



Universidad
Zaragoza

MÁSTER INTERUNIVERSITARIO

**Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales en el
Crecimiento y Desarrollo**

NUTRENVIGEN G+D FACTORS

**FORMAS DE PRESENTACIÓN Y
HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS Y
TERAPEÚTICAS EN LA ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL
PEDIÁTRICA**

ANA BERGUA MARTINEZ

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

SEPTIEMBRE DE 2013

Tutorizada por:

Gloria Bueno Lozano

Ignacio Ros Arnal

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN.....	¡Error! Marcador no definido.
1.1 GENERALIDADES.....	4
1.2 CLINICA.....	5
1.2.1 Enfermedad de Crohn.....	5
1.2.2 Colitis Ulcerosa.....	6
1.2.3 Manifestaciones extraintestinales.....	7
1.2.4 Diferencias con respecto a la población adulta.....	7
1.3 DIAGNÓSTICO.....	9
1.3.1 Laboratorio.....	¡Error! Marcador no definido.
1.3.2 Endoscopia.....	10
1.3.3 Radiología.....	11
1.3.4 Diagnóstico diferencial.....	13
1.4 TRATAMIENTO.....	14
2.JUSTIFICACIÓN Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	19
3.OBJETIVOS.....	20
Objetivo general.....	20
Objetivos específicos.....	20
4.MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
Material.....	21
Métodos.....	21
Variables.....	21
Método estadístico.....	29

5.RESULTADOS	30
5.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	
Características	31
Manifestaciones clínicas	32
Antropometría	33
Parámetros analíticos.....	35
Índices de actividad y clasificación	3
Medidas diagnósticas.....	40
Modalidades terapéuticas.....	41
5.2 DESCRIPTIVO DE METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y MODALIDADES TERAPEÚTICAS ANTES Y DESPUÉS DE 2008	43
6.DISCUSIÓN	47
7.CONCLUSIONES.....	57
8.ABREVIATURAS.....	58
8.BIBLIOGRAFÍA	59

INTRODUCCIÓN

1.1 GENERALIDADES

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba, según patrón fenotípico, tres grandes entidades: la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la EII no clasificada/indeterminada, que se definen según criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos.

Se trata de un proceso de naturaleza inmune de etiología multifactorial: factores genéticos y ambientales que, a menudo, asocian manifestaciones sistémicas, que generalmente presenta buena respuesta al tratamiento inmunomodulador y que cursa de forma crónica con brotes de actividad inflamatoria¹.

La CU afecta exclusivamente a la mucosa del colon en extensión variable, generalmente de predominio distal, de forma continua. La EC es un trastorno inflamatorio crónico transmural que puede afectar cualquier segmento del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano con carácter discontinuo. En los casos en que es imposible diferenciar entre CU y EC se habla de colitis indeterminada (CI)².

La clasificación de la EII puede hacerse en función de la extensión de la zona afectada, de su severidad y, en el caso de la EC, de su comportamiento (inflamatorio, estenosante o fistulizante). En los niños la mayoría de los casos de CU son extensos, al contrario que los adultos y en la EC el patrón predominante es inflamatorio. La afectación gastroduodenal es más frecuente en la edad pediátrica^{3,4}.

La EII ha sufrido un aumento progresivo desde hace 20 años, situándose la incidencia en países desarrollados en 10-15 casos por 100.000 habitantes y año. La CU ha sufrido menor aumento de incidencia que la EC, estando en relación el incremento de esta última a la mayor incidencia de casos pediátricos. Se calcula que, aproximadamente, un 30% de los casos de EII aparecen antes de los 20 años de edad, aunque los menores de 5 años suponen menos de un 5% del total de casos. La prevalencia global se estima en el 0,4%^{5,6}.

La enfermedad inflamatoria intestinal es una entidad en auge, con una incidencia anual en España de 1,7 nuevos casos/10⁵ habitantes menores de 18 años. Queda de manifiesto en nuestra práctica clínica diaria el aumento que su diagnóstico está experimentando en nuestra población pediátrica, favorecido a su vez por un mayor grado de sospecha clínica por parte de los profesionales sanitarios⁷.

1.2 CLINICA

Tanto en la CU como en la EC se pueden encontrar síntomas digestivos y manifestaciones extraintestinales, que son comunes, en su mayoría, para ambas enfermedades, sobre todo cuando la EC se limita al colon. En el niño, además de los síntomas clínicos frecuentes para otras edades de la vida, se debe destacar que el retraso del crecimiento puede ser el primer signo de enfermedad, y en los adolescentes el retraso en la aparición de los signos de la pubertad.

Para entender mejor la clínica, recordaremos que la CU afecta exclusivamente a la mucosa del colon en extensión variable, generalmente de predominio distal, de forma continua. La EC es un trastorno inflamatorio crónico transmural que puede afectar cualquier segmento del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano con carácter discontinuo.

Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Afecta a recto	Rara afectación de recto
Afecta exclusivamente a colon	Afecta a todo el tracto digestivo
Afectación continua y simétrica	Afectación segmentaria y transmural
Afecta a mucosa	Fístulas o estenosis frecuentes
Fístulas o estenosis anecdóticas	Enfermedad perianal
Rara enfermedad perianal	Abscesos abdominales
Raros abscesos	Úlceras serpinginosas, en empedrado
Pérdida de patrón vascular, edema o úlceras	Histología:
Histología:	- Granulomas no caseificantes
- Abscesos de criptas	- Lesiones discontinuas
- Lesiones continuas	- Fibrosis
- Distorsión de arquitectura glandular	- Agregados linfoides
- Depleción de mucina	

TABLA I. Diferencias entre Crohn y CU³

Enfermedad de Crohn

Las manifestaciones clínicas de la EC en la infancia y adolescencia varían enormemente, debido a la extensión y localización del proceso inflamatorio⁸:

- El retraso en el peso en la estatura es un signo muy frecuente; incluso pueden pasar años entre el comienzo de la sintomatología gastrointestinal y la pérdida de peso o el estacionamiento de la talla. Esto se acompaña en muchas

ocasiones de anemia como otro signo importante. En casos así habría que hacer un diagnóstico diferencial preciso con la enfermedad celíaca.

- El retraso de la madurez sexual
- Anorexia, fiebre y pérdida de peso
- Dolor abdominal recurrente
- Diarrea, frecuente de tipo postprandial; se puede acompañar de malestar abdominal y urgencia rectal
- Masa abdominal; cuando se palpe una masa abdominal y se acompañe de fiebre prolongada de origen poco claro, se debe sospechar una posible EC.
- Enfermedad perianal/fístulas. En otras ocasiones, la presencia de lesiones perianales (fisuras, fístulas, abscesos) también puede sugerir la existencia de una EC, pues se manifiesta de esta forma en 15% a 25% de niños y adolescentes ⁸.

Colitis ulcerosa

Algunos de los síntomas y signos clínicos señalados antes son superponibles a la CU (aunque no es habitual encontrar lesiones perianales ni masas abdominales palpables). La CU tiende a una evolución clínica más complicada en la infancia que en la edad adulta, con una mayor posibilidad de pancolitis que de compromiso limitado del colon, con mayores posibilidades de extensión proximal de la enfermedad localizada inicialmente y una mayor cifra de colectomía, oscilando ésta entre el 6% en el primer año del diagnóstico y el 29% a los 20 años del diagnóstico^{9,10}.

Los datos clínicos más relevantes en la infancia y adolescencia son los siguientes:

- Diarrea que casi siempre contiene sangre. Son frecuentes las defecaciones nocturnas y durante la madrugada con urgencia, tenesmo, sensación de evacuación incompleta y puede producirse incontinencia.
- Dolor abdominal, de predominio hipogástrico, aunque su localización puede reflejar el segmento de colon que se encuentra afectado.
- Anorexia, fiebre y pérdida de peso, con disminución de la velocidad normal de crecimiento.

Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica

Las más frecuentes son las osteoarticulares, seguidas de las cutáneas, orales y oculares. La mayoría se relacionan con la inflamación intestinal, aunque algunas, como la colangitis esclerosante primaria, la espondilitis anquilosante o la uveítis, puedan seguir un curso independiente de la actividad intestinal¹¹.

Las manifestaciones extraintestinales más frecuentes :

CUC	Crohn
<ul style="list-style-type: none"> • Artritis (7-25%) • Falla de crecimiento, retraso puberal (10 %) • Afectación hepática: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Hepatitis autoinmune (1%) ◦ Colangitis esclerosante (3,5%) • Manifestaciones oculares: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Ulceración conjuntival, uveítis • Manifestaciones mucocutáneas: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Eritema nodoso ◦ Estomatitis aftosa (3%) ◦ Pypoderma gangrenoso (1%) • Manifestaciones Urológicas: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Nefrolitiasis, hidronefrosis • Enfermedad tromboembólica, vasculitis • Otras menos frecuentes: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Pancreatitis, alveolitis fribrosante, neumonitis intersticial, pericarditis 	<ul style="list-style-type: none"> • Artritis (7-25%), espondilitis anquilosante (2-6%) • Falla de crecimiento, retraso puberal (30-35%) • Afectación hepática: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Colangitis esclerosante (1%) • Manifestaciones oculares: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Ulceraciones, uveítis • Manifestaciones mucocutáneas: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Eritema nodoso (3%) ◦ Estomatitis aftosa (10-15%) ◦ Hypoderma gangrenoso (<1%) • Manifestaciones urológicas: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Nefrolitiasis (5%) • Enfermedad tromboembólica, vasculitis

TABLA II. Manifestaciones extraintestinales en la EI¹¹

Diferencias con respecto a los adultos

La EI_p se caracteriza por una mayor extensión de la enfermedad, por evolucionar a fenotipos complicados, presentar una alta prevalencia de manifestaciones extraintestinales y precisar un uso precoz de corticoides.

ENFERMEDAD DE CROHN

En el momento del diagnóstico, en la EC pediátrica, al igual que en los adultos, predomina el fenotipo inflamatorio pero, en contraste, los niños presentan un mayor número de fenotipo estenosante (25% vs 11%) y menor enfermedad fistulizante (4% vs 16%); sólo un 9% presentan enfermedad perianal.

Con el fin de alcanzar un diagnóstico de seguridad ante la sospecha de EII en niños, la European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (EPSGHAN) estableció una serie de recomendaciones en Julio de 2005, los llamados criterios de Oporto¹². Aplicando éstos en el momento del diagnóstico y al final del seguimiento (media de 84 meses), se comprueba que la localización inicial de la EC pediátrica es similar a la del adulto, pero que los niños presentan una mayor afectación concomitante de tramos digestivos altos (36%) y que, a lo largo del período de seguimiento descrito, la enfermedad se extiende a zonas del tracto digestivo previamente no afectadas (en un 40% de pacientes)¹³.

Existe la hipótesis de que la EC precoz es diferente a la tardía, siendo la edad de corte establecida por la mayoría de autores de 6 años. De las diferentes series publicadas, se deduce que la EC de inicio precoz se caracteriza por una forma de presentación clínica menos variada¹⁹ (por lo que el diagnóstico erróneo inicial es más frecuente)²⁰, mayor número de pacientes con historia familiar y una evolución menos complicada con menor riesgo de cirugía²¹. La EC pediátrica presenta un alto porcentaje de manifestaciones extraintestinales¹¹ con un predominio de manifestaciones articulares y cutáneas, que están presentes en el 23% de pacientes en el momento del diagnóstico y en el 48% durante el seguimiento medio de 84 meses.

COLITIS ULCEROSA

La CU en niños y adolescentes tiene un fenotipo más grave. Se caracteriza, a diferencia de los adultos, por una mayor extensión del proceso inflamatorio¹⁴ (alrededor del 80% presentan una inflamación macroscópica que se extiende más allá del ángulo esplénico), y por una mayor presentación de brotes graves de la enfermedad.

Existen datos contradictorios respecto a la gravedad en el momento del debut. Del 15%¹⁵ al 57%¹⁶ de niños con CU debutan con actividad clínica catalogada como grave. A lo largo de la evolución, del 28 al 40% precisarán un ingreso hospitalario por un brote grave de la enfermedad^{17,18}.

1.3 DIAGNÓSTICO

Laboratorio

No existe ninguna prueba específica de la EII. Las alteraciones hematológicas y bioquímicas dependen de la actividad inflamatoria, de los trastornos de absorción y de las pérdidas intestinales. Aunque las pruebas de laboratorio pueden ser normales en presencia de inflamación, su alteración alerta hacia la realización de estudios más amplios. Además de para el diagnóstico, sirven para monitorizar el seguimiento del paciente y para detectar efectos adversos de los tratamientos.

Existe anemia ferropénica en el 50% de los pacientes. En ocasiones, la anemia es normocítica con ferritina sérica normal o elevada. La anemia macrocítica puede desarrollarse como consecuencia de la malabsorción de vitamina B12 o ácido fólico²².

El déficit de folatos puede ocurrir por aporte insuficiente, afectación yeyunal extensa y por tratamiento con sulfasalazina.

La trombocitosis, el aumento de la velocidad de sedimentación y de las proteínas de fase aguda (PCR, orosomucoide, factor VIII) se relacionan con la actividad inflamatoria. La hipoalbuminemia es un marcador de severidad.

El déficit de zinc, bien por depleción corporal o por defecto de transporte, es un hallazgo común. La esteatorrea ocurre en los algunos pacientes con EC como consecuencia de la malbsorción producida por una afectación extensa de intestino delgado, déficit de sales biliares por disfunción ileal y sobredesarrollo bacteriano por fístulas o estenosis. Son comunes las pérdidas proteicas intestinales aumentadas, más en relación con la ulceración mucosa con exudación que con la malabsorción proteica. La concentración de la alfa1antitripsina fecal y el aclaramiento intestinal de la misma son indicadores sensibles de la pérdida proteica intestinal. La calprotectina fecal parece ser un marcador sensible de actividad inflamatoria intestinal.

La determinación de títulos de anticuerpos anticitoplasma perinuclear de los neutrófilos (pANCA) y anticuerpos antiSaccharomyces cerevisiae (ASCA) son marcadores inmunológicos detectados en la EII. Los títulos p-ANCA elevados son más específicos de CU, mientras los títulos significativamente altos de ASCA IgA y IgG son específicos de EC²³.

Todas estas pruebas aportan especificidad (combinados un 84-95%) y sirven para diferenciar la EII de otros procesos pero la sensibilidad es más baja (55-78%), es decir, un test negativo no excluye la EII.

Endoscopia

Ante la sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal, excepto en aquellos compatibles con CU definitiva, se deben realizar ileocolonoscopia, endoscopia alta y estudio baritado intestinal (para valorar la afectación de intestino delgado), siguiendo las recomendaciones de la ESPGHAN (Criterios de Oporto)¹².

La endoscopia sirve para el diagnóstico diferencial de la EC y CU, y para valorar la intensidad y extensión de la afectación.

En la ileocolonoscopia, son características de la CU la afectación continua con eritema, superficie granular, friabilidad, exudado mucopurulento, hemorragia espontánea, ulceraciones y pseudopólipos.

La CU afecta exclusivamente el colon en extensión variable, pero de predominio distal. La forma más común de afectación en la CU es la pancolitis (60%), limitándose al colon izquierdo en el 25% de los casos y afectando exclusivamente el recto en el 15%. En ocasiones la CU en la edad pediátrica cursa con preservación rectal.

