



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**FRECUENCIA Y EXPRESION DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA
INTESTINAL EN LA POBLACION DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO:
EXPERIENCIA DE 20 AÑOS**

**Tesis para obtener el titulo en
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. LAURA ELISA GAONA JIMÉNEZ

DIRECTORA DE TESIS:

DRA LILIANA BEATRIZ WORONA DIBNER

AUTORIZA:

DR. JAIME NIETO ZERMEÑO

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO**





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

Antecedentes	1
Marco Teórico	9
Justificación	10
Objetivo principal y objetivos secundarios	10
Métodos	11
Resultados	21
Discusión	41
Conclusiones	45
Bibliografía	46

Frecuencia y expresión de la enfermedad inflamatoria intestinal en la población del Hospital Infantil de México: experiencia de 20 años

Antecedentes

La enfermedad inflamatoria intestinal (**EII**) es un padecimiento que comprende tres entidades: colitis ulcerativa (**CU**), enfermedad de Crohn (**EC**) y colitis indeterminada (**CI**). Cada uno con características clínicas e histopatológicas distintivas y una patogénesis poco comprendida.

Se considera como una hipótesis válida, que la patogénesis combina tanto factores ambientales como una respuesta inmune alterada en pacientes genéticamente predispuestos, lo cual conlleva a inflamación del tracto gastrointestinal¹.

Alrededor de 1 de 4 pacientes con **EII** se diagnostica en la edad pediátrica. La frecuencia por género difiere de la encontrada en adultos. Mientras que en estos, la relación hombre: mujer para la **EC** es 1.4:1^{2, 3, 4} y para **CU** no existe predominio de géneros^{4, 5}, en niños menores de 15 años, la distribución por género es igual para ambas entidades^{1, 6}.

Por grupo etario, la mayor tasa de incidencia corresponde a los pacientes entre 10 y 14 años (25-30% para **EC** y 20% para **CU**^{7, 1}). En general, la **EC** se presenta con mayor frecuencia que la **CU** en niños, con una tasa de 2.8:1², sin embargo, en poblaciones de origen latino parece ser a la inversa⁸. La literatura reporta que 14 a 20% de los diagnósticos de **EII** en niños se hace en menores de 10 años^{1, 6, 9}; solo 1 a 5% se diagnostican antes de los dos años de edad^{10, 11}. Los casos diagnosticados durante el primer año de la vida tienen una presentación y evolución mucho más grave que en los niños mayores^{10, 11, 12}.

El diagnóstico correcto y oportuno de la **EII** tiene un gran impacto en el tratamiento y pronóstico. En la actualidad, disponemos de varias herramientas clínicas, bioquímicas, serológicas e histológicas, que nos permiten hacer la distinción entre **CU** y **EC**, mismas que son utilizadas por los criterios de Porto¹³. Los criterios de Montreal permiten realizar una clasificación fenotípica de cada subtipo^{2, 14}. Cuando el diagnóstico no es tan evidente, como es común que suceda en niños, sobre todo en menores de dos años, podemos recurrir al algoritmo propuesto por la Sociedad Norteamericana para Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (NASPGHAN)⁷.

La **EII** debe sospecharse en todo niño con síntomas persistentes (≥ 4 semanas) o recurrentes (≥ 2 episodios en 6 meses) de dolor abdominal, hematoquezia y pérdida de peso¹³. La presentación clínica de la **EII** incluye manifestaciones intestinales y/o extra-intestinales. En la **EC** es más frecuente la pérdida de peso, mientras que la **CU** debuta, por lo general, con diarrea y hematoquezia. El abanico de síntomas y signos iniciales puede ser tan inespecífico como vómito con saciedad temprana o bien, presentarse únicamente con falla de medro o una fístula anal. La falla de medro ocurre en 10 a 40% de los pacientes al momento del diagnóstico. Aunque se observa tanto en **EC** como en **CU**, es más común en la primera². Del 26 a 42% de los pacientes con diagnóstico reciente, tienen antecedentes de **EII** en familiares de primero o segundo grado¹⁵.

