesentérica, que da lugar al signo del peine “*comb sign*”.
- Presencia de adenomegalias regionales de hasta 17,6 mm que realzan tras la administración de gadolinio.
- No se objetivan imágenes de fistulas, ni abscesos ni zonas estenóticas.
- No se demuestra clara afectación de asas de yeyuno, ni otros segmentos.
- Sigma redundante, con heces en su interior.
- Pequeña cuantía de líquido libre generalizado.
 - Impresión diagnóstica: Hallazgos radiológicos compatibles con EII: Enfermedad de Crohn subtipo inflamatorio activo, con inflamación avanzada. Grado de actividad según Girometti es moderado-grave.

❖ **Diagnóstico final:**

→ **ENFERMEDAD DE CROHN**, clasificación de Paris: A1aL3B1G0, con brote clínicamente moderado-grave (PCDAI:35), histológicamente muy activa y radiológicamente moderada-grave (Girometti)

Se inicia tratamiento con:

- Nutrición enteral exclusiva durante 6 semanas: Resource IBD 5 tomas de 200-250cc.
- Metrotexate sc. 12,5mg una vez a la semana
- Ferplex 1 vial; 40mg/ día.

- Aplicación para curación de fisura de Cohortán Rectal®(Hidrocortisona-Tiroticina-isopropilbenzotropina) 2 veces al día durante una semana.

- 31 Enero 2015: Acude a revisión en consultas de gastroenterología en Hospital Infantil (HUMS). El paciente refiere mejoría de la clínica intestinal desapareciendo la deposición diarreica, los vómitos y el dolor abdominal.

 **Analítica de control:**

- Leucocitos 8200 (N:59%, LF: 26,2%), Hb:12,1 gr/dl, Hto: 38,3%, plaquetas 530.000.
- VSG: 75mmh.
- PCR: 3,24 mg/dl
- Bioquímica: Albúmina 3,8 gr/dl. Resto normal.
- Metabolismo Hierro: Hierro: 13microgr/dl, Ferritina 17, 4ng/ml, Transferrina 239,4 mg/dl, Saturación Transferrina 38%.
- Inmunoglobulinas normales.
- Coagulación normal.
- Coprocultivos y toxina C. Difficile negativos.

Ante la mejoría clínica, se decide mantener el Metrotexate sc. 12,5 mg/semana.

- 28 Julio 2015: Acude a revisión en consultas de gastroenterología de Hospital Infantil (HUMS). Se objetiva buena respuesta al tratamiento. La clínica de brote de E. Crohn parece haber cesado, observándose aumento ponderal y del IMC desde inicio de tratamiento.

Se cambia a tratamiento de mantenimiento con Humira®(Adalimumab)20mg : 0,4 ml de la preparación de 40mg/0,8ml cada 2 semanas.

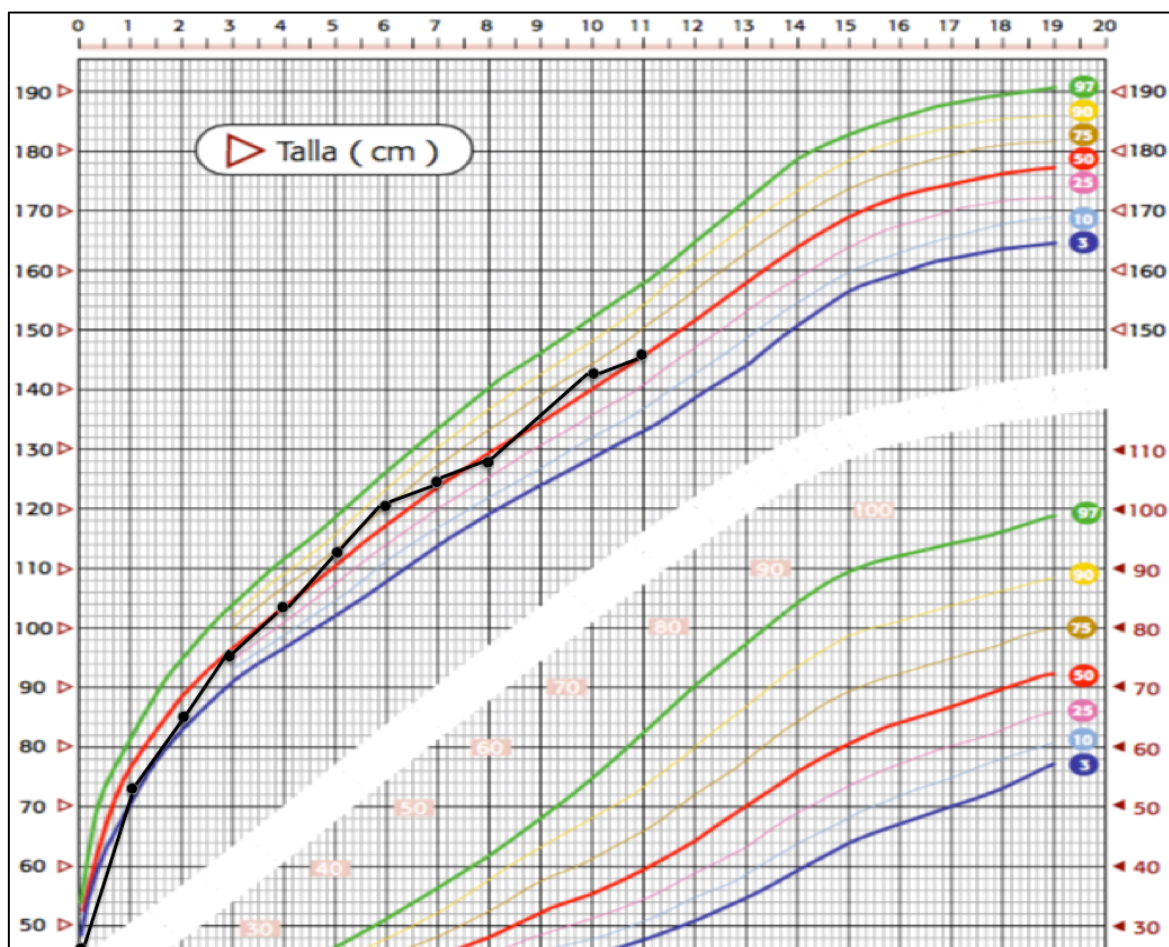
- 31 Enero 2017: tras varias revisiones en consultas externas de gastroenterología, se decide realizar colonoscopia de control, en la que se objetiva:

- Estenosis circular/anillo anterior al ciego que permite con dificultad el paso del colonoscopio sin signos inflamatorios.

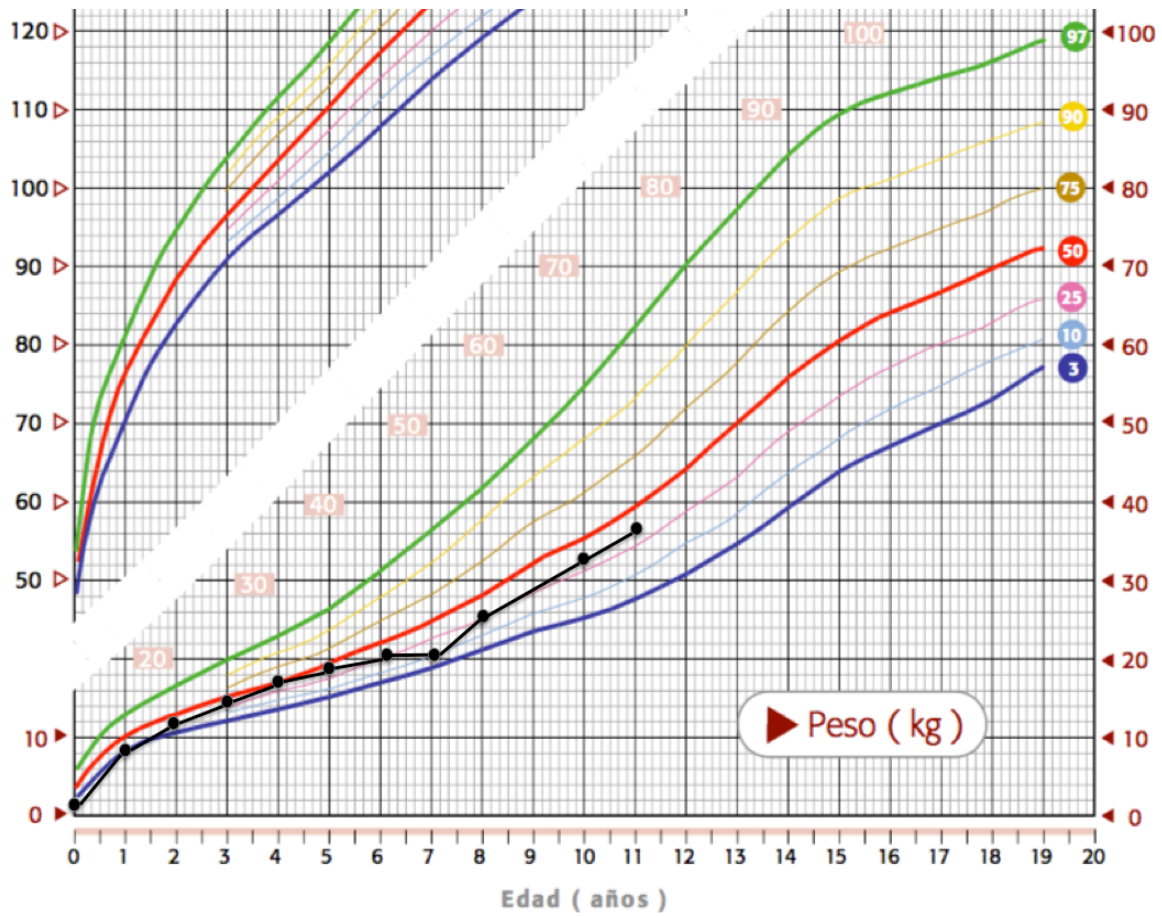
- Superada la estenosis se objetivan 2 trayectos con válvula completamente deformada con dificultad de progresión sin signos inflamatorios ni ulcerosos.
- Se toman biopsias que son compatibles con E. Crohn Crónica no activa actualmente.

Ante los datos de la colonoscopia y el buen estado general del paciente, se decide mantener el tratamiento con Adalimumab.