En la EC el trastorno inflamatorio es generalmente discontinuo. Las zonas afectas alternan con áreas normales, con úlceras aftosas o lineales amplias, fisuras, fístulas, pseudopólipos, escasa o nula friabilidad, estenosis e imagen en empedrado. El intestino delgado está afectado en el 90% de los casos, sobre todo el íleon terminal (70% de los casos). En más del 50% de los casos hay afectación ileocólica, y en el 10% de los casos, afectación cólica exclusiva. Cuando existe afectación cólica, el segmento más frecuentemente implicado es el colon derecho. Existe afectación anal y perianal en más del 40% de los casos²⁴.

En la gastroscopia el esófago, estómago y duodeno están afectados en un 30% de los pacientes con EC, muchas veces de forma asintomática. Se ha descrito gastritis focal en la colitis ulcerosa.

La capsuloendoscopia puede servir para el diagnóstico en casos donde se ha excluido la estenosis, pero no excluye la necesidad de la endoscopia convencional por la necesidad del estudio histológico.

Radiología

Radiografía simple de abdomen

Utilizada para valoración del enfermo con síntomas severos. En la EC puede revelar la existencia de obstrucción intestinal incompleta con asas intestinales distendidas y niveles hidroaéreos y en la CU dilatación cólica o megacolon tóxico.

Tránsito intestinal con bario y enema de bario

El tránsito intestinal con bario está indicado para valorar la afectación de intestino delgado (EC) y puede demostrar engrosamiento de pliegues, segmentos estenóticos con dilatación de asas proximales, fístulas, fisuras, irregularidad mucosa, rigidez, separación de asas por engrosamiento parietal, imagen de empedrado y peristalsis anormal. Es conveniente seriar el íleon terminal con compresión extrínseca. La enteroclisia con perfusión duodenal del medio de contraste parece superior y más sensible que la técnica convencional, pero técnicamente más difícil. El enema de bario se utiliza poco debido a la disponibilidad de la endoscopia. La exploración está contraindicada en la CU en fase activa no controlada.

Actualmente todas estas exploraciones han quedado en segundo plano ya que existen otro tipo de pruebas, como la enteroRMN, que aporta gran información sobre el intestino delgado, complementa los hallazgos endoscópicos y su empleo durante el seguimiento evita exploraciones invasivas o con irradiación.

Ecografía

Puede utilizarse en la valoración de las lesiones transmurales de la EC, cuando exista sospecha de absceso y en el diagnóstico de las complicaciones hepatobiliares y nefrourológicas. Con sondas de alta resolución y las técnicas de doppler pueden detectar actividad inflamatoria en pared intestinal²⁵.

La gran ventaja de esta prueba, muy a tener en cuenta en la población pediátrica, es que está exenta de radiaciones. Sin embargo, una limitación es que se trata de una exploración operador dependiente, es decir, que puede llegar a aportar información trascendente en el caso de que la realice un radiólogo experto.

Gammagrafía con leucocitos marcados

Es un proceso no invasivo que no requiere sedación ni preparación intestinal previa y que asocia una dosis de radiación mínima, por lo que inicialmente era considerada una técnica ideal de screening y seguimiento en la edad pediátrica. Se utilizan leucocitos marcados con tecnecio-99m HMPAO. El depósito del isótopo permite poner de manifiesto las zonas con inflamación activa. Es útil para precisar la extensión y gravedad de la inflamación, sobre todo cuando está contraindicada la exploración endoscópica o ésta ha sido incompleta. Tiene falsos negativos (enfermedad reciente, tratamientos con esteroides) y positivos por lo que, unido a la aparición de nuevas técnicas diagnósticas, han supuesto una disminución de su uso²⁶.

Tomografía por emisión de positrones

Se realiza tras la administración de 18 fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) es un método de imagen funcional usado para detectar un aumento del consumo de glucosa de las células ligadas a la inflamación, infecciones o procesos neoplásicos. A pesar de que en combinación con la TAC parece ser una herramienta muy valiosa para la detección de pequeños segmentos de intestino inflamados en la EC con una alta sensibilidad, sobre todo en zonas con moderado o importante componente inflamatorio, el inconveniente que supone la importante dosis de radiación que recibe el paciente limitan notoriamente su uso en la edad pediátrica por lo que su indicación es casi excepcional.

Tomografía axial computarizada y resonancia magnética

Son útiles para la valoración del engrosamiento de la pared intestinal, las alteraciones de la densidad de la grasa mesentérica, la presencia y tamaño de nódulos linfáticos. La existencia de fístulas y abscesos y las manifestaciones hepáticas y renales.

La resonancia magnética puede utilizarse en lugar del tránsito intestinal empleando un contraste que cause una adecuada distensión intestinal como el polietilenglicol, combinado con glucagón. Requiere disponibilidad y colaboración del paciente (escolar o adolescente), si bien se puede realizar bajo sedación en los más pequeños.

La RM pélvica es un estudio imprescindible en la evaluación de la enfermedad perianal compleja²⁷.

1.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuadros que cursan con diarrea o sangrado rectal	Cuadros sistémicos que cursan con signos y síntomas compatibles con EII
<ul style="list-style-type: none"> - Fisura anal - Rectocolitis hemorrágica secundaria a intolerancia a proteínas de la leche de vaca - Diarrea infecciosa: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bacteriana (Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter, Escherichia Coli, Clostridium difficile) ▪ protozoos (Giardia lamblia, Entamoeba histolytica, ▪ virus (Citomegalovirus o virus de la familia herpes). - Pólipos juveniles - Divertículo de Meckel - Invaginación intestinal - Síndrome de intestino irritable 	<ul style="list-style-type: none"> - Tuberculosis intestinal - Enfermedad celiaca - Anorexia nerviosa - Vasculitis: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Púrpura de Schönlein- Henoch ▪ Enfermedad de Behçet ▪ Poliarteritis nodosa ▪ Gastroenteropatía eosinofílica ▪ Enteropatía autoinmune

TABLA III. Diagnóstico diferencial EII

1.5 TRATAMIENTO

La mayoría de los tratamientos de la EII en niños han sido adaptados a partir de la experiencia en adultos. Sin embargo, es obligado, dadas las características de la enfermedad en estas edades, con repercusión importante sobre el crecimiento y desarrollo, el abordaje de la misma atendiendo a los aspectos nutricionales. Conseguir la recuperación nutricional es uno de los objetivos prioritarios, pero no menos importante es el efecto terapéutico en sí mismo de la nutrición, no solamente por su impacto sobre el crecimiento, sino también porque, gracias a su papel inmunomodulador, da lugar a la curación de la mucosa y la remisión clínica²⁸.

La creación de equipos multidisciplinares que atiendan a estos pacientes en el contexto de unidades de cuidado integral de EII es fundamental para el manejo clínico de los aspectos médicos, quirúrgicos, nutricionales y psicosociales que la enfermedad conlleva.

Los fármacos utilizados en pediatría para la CU y EC son similares, pero el manejo de una y otra enfermedad es totalmente diferente en cuanto a instauración del tratamiento en brote, la eficacia en uno u otro caso y la posibilidad de terapia nutricional.

Aminosalicilatos

La sulfasalazina ha sido sustituida en los últimos años por compuestos derivados del 5-aminosalicílico (5ASA), debido a sus innumerables efectos secundarios. La mesalazina puede utilizarse como tratamiento inicial de la EII en brote leve a moderado.

Los 5ASA están indicados en presencia de enfermedad cólica, aunque existen preparaciones en gránulos con cubierta entérica que son eficaces en el íleon distal. Su utilización en colitis ulcerosa a largo plazo puede prevenir la aparición de cáncer, pero su eficacia en el mantenimiento a largo plazo en EC es escasa²⁹.

La dosis es de 30-50 mg por kilogramo de peso y día, repartida en 2-3 tomas.

Existen preparados en supositorios y enemas útiles en el tratamiento de la colitis distal.

Corticoides

Se puede utilizar prednisona o 6- metil prednisolona por vía oral o intravenosa respectivamente o budesonida, disponible en cápsulas y enemas para tratamiento local.

Los corticoides son eficaces en inducir la remisión en EII en un porcentaje elevado de pacientes, pero los importantes efectos secundarios que conllevan los hace desaconsejables como terapia de mantenimiento.

La dosis generalmente empleada es de 1-1,5 mg/kg/día durante 4-6 semanas, con descenso progresivo escalonado a razón de 5 mg a la semana.

Antibióticos

Los antibióticos pueden ser útiles en determinadas formas de EII, modulando la respuesta inmune a las bacterias intestinales causantes de la inflamación.

En casos graves, deben usarse antibióticos de amplio espectro como preventivos de sepsis con puerta de entrada intestinal.

En la EC perianal o fistulizante y en casos de reservoritis, estaría indicado utilizar metronidazol a 15-20 mg/kg/día o ciprofloxacino a 20 mg/kg/día. La rifaximina es una alternativa terapéutica en estos casos.

Inmunomoduladores

La azatioprina y la 6-mercaptopurina son los inmunomoduladores más utilizados en el mantenimiento de la remisión, tanto de EC como de CU. Los niveles terapéuticos se alcanzan entre 8-12 semanas de inicio del tratamiento. La dosis efectiva está entre 2-3 mg/kg de peso.

La instauración precoz del tratamiento con azatioprina se asocia con mejor evolución a largo plazo de la enfermedad, con una tasa menor de recurrencia. En el momento actual, se recomienda iniciar tratamiento con azatioprina en el primer brote de EC junto con terapia nutricional, manteniendo el inmunomodulador hasta, al menos, 2 años después del último episodio de actividad y, al menos, hasta después de finalizado el crecimiento.

Entre los efectos adversos precoces que ocurren en los primeros días o semanas del tratamiento, pueden presentarse: náuseas, vómitos, temblores, dolor muscular, aparición de pancreatitis (un caso en nuestra serie) y hepatitis tóxica; por lo que, en las

primeras semanas, hay que controlar con hemograma, determinación de enzimas hepáticas y pancreáticas. Pueden darse efectos adversos tardíos, fundamentalmente pancitopenia e infecciones oportunistas³⁰.

Cuando la azatioprina es mal tolerada, puede recurrirse a inmunomoduladores de segunda línea: metotrexate, ciclosporina o tacrolimus, o bien iniciar tratamiento con fármacos biológicos anti-TNF.

Anti-TNF

El uso de las terapias biológicas ha revolucionado el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría. En la actualidad están aprobados dos tratamientos, el Infliximab (Remicade®) aprobado en EC y CU, y el Adalimumab (Humira®) aprobado en ficha técnica para la EC, mientras que su empleo en CU requiere uso compasivo.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano (75%) y murino (25%); antifactor alfa de necrosis tumoral, comenzó utilizándose en los casos de fracaso o resistencia al tratamiento con corticoides y azatioprina. La objetivación de que la respuesta es mejor en aquellos casos en que el tratamiento se instaura en los dos primeros años tras el debut clínico y en pacientes jóvenes ha conducido a invertir, en algunos casos, la estrategia terapéutica, pudiendo indicarse como tratamiento inicial en: EC extensa, fistulizante o perianal, y en aquellos casos que se acompaña de manifestaciones extradigestivas.

También, se ha utilizado con buenos resultados en CU grave y refractaria. La dosis es 5 mg/kg hasta un máximo de 300 mg i.v. con 3 dosis iniciales en el intervalo de 6 semanas y, posteriormente, una administración cada 8 semanas como mantenimiento. Cuando existe pérdida de respuesta, es posible aumentar la dosis hasta 10 mg/kg o acortar el intervalo entre dosis.

La pérdida de respuesta, junto con la posible aparición de reacciones infusionales y de hipersensibilidad tardías, se relaciona con la posible formación de AC anti-infliximab³¹.

Entre los efectos adversos, están la aparición de infecciones oportunistas: tuberculosis, neumonías, herpes zóster, enfermedades desmielinizantes, neuritis óptica, convulsiones y enfermedades autoinmunes (1%).

Se ha relacionado con la aparición de linfoma hepatoesplénico en asociación con azatioprina, por lo que se recomienda suspender ésta cuando el estado del paciente lo permita.

Existe otro anti-TNF alfa aprobado para la EC, 100% quimérico humano de administración subcutánea; el adalimumab, un anticuerpo monoclonal humano (por lo que presenta menor inmunogenicidad) recombinante que se une específicamente al TNF y neutraliza su función biológica. Se administra por vía subcutánea. Cada vial de 0.8 ml contiene 40 mg de adalimumab. Existe un vial pediátrico de 40 mg para pacientes que necesitan una administración menor que la dosis completa de 40 mg³². El esquema de dosificación varía para la población pediátrica con respecto a los adultos, según el peso, estableciéndose dos grupos: EC moderada-grave en menores o mayores de 40 kg.

Tratamiento nutricional

La terapia nutricional cumple una doble función: por una parte, de soporte nutricional, corrigiendo las deficiencias de micro y macronutrientes y aportando las proteínas y calorías necesarias para la recuperación del estado nutricional; y por otra parte terapéutica, por lo tanto hay que diferenciar la nutrición enteral exclusiva del soporte nutricional.

En la CU, la nutrición actúa exclusivamente como soporte, sin embargo, en la EC enteral exclusiva constituye una importante alternativa al tratamiento con corticoides. Diversos trabajos y metaanálisis como el de Cochrane en EC pediátrica, han demostrado que la terapia nutricional es tan eficaz como los corticoides para inducir la remisión, careciendo de los efectos adversos sobre el crecimiento de éstos³³.

Los mejores resultados de la nutrición enteral exclusiva se dan en pacientes de nuevo diagnóstico con afectación ileal, con peor respuesta en la EC gastroduodenal, perianal o las manifestaciones extradigestivas. No se han demostrado diferencias según el tipo de fórmula empleada, sin embargo, la utilización de dieta polimérica modificada con adición de TGF-beta, más empleada que la dieta polimérica convencional, parece disminuir los índices de actividad clínicos y de IL-1B, IL-8 e interferón gamma en la mucosa intestinal²⁸.

Leucocitoaféresis

La leucocitoaféresis es una técnica que consiste en el filtrado de sangre a través de un sistema de micropartículas de acetato de celulosa, con lo que se consigue la adsorción de leucocitos circulantes activados, induciendo cambios funcionales en estas células que dan lugar a disminución de citoquinas proinflamatorias, con lo que se consigue un efecto inmunomodulador sobre la enfermedad. Ha sido utilizada con buenos resultados en pacientes adultos y pediátricos con CU corticodependiente y corticorresistente, en CU de nuevo diagnóstico y puede ser una buena alter alternativa terapéutica en el mantenimiento de la remisión de CU³⁴, si bien en la actualidad las terapias biológicas han disminuido su uso.

Cirugía

En la CU grave refractaria al tratamiento médico, la colectomía con reservorio íleo-anal es curativa de la enfermedad, aunque precisan ileostomía y no siempre se puede realizar la reconexión al reservorio, que por otra parte sufre reservoritis frecuentes.

Los pacientes con EC pueden precisar cirugía a lo largo de su vida sobre todo para el tratamiento de fístulas y abscesos y, en casos de cuadros obstructivos, por estenosis, fundamentalmente del íleon terminal. El tratamiento quirúrgico en este último caso mantiene la remisión durante periodos prolongados.

1. JUSTIFICACIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal Pediátrica (Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa, Colitis Indeterminada) está experimentando un claro aumento en su incidencia.