La localización y el fenotipo de la enfermedad en niños al momento de la presentación difieren de los reportados en adultos. Mientras que en adolescentes y adultos, la **EC** se presenta en 50 a 70% de los casos en íleon terminal^{1, 2}, en niños, es principalmente (80-90%) íleo-colónica o colónica, la diarrea es el síntoma inicial más frecuente y característicamente, se trata de una enfermedad inflamatoria, no estenosante ni penetrante^{1, 2}. La **CU** representa una enfermedad más extensa y

grave¹; dos terceras partes de los casos se presentan como pancolitis con hematoquezia y dolor abdominal^{2,9}.

La **EII** tiene un compromiso multi-sistémico. Las manifestaciones extra-intestinales impactan de manera negativa en la morbi-mortalidad de los pacientes, no solo por sí mismas sino al acompañar una presentación más grave de las manifestaciones intestinales¹⁶. Se conoce que 25% de los pacientes con **EII** en edad pediátrica presentarán uno o más manifestaciones extra-intestinales. El 87% ocurre durante el primer año de la enfermedad, mientras que 6% de los pacientes debutan con manifestaciones extra-intestinales^{16, 17}. Dependiendo del subtipo de la **EII** será la manifestación extra-intestinal; en **EC** es más frecuente el eritema nodoso y la estomatitis aftosa y en **CU**, la colangitis esclerosante primaria. Más del 90% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria cursan con **EII**^{18, 19}. Otras manifestaciones extra-intestinales comunes son falla del crecimiento, artritis, artralgiás, sacroileítis, hepatitis autoinmune y como resultado del tratamiento farmacológico, osteopenia y osteoporosis^{17, 18}. No se ha identificado una relación con la edad, género o distribución fenotípica de la enfermedad¹⁶.

Dentro del abordaje diagnóstico se deben incluir pruebas bioquímicas y serológicas.

Como tamizaje se sugiere una citometría hemática completa, marcadores inflamatorios (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva), niveles séricos de urea, creatinina, albúmina, inmunoelectroforesis y pruebas de funcionamiento hepático. Son sugestivos de **EII** anemia, trombocitosis, hipoalbuminemia y marcadores inflamatorios elevados. Si resultan normales no descartan el diagnóstico^{13, 20}. En pacientes con síntomas gastrointestinales o falla de medro, la combinación anemia y trombocitosis tiene un valor predictivo positivo (VPP) del 90% para **EII** y un valor negativo predictivo (VPN) del 81%²⁰.

También se debe buscar causas infecciosas de enteritis y/o colitis mediante cultivos de materia fecal (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* y *Clostridium difficile*) y la identificación de *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* y toxinas A y B para *Clostridium difficile*¹³. Aislar un agente infeccioso no descarta el diagnóstico de **EII**²¹.

Se ha propuesto el uso de marcadores serológicos como herramientas diagnósticas no invasivas con la finalidad de diferenciar **EC** de **CU**. Estos son los autoanticuerpos perinucleares del citoplasma antineutrófilo (pANCA) y autoanticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Dada su alta especificidad (pANCA 94% para **CU**; ASCAS 86% para **EC**) pero su pobre sensibilidad (pANCA 50% para **CU**; ASCAS 60% para **EC**) son poco útiles en la población pediátrica^{22, 23}. El uso de ambas pruebas de manera simultánea, incrementa la especificidad al 92% para **EC** y 98% para **CU**²⁴.

Otras alternativas diagnósticas tales como serie esofagogastroduodenal, resonancia magnética, ultrasonido, gammagrama con Tc-99m y cápsula endoscópica, pueden ser de utilidad para diferenciar **CU** de **EC** así como para valorar posibles complicaciones¹³.

El diagnóstico de **EII** y su clasificación se basa en los hallazgos endoscópicos e histológicos. Además de realizar una colonoscopia completa e intubar el íleon terminal, será necesaria la realización de una endoscopia digestiva alta con toma de biopsias, aún en ausencia de síntomas gastrointestinales altos^{7, 13}.