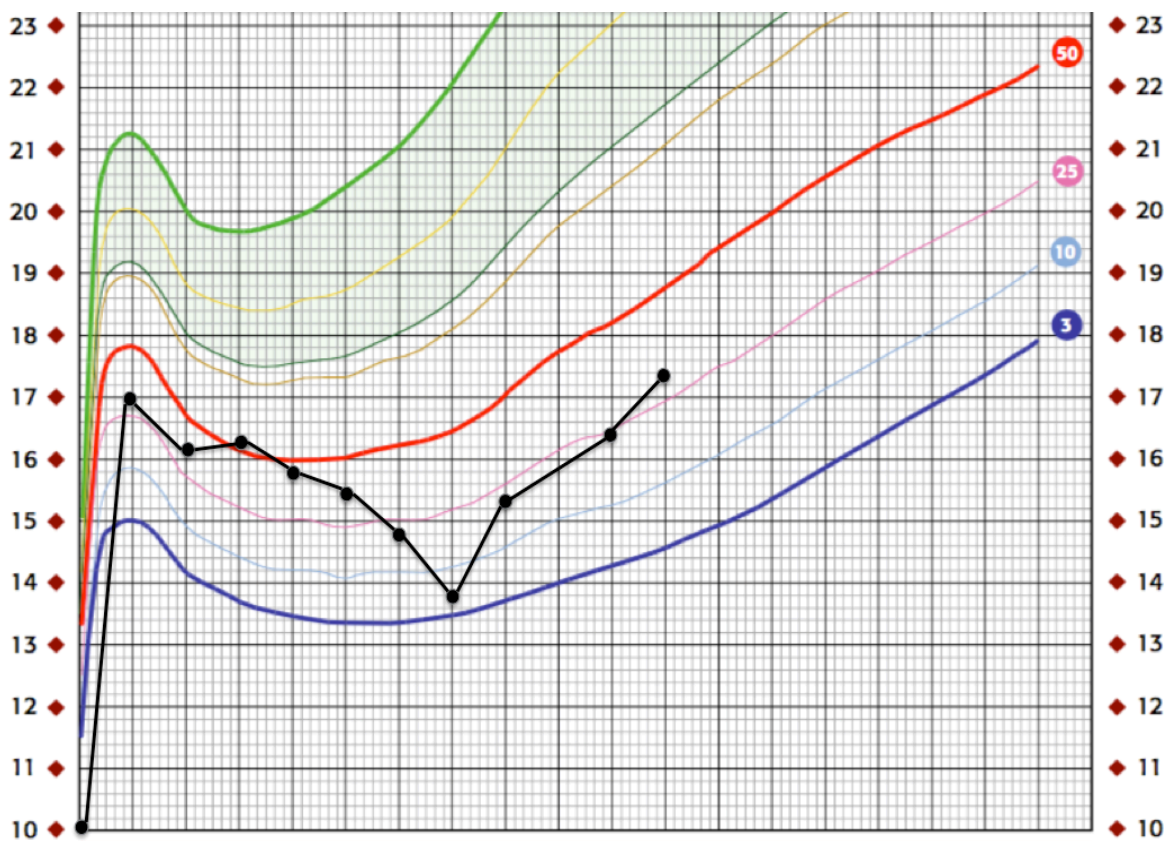
[Figura 6. Gráfico de crecimiento del niño hasta los 11 años, En negro evolución.]



[Figura 7. Gráfico de peso del niño hasta los 11 años. En negro evolución]



[Figura 8. Gráfico de IMC del niño hasta los 11 años. En negro evolución.]



Caso clínico: DISCUSIÓN

Se ha presentado un caso clínico de Enfermedad Crohn pediátrica con monoartritis de rodilla como forma inicial de presentación. A continuación se procederá a realizar una discusión del mismo comparándolo con la revisión de la enfermedad realizada anteriormente.

Las manifestaciones extraintestinales de la Enfermedad de Crohn constituyen una realidad compleja y no anecdótica que se presenta hasta en un 50% de los pacientes pediátricos con esta entidad (42). En este caso clínico concreto, la sospecha de la Enfermedad de Crohn inicial, sin ninguna otra alteración digestiva o sistémica, era francamente complicada. La manifestación extraintestinal se produjo antes del inicio de la típica sintomatología digestiva y el retraso de crecimiento característicos de la enfermedad en su variante pediátrica (41). Por ello se propone investigar las manifestaciones clínicas extraintestinales típicas de la Enfermedad de Crohn como artropatías, eritema nodoso, uveítis, epiescleritis e incluso cálculos renales o vesiculares para descartar una enfermedad de Crohn concomitante. Para la exclusión de la enfermedad en estos estadios sin sintomatología digestiva valdría con la realización de una anamnesis completa, exploración física y análisis de sangre y heces, que de proporcionar datos sugestivos de Enfermedad de Crohn (anemia, hipoalbuminemia, elevación de calprotectina fecal o elevación de reactantes de fase aguda como VSG o PCR) puede ser completada con una colonoscopia y gastroscopia(44).

Otro de los aspectos con los que se debe lidiar en la Enfermedad de Crohn es el retraso diagnóstico(58). Como factores principales que contribuyeron a este retraso en este caso clínico concreto, se pueden señalar la presencia de la monoartritis de rodilla como síntoma inicial, así como la utilización de medicación para la curación de la artritis o la edad inicial del niño. Los tratamientos propuestos para combatir la monoartritis desde el diagnóstico en el centro de salud hasta la medicación iniciada por el reumatólogo, incluyeron fármacos como ibuprofeno o metrotexato que presentan como uno de los efectos adversos más frecuentes los síntomas gastrointestinales (82).

Cronológicamente en el caso puede verse como desde el inicio de estos tratamientos aparece sintomatología digestiva como náuseas, vómitos o deposiciones semidiarreicas que fueron tratadas con Lansoprazol. La incógnita que nos queda es: ¿Fueron estos fármacos los causantes de la sintomatología digestiva? ¿Fueron por el contrario síntomas de la Enfermedad de Crohn incipiente? ¿O fueron ambos? Parece más causalidad farmacológica por el inicio de los síntomas coincidiendo con la administración de novo de los tratamientos, al menos inicialmente. Pero, en cualquier caso, no cabe lugar a dudas de que se produjo un retraso en el diagnóstico de la enfermedad y por ello para sucesivos casos tenemos que tener muy presente esta posible doble etiología de los síntomas: enfermedad vs. efectos adversos farmacológicos.