Dos de los factores determinantes en la evolución de estas enfermedades, así como en su repercusión en el crecimiento y desarrollo de los pacientes pediátricos, van a ser tanto el diagnóstico precoz como el control efectivo del proceso inflamatorio crónico. Para ello, va a ser necesario que, tanto desde atención primaria como desde la atención especializada, se conozca esta enfermedad de cara a poner en marcha una actitud vigilante que permita anticiparse, tratar efectivamente y minimizar los efectos que dichas enfermedades puedan tener sobre una población especialmente sensible a sus consecuencias.

Existen pocos trabajos que analicen la forma de presentación de la EII en pediatría y la realidad de las pruebas diagnósticas y herramientas terapéuticas empleadas.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Como en todo estudio retrospectivo, la principal limitación se encuentra en la recogida de datos, procedentes de las historias clínicas de los pacientes.

Al ser recogidos todos los datos de un solo centro, las herramientas diagnósticas y terapéuticas empleadas pueden estar influenciadas por la disponibilidad y experiencia personal del centro.

Además, el tamaño muestral pequeño hace que la valoración estadística resulte controvertida.

2. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Realizar un estudio descriptivo de los casos de enfermedades inflamatorias intestinales diagnosticados en la sección de Gastroenterología pediátrica del Hospital Universitario Materno Infantil Miguel Servet desde Marzo 1995 a Mayo 2013.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer los síntomas digestivos y extradigestivos, las formas clínicas y los datos antropométricos que presentaron los pacientes al diagnóstico de la enfermedad.
2. Analizar las modificaciones que se han producido en los últimos años en cuanto al diagnóstico y tratamiento de esta patología.
3. Describir las características y parámetros analíticos que deben alertar al pediatra de atención primaria a la hora de sospechar una enfermedad inflamatoria intestinal.

3.MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 MATERIAL

Criterios de inclusión

Pacientes con EII pediátricos que cumplieran los siguientes criterios.

- Diagnóstico de EII en Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza realizado entre el 1 de Marzo de 1995 y el 31 de Mayo 2013.
- Tener menos de 15 años en el momento del diagnóstico.

Cumplían estos criterios 44 pacientes antes de aplicar criterios de exclusión.

Criterios de exclusión

- No disponer de datos del paciente al diagnóstico de la enfermedad.

Se excluyeron 4 pacientes por no haber sido posible la recuperación de los datos clínicos y analíticos. El número final de la muestra para el estudio fue de 40 pacientes, con una distribución por sexos de 21 mujeres y 19 varones.

4.2 MÉTODOS

VARIABLES

Se recogieron datos identificativos, clínicos, antropométricos, analíticos de sangre, diagnósticos y terapéuticos. Los datos recogidos corresponden a la historia clínica que se realizó el primer día que consultaron en la consulta de Gastroenterología.

En los casos que precisaron la realización de más de una colonoscopia, se ha recogido la información de la primera de ellas, salvo aquellos casos en los que se ha modificado el diagnóstico (dos colitis inicialmente catalogadas como indeterminadas acabaron diagnosticándose de colitis ulcerosa).

Se empleo la base de datos File Maker Pro 5.0 para Macintosh para el almacenamiento de datos.

Datos identificativos

- Historia
- Apellidos
- Nombre
- Sexo
- Fecha nacimiento
- Fecha de primer día
- Fecha de diagnóstico

Diagnóstico: Crohn o Colitis Ulcerosa

El diagnóstico se realizó en base al conjunto de datos clínicos, endoscópicos, histológicos y estudios radiológicos.

En 2005 la ESPGHAN estableció unas recomendaciones que incluyen¹²:

- a) colonoscopia completa con ileoscopia.
- b) endoscopia digestiva alta.
- c) biopsias múltiples de todos los segmentos explorados.
- d) investigación del intestino delgado en todos los casos, excepto en aquellos compatibles con CU definitiva.

Antropometría

Se obtuvieron las siguientes determinaciones:

1. Peso y desviación típica de peso para edad y sexo.
2. Talla y desviación típica de talla para edad y sexo.

Sobre éstos, se ha calculado el Índice de masa corporal: $\text{Peso (Kg.)} / \text{talla}^2$ (metros). Todas las mediciones fueron realizadas por la misma persona (P.A.).

Se empleo tallímetro Hapender para la talla con apoyo de talones, nalgas y región occipital. El peso se midió con el paciente desnudo o con muy poca ropa (escolares) con un margen de 0,1 Kg en el niño mayor.

La desviación típica para peso, talla e IMC, se han calculado usando la aplicación informática de la pagina web de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (www.gastroinf.com) utilizando como referencia las tablas de consenso publicadas por Carrascosa et al²⁵.

Datos analíticos

Todos los datos analíticos fueron realizados en los Servicios de Bioquímica o Hematología del Hospital Universitario Miguel Servet.

Datos recogidos, técnica utilizada, valores de normalidad y unidades:

- **Hierro** *Colorimetría* 45-182 microg/dl
- **Ferritina** *Inmunoquimiolumiscencia* 10-250 ng/ml
- **Índice de saturación de transferrina** $IST \% = \frac{Fe \text{ sérico } (\mu g/dl) \times 71}{\text{transferrina (mg/dl)}}$
- **Albúmina** *Colorimetría* 3.5-5.2 g/dl
- **PCR** *Inmunoturbidimetría* 0-0.5 mg/dl
- **Velocidad de sedimentación globular (VSG)** *Contador automatizado* 0-20 mm/hora
- **Hemoglobina y hematocrito** *Contador automatizado*

<i>Edad</i>	<i>Hemoglobina (mg/dl)</i>	<i>Hto (%)</i>
9 meses	11,4-14	32-40
1-2 años	10,7-13,8	32-40
3-5 años	10,9-14,4	32-42
6-8 años	11-14,3	33-41
9-11 años	11,4-14,8	34-43
12-14 (Varón)	12-16	35-45
12-14 (Mujer)	11,5-15	34-44

TABLA IV. Valores de Hb y Hto por edad

Datos clínicos

- Sangre oculta en heces
- Diarrea (y número de deposiciones)
- Dolor abdominal
- Fiebre
- Pérdida ponderal
- Afectación de peso
- Afectación de talla
- Presencia de enfermedad perianal
- Presencia de afectación extraintestinal

Indices de actividad y clasificación

Se emplearon diferentes escalas en función de la patología para valorar el índice de actividad de la enfermedad al diagnóstico, teniendo éstas especial relevancia a la hora de elegir el tratamiento inicial y en las valoraciones posteriores para evaluar la respuesta al mismo. Todas las tablas han sido obtenidas de un artículo del Dr. Manrique publicado en 2013³⁵.

En el caso de la enfermedad de Crohn, para la valoración de la intensidad se utilizó el score Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI), que incluye síntomas y signos clínicos, datos analíticos y del crecimiento.

Historia (1 semana)		
Dolor abdominal 0: ninguno	Estado general y actividad 0: sin limitaciones de actividad	Heces (al día) 0: 0-1 líquidas, sin sangre
5: leve. Breve, no influye en actividad diaria	5: ocasional dificultad para actividades diarias de la edad	5: hasta 2 semiformadas con sangre escasa, o 2-5 líquidas
10: Moderado/severo: diario, largo, afecta actividad, nocturno	10: limitación frecuente de actividad	10: sangrado abundante, o > 6 líquidas o diarrea nocturna
Laboratorio		
Hematocrito <10 años: 0: > 33%. 2,5: 28-32% 5: < 28%	11-19 años (mujeres): 0: ≥ 34%. 2,5: 29-33% 5: < 29%	11-14 años (varones): 0: ≥ 35%. 2,5: 30-34% 5: > 30% 15-19 años (varones): 0: ≥ 37%. 2,5: 32-36% 5: > 32%
Velocidad de sedimentación 0: < 20 mm/h	2,5: 20-50 mm/h	5: > 50 mm/h
Albúmina 0: ≥ 3,5 g/dl	5: 3,1-3,4 g/dl	10: ≤ 3,0 g/dl
Exploración física		
Talla 0: < 1 percentil descenso	5: ≥ 1 < 2 percentiles descenso	10: > percentiles descenso
Talla seguimiento 0: velocidad crecimiento ≥ -1 DE	5: velocidad de crecimiento < -1 DE, > -2 DE	10: Velocidad de crecimiento ≤ -2 DE
Abdomen 0: no dolor, no masas	5: dolor o masa palpable	10: dolor, defensa involuntaria, masa definida
Enfermedad perirrectal 0: no, tags asintomáticos	5: 1-2 fistulas inactivas, drenaje escaso, no dolor palpación	10: fistula activa, drenaje, dolor, o absceso
Manifestaciones extradigestivas Fiebre ≥ 38,5 °C durante 3 días en la última semana, artritis, uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso		
0: ninguna	5: una	10: ≥ 2

PCDAI > 30 brote moderado o severo. PCDAI 11-29 brote leve. PCDAI < 10 remisión clínica.

TABLA V. Índice de actividad pediátrico en la enfermedad de Crohn (PCDAI)³⁵

En la colitis ulcerosa, se empleó el score de actividad Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) es una herramienta sencilla que utiliza parámetros exclusivamente clínicos para valorar el grado de severidad.

Variable	Puntuación
1. Dolor abdominal	
No	0
Puede ignorarse	5
No puede ignorarse	10
2. Sangrado rectal	
No	0
Sangre escasa en < 50% deposiciones	10
Sangre escasa en la mayoría de las deposiciones	20
Sangre abundante (> 50% de las deposiciones)	30
3. Consistencia de la mayoría de las heces	
Formadas	0
Parcialmente formadas	5
Completamente deshechas	10
4. Número de heces al día	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
> 8	15
5. Heces nocturnas	
No	0
Sí	10
6. Nivel de actividad	
No limitada	0
Parcialmente limitada	5
Severamente limitada	10
Suma	0-85

PUCAI < 10: remisión. PUCAI 10-34: brote leve. PUCAI 35-64: brote moderado. PUCAI > 65 brote severo.

TABLA VI. Índice de actividad pediátrico en la Colitic Ulcerosa (PUCAI)³⁵

Igualmente, se utilizó la escala de París en la enfermedad de Crohn que clasifica a los pacientes en función de la edad al diagnóstico, la localización, la conducta de la enfermedad y la afectación o no crecimiento.

En el caso de la colitis ulcerosa, esta clasificación únicamente hace referencia a la extensión y severidad de la patología.

Enfermedad de Crohn	
Edad al diagnóstico	A1a: 0-9 años A1b: 10-16 años A2: 17 a 40 años A3: > 40 años
Localización	L1: 1/3 distal íleon ± ciego L2: colon L3: ileocolon L4a: enfermedad alta proximal al Treitz L4b: enfermedad alta distal al Treitz y proximal al tercio distal íleon
Conducta	B1: no estenosante, no penetrante B2: estenosante B3: penetrante B2B3: estenosante y penetrante P: enfermedad perianal
Crecimiento	G0: sin evidencia de retraso de crecimiento G1: retraso de crecimiento
Colitis ulcerosa	
Extensión	E1: proctitis E2: colitis izquierda (distal al ángulo esplénico) E3: colitis extensa (distal al ángulo hepático) E4: pancolitis
Severidad	S0: nunca severa S1: alguna vez severa (PUCAI > 65)

TABLA VII. Escala de París para EC y CU pediátricas³⁵

Periodo diagnóstico

Se han realizado dos grupos en el tiempo; el primero de ellos recogiendo todas las EII diagnosticadas entre Marzo de 1995 y 2008 incluido y el segundo de ellos desde 2009 hasta Mayo de 2013. Se ha dividido de esta forma la muestra para dar homogeneidad a los grupos en cuanto al número de pacientes.

Datos metodología diagnóstica

Se recogieron a través de la revisión de historias todas las pruebas realizadas sobre el mismo paciente para el diagnóstico de la enfermedad y si éstas resultaban patológicas o no (con la excepción de la radiografía, que sólo se recogió si fue solicitada).

- Ecografía abdominal
- Gammagrafía abdominal
- Enterorresonancia
- Tránsito intestinal
- Radiografía abdominal

Datos terapéuticos

Se registraron todos los tratamientos que había recibido cada uno de ellos a lo largo de su enfermedad, sin especificar la dosis ni su periodo de administración al no ser un objetivo del trabajo.

- Nutrición enteral exclusiva
- Corticoterapia (oral o intravenosa)
- Aminosalicilatos (orales o rectales)
- Inmunomoduladores (azatriopina)
- Terapia biológica (Infliximab o Adalidumab)

MÉTODO ESTADÍSTICO

Se realiza la definición, clasificación de las variables y su transformación estadística para su posterior análisis. Se introducen los datos en una matriz numérica que nos permite realizar el estudio estadístico informatizado en el programa Statistics Process Social Sciences, en su versión 15.0 para PC.

- Tipos de variables: cuantitativas y cualitativas.
- Expresión gráfica de los datos: mediante la realización de diagramas de barras, diagramas de sectores.
- *Estadística descriptiva:*
 - Medidas de tendencia central: media.
 - Medidas de dispersión: desviación estándar, máximo y mínimo.
- *Estudio analítico:*
 - Pruebas de normalidad: mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk.
 - Para comparar dos variables independientes cualitativas entre sí:
 - Test paramétrico: Chi cuadrado y test de Fisher
 - Para comparar una variable independiente cualitativa con una variable dependiente cuantitativa:
 - Test paramétrico: t de Student
 - No paramétrico: U de Mann-Whitney

Valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

4.RESULTADOS

5.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

CARACTERÍSTICAS

Género

En el estudio se incluyeron 40 pacientes afectados de enfermedad inflamatoria intestinal, entre los cuales había 16 con enfermedad de Crohn (8 mujeres y 8 varones) y 24 con colitis ulcerosa (13 mujeres y 11 varones).

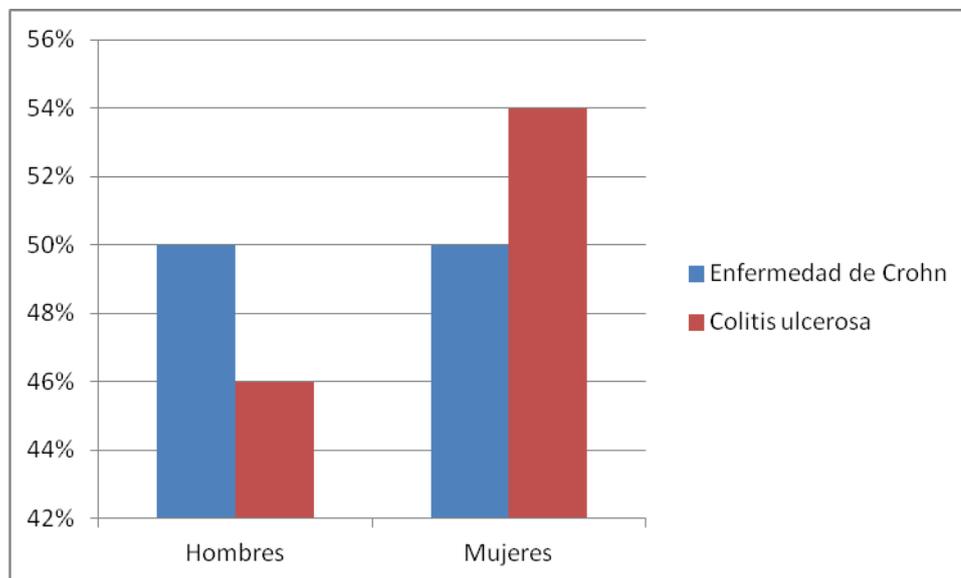


FIGURA I. Distribución por sexos EII

Edad media

La edad media al diagnóstico fue similar en ambos grupos; en la enfermedad de Crohn 11,9 años +/- 2,3 mientras que en la colitis ulcerosa fue de 12,6 +/- 1,53.