Los criterios empleados a nivel internacional son los enunciados en la clasificación de Montreal^{2, 25}. Para la **EC** toma en cuenta la localización (L1-L4: ileal, colónica, íleo-colónica y tracto gastrointestinal alto); comportamiento de la enfermedad (B1-B3: no-penetrante/no-estenosante, estenosante y penetrante) y su extensión (E1-E3: proctitis, distal (colon izquierdo) y pancolitis). Al

apartado sobre el comportamiento de la enfermedad se le puede agregar una “p” en caso de incluir lesiones perianales. Histológicamente, la inflamación de la mucosa se observa en parches de la boca al ano, se encuentran granulomas, ulceración, estenosis o formación de fístulas. En íleon se observa ileítis y distorsión de las criptas^{1, 2, 25}. Para la **CU**, considera la extensión de las lesiones (E1-E3: proctitis, distal y pancolitis)^{2, 25}; endoscópicamente, se caracteriza por una inflamación continua y difusa que inicia en el recto y se extiende proximalmente de manera variable, con una mucosa de apariencia rugosa o de lija, pérdida del patrón vascular, friabilidad, pequeñas úlceras superficiales como fondo de una inflamación difusa, exudado mucopurulento y zonas de transición; las características histológicas pueden señalar actividad (criptitis, abscesos en las criptas) o cronicidad (depleción de mucina, distorsión, atrofia o ramificación de las criptas, transformación vellosa de la superficie de la mucosa, linfoplasmocitosis basal)¹.

Existen consideraciones especiales o características no clásicas que pueden corresponder a **CU**.

Hallazgos endoscópicos.- gastritis sin aftas, ileítis de reflujo (eritema ileal sin ulceración lineal, ni estenosis o ulceración de la válvula ileocecal), inflamación periapendicular en un paciente sin pancolitis e inflamación rectal menos grave que la encontrada en el resto del colon.

Hallazgos histológicos.- Ileítis y gastritis microscópicas sin granuloma, exclusión relativa del recto, lesiones en parche (mucosa colónica normal entre 2 áreas de inflamación colónica)¹.

El diagnóstico de **EII** en niños no es sencillo. Muchos casos no encajan dentro de los subtipos comentados. Por eso, surgió un tercer subtipo de **EII**, la colitis indeterminada (**CI**). Este término se refiere a “cambios histopatológicos indicativos de enfermedad inflamatoria intestinal crónica con hallazgos histológicos característicos tanto de colitis ulcerativa como de enfermedad de Crohn”²⁶.

Se especula que la **CI** podría representar una forma cambiante de la **EII** que se manifiesta antes del fenotipo definitivo¹². La incidencia de la **CI** en adultos es menor que en niños (2.9 - 5% vs. 8 - 18%, respectivamente)^{9, 12, 27, 28, 29, 30, 31}. Es más frecuente en niños menores de cinco años (23-33%)^{9, 10, 12}. Se conoce que del 15 al 34% de los pacientes diagnosticados inicialmente como **CI** serán re-clasificados como **CU** o **EC** después de 1.9 años de seguimiento^{10, 12, 30, 32}. No obstante, un alto porcentaje (66%) mantendrá el diagnóstico de **CI** después de siete años de seguimiento³⁰. Dado que los pacientes con **CI** progresan más rápido a pancolitis, son candidatos a cirugía a edades más tempranas con un impacto negativo en su pronóstico^{12, 30}.

Las metas terapéuticas de la **EII** pediátrica son “inducir la remisión de la actividad de la enfermedad, mantener dicha remisión, prevenir las recaídas, normalizar el crecimiento y desarrollo y restaurar la calidad de vida sin los efectos adversos tanto de la enfermedad como del tratamiento”³³. La evaluación de la eficacia terapéutica incluye la valoración de la remisión tanto clínica como bioquímica. En algunos casos se re-evalúa la actividad de la enfermedad por endoscopia¹³. Las opciones terapéuticas dependen del subtipo de la **EII** y de las condiciones clínicas del paciente al momento de su presentación. Tanto para **EC** como para **CU** la inducción a la remisión se busca mediante monoterapia con esteroides o su combinación con aminosalicilatos³³; algunos centros agregan desde el principio algún inmunomodulador como azatioprina³⁴, ciclosporina³⁵, tacrolimus o metotrexate^{33, 36}. En algunos casos de **EC**, se ha documentado remisión mediante la administración de alimentación enteral exclusiva^{33, 37}.