En el caso clínico se ve como la sospecha de Enfermedad de Crohn se realiza a partir de la persistencia de los síntomas digestivos: diarreas, molestias digestivas y de la reducción de percentiles de peso, talla e IMC. Aquí también puede actuar una variable de confusión que es el tratamiento con corticoides que realiza el paciente como tratamiento para su monoartritis de rodilla. Estos corticoides, a pesar de haberse tomado en una única dosis diaria de 20mg en pauta descendente(lo cual reduce la posibilidad de interrumpir el crecimiento), poseen como uno de los efectos adversos más característicos el retraso de crecimiento en pacientes pediátricos (71). Por ello, en un inicio, no está claro si el retraso y caída de percentiles en las curvas se podría deber al uso de corticoides 4 meses en pauta descendente. Sin embargo, la combinación simultánea con los síntomas digestivos y la presencia de anemia (presente en un gran porcentaje de diagnósticos de Crohn) orientaron correctamente la sospecha diagnóstica a la enfermedad de Crohn y la derivación al servicio de digestivo del Hospital Infantil (HUMS).

Una vez en el hospital se realizaron todas los procedimientos estipulados por nuestra revisión incluyendo anamnesis, exploración física, análisis de sangre y heces, serologías de VHB, VHC, VIH, CMV, VEB, Mantoux (55), colonoscopia + biopsia, gastroscopia + biopsias, ecografía abdominal y EnteroRM que clasifican la Enfermedad de Crohn del paciente como activa en el momento en forma de brote moderado-grave (Tabla VI). Por ello se le inicia tratamiento con Nutrición Enteral

Exclusiva durante 6 semanas, Metrotexate sc., Ferplex y Cohortán Rectal (para la fisura anal). Este tratamiento del brote agudo con Nutrición Enteral Exclusiva durante 6 semanas es el mismo que propone esta revisión (62 y 63). Además, el retraso de crecimiento, la presencia de estenosis en la colonoscopia con gran deformidad de la válvula ileocecal y la fisura anal, sugieren una gran actividad inflamatoria del brote de la enfermedad y peor pronóstico (77). Es por ello que se inicia al mismo tiempo que la nutrición enteral exclusiva el tratamiento de mantenimiento con Metrotexate. Posteriormente, cuando la enfermedad está bajo control, se cambia el Metrotexate por Adalimumab con el que sigue el paciente hasta la fecha y ha mostrado un gran control de la enfermedad (87).

En esta revisión se propone, ante datos que manifiestan un peor pronóstico y mayor gravedad de la enfermedad, como los del paciente, iniciar directamente con Adalimumab o Infliximab en el momento de inicio de la nutrición enteral exclusiva (77). Éste es el único cambio notable entre la proposición de esta revisión y el tratamiento recibido por este niño en la realidad. Quizás, al comenzarse el tratamiento en 2015, no había tanta experiencia de uso con el Adalimumab de inicio y por eso se prefirió iniciar con un fármaco más conocido como el Metrotexate.

Respecto al análisis de las gráficas de crecimiento de altura, peso e IMC [Figura 6, 7 y 8] podemos separar 3 fases muy diferenciadas en el crecimiento del niño. La primera fase, que la denominaremos "Catch Up 1", recorre temporalmente desde el nacimiento del niño hasta el comienzo de los síntomas articulares por la monoartritis del paciente. En ella, se ve como el paciente, prematuro extremo (30+4s) y 1580 gramos al nacimiento, realiza un catch up formidable recuperando progresivamente percentiles hasta situarse en un PC₇₅ en altura y PC₅₀ de peso a los 5 años.

Ya con el comienzo de la enfermedad, fase 2 "disease activity", se puede ver como se produce un retroceso en percentiles desde los 6 años de edad, que coincide prácticamente con el inicio del tratamiento en reumatología para la monoartritis. Desde el momento de inicio de la enfermedad, hasta un año y medio más tarde, cuando se produce el ingreso en el servicio de digestivo bajo la sospecha de Crohn, se puede

observar como el percentil ponderal cae del PC₅₀ al PC₁₀ mientras que el percentil de estatura se reduce del PC₇₅ al PC₅₀ y el IMC cae bruscamente hasta situarse en un PC₁₀ desde un PC mayor a 25. Esto nos indica cómo esta enfermedad afecta a los pacientes pediátricos en las dos esferas de crecimiento y que a pesar de que el niño no reduzca su peso o siga manteniendo un crecimiento en cm a lo largo del tiempo (como el paciente del caso clínico), debemos siempre comparar y ver los gráficos en función de la evolución de los percentiles para darnos cuenta este retraso del crecimiento.

Con el diagnóstico y comienzo del tratamiento, inicio de la fase 3 “Catch Up 2” el paciente dejó de tener sintomatología digestiva y mejoró progresivamente sus percentiles. Al año, ya consiguió PC₂₅ tanto en peso como en IMC mientras que el crecimiento estatural se mantuvo en buena progresión en PC₅₀. Esta tercera fase se ha mantenido hasta la fecha gracias al tratamiento de mantenimiento. Se ha preferido mantenerlo por la agresividad inicial del brote y el buen control con el fármaco hasta la fecha(77).