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo fue de 4,53 meses +/- 4 en la EC y de 2,07 +/- 2,35 meses en la CU.

DIAGNÓSTICO		EDAD INICIO SÍNTOMAS	EDAD Dx (años)	TIEMPO LATENCIA (meses)
ENFERMEDAD DE CROHN	Media	11,52	11,90	4,53
	Mediana	12,01	12,22	3,04
	Moda	7(a)	7(a)	2(a)
	Desv. típ.	2,400	2,310	4,073
	Mínimo	7	7	1
	Máximo	15	15	16
COLITIS ULCEROSA	Media	12,44	12,61	2,07
	Mediana	12,88	13,05	1,03
	Moda	9(a)	9(a)	1
	Desv. típ.	1,548	1,538	2,352
	Mínimo	9	9	1
	Máximo	15	16	12

TABLA VIII. Edad de inicio de sintomatología, edad diagnóstica y tiempo de latencia en EC y CU.

Periodo diagnóstico

Se han registrado un total de 20 EII (8 EC y 12 CU) diagnosticadas desde Enero de 1995 a Diciembre de 2008 y otras 20 (8 EC y 12 CU) desde Enero 2009 hasta Mayo de 2013.

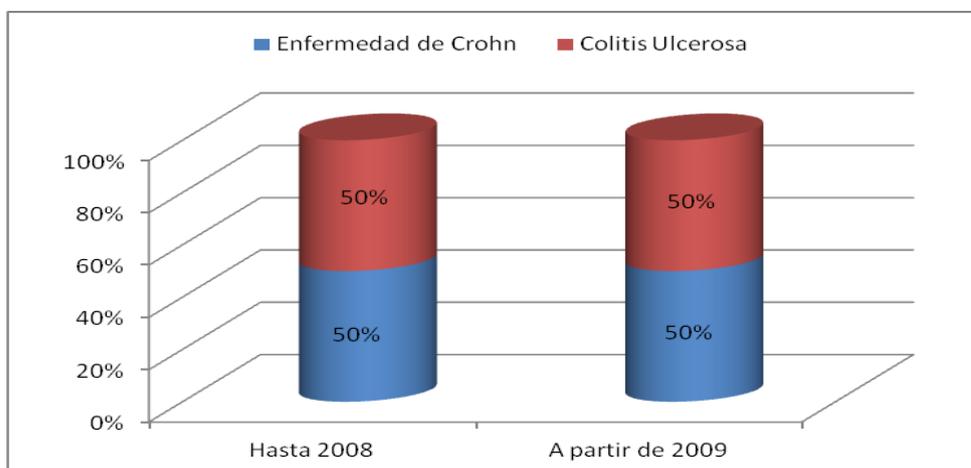


FIGURA II. Periodos diagnósticos

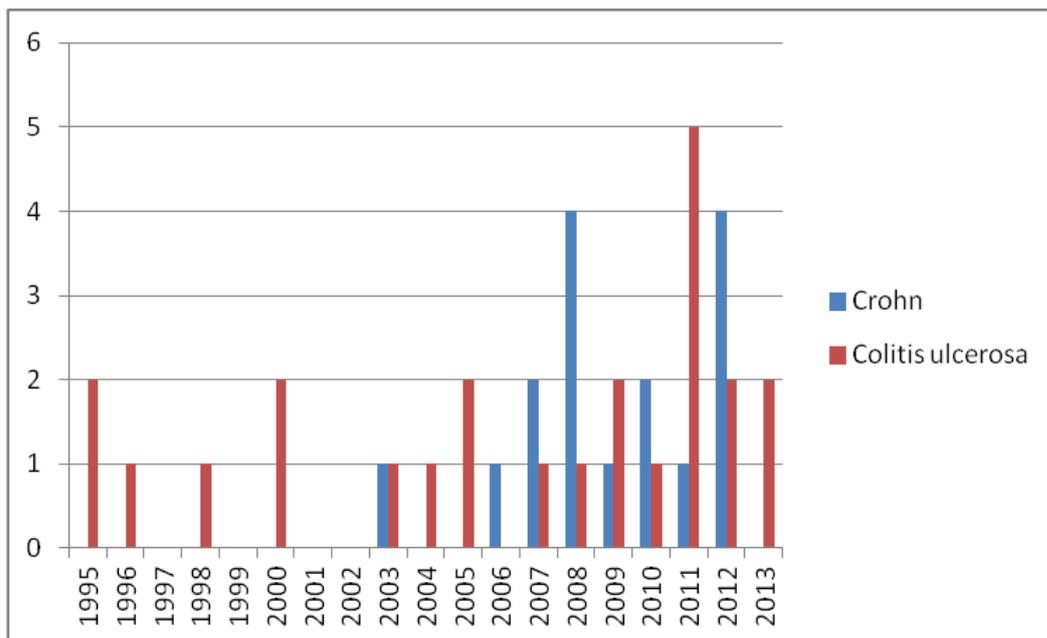


FIGURA III. Diagnósticos realizados de EIIp desde 1995 en Hospital Infantil Miguel Servet

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En cuanto a la sintomatología inicial presentada por los pacientes fue similar en ambos grupos.

En la CU destaca la presencia de SOH en el 100% (24 pacientes) mientras que en el Crohn fue del 31,3% (5 pacientes).

Se presentaron deposiciones diarreicas en la práctica totalidad de los pacientes; 93,8% de la EC (15 pacientes) y 87,5% de la CU (21 pacientes), siendo la media del número de deposiciones en la CU de 5(+/- 3,56) mientras que en la EC fue de 3,82 (+/- 2,31).

La presencia de dolor abdominal fue más prevalente en la EC con un 81,3% (13 pacientes) mientras que en la CU se objetivó en un 66,7% (16 pacientes). Igualmente, en la EC un 43,8 % (7 pacientes) presentaron fiebre en algún momento desde el inicio de la sintomatología mientras que en la CU se registró en 16,7% (4 pacientes).

Se objetivó una mayor pérdida ponderal al diagnóstico en los pacientes afectados de EC ya que hasta un 68,8% (11 pacientes) la padecieron. Sin embargo, en la CU esta cifra disminuía hasta poco más de la mitad, 54,2% (13 pacientes).

Además de la clásica sintomatología digestiva, en el 12,5% de los pacientes con EC (2 pacientes) y en el 20,8% de las CU (5 pacientes) se observó patología perianal.

En el caso de la clínica extraintestinal se objetivó mayor proporción en la EC ya que se presentó en el 18,8% (3 pacientes: 2 se correspondían con alteraciones dermatológicas y uno se diagnosticó de espondilitis anquilopoyética). El porcentaje en la CU fue menor ya que sólo se registró en el 4,2% (1 paciente), correspondiéndose con una cirrosis biliar.

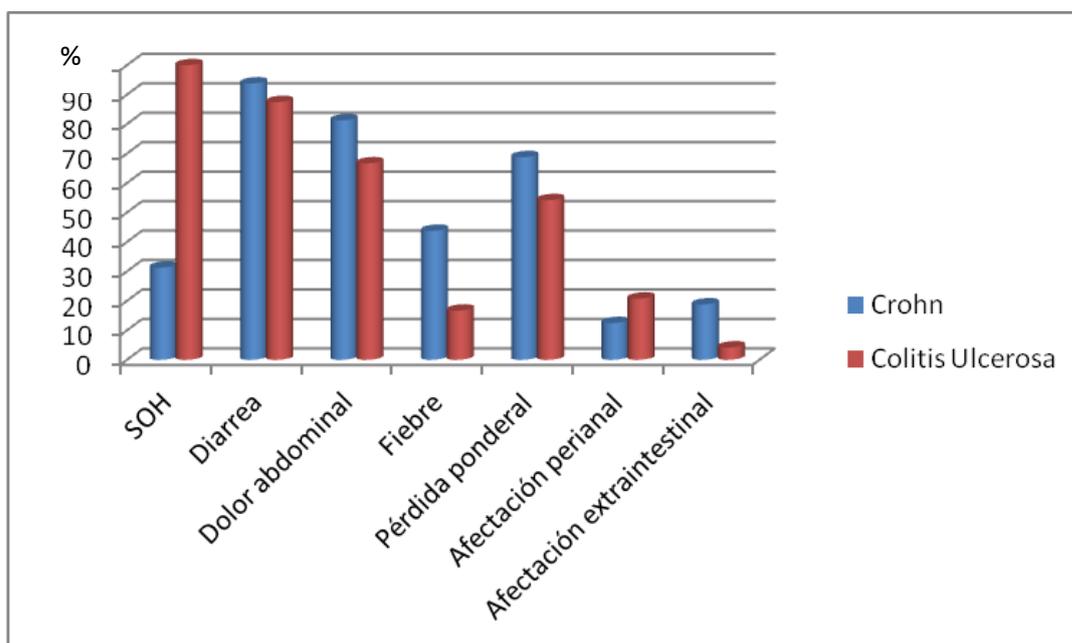


FIGURA IV. Sintomatología EIIP

ANTROPOMETRIA

Dentro de los parámetros antropométricos se encontraron valores similares en ambos grupos. En la EC, el peso medio fue de 37,1 kg (+/-6,94), la talla de 147,78 cm (+/- 10,2) y el IMC de 16,96 kg/m² (+/- 2,14). En la CU el peso medio fue de 42,06 kg (+/-6,78), la talla de 153,63 cm (+/- 11,53) y el IMC de 17,78 kg/m² (+/- 2,05).

En cuanto a las desviaciones de dichos parámetros con respecto a la normalidad, los pacientes con EC presentaron una media de ZScore de peso de -0,6(+/-1) y de -1,13 (+/- 1,07) en la media de Z Score para la talla.

Estos parámetros en la CU fueron de -0,5 (+/- 0,58) y de -1,13 (+/- 1,07) respectivamente.

DX	PESO	ZSCORE	TALLA	ZSCORE	IMC	ZSCORE
	DX	PESO	DX	TALLA		IMC
CROHN						
Media	37,15	-,60	147,78	-,134	16,96	-,70
Mediana	35,70	-,74	152,50	-,56	16,96	-,77
Moda	34,90	-2,02(a)	153(a)	1,85	13,8(a)	-1,48
Desv. típ.	6,94	1,015	10,21	1,07	2,14	,721
Mínimo	27,00	-2,02	122	-2,12	13,82	-1,98
Máximo	56,50	1,52	159	1,85	22,35	,85
COLITIS						
Media	42,06	-,50	153,6	-,0058	17,78	-,55
Mediana	42,00	-,50	154,2	-,0800	17,25	-,66
Moda	46,00	-1,41(a)	153(a)	-2,15(a)	13,9(a)	-,68
Desv. típ.	6,78	,58	11,53	1,02	2,05	,77
Mínimo	26,00	-1,41	126	-2,15	13,91	-1,69
Máximo	55,80	,86	172	1,92	22,16	1,36

TABLA IX. Valores antropométricos Ellp

PARÁMETROS ANALÍTICOS

En cuanto a los valores analíticos, la EC presentó valores de PCR, VSG y hematocrito más elevados, con unas medias de 4,84 mg/dl (+/- 6,11), 50,4 mm/h (+/- 22,93) y 35,38% (+/- 6,57%) respectivamente frente a valores medios de PCR de 2,86 mg/dl (+/- 5,54), VSG 42,38 mm/h (+/- 35,79) y de 32,74 % (+/- 13) de los pacientes afectados de CU .

El metabolismo del hierro resultó bastante similar en ambos grupos. En la EC, la media de hierro sérico fue de 29,07 microg/dl (+/- 12,73), de ferritina de 69,12 ng/ml (+/- 81,96) y del IST de 17,79% (+/- 31,31). En la CU, los valores medios fueron de 43,83 microg/dl (+/- 40,86) para el hierro, de 71,48 ng/ml (+/- 192,49) la ferritina, y el IST de 9,73% (+/- 6,41).

En la enfermedad de Crohn se objetivó un aumento de los parámetros inflamatorios ya que el 81,3% (13 pacientes) presentó una VSG positiva, es decir, mayor de 20 mm/h frente al 54,2% de la CU (13 pacientes). Igualmente, en un 68,8% (11 pacientes) de los afectados de EC presentaron una PCR positiva, es decir mayor a 0,5 mg/dl siendo este porcentaje de 37,5% (9 pacientes) en la CU.

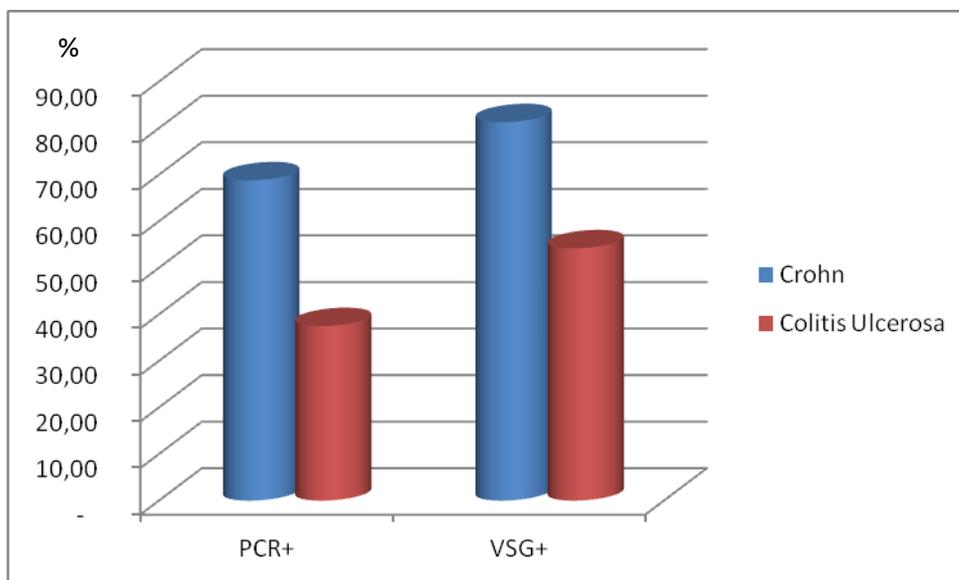


FIGURA V. Positividad de PCR y VSG en EIIp

DX		VSG	PCR	FERRITINA	Fe	IST	Alb	Hb	Hto
CROHN									
	Media	50,4	,8	69,1	29,07	17,79	3,09	11,46	35,38
	Mediana	51,0	2,85	40,00	27,00	9,71	3,050	12,05	37,45
	Moda	13(a)	,10(a)	5,50(a)	24	3,25(a)	3,7	12,4	34,2(a)
	Desv. típ.	22,93	6,11	81,96	12,73	31,31	,72	2,243	6,57
	Mínimo	13	,10	5,50	12	3,25	1,6	3,8	13,1
	Máximo	108	19,20	279,20	52	116,60	4,1	13,4	40,5
COLITIS ULCEROSA									
	Media	42,38	2,86	71,48	43,83	9,73	3,84	12,27	32,74
	Mediana	31,30	,38	24,5	33	9,49	3,800	12,20	36,55
	Moda	25	,25	16,00	18	2,04(a)	3,8	12,5	35,0
	Desv. típ.	35,79	5,54	192,49	40,86	6,41	,65	1,45	13,02
	Mínimo	2	,00	1,90	6	2,04	2,4	9,6	,3
	Máximo	123	24	959,00	188	23,85	4,9	15,8	47,6

TABLA X. Valores analíticos en la EIIp

INDICES DE ACTIVIDAD Y CLASIFICACIONES

Enfermedad de Crohn

Al diagnóstico, los pacientes con EC presentaron un valor en la escala de PCDAI de 32,81 (+/- 12,67), correspondiéndose con un 56,3% (9 pacientes) de formas leves y 43,7% (7 pacientes) de formas moderadas-graves.