En general, se espera lograr la remisión clínica total luego de un curso de 30 días de esteroides solos o combinados con inmunomoduladores³⁸. Sin embargo, en algunos casos, la respuesta es parcial y a veces, nula. El tipo de respuesta puede ser definido como sigue:

Remisión completa.- remisión total de los síntomas clínicos en 30 días con 2 evacuaciones al día y sin dolor abdominal, fiebre o pérdida de peso.

Remisión clínica parcial.- remisión de los síntomas en 30 días con 4 evacuaciones al día, menos dolor abdominal y sin fiebre o pérdida de peso.

Sin respuesta a esteroides.- No mejoría en 30 días.

Una vez lograda la remisión, el objetivo va encaminado a suspender los esteroides y lograr su mantenimiento mediante la administración exclusiva del inmunomodulador^{35, 38}.

Los casos resistentes pueden ser tratados con un inmunomodulador distinto al utilizado inicialmente^{36, 39, 40, 41} o bien, alternativas más modernas como el infliximab^{42, 43-45} o un inmunomodulador distinto al utilizado.

Es importante valorar la evolución a un año de haber recibido la primera inducción a la remisión con esteroides³⁸. Dependiendo de la respuesta a largo plazo, los pacientes pueden ser clasificados como sigue:

Respuesta prolongada.- Mantenimiento de la remisión completa o parcial después de haber suspendido el tratamiento con esteroides.

Dependencia a esteroides.- Recaída a los 30 días de suspender el tratamiento con esteroides o al intentar disminuir la dosis.

Un estudio norteamericano de una cohorte de 86 pacientes pediátricos mostró que, la respuesta de inducción a la remisión valorada a los 30 días de tratamiento fue completa en 62 y 50%; parcial en 27 y 29% y nula en 12 y 21% para **EC** y **CU**, respectivamente. Al año de haber iniciado el tratamiento mantuvieron la remisión 42 y 57% de los pacientes con **EC** y **CU**, respectivamente. El 31% de los pacientes con **EC** y el 14% de los pacientes con **CU** fueron dependientes de esteroides³⁸.

Marco Teórico

La frecuencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en la población pediátrica ha aumentado¹. Esto puede ser el resultado de un abordaje diagnóstico más certero, a un mayor acceso a la atención médica y a un conocimiento más amplio del padecimiento. Otro factor involucrado podría ser el cambio en la alimentación infantil. Cada vez más, los niños consumen dietas ricas en hidratos de carbono refinados, ácidos grasos monosaturados y omega 6 y pobres en frutas y verduras. Esto se ve reflejado en el incremento de la incidencia de obesidad en niños a nivel mundial y en México^{46, 47}. Dos estudios, uno de Irlanda⁴⁸ y otro de Japón⁴⁹, reportaron que este tipo de dieta se asocia de manera positiva con el riesgo de padecer **EC**. La asociación parece evidente, pero más estudios son necesarios.

En un estudio retrospectivo realizado en el Texas Children's Hospital de 1991 a 2002 que incluyó a un grupo de hispanos, se observó que la incidencia se duplicó entre 1991 y 2002 para **EC** de 1.43/100,000 a 4.15/100,000⁶. Este incremento también fue reportado en Finlandia en donde la tasa de la **EII** varió de 3.9/100,000 a 7.0/100,000 de 1987 a 2003⁹.

Se ha observado que la tasa de incidencia difiere entre grupos étnicos. Los niños de raza caucásica presentan de dos y tres veces más **EII** comparados con el grupo de afroamericanos e hispanos, respectivamente⁶. Se desconoce la causa aunque se cree que el origen podría ser genético⁸.

Pocos son los estudios sobre la expresión de la enfermedad inflamatoria intestinal en la población latinoamericana y más escasos aquellos en pacientes pediátricos. Los estudios que describen el comportamiento de la enfermedad incluyen principalmente pacientes norteamericanos y pocos de origen hispano. En los hispanos es más frecuente la **CU** (90%); la mayoría carece de historia

familiar para **EII**^{50, 51}. Estudios realizados en países latinoamericanos muestran también una incidencia mayor de **CU** sobre **EC** (83%)⁵²⁻⁵⁴ y pobres antecedentes familiares de la **EII**. La edad más frecuente al diagnóstico en población pediátrica es de 10 y 14 años y coincide con la reportada en estudios de población caucásica⁵⁴.