Consideraciones finales:

1. La Enfermedad de Crohn se caracteriza por ser un trastorno inflamatorio crónico, transmural, granulomatoso, cicatrizante y no caseificante, con posibilidad de afectar a cualquier parte del tubo digestivo, desde el ano hasta la cavidad oral. Las zonas con mayor incidencia son el íleon terminal y el ciego.
2. La Enf. de Crohn tiene una génesis multifactorial en la que se interrelacionan la microbiota, el sistema inmunológico intestinal, la genética propia del individuo y los factores ambientales como el tabaco o la dieta, entre otras posibilidades.
3. Las manifestaciones clínicas características de la Enfermedad de Crohn pediátrica son el retraso de crecimiento y el retraso puberal. Sin embargo, los síntomas más frecuentes, como en el adulto, son la diarrea y el dolor abdominal.
4. Siempre se debe sospechar de Enfermedad de Crohn, incluso en ausencia de síntomas digestivos, ante la presencia de artritis, uveítis, episcleritis, eritema nodoso, cálculos renales o vesicales y pioderma gangrenoso, ya que hasta un 50% de los pacientes puede presentar estos síntomas extraintestinales.
5. El diagnóstico de la Enfermedad de Crohn se basa en un abordaje multidisciplinario, asociado a la historia clínica, la exploración física, los exámenes de laboratorio: analítica de sangre y heces, los datos endoscópicos e histológicos típicos en la colonoscopia y gastroscopia y los hallazgos radiológicos de la ecografía y enterorresonancia magnética.
6. Se debe realizar una colonoscopia hasta íleon acompañada de gastroscopia con toma de biopsias múltiples (mínimo 2) de los diferentes segmentos, tanto sanos como inflamados. La afectación característica de la enfermedad es segmentaria, con áreas de inflamación intercaladas con mucosa de apariencia normal "mucosa en empedrado". Además, puede existir presencia de úlceras, estenosis, fistulas y

afectación perianal. En este sentido ambas pruebas deberán hacerse antes de iniciar cualquier tratamiento médico.

7. La enterorresonancia magnética es superior a la enterotomografía computarizada en pacientes pediátricos o jóvenes con diagnóstico o sospecha clínica de Crohn, si se sospechan fistulas, si existe alergia al contraste yodado o para determinar el grado de actividad de la enfermedad.
8. La principal entidad con la que se tiene que realizar el diagnóstico diferencial en la enfermedad de Crohn es la Colitis Ulcerosa. Además, se descartarán infecciones bacterianas entéricas agudas, micobacterias, víricas, fúngicas, parasitarias así como entidades inflamatorias no infecciosas, neoplasias o consumo de fármacos precipitantes.
9. Se ha demostrado que la edad de aparición inferior a los 5 años se relaciona con un aumento del riesgo por retraso diagnóstico y con un aumento del número de complicaciones.
10. Existen dos clasificaciones para estadificar la Enf. de Crohn. La Clasificación de Paris establece el riesgo bruto del paciente antes de comenzar el tratamiento médico, si bien la clasificación PCDAI evidencia el grado de actividad de la enfermedad.
11. La nutrición enteral exclusiva durante 6-8 semanas constituye el tratamiento de elección en el brote agudo de la Enfermedad de Crohn. Su efectividad alcanza el 80% de los niños y estará constituida por una fórmula proteica-polimérica de administración preferiblemente oral.
12. Ante fracaso de tratamiento con nutrición enteral exclusiva, se debe valorar la gravedad del brote e iniciar tratamiento en consecuencia con prednisona, en casos graves, o budesonida en leves. Si existe fracaso también de los corticoides orales, se debe iniciar tratamiento con AntiTNFs o corticoides iv.

13. Si en el brote agudo existe enfermedad perianal, fistulas, retraso de crecimiento severo o presencia de factores que indican un curso futuro severo de la enfermedad, se puede pautar directamente AntiTNF (Infliximab o Adalimumab) en combinación con nutrición enteral exclusiva como tratamiento inicial con el fin de reforzar el tratamiento médico inicial.
14. Sólo en casos de remisión completa, buen pronóstico y enfermedad limitada se podría no realizar terapia de mantenimiento.
15. No se han visto diferencias significativas entre el tratamiento de mantenimiento con Infliximab o Adalimumab en cuanto a tasas de curación, necesidad de hospitalización o desarrollo de complicaciones. Sin embargo, se prefiere Adalimumab por su mayor facilidad a la hora de administración (subcutáneo).

ANEXO I:

Asociaciones genéticas más conocidas de las Enfermedades Inflammatorias Intestinales (EII) 17