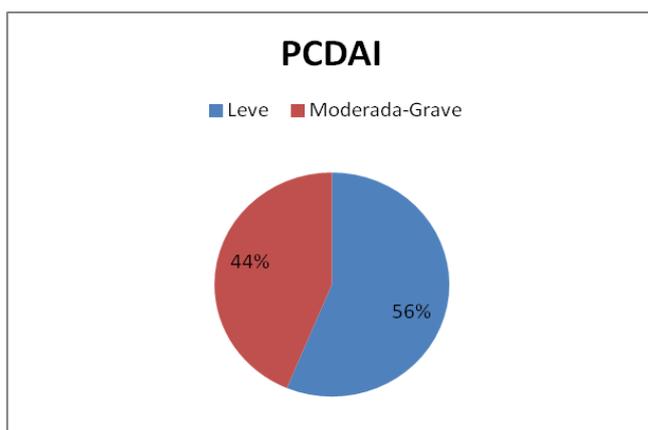


FIGURA VI. Gravedad escala PCDAI en EC

TABLA XI. Valores PCDAI en EC

PCDAI	
Media	32,813
Mediana	30,000
Moda	30,0(a)
Desv. típ.	12,677
Mínimo	15,0
Máximo	57,5

En cuanto a las escalas de clasificación, en la enfermedad de Crohn hemos empleado la clasificación de París de 2011 (realizada sobre la de Montreal de 2005 con algunas modificaciones).

En nuestra muestra un 18,8% de las EC (3 pacientes) tenían menos de 10 años (A1a) mientras que la mayoría de ellos, concretamente un 81,3% (13 pacientes) estaban en edades comprendidas entre los 10 y los 17 años (A1b).

En lo que a localización se refiere, un 25% de los enfermos de Crohn (4 pacientes) presentaron alteración del 1/3 distal ileal terminal +/- cecal limitada (L1), otro 25% (4 pacientes) ileocolónica (L3) y la mayoría, el 50% (8 pacientes), tenían una afectación predominantemente colónica.

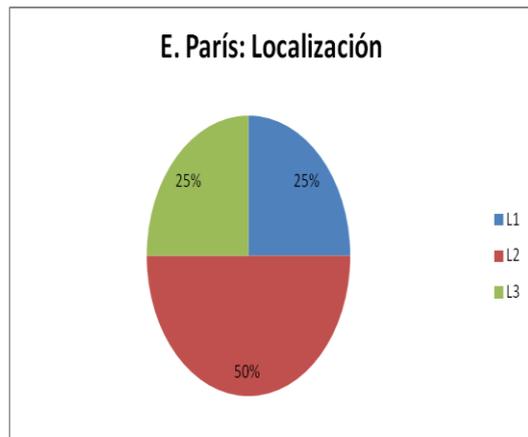
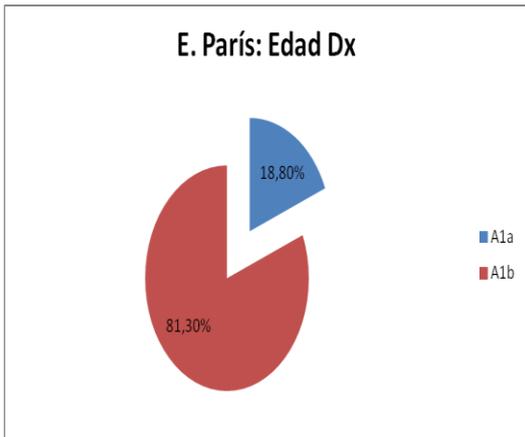


FIGURA VII y VIII. Clasificación escala de París EC

A la hora de valorar el comportamiento de la evolución de la EC en nuestra serie, destacar que un 68,8% (11 pacientes) presentaban un patrón inflamatorio (B1). Por el contrario, un 12,5% (2 pacientes) tenían un patrón estenosante (B2) y otro 12,5% (2 pacientes) lo tenían fistulizante (B3). Tan sólo un 6,5% (1 paciente) tenía patrón estenosante y fistulizante (en el mismo o diferente tiempo; B2B3).

Por último, en cuanto a la afectación del crecimiento, hay que destacar que aunque la mayoría de los enfermos con EC presentaba un retraso en la talla, en el 93,8% (15 pacientes) no cumplían los requisitos del retraso de crecimiento ya que no superaban las -2DE del Zscore (Go). Tan sólo en un 6,2% (1 paciente) se objetivó este retraso de crecimiento (G1).

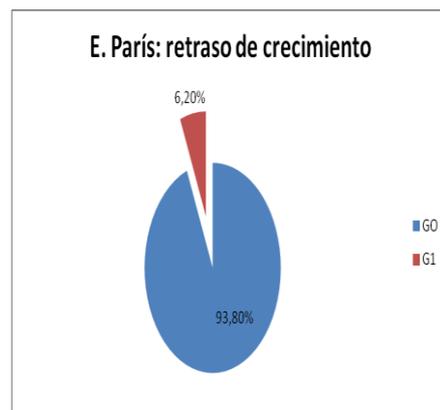
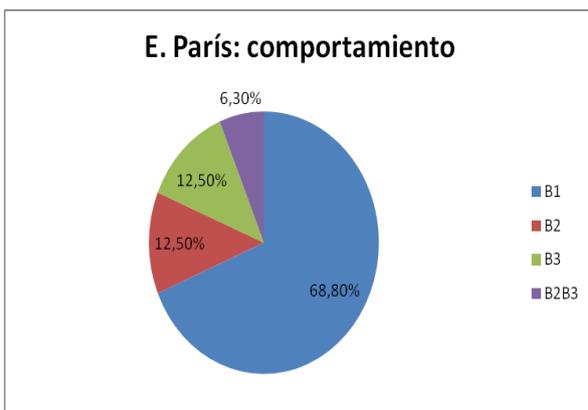


FIGURA IX y X. Clasificación escala de París EC

Colitis Ulcerosa

Los pacientes con CU presentaron un valor en la escala de PUCAI de 32,71 (+/- 17,3), correspondiéndose con un 58,3% (14 pacientes) de formas leves y 41,7% (10 pacientes) de formas moderadas-graves.

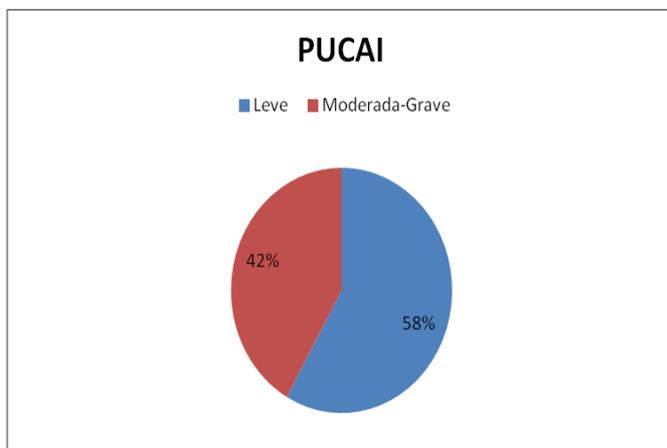
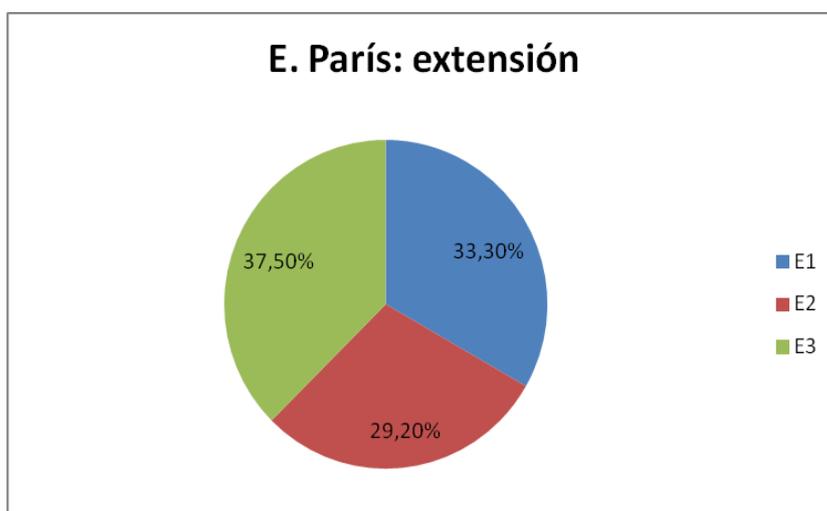


FIGURA XI. Gravedad escala PUCAI en CU

TABLA XII. Valores PUCAI en CU.

PUCAI	
Media	32,71
Mediana	30,00
Moda	15
Desv. típ.	17,13
Mínimo	10
Máximo	80

En la colitis ulcerosa se emplea igualmente la clasificación de París pero se tienen en cuenta otros parámetros. Así, en lo que se refiere a extensión, el 33,3% de los enfermos (8 pacientes) presentaba proctitis (E1), el 29,2% (7 pacientes) tenía la enfermedad localizada en colon izquierdo (E2) y el 37,5% (9 pacientes) en el derecho (E3). La mayoría de las localizaciones derechas acabaron diagnosticándose de pancolitis (E4).



En cuanto a la evolución, los afectos de CU presentaron en un 45,8% (11 pacientes) formas leves (S1), otro 45,8% (11 pacientes) formas moderadas (S2) y sólo un 8,2% (2 pacientes) debutaron con formas severas (S3). Al igual que en la enfermedad de Crohn, tan sólo un paciente presentó retraso de crecimiento; Zscore talla <-2 DE.

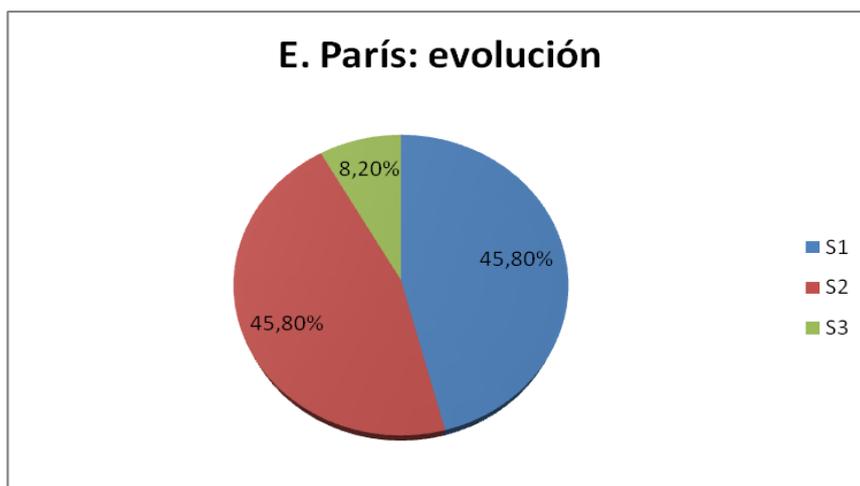


FIGURA XII y XIII. Clasificación escala París en CU

MEDIDAS DIAGNÓSTICAS

Respecto a la realización de pruebas, la ecografía abdominal se realizó en el 68,8% (11 pacientes) de las EC, resultando patológica en el 25% (4 pacientes). En los afectos de CU se realizó dicho procedimiento en el 83,3% (20 pacientes), saliendo alterada en el 16,7% (4 pacientes).

La gammagrafía se solicitó como prueba diagnóstica en pocos casos, concretamente en el 25% de las EC (4 pacientes) y en el 29,2% (7 pacientes) de las CU, dentro de los cuales resultó alterada en el 100% de las EC (4 pacientes) y en el 20,8% de las CU (5 pacientes).

La realización de enterorresonancia magnética fue más frecuente en la EC ya que se solicitó en el 43,8% (7 pacientes), aportando imágenes patológicas en el 31,3% (5 pacientes). Por el contrario, en la CU se realizó únicamente en el 12,5% (3 pacientes), resultando alterada en dos de ellos. Únicamente se solicitó la realización de tránsito intestinal en el 12,5% de las EC (2 pacientes), resultando normal en ambos casos. En los afectos de CU no se realizó esta prueba en ningún caso.

El porcentaje correspondiente a la realización de radiografía abdominal resultó bajo en ambos grupos, siendo en la EC de 18,8% (3 pacientes) y de 16,7% (4 pacientes) en la CU.

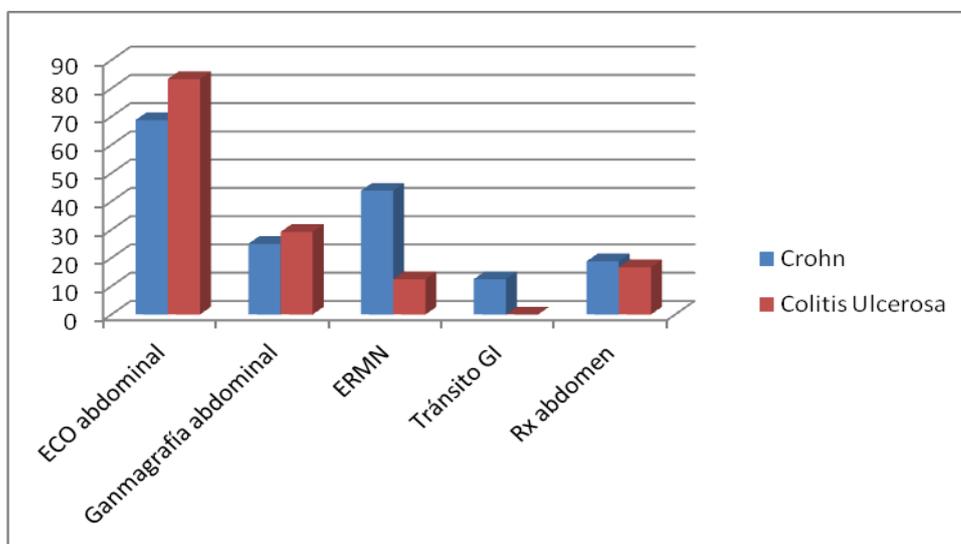


FIGURA XIV. Métodos diagnósticos en la EIIP

MODALIDADES TERAPEÚTICAS

En cuanto a las opciones terapéuticas, cabe destacar que recibieron nutrición enteral exclusiva el 100% de los afectados de EC (16 pacientes).

En ambos grupos se administró corticoterapia oral al 37,5% de los pacientes, correspondiéndose con 6 pacientes con EC y 9 con CU. Igualmente, la corticoterapia intravenosa presentó cifras similares en ambos grupos; 12,5% en la EC (2 pacientes) y 16,7% (4 pacientes) en la CU.

Destaca el elevado uso de 5-ASA oral en ambas patologías, ya que en algún momento de la evolución lo han recibido un 87,5% de los afectados de EC (14 pacientes) y un 70,8% (17 pacientes) de las CU. Sin embargo, cuando la vía de administración es rectal, la cifra en la EC disminuye hasta un 18,8% (3 pacientes) y se mantiene en un 83,3% (20 pacientes) en la CU,

El uso de azatriopina resultó más prevalente en la enfermedad de Crohn ya que se administró a un 62,5% (10 pacientes) mientras que estas cifras en la CU disminuyeron a 37,5% (9 pacientes).