Justificación.

Últimamente, hemos notado un incremento de la frecuencia diagnóstica de **EII** en pacientes atendidos en nuestra institución, hemos identificado casos en edades muy tempranas y otros refractarios al tratamiento convencional, por lo cual, creemos conveniente analizar el comportamiento de nuestros pacientes con la finalidad de obtener los conocimientos que nos permitan mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico de los mismos.

Objetivo principal

Analizar el comportamiento de la **EII** en los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez en los últimos 20 años (1990 a 2010).

Objetivos secundarios

1. Estimar la frecuencia global y por subtipo de la **EII** por año.
2. Describir las características clínicas, bioquímicas e histológicas de cada uno de los subtipos de la enfermedad.
3. Describir la respuesta a los diferentes tratamientos administrados en cada uno de los subtipos.

Métodos.

Diseño del Estudio.

Estudio descriptivo y retrolectivo. Serie de casos.

Definición de Variables.

DEMOGRÁFICAS.

Edad. Periodo de tiempo comprendido entre el nacimiento y el momento del estudio, medido en meses.

Género. Se considera masculino y femenino.

DEL ESTUDIO.

Tipos de EI⁷

1. **Colitis ulcerativa:** evolución ≥ 2 semanas con síntomas clínicos típicos
 - hematoquezia o sangre oculta en heces
 - diarrea
 - dolor abdominal al momento de la defecación o en el tiempo alrededor de ella

habiendo descartado causas infecciosas (virus, bacterias o parásitos) y con hallazgos endoscópicos e histológicos de acuerdo a la siguiente descripción:

Endoscópicos.

- inflamación continua y difusa que inicia en el recto y se extiende proximalmente de manera variable
- granularidad de la mucosa
- pérdida del patrón vascular
- friabilidad
- úlceras pequeñas y superficiales en una base de inflamación difusa
- exudado mucopurulento
- líneas de transición abrupta entre mucosa normal y anormal
- pseudopólipos

Histológicos.

Cronicidad

- depleción de mucina
- distorsión, ramificación y/o atrofia de las criptas
- linfoplasmocitosis basal
- transformación de las vellosidades de la superficie mucosa

Actividad

- criptitis
- abscesos de las criptas

Colitis ulcerativa con hallazgos no clásicos

Clínicos.

- fisuras anales pequeñas
- úlceras orales
- retardo en el crecimiento

Endoscópicos.

- gastritis sin aftas
- ileítis por contrarreflujo (eritema ileal sin ulceración linear)
- inflamación periapendicular en un paciente sin pancolitis
- inflamación rectal menos grave que en la porción más proximal.

Histológicos.

- ileítis microscópica sin granulomas
- gastritis microscópica sin granulomas
- inflamación rectal menos grave que en el resto del colon
- lesión en parches (mucosa colónica normal entre 2 áreas de inflamación colónica)

2. Enfermedad de Crohn: evolución \geq 2 semanas con síntomas clínicos típicos

- dolor abdominal
- pérdida de peso
- fatiga
- rectorragia
- lesiones perianales

habiendo descartado causas infecciosas (virus, bacterias y parásitos) y con hallazgos endoscópicos e histológicos de acuerdo a la siguiente descripción:

Endoscópicos.

- distribución en parche de las lesiones
- úlceras lineales
- fístulas
- estenosis

Histológicos.

- edema
- mucina citoplásmica
- granulomas
- cúmulos linfoides
- inflamación transmural

3. Colitis indeterminada.

Enfermedad inflamatoria del colon con cambios histopatológicos indicativos de enfermedad inflamatoria intestinal crónica, que incluya tanto, características

endoscópicas e histológicas consistentes con **CU** como con **EC**. Los siguientes hallazgos sugieren colitis indeterminada:

- colitis con recto histológica y endoscópicamente normal
- ileítis aftosa
- ileítis microscópica en un paciente con colitis limitada al colon izquierdo
- gastritis focal grave
- pancolitis con fisuras anales

Antecedentes familiares

Presencia o ausencia de alguno de los tipos de **EII** en familiares de primer grado. (SÍ/NO)

Presentación clínica

Diagnóstico inicial: Diagnóstico de ingreso en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Tiempo para el diagnóstico: Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas o signos clínicos de la **EII** y su diagnóstico.