Gen	Descripción	Función
<i>Respuesta inmune innata</i>		
NOD2	<i>Nucleotide-binding oligomerization domain 2</i>	Percibe el peptidoglicano bacteriano para activar las señales celulares
ATG16L1	<i>Autophagy-related, 16-like</i>	Componente del complejo de la autofagia y en la función de las células de Paneth
IRGM	<i>Immunity-related GTPase M</i>	Rol en la autofagia, fundamental para la eliminación de patógenos intracelulares
ITLN1	<i>Intelectin 1 (galactofuranose binding)</i>	Mantenimiento de la barrera epitelial y el funcionamiento de las células de Paneth
CARD9	<i>Caspase recruitment domain family, member 9</i>	Integra señales desde muchos receptores de la inmunidad innata que reconocen todo tipo de microorganismos, incluidos los hongos. Estrés oxidativo
REL	<i>v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog</i>	Fundamental para la producción de IgA de mucosas
<i>Vía de señalización IL23-Th17</i>		
IL23R	<i>Interleukin-23 receptor</i>	Único componente del receptor de la IL23. Activa la vía Th17
IL12B	<i>Interleukin-12B, p40 subunit</i>	Componente de la IL23, común a la IL12
STAT3	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>	Común para varias citocinas: IL6, 10, 17, 21, 22 y 23. Fundamental para la reparación epitelial
CCR6	<i>Chemokine [C-C motif] receptor 6</i>	Proteína de la membrana celular, importante para la migración y el reclutamiento de células de la inflamación
JAK2	<i>Janus kinase 2</i>	Citocina fundamental para la respuesta a interferón gamma
<i>Otros genes</i>		
PTEGR4	<i>Prostaglandin E receptor 4</i>	Uno de los receptores del mediador inflamatorio PGE2
ZNF365	<i>Zinc finger protein 365</i>	Rol en la mitosis
SLC22A4	<i>Solute-carrier family 22, organic-cation transporter</i>	Proteína de membrana poliespecífica y de transporte
PTPN2	<i>T-cell protein tyrosine phosphatase</i>	Múltiples interacciones con las proteínas STAT. Protección frente a la permeabilidad inducida por IFN γ
CMH (MHC)	Complejo mayor de histocompatibilidad	Clase I y II: modulan las vías de presentación de antígenos exógenos en la EC
NKX2-3	<i>NK2-transcription factor-related, locus 3</i>	Fundamental en el desarrollo linfático y esplénico
MST1	<i>Macrophage stimulating 1</i>	Rol en la quimiotaxis y activación de macrófagos como respuesta de señales proinflamatorias
FASLG	<i>Fas ligand (TNF superfamily, member 6)</i>	Rol en la apoptosis

ANEXO II:

Comparación de la clasificación de Montreal y Paris 57.

	Montreal	Paris
Edad en el momento diagnóstico:	A1: 0-17 A2: 17-40 A3: 40-...	A1a: 0-10 A1b: 10-17 A2: 17-40 A3: 40-...
Localización:	L1: Íleon terminal [+ciego localizada] L2: Afectación colónica L3: Afectación ileocolónica L4: Afectación superior aislada (boca, esófago, estómago, i. delgado hasta íleon)	L1: Tercio distal del íleon [+ciego localizada] L2: Afectación colónica L3: Afectación ileocolónica L4a: Afectación proximal al ángulo de Treitz L4b: Afectación distal al ángulo de Treitz y proximal al tercio distal de íleon.
Comportamiento/Complicaciones:	B1: No estenosante, No fistulizante B2: Estenosante B3: Fistulizante p: perianal	B1: No estenosante, No penetrante B2: Estenosante B3: Penetrante B2B3: Penetrante y Estenosante, al mismo tiempo o no. p: perianal
Crecimiento:	/	G0: Sin retraso de crecimiento G1: Con retraso de crecimiento

ANEXO III:

PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index 45.

Criterion	Characteristics	Score	
Clinical symptoms			
Abdominal pain	<ul style="list-style-type: none"> None Mild, brief, does not interfere with activities Moderate/severe, daily, longer lasting, affects activities, nocturnal 	0 5 10	
Stools	<ul style="list-style-type: none"> 0–1 liquid stools, no blood Up to 2 semi-formed with small blood or 2 to 5 liquid stools per day Gross bleeding or ≥6 liquid stools or nocturnal diarrhea 	0 5 10	
General well-being	<ul style="list-style-type: none"> Well, no limitation of activities Below par, occasional difficulties in maintaining age appropriate activities Very poor, frequent limitation of activities 	0 5 10	
Physical examination			
Changes in body weight over 4 to 6 months	<ul style="list-style-type: none"> Weight gain, desired stable weight, or voluntary weight loss Involuntary stable weight or involuntary weight loss of 1 to 9% Weight loss ≥10% 	0 5 10	
Height at diagnosis	<ul style="list-style-type: none"> <1 channel decrease ≥ 1, <2 channel decrease >2 channel decrease 	0 5 10	
or	or		
Height velocity at follow-up	<ul style="list-style-type: none"> Height velocity ≥ –1 standard deviation Height velocity < –1 standard deviation but > –2 standard deviations Height velocity ≤ –2 standard deviations 	0 5 10	
Abdomen	<ul style="list-style-type: none"> Normal, no tenderness, no mass Tenderness, or mass without tenderness Tenderness, involuntary guarding, definite mass 	0 5 10	
Perineum	<ul style="list-style-type: none"> None, asymptomatic tags 1–2 indolent fistula, scant drainage, no tenderness of abscess Active fistula, drainage, tenderness or abscess 	0 5 10	
Extra-intestinal manifestations: – Fever ≥38.5 °C for 3 days in previous week – Arthritis – Uveitis – Erythema nodosum – Pyoderma gangrenosum	None 1 ≥2	0 5 10	
Laboratory findings			
Hematocrit	≤10 years	>33 28–32 <28	0 2.5 5
	Girls, 11–19 years	≥ 34 29–33 <29	0 2.5 5
	Boys, 11–14 years	≥ 35 30–34 <30	0 2.5 5
	Boys, 15–19 years	≥ 37 32–36 <32	0 2.5 5
Erythrocyte sedimentation rate (ESR) (mm/hr.)	<20 20–50 >50	0 2.5 5	
Albumin level (g/dL)	≥ 3.5 3.1–3.4 ≤ 3.0	0 5 10	
Total score			
≤10 points 10–30 points 30–100 points	Inactive (remission) Mild activity Moderate to severe activity		

BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ Gasche C, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of a working party of the world congress of gastroenterology Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis.* 2000; 6: 8- 15.
- ² Ferrer Bradley I, Hinojosa del Val J. Definiciones, manifestaciones clínicas y diagnóstico de la enfermedad de Crohn. *Medicine.* 2012;11(5):257-265.
- ³ Ballester Ferré MP, Boscá-Watts MM, Minguez Pérez M. Enfermedad de Crohn. *Med Clin Barc.* 2017.
- ⁴ Malik TA. Inflammatory Bowel Disease: historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surg Clin North Am.* 2015; 95(6):1105-1122.
- ⁵ Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):423-39.
- ⁶ Ananthkrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(4):205-217.
- ⁷ Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui A, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology.* 2013;145(1): 158-165.
- ⁸ Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang S-K. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(12):3167-3182.
- ⁹ Jakobsen C, Bartek J, Jr., Wewer V, et al. Differences in phenotype and disease course in adult and paediatric inflammatory bowel disease—a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34: 1217-24.
- ¹⁰ Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month* 64 (2018) 20-57.
- ¹¹ Kucharzik T, Maaser C, Lügering A, Kagnoff M, Mayer L, Targan S, et al. Recent understanding of IBD pathogenesis: Implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12: 1068-83.
- ¹² Chamberlin WM, Naser SA. Integrating theories of the etiology of Crohn's disease on the etiology of Crohn's disease: Questioning the hypotheses. *Med Sci Monit.* 2006; 12: 27-33.
- ¹³ Mathew CG, Lewis CM. Genetics of inflammatory bowel disease: Progress and prospects. *Hum Mol Genet.* 2004; 13: 161- 8.

- ¹⁴ Ogura Y, Inohara N, Benito A, Chen FF, Yamaoka S, Nunez G. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB. *J Biol Chem*. 2001 Feb 16;276(7):4812-8.
- ¹⁵ Lala S, Ogura Y, Osborne C, Hor SY, Bromfield A, Davies S, Ogunbiyi O, Nuñez G, Keshav S. Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. *Gastroenterology*. 2003 Jul;125(1):47-57.
- ¹⁶ Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006;314(5804):1461-1463.
- ¹⁷ Zabana Abdo Y. Evolución del conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*. 2017 Jan;16(1):30-36.
- ¹⁸ Eckburg PB, Relman DA. The role of microbes in Crohn's disease. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 256-62.
- ¹⁹ Swidsinski A, Loening-Baucke V, Herber A. Mucosal flora in Crohn's disease and ulcerative colitis-an overview. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60 Suppl. 6:61-71.
- ²⁰ D'Haens GR, Vermeire S, van Assche G, Noman M, Aerden I, van Olmen G, et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: A controlled randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;135: 1123-9.
- ²¹ Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:Cd004826.
- ²² Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: Current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146: 1489-99.
- ²³ Joossens M, Huys G, Cnockaert M, de Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*. 2011;60: 631-7.
- ²⁴ Timm S, Svanes C, Janson C, Sigsgaard T, Johannessen A, Gislason T, et al. Place of upbringing in early childhood as related to inflammatory bowel diseases in adulthood: a population-based cohort study in Northern Europe. *Eur J Epidemiol*. 2014; 29(6): 429-437.
- ²⁵ Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: a Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462-1471.
- ²⁶ Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol*. 2007;13(46): 6134-6139.
- ²⁷ Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(6): 848-859.

- ²⁸ Biedermann L, Brulisauer K, Zeitz J, Frei P, Scharl M, Vavricka SR, et al. Smoking cessation alters intestinal microbiota: insights from quantitative investigations on human fecal samples using FISH. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(9): 1496–1501.
- ²⁹ Chapman-Kiddell CA, Davies PS, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(1): 137–151.
- ³⁰ Devkota S, Wang Y, Musch MW, Leone V, Fehlner-Peach H, Nadimpalli A, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in mice. *Nature*. 2012;487(7405): 104–108.
- ³¹ Maunder RG. Evidence that stress contributes to inflammatory bowel disease: evaluation, synthesis, and future directions. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(6): 600–608.
- ³² Ananthakrishnan AN, Long MD, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Sleep disturbance and risk of active disease in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(8): 965–971.
- ³³ Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, Liao X, Higuchi LM, Fuchs CS, et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ: Br Med J*. 2013; 347.
- ³⁴ Ananthakrishnan AN, Khalili H, Pan A, Higuchi LM, de Silva P, Richter JM, et al. Association between depressive symptoms and incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis: results from the Nurses' Health Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(1): 57–62.
- ³⁵ Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12): 2687–2692.
- ³⁶ Hashash JG, Chintamaneni P, Ramos Rivers CM, Koutroubakis IE, Regueiro MD, Baidoo L, et al. Patterns of antibiotic exposure and clinical disease activity in inflammatory bowel disease: a 4-year prospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2576–2582.
- ³⁷ Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156: 350–9.
- ³⁸ Ungaro R, Chang HL, Cote-Daigneaut J, Mehandru S, Atreja A, Colombel JF. Statins associated with decreased risk of new onset inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2016;3: 1416–23.
- ³⁹ Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(2): 125–136.

⁴⁰ Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;124(1): 40-46.

⁴¹ Raanan Shamir, Moshe Phillip, Arie Levine. Growth retardation in pediatric Crohn's disease: Pathogenesis and interventions. *Inflammatory Bowel Diseases*. May 2007; 13: 620-628.

⁴² Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, et al. The first European evidence- based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 239-54.

⁴³ Sands BE. From symptom to diagnosis: Clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126: 1518-32.

⁴⁴ Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Revista de Gastroenterología de México* 2016;82(1): 46-84.

⁴⁵ Däbritz J, et al.:Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence: Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 331-8.

⁴⁶ Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:661-5.