En cuanto a las terapias biológicas, se observa un uso más extendido en la enfermedad de Crohn ya que un 37,5% llegó a recibir Infliximab (6 pacientes) y un 18,8% (3 pacientes) Adalimumab. Por el contrario, tan sólo un 4,2% de los casos de CU recibió Infliximab (1 paciente) y ninguno requirió Adalimumab.

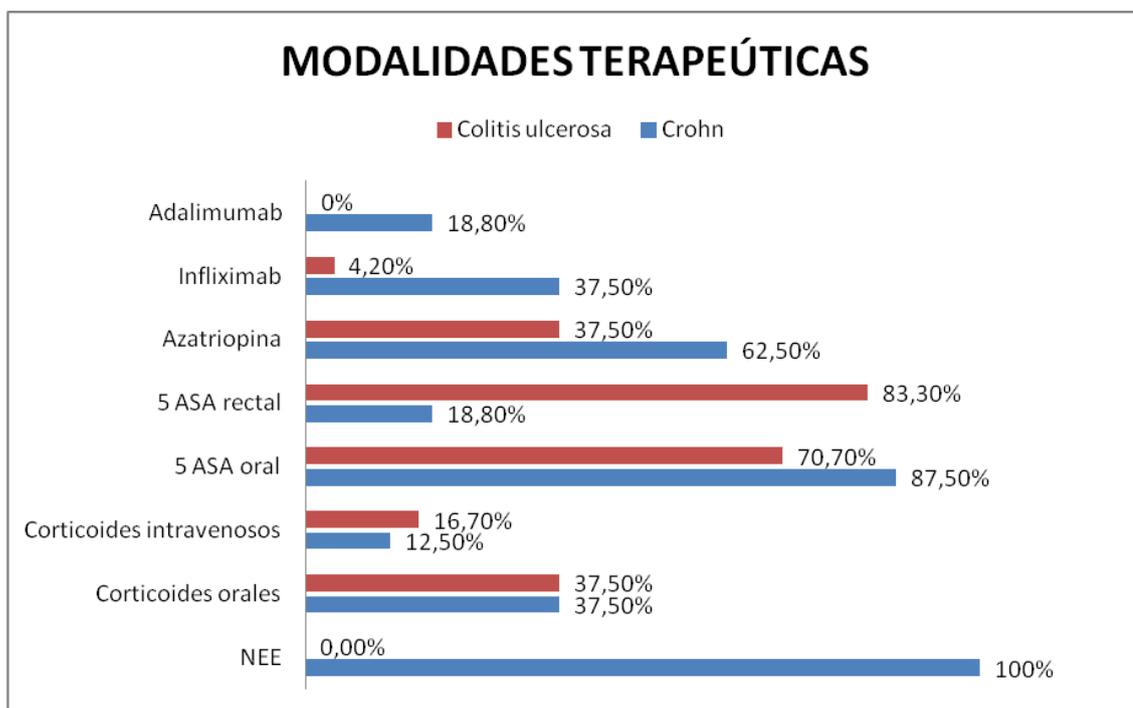


FIGURA XV. Modalidades terapéuticas en EIIp

5.2 DESCRIPTIVO DE METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y MODALIDADES TERAPEÚTICAS ANTES Y DESPUÉS DE 2008

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Ecografía abdominal

Hasta el año 2008, se realizaron ecografías al 50% (4 pacientes) de los afectados de Crohn, siendo este porcentaje ligeramente superior, del 87,5% (7 pacientes) en el periodo posterior, sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas.

En la colitis ulcerosa estos porcentajes fueron mayores, 91,7% (11 pacientes) en el primer periodo y 75% (9 pacientes) a partir de 2009, no encontrándose diferencias significativas entre ambas fechas.

Gammagrafía abdominal

A partir del 2009, no se ha realizado gammagrafía en los pacientes con sospecha de enfermedad de Crohn mientras que hasta el año 2008 se solicitaba en el 50% de los pacientes de las mismas características, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en su realización ($p=0,38$) entre ambos periodos.

Igualmente, durante el segundo periodo ante las sospechas de colitis ulcerosa no se han solicitado gammagrafías abdominales mientras que durante el primer periodo se realizaron en un 58,3% (7 pacientes), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,05$).

ERM abdominal

Esta prueba ha experimentado un fuerte incremento ya que durante el primer periodo se solicitó tan solo en el 12,5% de los pacientes con sospecha de Crohn, ascendiendo hasta el 75% en el segundo periodo, encontrándose diferencias estadísticamente significativas de su realización entre ambas fechas ($p=0,041$).

En el caso de la colitis ulcerosa, esta prueba ha experimentado un aumento de su realización pero en mucha menor medida ya que se solicitó en un 8,3% (1 paciente) en el primer periodo y en un 16,7% (2 pacientes) en el segundo, sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas.

Tránsito intestinal

En ambos periodos se ha solicitado en el 12,5% de los pacientes de sospecha de enfermedad de Crohn. Destacar que en el segundo periodo el único tránsito solicitado fue en el 2009 y que desde esa fecha no se ha vuelto a realizar ninguno.

En el caso de la colitis ulcerosa, no se realizó esta prueba en ningún periodo.

Radiografía abdominal

A pesar de que no era una prueba muy solicitada se ha observado una disminución en su realización en la enfermedad de Crohn; 25% en el primer periodo (2 pacientes) mientras que a partir de 2009 se solicitó en un 12,5% (1 paciente).

En el caso de la colitis ulcerosa, se ha realizado en el 16,7% (2 pacientes) en ambos periodos. Hay que tener en cuenta que una radiografía del segundo periodo se realizó ante una sospecha de megacolon tóxico.

A pesar de que ha disminuido la solicitud de radiografías abdominales y de tránsitos intestinales, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a su realización entre ambos periodos de tiempo.

	HASTA 2008		A PARTIR 2009	
	EC	CU	EC	CU
Ecografía	50%	91,7%	87,5%	75%
Ganmagrafía	50%	58,3%	0%	0%
ERM	12,5%	8,3%	75%	16,7%
Tránsito	12,5%	0%	12,5%	0%
Radiografía	25%	16,7%	12,5%	16,7%

TABLA XIII. Uso de procedimientos diagnósticos en la EIIp antes y después de 2009

MODALIDADES TERAPEÚTICAS

Nutrición enteral exclusiva

Esta modalidad se ha administrado en todos los pacientes afectados de enfermedad de Crohn de ambos periodos.

Corticoides orales

En los afectados de Crohn se ha producido un descenso en su uso ya que hasta el 2009 se aplicaba en el 50% (4 pacientes) mientras que posteriormente sólo en el 25% (2 pacientes).

Esta tendencia también se ha observado en la CU ya que se administró en un 41,7% (5 pacientes) durante el primer periodo y 33,3% (4 pacientes) en el segundo.

Corticoides intravenosos

Esta vía de administración de corticoides ha sufrido una mayor disminución que la oral en ambas patologías. En el Crohn, hasta el 2009 se usaba en el 25% de ellos (2 pacientes) y no se ha utilizado en el segundo periodo.

En los afectos de colitis ulcerosa ya que se administró en el 25% (3 pacientes) hasta el 2009 y a partir de esa fecha sólo en el 8,3% (1 paciente en un brote grave).

5-ASA oral

En el caso de la enfermedad de Crohn, se ha observado el mismo porcentaje (87,5%) en ambos periodos.

Con respecto a esta modalidad de tratamiento, se ha observado un aumento de su administración en la colitis ulcerosa durante el segundo periodo 83,3% (10 pacientes) frente al 58,3% (7 pacientes) del primer periodo.

5-ASA rectal

Ha presentado una ligera disminución de su utilización en los pacientes con Crohn, 25% (2 pacientes) hasta el 2009 y 12,5% (1 paciente) posteriormente.

En el caso de la colitis ulcerosa se ha observado el mismo número de pacientes (10) que se corresponden con un 83,3% en ambos periodos.

Azatriopina

Se aprecia un ligero incremento de su uso en el segundo periodo en los afectos de Crohn; 75% (6 pacientes) comparado con el primer periodo; 50% (4 pacientes).

En la colitis ulcerosa su administración se ha mantenido de manera similar; 33,3% (4 pacientes) en el primer periodo y 41,7% (5 pacientes) en el segundo.

Infliximab y Adalidumab

En la enfermedad de Crohn, el doble de pacientes diagnosticados hasta el 2009 han precisado indicación de estos tratamientos, concretamente cuatro de ellos (50%) de Infliximab y dos de ellos (25%) de Adalidumab.

Se ha observado un incremento del uso de las terapias biológicas en la colitis ulcerosa. Concretamente, el uso de Infliximab ha pasado de un 0% en el primer periodo a un 8,3% (1 paciente) en el segundo. Sin embargo, todavía no se ha pautado Adalidumab en ningún afecto de colitis en nuestro servicio.

	HASTA 2008		A PARTIR 2009	
	EC	CU	EC	CU
NEE	100%	25%	100%	8,3%
Corticoides orales	50%	41,7%	25%	33,3%
Corticoides intravenosos	25%	25%	0%	8,3%
5ASA oral	87,5%	83,3%	87,5%	58,3%
5ASA rectal	25%	83,3%	12,5%	83,3%
Azatriopina	75%	33,3%	50%	41,7%
Infliximab	50%	0%	25%	8,3%
Adalimumab	25%	0%	12,5%	0%

TABLA XV. Modalidades terapéuticas de la EIIp antes y después de 2008

Se realizó un estudio analítico para comparar las posibles diferencias de tratamiento entre ambos periodos, no encontrándose ninguna diferencia estadísticamente significativa en ninguna opción de tratamiento de ninguna de las dos patologías.

Igualmente, se analizaron posibles diferencias en cuando al modo de presentación y los parámetros analíticos entre dichas fechas, encontrándose únicamente diferencias estadísticamente significativas en la enfermedad de Crohn en cuanto al tiempo de latencia (p 0,022) y el nivel de albúmina en sangre (p 0,0022).

5.DISCUSIÓN

En la población pediátrica, una reciente revisión sistemática de Benchimol y cols. confirma el aumento de la incidencia de la EIIp en todo el mundo. De forma más específica, la incidencia de enfermedad de Crohn aumenta de manera significativa en muchos países mientras que los nuevos casos de colitis ulcerosa parecen estabilizarse en el tiempo, si bien esta tendencia no se describe de manera uniforme a lo largo del mundo. Este aumento parece demostrarse tanto en los países en vías de desarrollo como en los desarrollados^{17, 36}.

En España se ha constatado un aumento de su prevalencia en los casos diagnosticados en hospitales de todo el país, tal y como se ha descrito en el registro SPIRIT, donde se han registrado de manera retrospectiva los pacientes menores de 18 años diagnosticados de EIIp entre 1996 y 2009. De un total de 2107 pacientes, el 55.3% sufría enfermedad de Crohn mientras que el 37.4% padecía colitis ulcerosa, representando el porcentaje restante las EII sin clasificar. La incidencia de la EIIp pasó en estos años de 0,97 nuevos casos diagnosticados por cada 100.000 habitantes menores de 18 años a 2,8 nuevos casos, lo que supone prácticamente el triple. El aumento es más evidente en la enfermedad de Crohn, que pasa de 0,53 a 1,7 nuevos casos diagnosticados, pero se produce también en la colitis ulcerosa, que pasa de 0,39 a 0,88 nuevos casos⁷.

Hemos realizado este estudio para conocer la situación clínica de la enfermedad en nuestro medio, las herramientas diagnósticas y terapéuticas empleadas y como han ido evolucionando con el tiempo, de cara a ofrecer una imagen global y a la vez actual que pueda servir para un mayor conocimiento de la enfermedad. Con ello pretendemos mejorar el diagnóstico tanto desde atención primaria como en un medio hospitalario. Igualmente, dar a conocer los cambios terapéuticos que se han empleado y se están empleando en la actualidad para que los pediatras que traten a estos niños por otro motivo estén al día de los mismos.

En primer lugar, hemos analizado los datos epidemiológicos. De manera global, según está descrito en la literatura, un 58% se corresponde con enfermedades de Crohn, un 29% con colitis ulcerosas y un 13% con colitis indeterminadas³⁷. En nuestra muestra, este porcentaje casi se invierte ya que destacan un 60% de colitis ulcerosas frente a un 40% de enfermedades de Crohn. Inicialmente había dos casos de colitis indeterminada que acabaron siendo diagnosticados con el tiempo de colitis ulcerosa por lo que no se han considerado como tal. Hay que destacar que se han

diagnosticado el mismo número de casos de cada enfermedad en los últimos 4 años que en el periodo comprendido entre 1995 y 2008.

En nuestra serie, la edad media del diagnóstico es bastante similar en ambas patologías, ligeramente superior a la encontrada en la bibliografía. En cuanto a la distribución por sexos, predomina en las publicaciones ligeramente el sexo masculino, sobre todo en la EC³⁸, mientras que en nuestros casos, se distribuyen de manera uniforme en ambas patologías.

Estos datos que difieren de los publicados, pueden ser debido a que existen múltiples dificultades a la hora de valorar los estudios epidemiológicos acerca de las EII. Entre las principales cabe destacar que, tanto la EC como en la CU, se presentan con una clínica insidiosa en ocasiones, lo que puede dificultar su identificación. Además, a lo largo de los años han ido variando sus criterios diagnósticos, lo que dificulta la comparación entre estudios.

Otro problema añadido es que la muchos de los datos acerca de la epidemiología de la EIIp se basan en estudios realizados en población adulta, aunque tenemos que tener en cuenta que alrededor de un tercio del total de pacientes con EII debutan en la infancia o adolescencia, la mayoría alrededor del brote de crecimiento puberal³⁹.

A continuación, hemos analizado las formas clínicas de presentación. En cuanto a la clasificación de París para la enfermedad de Crohn, existe concordancia con lo encontrado en la bibliografía ya que el patrón predominante al diagnóstico es el inflamatorio (B1) y la localización más habitual es la ileocólica (L3). En la colitis ulcerosa los artículos refieren hasta tres cuartas partes de formas pancolónicas (E4) en el debut de la enfermedad, siendo este modo de presentación igualmente el más frecuente en nuestra serie si bien muchas de ellas inicialmente se catalogaron como colitis derechas.

En el caso de las manifestaciones clínicas de debut de la CU en niños, los síntomas más frecuentemente descritos son el sangrado rectal, al igual que en nuestra serie donde se presentó en todos los pacientes, seguido por diarrea y dolor abdominal. Por otra parte, las manifestaciones digestivas más frecuentes en el debut de la EC en niños fueron diarrea seguida de dolor abdominal, pérdida de peso y presencia de fiebre, es decir, predominaron los síntomas constitucionales. Al comparar la sintomatología de debut en niños con la que aparece en adultos, en la literatura sólo existen diferencias significativas en el dolor abdominal en la CU, que es menos frecuente en los adultos⁴⁰.

Las manifestaciones extraintestinales suelen observarse en el seguimiento de la enfermedad en aproximadamente la mitad de los diagnósticos pediátricos y alrededor de una tercera parte de los pacientes diagnosticados en edad adulta. En nuestra serie, los datos son mucho menores, fundamentalmente en la colitis ulcerosa. Esta discordancia puede deberse al corto periodo de seguimiento en algunos de los pacientes de nuestra muestra.