Datos clínicos iniciales: Síntomas y/o signos clínicos sugestivos de **EII** presentes durante ≥ 2 semanas y referidos al inicio del cuadro clínico. Se describen a continuación:

-Manifestaciones intestinales

Dolor abdominal.	Dolor referido en el abdomen, sin especificar necesariamente tipo o ubicación, con o sin asociación con evacuaciones. (SÍ/NO)
Hematoquezia.	Sangrado del tubo digestivo bajo referido como sangre fresca. (SÍ/NO)
Diarrea persistente.	Evacuaciones disminuidas de consistencia y más de cuatro al día por más de dos semanas. (SÍ/NO)
Evacuaciones nocturnas.	Deposiciones que despiertan al paciente en la noche. (SÍ/NO)

-Manifestaciones extra-intestinales

Pérdida de peso.	Percepción cuantitativa de pérdida de peso en un periodo de tiempo > dos semanas. (SÍ/NO)
Hiporexia.	Disminución del apetito que condiciona una menor ingesta de alimentos. (SÍ/NO)
Fatiga.	Cansancio excesivo para la actividad física realizada. (SÍ/NO)

Estado nutricional.	Estado nutricional al momento del diagnóstico.
<u>Eutrófico</u>	P/T ≥ 90% T/E ≥ 95%
<u>Desnutrición aguda</u>	P/T <90% T/E ≥ 95%
<u>Desnutrición crónica agudizada</u>	P/T <90% T/E < 95%
<u>Retardo en el crecimiento</u>	P/T ≥ 90% T/E < 95%
Fiebre.	Temperatura corporal ≥ 38.3°C o 38°C por más de una hora. (SÍ/NO)
Hepatitis autoinmune¹⁸.	Enfermedad autoinmune cuyo órgano blanco es el hígado. El diagnóstico se establece en base a la positividad de auto-anticuerpos específicos (anticuerpos anti-nucleares y/o anti-músculo liso y/o anti-microsomales de hígado de riñón) y hallazgos histológicos (hepatitis de interfase con infiltrado inflamatorio con predominio de células plasmáticas) en un paciente con hepatomegalia y elevación de aminotransferasas. Puede ser tipo I o II dependiendo de la negatividad o positividad de anticuerpos anti-LKM, respectivamente. (SÍ/NO)
Artropatía.	Lesión de las articulaciones referida como inflamación de las articulaciones, tanto crónica como aguda. (SÍ/NO)
Osteopenia.	Disminución de la densidad ósea determinada por placas de rayos X de los huesos largos del paciente. (SÍ/NO)
Nefropatía.	Cualquier enfermedad relacionada con los riñones. (SÍ/NO)
Neuropatía.	Cualquier enfermedad relacionada con el sistema nervioso central o periférico del paciente. (SÍ/NO)
Colangitis esclerosante^{18,19}.	Enfermedad autoinmune que afecta los colangioloos cuyo diagnóstico se establece mediante colangiografía por la presencia de conductos biliares arrosariados en un paciente con datos de colestasis (elevación bilirrubina directa, gamma glutamil transpeptidasa y fosfatasa alcalina) y hallazgos histológicos característicos (fibrosis concéntrica de los conductos con infiltrado inflamatorio). (SÍ/NO)
Colelitiasis⁵⁵.	Dilatación biliar secundaria a la presencia de litos en la vesícula biliar. (SÍ/NO)

- Espondilitis anquilosante**⁵⁶. Enfermedad crónica que causa inflamación de las articulaciones entre las vértebras de la columna y las articulaciones entre la columna y la pelvis. (SÍ/NO)
- Epi escleritis**⁵⁷. Inflamación crónica o aguda del tejido conectivo entre la esclera y la conjuntiva. (SÍ/NO)
- Hígado graso**⁵⁸. Hepatopatía caracterizada por elevación predominante de la alaninoamino transferasa (ALT) y con hallazgos característicos por ultrasonido. (SÍ/NO)