⁴⁷ Fagerberg UL, Lööf L, Myrdal U, et al. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40: 450-5.

⁴⁸ Chaparro M, Gisbert JP. Actualización del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Crohn. *Medicine. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2016;12(5):217-226.

⁴⁹ Thakkar K, Lucia CJ, Ferry GD, et al. Repeat endoscopy affects patient management in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104: 722-7.

⁵⁰ Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7: 827-51.

⁵¹ Masselli G, Gualdi G. CT and MR. enterography in evaluating small bowel diseases: when to use which modality. *Abdom Imaging*. 2013;38: 249-59.

⁵² Ippolito D, Invernizzi F, Galimberti S, Panelli MR, Sironi S. MR. enterography with polyethylene glycol as oral contrast medium in the follow-up of patients with Crohn disease: comparison with CT enterography. *Abdom Imaging*. 2010;35: 563-70.

- ⁵³ Jarman BT. Small bowel imaging. *Surg Clin North Am.* 2011;91: 109-25.
- ⁵⁴ Guarnizo A, Rumie C, Abreu J, Vásquez A, Aguirre D. Modalidades de imagen en la evaluación de enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Argentina de Radiología.* 2016 May;80(3): 183-191.
- ⁵⁵ Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo L. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol 2. 17 edición. McGraw-Hill; 2009. P.1892-3.
- ⁵⁶ Dignass A, et al. The second European evidence based consensus on the diagnosis and management of Ulcerative Colitis, part 1 and 2: current management. *JCC* 2012; 6: 991-1030.
- ⁵⁷ Levine A, et al.: Pediatric Modification of the Montreal Classification for Inflammatory Bowel Disease: The Paris Classification. *Inflammatory Bowel Disease.* 2011; 17 (6): 1314-21.
- ⁵⁸ Arcos-Manchancoses JV, Donat-Aliaga E, Polo-Miquel B, Masip-Simó E, et al.: Description and study of risk factors for the diagnostic delay of paediatric inflammatory bowel disease. *An Pediatr (Barc).* 2015;82(4):247-254.
- ⁵⁹ Kierkus J, Dadalski M, Szymanska E, Oracz G, Wegner A, Gorczewska M, et al. The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(5):495-500.
- ⁶⁰ Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastro- enterology* 2010;138(2):463-8.
- ⁶¹ Walters TD, Griffiths AM. Mechanisms of growth impairment in pediatric Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6(9): 513-23.
- ⁶² Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:Cd000 542.
- ⁶³ Navas-López VM, Blasco-Alonso J, Lacasa Maseri S, Girón Fernández-Crehuet F, Serrano Nieto MJ, Vicioso Recio MI, et al. Exclusive enteral nutrition continues to be first line therapy for pediatric Crohn's disease in the era of biologics. *Anales de Pediatría (English Edition)* 2015 Jul;83(1): 47-54.
- ⁶⁴ Matuszczyk M, et al. Improvement of nutritional status and velocity as an additional benefit from using the exclusive enteral nutrition to induce remission in children with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2016 Apr;150(4): 629.
- ⁶⁵ Teahon K, Pearson M, Smith T, Bjarnason I. Alterations in nutritional status and disease activity during treatment of Crohn's disease with elemental diet. *Scand J Gastroenterol* 1995;30(1): 54-60.

⁶⁶ Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengline H, Talbotec C, Schmitz J, Canioni D, et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(12): 1332-9.

⁶⁷ Critch J, Day AS, Otley A, King-Moore C, Teitelbaum JE, Shashidhar H. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(2): 298-305.

⁶⁸ Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006;55(3): 356-61.

⁶⁹ Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4): 590-9.

⁷⁰ Sidoroff M, Kolho KL. Glucocorticoids in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(7): 745-50.

⁷¹ Byron MA, Jackson J, Ansell BM. Effect of different corticosteroid regimens on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and growth in juvenile chronic arthritis. *J R Soc Med* 1983;76(6): 452-7.

⁷² Navas-López VM, Van Limbergen J, Martín-de-Carpi J. Nutrición enteral en el paciente pediátrico con enfermedad de Crohn. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día* 2016 Sep;15(3): 112-122.

⁷³ Escher JC. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(1):47-54.

⁷⁴ Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96(1): 23-43.

⁷⁵ Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockeram A, Bitton A, et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(1):17-24.

⁷⁶ Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4): 661-73.

⁷⁷ 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. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014 Oct 1;8(10): 1179-1207.

⁷⁸ Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1: 67.

⁷⁹ Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;115(4):813-21

⁸⁰ Patel V, Macdonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4: 68-84.

⁸¹ Turner D, Grossman AB, Rosh J, Kugathasan S, Gilman AR, Baldassano R, et al. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102(12):2804-12.

⁸² Hashkes PJ, Becker ML, Cabral DA, Laxer RM, Paller AS, Rabinovich CE, et al. Methotrexate: new uses for an old drug. *J Pediatr* 2014;164:231-6.

⁸³ Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL, van Bodegraven AA, Dijkstra G, de Jong D, et al. Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor-alpha agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(7):826-31.

⁸⁴ Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard MA. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut* 2011;60(7):930-6.

⁸⁵ Osterman MT, Haynes K, Delzell E, et al. Comparative effectiveness of infliximab and adalimumab for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12: 811-817.

⁸⁶ Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. July 25, 2014.

⁸⁷ Hyams J, Zeisler B. Difficult-to-treat-pediatric Crohn's disease: focus on adalimumab. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics* 2015 Apr;2015: 33-40.

⁸⁸ Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, Kolacek S, Fell J, Malmborg P, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(6): 830-7.