El fallo de crecimiento, considerada la manifestación más frecuente en la edad pediátrica, fundamentalmente en los afectos de EC, puede afectar hasta en un tercio de los casos a la talla definitiva⁴¹. En nuestro caso, algo más de la mitad de los afectos de CU y de EC presentaban una talla por debajo de la media para su edad. Sin embargo, sólo un paciente de cada grupo presentaba retraso de crecimiento, considerándose éste como la desviación de más de 2 DE con respecto a la media de su edad. La pérdida de peso puede preceder a la disminución de la velocidad de crecimiento. En el momento del diagnóstico, según está descrito en la literatura, se aprecia pérdida de peso en más del 85% de pacientes con EC y en menor proporción en la colitis ulcerosa. En nuestra serie, algo más de la mitad de los pacientes presentaron pérdida ponderal, resultando más afectados los enfermos de Crohn. La disminución de la velocidad de crecimiento puede preceder, durante varios años, al inicio de la sintomatología gastrointestinal, de forma que en el momento del diagnóstico de la EC, el 23-88% de pacientes presentan una velocidad de crecimiento alterada, siendo los varones los que están más frecuentemente afectados.

Debido a la importancia de esta posible complicación, se debe valorar medidas antropométricas con frecuencia, vigilar los hábitos alimenticios y realizar periódicamente densitometrías óseas.

El inicio de los síntomas de la EC del niño es más insidioso que en la CU, lo que justifica el retraso diagnóstico detectado en la mayor parte de las series pediátricas. Así, en la nuestra, el periodo de latencia fue el doble para la EC que para la CU, no suponiendo más de un año en ninguna patología y habiéndose reducido considerablemente en los últimos años. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo de latencia de la EC entre ambos periodos, probablemente debido a la mayor información sobre dicha patología y al acortamiento en los tiempos de derivación al especialista por parte de los pediatras de atención primaria actualmente.

Ante cualquier sospecha inicial de EII, se solicitan una serie de pruebas de laboratorio que nos permitirán identificar a aquellos con alto riesgo de padecerla, para los cuales procedimientos diagnósticos definitivos, como la colonoscopia, están indicados. Estos marcadores resultan útiles para diferenciar la EC de la CU o la enfermedad activa de la remisión, permiten realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades y pueden aportar datos sobre la predicción de recidiva y la respuesta al tratamiento si bien su negatividad no resulta definitiva.

En nuestro centro, en un primer momento se solicita una analítica general que incluye hemograma, bioquímica general, VSG, PCR y metabolismo del hierro.

En este abordaje diagnóstico inicial, se objetivó anemia, hipoalbuminemia y ferropenia en más de la mitad de los pacientes, más frecuentemente en la EC. Estos datos obtenidos coinciden con el estudio de Landoski y cols⁴², el que se comparan diferentes hallazgos de laboratorio entre pacientes con EII y niños sanos. Las principales diferencias encontradas fueron unos niveles de hemoglobina y hierro, significativamente menores en EC, mayor recuento de leucocitos, neutrófilos, plaquetas y gammaglobulinas en la EII que en el grupo control y mayores niveles de GGT en la EC que en los sanos.

La PCR resultó más elevada en la EC, no encontrándose las diferencias que apuntan a valores significativamente más elevados entre hombres y mujeres descritas en la literatura⁴³. Este marcador ha demostrado ser el que más estrechamente se correlaciona con la actividad clínica y el de mayor utilidad en la práctica clínica diaria. Por otra parte, con respecto a la VSG no se han encontrado grandes diferencias entre ambas patologías, cuyos valores son especialmente útiles para correlacionarlos con la actividad de la EII, especialmente a la hora de calcular el PCDAI en la EC además de haber demostrado mayor precisión en la correlación con las lesiones endoscópicas.

Así, los marcadores inflamatorios tienen un papel importante dentro del diagnóstico de la EII, pero hay que resaltar, que un porcentaje significativo de nuestra serie, presentaba valores normales al diagnóstico, por lo que su negatividad, en presencia de síntomas compatibles, obliga a realizar pruebas más invasivas.

Además de estos marcadores existen más valores serológicos relacionados con la enfermedad; pANCA, más asociado a la CU y ASCA, más frecuente en la EC y fecales (calprotectina, lactoferrina) que se utilizan igualmente como complemento para el estudio de la EII en el niño. Dentro de éstos, la calprotectina fecal es el marcador específico más probado en la EII, sin embargo la experiencia de su utilidad en la

población infantil es menor que en los adultos, por lo que limita su uso en pediatría⁴⁴. En nuestra serie, se han solicitado puntualmente los anticuerpos pero en ningún caso se ha realizado el marcador fecal por no disponer de la misma en nuestro centro actualmente.

Los criterios de Oporto se establecieron en julio de 2005 por parte del grupo de trabajo de EII de la ESPGHAN (denominado Grupo de Oporto) e incluyen las recomendaciones para el diagnóstico de EII pediátrica. Como ya se ha comentado anteriormente, ésta tiene una serie de características diferenciales que hacen que el diagnóstico de certeza desde el debut de la enfermedad sea especialmente importante. Las formas dudosas de colitis que no pueden ser etiquetadas con seguridad como EC o CU por hallazgos endoscópicos e histológicos (CI) representan hasta el 20-30% de los casos de EII de presentación en niños.

Además, mientras que el 80-90% de los adultos con este diagnóstico inicial cambiarán su diagnóstico definitivo a EC o CU, más de dos terceras partes de los pacientes pediátricos con EII_{NC} lo mantendrán durante su seguimiento. Por tanto, establecer un diagnóstico certero y definitivo constituye una prioridad, ya que la diferenciación entre una u otra enfermedad (EC, CU) tiene diferentes implicaciones en relación, por ejemplo, con las estrategias terapéuticas para la inducción de la remisión, los tratamientos de mantenimiento, implicaciones quirúrgicas, la posibilidad de describir su historia natural, el riesgo de posible malignización y las recomendaciones del estilo de vida. Por otro lado, la afectación de tramos digestivos altos en la EC se encuentra presente hasta en la mitad de los pacientes⁴⁵. Por ello, la realización de endoscopia digestiva alta puede, en algunos casos, ser una técnica crucial a la hora de clasificar cuadros inciertos como EC o como CU. Igualmente, debemos tener en cuenta que en el seguimiento que la enfermedad se extiende a zonas del tracto digestivo previamente no afectadas hasta en un 40% de pacientes.

Los criterios de Oporto para el diagnóstico de la EII pediátrica establecen que en todo niño adolescente con sospecha de EII debería realizarse un algoritmo diagnóstico completo que consiste en: *a)* colonoscopia total con ileoscopia; *b)* endoscopia digestiva alta; *c)* toma de biopsias múltiples de todos los fragmentos explorados, y *d)* investigación del intestino delgado en todos los casos, a excepción de aquellos con unos hallazgos claramente sugestivos de colitis ulcerosa.

Esta última exploración se realiza habitualmente mediante tránsito gastrointestinal baritado, si bien otras técnicas equivalentes y exentas de radiación (entero-RM,

cápsula endoscópica) son de elección si existe la disponibilidad. El diagnóstico de EII nC no puede establecerse si no se ha completado antes este programa diagnóstico.

En nuestro centro, los diagnósticos realizados hasta 2005, se basaban casi exclusivamente en la clínica del paciente y la realización de colonoscopia si bien se solía solicitar alguna prueba para valorar la extensión (gammagrafía o tránsito).

La endoscopia es una herramienta esencial en el diagnóstico y tratamiento de la EII. El diagnóstico de la misma es posible por inspección visual directa de la mucosa intestinal junto con el examen histológico de las biopsias. Habitualmente suelen ser necesarias varias una vez hecho el diagnóstico de EII ya que de esta manera evaluamos la gravedad, la localización de la inflamación, las respuestas de los diferentes tratamientos y vigilamos la recurrencia de la enfermedad. Así, como ya se ha mencionado, en dos pacientes de los diagnosticados en el primer periodo, es decir hasta 2008, se modificó el diagnóstico ya que inicialmente no presentaban ningún patrón claro y fueron catalogados de colitis indeterminada siendo finalmente catalogados como colitis ulcerosas.

Las técnicas de imagen constituyen un complemento importante a la endoscopia ya que permiten, de forma no invasiva, valorar los cambios en la actividad inflamatoria, la localización de los segmentos afectados y la presencia de complicaciones con mayor exactitud. Estas exploraciones han experimentado cambios en los últimos años. El uso de exploraciones radiológicas con contraste, tradicionalmente las más utilizadas, ha disminuido a favor de otras técnicas que ofrecen una información más completa de la afectación mural y extraintestinal⁴⁶. En el caso de la gammagrafía, cuando se emplea con la finalidad de detectar inflamación activa en colon, la sensibilidad de la prueba oscila entre 65-100% y la especificidad entre 50-100%. Estudios como el de Davidson y Cols, demuestran que tiene una pobre sensibilidad diagnóstica en pacientes con afectación gastroduodenal o yeyunal comparada con otras técnicas. En nuestro caso, a partir de 2009 no se ha solicitado ninguna gammagrafía abdominal en el estudio inicial diagnóstico de ninguna de estas enfermedades. Igualmente, el tránsito intestinal ha pasado a segundo plano, habiéndose solicitado el último por este motivo en nuestro hospital hace más de 3 años.

Una de las mayores novedades de las nuevas recomendaciones de la *European Crohn's and Colitis diagnosis Organization* 2009 fue la introducción de la RMI para el estudio de la EC. Su mayor precisión diagnóstica en la detección de zonas afectadas y complicaciones, así como

la capacidad para detectar el grado de actividad de la enfermedad han hecho de la RMI una exploración emergente¹⁶. Precisamente, la ausencia de radiación ionizante es una de las principales ventajas de la RMI, siendo un tema esencial en una población pediátrica con una media de radiación por exploraciones acumuladas a lo largo de su vida de 15mSv².

En nuestra serie, la ERM ha experimentado un importante aumento del número de solicitudes en los afectos de Crohn ya que desde el 2009 se viene realizando hasta en las tres cuartas partes de los pacientes, cifra muy superior a la reflejada en el periodo anterior, habiéndose comprobado una diferencia estadísticamente significativa en su utilización entre ambas fechas.

A partir de la aplicación de los criterios de Oporto, se ha visto un incremento en la realización de endoscopias digestivas altas, realizándose aproximadamente en un tercio de los pacientes. Hay que destacar que en los últimos dos años este porcentaje ha llegado hasta el 60% ya que se ha sistematizado la realización de endoscopia digestiva alta ante sospecha de EII. Un aspecto muy importante a tener en cuenta es que desde que se realizan colonoscopias para el diagnóstico de esta patología, el número de muestras remitido a laboratorio de anatomía patológica para analizar siempre ha sido mayor a cinco (a excepción de dos casos en los que por imposibilidad de la técnica sólo se enviaron 3 fragmentos). Este punto es de especial relevancia ya que los expertos recomiendan considerar 7 segmentos diferenciados en una colonoscopia completa (íleon terminal, ciego, colon ascendente, colon transverso, colon descendente, sigma y recto) puesto que la realización de biopsias múltiples puede tener un valor diagnóstico significativo, ya sea para corroborar la presencia de hallazgos importantes en el diagnóstico diferencial de las EII, como por ejemplo la presencia de granulomas no caseificantes, o para la confirmación de inflamación microscópica en tramos endoscópicamente normales, descrito en algunas series hasta en el 38% de las EC⁴⁷.

En cuanto a las técnicas para investigación del intestino delgado, como ya hemos descrito, ha habido un claro aumento de las solicitudes en ERM, pasando a ser el tránsito baritado una exploración de segunda línea. Esto se debe a la mayor accesibilidad a la técnica, a la ventaja de que se trata de una exploración exenta de radiaciones ionizantes, aspecto muy importante en la edad pediátrica y la mayor información que proporciona.

Alcanzar un diagnóstico de seguridad conlleva una serie de implicaciones importantes en el tratamiento y en las estrategias de seguimiento de estas

enfermedades. Para evaluar la fiabilidad del diagnóstico inicial de una EII, es importante tener datos del seguimiento evolutivo, ya que algunos pacientes con EII pueden cambiar su diagnóstico inicial de un tipo de enfermedad a otra. Concretamente, en un trabajo publicado en 2008, en la población adulta hablan de hasta un 9% de cambios diagnósticos esperables a los 5 años de seguimiento⁴⁸.

Durante este tiempo, 7 de nuestros pacientes han sido transferidos a una unidad de EII de adultos al cumplir la mayoría de edad, de los cuales no ha sido posible recuperar la historia en cuatro casos. Este hecho corrobora la importancia de establecer un diagnóstico seguro y certero desde el momento inicial del seguimiento del paciente.

Otro campo que ha experimentado un importante cambio ha sido el del tratamiento ya que, a pesar de seguir utilizando prácticamente los mismos agentes terapéuticos, ha habido cambios en sus indicaciones y modos de administración.

Tal y como se ha expuesto en la introducción, la nutrición enteral está considerada como terapia de primera línea en la enfermedad de Crohn activa ya sea como tratamiento único o asociada a otros fármacos como la mesalazina ya que se ha comprobado que es claramente efectiva consiguiendo la remisión de la enfermedad en hasta un 80% de los casos y con ello una mejoría en el crecimiento, en el estado nutricional y en la calidad de vida, evitando los efectos secundarios de la corticoterapia crónica^{49,50}. En varios metaanálisis no se han observado diferencias en el tratamiento con nutrición enteral o con corticoides en estos pacientes⁵¹. Se ha objetivado un efecto temprano de la nutrición enteral sobre la inflamación sistémica y sobre el sistema factor de crecimiento insulinoide que precede a cualquier cambio en los parámetros nutricionales con mejoría en los parámetros inflamatorios, el índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica, IGF-1 y la PCR⁵².

Cada vez que un paciente es diagnosticado de EC en nuestro servicio, se explica detenidamente la enfermedad y se le explican las ventajas de la NEE. Si esta es la decisión final, aspecto que ha ocurrido en todos nuestros pacientes, se pauta la fórmula de nutrición enteral y son citados en la consulta de gastroenterología para valorar la evolución, si bien en algún caso ha sido necesario la hospitalización del enfermo para asegurarse de su correcta administración, fundamentalmente cuando existe barrera idiomática. La nutrición enteral debe administrarse entre 6 y 8 semanas como tratamiento único sin ingerir otros alimentos salvo líquidos. La cantidad requerida va a depender del déficit nutricional y de la ingesta de nutrientes recomendada. Si no es bien tolerada (palatabilidad, cantidad...) podemos empezar administrándola

mediante sonda naso-gástrica, normalmente con un aumento gradual de la cantidad y vigilando la aparición de un posible síndrome de realimentación. Al final del período de la nutrición enteral reintroduciremos los alimentos de forma progresiva y lentamente (continuando con soporte nutricional para conseguir el aporte calórico requerido)⁵³. Esta pauta ha sido la empleada en los enfermos de Crohn, cumplimentando todos ellos la pauta de al menos 6 semanas con reintroducción de dieta posterior en el 100% de nuestros pacientes afectados de EC.

Los fármacos antiinflamatorios más utilizados para inducir la remisión en las fases agudas son los corticoides, con escaso efecto en la curación de la mucosa y con numerosas reacciones adversas⁵⁴. En nuestro hospital, ha disminuido su indicación en la enfermedad de Crohn (fundamentalmente por vía intravenosa) si bien en la colitis ulcerosa también se ha registrado un ligero descenso, en base al gran número de efectos secundarios que presentan. Una forma de limitar el uso de corticoides, no en las fases iniciales, sino disminuyendo el número de brotes, es a través del uso de azatioprina y su metabolito, la 6-mercaptopurina, ya que son los inmunomoduladores más indicados con un papel importante como ahorradores de corticoides. Por este motivo, paralelamente al descenso de la necesidad de corticoides en la EC comentado anteriormente, se ha producido un aumento en el uso de estos inmunomoduladores.

Los aminosalicilatos son los fármacos de primera línea para inducir y mantener la remisión en la colitis ulcerosa leve-moderada. Su administración en nuestra serie ha sufrido un aumento importante por vía oral en las CU si bien también se ha reflejado una elevación, aunque menor, en las formas rectales.

El gran avance en el tratamiento son, sin duda, los agentes biológicos, que poseen actividad antiinflamatoria selectiva y cuyo objetivo fundamental es controlar una respuesta inmunológica anómala. Esta terapia es capaz de conseguir remisión clínica, evitar tratamientos corticoideos y mejorar el crecimiento y desarrollo óseo de los afectados de EI⁵⁵.

En el caso concreto de la EC, los fármacos que han demostrado ser eficaces son infliximab, adalimumab y natalizumab. En la actualidad, en la población pediátrica sólo están avalados y aprobados los dos primeros, primariamente el infliximab y desde hace menos tiempo el adalimumab, que son los que se han empleado en nuestra serie. Llama la atención que su uso predomine en los pacientes diagnosticados en el primer periodo, probablemente por el mayor tiempo de evolución de sus enfermedades, si bien actualmente está en entredicho un inicio lo más precozmente posible para evitar posibles complicaciones de la evolución y potenciar su efecto.

Por el contrario, en la CU sólo el infliximab está aprobado en ficha técnica. En nuestra serie tan sólo un paciente (de reciente inicio) los recibió.

Tras las primeras publicaciones de case reports sobre la utilidad de adalimumab (ADA) en niños⁵⁶ han aparecido cuatro estudios sobre su eficacia y seguridad en la enfermedad intestinal crónica pediátrica. El mayor número de pacientes pediátricos tratados con ADA corresponde a los aportados por el estudio RESEAT (Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy) en el que Rosh JR et al⁵⁷ describen los datos obtenidos, retrospectivamente, de 12 centros colaboradores en el Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Todos ellos concluyen que el ADA es un agente biológico seguro y eficaz para inducir y mantener la remisión en la EC pediátrica de actividad moderada-grave independientemente del uso previo o no de IFX.

Este tipo de terapia lleva consigo un pequeño, pero significativo incremento del riesgo de infecciones, por lo que deben de utilizarse con precaución en niños. Por este motivo, existe en nuestro servicio un protocolo completo sobre los aspectos personales que deben revisarse y las pruebas que deben realizarse al enfermo previo al inicio de su administración.

Una ventaja importante de esta terapia biológica es la capacidad que tienen para promover un crecimiento y desarrollo normales. Concretamente, sólo existen datos referentes a la repercusión sobre el crecimiento que tiene el uso de IFX, que revierte la resistencia periférica a la hormona de crecimiento originada por las citoquinas producidas por la mucosa intestinal crónicamente inflamada⁵⁸.

La restauración del crecimiento lineal depende de la pauta terapéutica establecida: el z-score de talla mejora de forma significativa cuando se usan pautas de mantenimiento cada ocho semanas y no en aquéllos que sólo usaron las dosis de inducción, aunque los pacientes se mantengan en remisión clínica. El incremento en la velocidad de crecimiento y en el percentil de talla también dependen del estadio puberal de los pacientes, con escasa o nula repercusión en estadios de Tanner IV-V pero aumentando significativamente los parámetros de crecimiento en los pacientes con estadios Tanner I-III⁵⁹. En nuestra serie, la edad media de inicio de la terapia biológica fue cercana a los 11 años, presentando todos ellos un desarrollo puberal entre II-III y en todos los casos de pauta como intervalo de administración ocho semanas.

6.CONCLUSIONES

1. Se ha producido un aumento evidente en la prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica en nuestra región en las últimas décadas, principalmente en el último lustro.

2. La expresión clínica de la EIIp puede ser muy variable y no existe ningún marcador clínico ni analítico patognomónico, por lo que su diagnóstico implica un importante índice de sospecha por parte de todos los niveles de atención pediátrica, incluida la atención primaria.

3. El uso de exploraciones radiológicas con contraste, tradicionalmente las más utilizadas, ha disminuido a favor de otras técnicas que ofrecen una información más completa de la afectación mural y extraintestinal.

4. La nutrición enteral exclusiva es eficaz y debe ser de elección en el primer brote de enfermedad de Crohn en pediatría, existiendo una importante experiencia en su uso.

5. La terapia biológica constituye un avance muy importante y se está estableciendo progresivamente de manera más precoz en la enfermedad inflamatoria pediátrica.

6. El pediatra general debe reconocer sus formas de presentación digestivas y extradigestivas, contribuir a su diagnóstico precoz con criterios de derivación adecuados y colaborar en algunos aspectos importantes del manejo conjunto de estos pacientes, que debe hacerse en función de su larga evolución.

7. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

EII(p): enfermedad inflamatoria intestinal (pediátrica)

EC: enfermedad de Crohn

CU: colitis ulcerosa

CI: colitis indeterminada

ESPGHAN: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

IMC: índice de masa corporal

SOH: sangra oculta en heces

VSG: velocidad de sedimentación globular

PCR: proteína C reactiva

IST: índice de saturación de la transferrina

pANCA: anticuerpos anticitoplasma perinuclear de los neutrófilos

ASCA: anticuerpos antiSaccharomyces cerevisiae

PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index

PUCAI: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index

Dx: diagnóstico

TAC: tomografía axial computarizada

ERMN: enterorresonancia magnética

NEE: nutrición enteral exclusiva

5-ASA: derivados del 5-aminosalicílico

IFX: Infliximab

ADA: Adalimumab

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Gómez MJ. Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. *Pediatr Integr* 2011; 15(2):134-40.
2. Bousoño García C. Enfermedad inflamatoria intestinal. *An Pediatr (Barc)* 2005;62(4):353-8.
3. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, Smith L, Gillett PM, McGrogan P, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Arnott ID, Satsangi J, Wilson DC. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008; 135(4):1114-22.
4. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, Merle V, Salomez JL, Branche J, Marti R, Lerebours E, Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel JF. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008; 135(4):1106-13.
5. Kugathasan S, Amre D. Inflammatory bowel disease-environmental modification and genetic determinants. *Pediatr Clin North Am*. 2006 Aug; 53(4): 727-49.
6. Beattie RM, Croft NM, Fell JM, Afzal NA, Heuschkel RB. Inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child*. 2006; 91(5):426-32.
7. Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E; SPIRIT-IBD Working Group of Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): The SPIRIT registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(1):73-80.
8. Day AS, Ledder O, Leach ST, Lemberg DA. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(41):5862-9.
9. Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA, Binder V. Inflammatory bowel disease with onset in childhood. Clinical features, morbidity and mortality in a regional cohort. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(2):139-47.
10. Ardizzone S, Porro GB. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *J Intern Med* 2002;252:475-96.
11. Sawczenko A, Sandhu B. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003; 88(11):995-1000.

12. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: Recommendations for Diagnosis-the Porto Criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(1):1-7.
13. Shikhare G, Kugathasan S. Inflammatory bowel disease in children: current trends. *J Gastroenterol.* 2010;45(7):673-82.
14. Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A, Turck D. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(1):49-55.
15. Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Griffiths A, Mack D, Bousvaros A, Otley A, Evans J, Pfefferkorn M, Rosh J, Rothbaum R, Kugathasan S, Mezoff A, Wyllie R, Tolia V, delRosario JF, Moyer MS, Oliva-Hemker M, Leleiko N. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(9):1118-23.
16. Davis P, Grancher K, Lerer T, Justinich CJ, Markowitz J. Clinical outcome of ulcerative colitis in children. *J Pediatr.* 1996;129(1):81-8.
17. Turner D, Walsh CM, Benchimol EI, Mann EH, Thomas KE, Chow C, McLernon RA, Walters TD, Swales J, Steinhart AH, Griffiths AM. Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. *Gut.* 2008;57(3):331-8.
18. Barabino A, Tegaldo L, Castellano E, Gandullia P, Torrente F, Marino C, et al. Severe attack of ulcerative colitis in children: retrospective clinical survey. *Dig Liver Dis.* 2002;34(1):44-9.
19. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Cohen SA, Abramson O, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, Smith T, Heyman MB. Presentation and disease course in early- compared to later-onset pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(8): 2092-8.
20. Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, Brown KA, Russo PA, Piccoli DA, et al. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(8):2005-10.

21. Gupta N, Cohen SA, Bostrom AG, Kirschner BS, Baldassano RN, Winter HS, et al. Risk factors for initial surgery in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1069-77.
22. Jasinski, M, Tanzi N, Lagomarsino G, López C, Iglesias C. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Arch Pediatr Urug* 2004; 75(1):74-77.
23. Domènech Morral E. Marcadores serológicos en el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(4):138-9.
24. Martínez Gómez MJ. Colonoscopia en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Muñoz Codoceo RA eds. *Endoscopia digestiva pediátrica*. Madrid: Ergon; 2010. p.93-100.
25. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, Sobradillo Ruiz B, Yeste Fernández D; Grupo Colaborador Español. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(6):552-69.
26. Verdú Rico J, Juste Ruiz M, Jover R, Muñoz Acosta J, Muñoz J, Martínez Caballero A, Antón Leal A, Caballero Carpena O. La gammagrafía con leucocitos marcados con ^{99m}Tc-HMPAO en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64(5):457-63.
27. Álvarez Beltran M, Barber Martínez de la Torre I, Segarra Cantón O, Redecillas Ferreiro S, Castellote Alonso A, Infante Pina D. Utilidad de la entero-resonancia magnética en el estudio de la enfermedad de Crohn pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78(5):314-320.
28. Hartman C, Berkowitz D, Weiss B, Shaoul R, Levine A, Adiv OE, Shapira R, Fradkin A, Wilschanski M, Tamir A, Shamir R. Nutritional supplementation with polymeric diet enriched with transforming growth factor- beta 2 for children with Crohn's disease. *Isr Med Assoc J*. 2008; 10(7):503-7.
29. Prieto G. Nuevos tratamientos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *An Pediatr Contin* 2003;1(1):30-2.
30. Mossop H, Davies P, Murphy MS. Predicting the need for azathioprine at first presentation in children with bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47(2):123-9.

31. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R; REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007; 132(3):863-73.
32. Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, Goli SR, Mamula P, Noe JD, Pfefferkorn MD, Kelleher KT, Griffiths AM, Kugathasan S, Keljo D, Oliva-Hemker M, Crandall W, Carvalho RS, Mack DR, Hyams JS. Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(12):3042-9.
33. Medina E, Urruzuno P, Manzanares J. Tratamiento con nutrición enteral de la enfermedad de Crohn en el niño. *Enf Inf Intest al día*. 2007(6): 105-10.
34. Thanaraj S, Hamlin J, Ford C. Systematic review:granulocyte/monocyte adsorptive apheresis for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32(11-12):1297- 306.
35. Medina E. Enfermedad inflamatoria intestinal (I): clasificación, etiología y clínica. *An Pediatr Contin*. 2013(11):59-67.
36. Paulsen MC, Rostion GC. Epidemiología y Etiopatogenia de las Enfermedades Inflamatorias Intestinales en niños. *Rev Ped Elec*. 2008;7:13-9.
37. Dubinsky M. Special issues in pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(3): 413-20.
38. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, Winter HS, Fain P, King C, Smith T, El-Serag HB. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr*. 2005;146(1):35-40.
39. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140 (6):1785-94.
40. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Tilloy E, Brazier F, Merle V, Dupas JL, Savoye G, Baldé M, Marti R, Lerebours E, Cortot A, Salomez JL, Turck D, Colombel JF. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):2080-8.

41. Pfefferkorn M, Burke G, Griffiths A, Markowitz J, Rosh J, Mack D, Otley A, Kugathasan S, Evans J, Bousvaros A, Moyer MS, Wyllie R, Oliva-Hemker M, Carvalho R, Crandall W, Keljo D, Walters TD, LeLeiko N, Hyams J. Growth abnormalities persist in newly diagnosed children with crohn disease despite current treatment paradigms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(2):168-74.
42. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Papel de los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2007; 30 (3):117-29.
43. Landowski P, Liberek A, Szlagatys- Sidorkiwicz A, Radys W, Brodzicki J, Szarszewski A, Marek A, Łuczak G, Kamińska B. Inflammatory bowel disease in children-an analysis of the clinical symptoms and selected biochemical parameters. *Med Wieku Rozwoj.* 2007; 11(4):401-7.
44. Burri E, Beglinger C. Faecal calprotectin- a useful tool in the management of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly.* 2012; 5:142-57.
45. Martín de Carpi J, Vila V y Varea V. Aplicación de los criterios de Oporto para el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica en un centro pediátrico de referencia. *An Pediatr (Barc).* 2011;75(4):232-8.
46. Huang JS, Tobin A, Harvey L, Nelson TR. Diagnostic medical radiation in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53(5):502-6.
47. Shaoul R, Karban A, Weiss B, Reif S, Wasserman D, Patch A, Eliakim R, Wardi J, Shirin H, Wine E, Leshinsky-Silver E, Levine A. NOD2/CARD15 mutations and presence of granulomas in pediatric and adult Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10 (6):709-14.
48. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Schulz T, Stray N, Vatn MH, Mowm B; Ibsen Study Group. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scan J Gastroenterol.* 2006;41(9):1037-43.
49. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 31(1):8-15.

50. Working group of the Japanese society for Pediatric gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Konno M, Kobayashi A, Tomomasa T, Kaneko H, Toyoda S, Nakazato Y, Nezu R, Maisawa S, Miki K. Guidelines for the treatment of Crohn's disease in children. *Pediatric Int.* 2006; 48(3):349- 52.
51. Thomas AG; Taylor F, Millar V. Dietary intake and nutritional treatment in childhood Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17(1):75-81.
52. Afzal NA, Van Der Zaag-Loonen HJ, Arnaud-Battandier F, Davies S, Murch S, Derkx B, Heuschkel R, Fell JM. Improvement in quality of life of children with acute Crohn's disease does not parallel mucosal healing after treatment with exclusive enteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 15;20(2):167-72.
53. Beattie RM. Enteral nutrition as primary therapy in childhood Crohn's disease: control of intestinal inflammation and anabolic response. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2005; 29(4):184-8.
54. Escher JC, Taminiou JAJM, Nieuwenhuis EES, Büller HA, Grand RJ. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: best available evidence. *Inflamm Bowel Dis.* 2003; 9(1): 34-58.
55. Mian S, Baron H. Adalimumab, a novel anti-tumor necrosis factor-alpha antibody in a child with refractory Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(3):357-9.
56. Hoffman I, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Infliximab for pediatric Crohn's disease. *Drugs Today (Barc).* 2008; 44(8): 615-28.
57. Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, Mitton SG, Wilson DC, Jenkins H; IBD Working Group of the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):1-13.
58. Borrelli O, Bascietto C, Viola F, Bueno de Mesquita M, Barbato M, Mancini V, et al. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2004;36(5):342-7.
59. Walters TD, Gilman AR, Griffiths AM. Linear growth improves during infliximab therapy in children with chronically active severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(4):424-30.