Datos bioquímicos⁵⁹

1. **Anemia (SÍ/NO)**. Hemoglobina menor al punto inferior normal para cada edad:
 - 1 a 3 días < 15 g/dL
 - 1 a 2 semanas < 12.5 g/dL
 - 1 a 6 meses < 10 g/dL
 - 7 a 24 meses < 10.5 g/dL
 - 2 a 8 años < 11.5 g/dL
 - 9 a 18 años < 12 g/dL

2. **Trombocitosis (SÍ/NO)**. Cuenta plaquetaria mayor al punto superior normal para cada edad:
 - 1 a 3 días > 192mil
 - 1 a 2 semanas > 252mil
 - 1 a 6 meses > 252 mil
 - 7 a 24 meses > 150mil-350mil
 - 2 a 8 años > 150mil-350mil
 - 9 a 18 años > 150mil-350mil

3. **Leucocitosis (SÍ/NO)**. Recuento total de leucocitos por arriba del valor superior normal para cada edad:
 - 1 a 3 días > 35mil
 - 1 a 2 semanas > 20mil
 - 1 a 6 meses > 17500
 - 7 a 24 meses > 17mil
 - 2 a 5 años > 15500
 - 5 a 8 años > 14500
 - 9 a 18 años > 13mil

4. **Elevación de la proteína C reactiva (PCR) (SÍ/NO)**. > 0.34 mg/dL.

5. **Elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) (SÍ/NO)**. > 20 mm/hora.

6. **Hipoalbuminemia (SÍ/NO)**. Albúmina sérica < 3.5 g/dL.

7. **Inversión en la relación albúmina-globulina (SÍ/NO).** Elevación de los valores de la globulina sobre los valores de la albúmina, cuando estos últimos se encuentran dentro de parámetros normales para la edad.
8. **Elevación de aminotransferasas (SÍ/NO).** Valor por arriba del corte superior normal para la edad.
- | | | |
|---------------------------------------------------|--------------|----------|
| • <u>Alanina aminotransferasa (ALT).</u> | 0 a 2 meses | > 78 U/L |
| | > 3 meses | > 36 U/L |
| • <u>Aspartato aminotransferasa (AST).</u> | 0 a 2 años | > 74 U/L |
| | 2 a 10 años | > 46 U/L |
| | 10 a 18 años | > 35 U/L |
9. **Elevación de gamma glutamiltranspeptidasa (GGT) (SÍ/NO).** > 51 U/L.
10. **Elevación de fosfatasa alcalina (FA) (SÍ/NO).** Valor por arriba del corte superior normal para la edad.
- | | |
|---------------|--------------|
| • 0 a 16 años | 85 a 400 U/L |
| • > 16 años | 30 a 115 U/L |
11. **Elevación de IgG (SÍ/NO).** Valor por arriba del punto de corte superior para cada edad según valores de corte del laboratorio.

Marcadores serológicos (SÍ/NO).

ASCAS (+)

pANCA (+) (SÍ/NO)

ASCAS Y pANCA (+)

Identificación de agentes infecciosos. Presencia de uno o más de los siguientes (SÍ/NO).

Toxina A y B para *Clostridium difficile* por ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).

Desarrollo en coprocultivo de:

- *Escherichia coli* enteropatógena
- *Salmonella*
- *Shigella*
- *Campylobacter*
- *Yersinia*

Identificación en coproparasitoscópicos seriados de:

- *Entamoeba histolytica*
- *Blastocystis hominis*
- *Áscaris lumbricoides*
- *Giardia*

Estudios de imagen¹³

Refiriéndose como normales o anormales. Las siguientes son características que clasifican a un estudio como anormal.

- **Serie esofagogastroduodenal**
 - Úlceras
 - Fístulas
 - Estenosis
 - Imágenes en empedrado

- **Colon por enema**
 - Estenosis
 - Úlceras
 - Fístulas
 - Imágenes en empedrado
 - Pérdida de haustras
 - Distribución segmentaria con lesiones en parches
 - Separación de asas intestinales

Hallazgos endoscópicos (SÍ/NO)^{7, 13}

- Úlceras
- Mucosa en empedrado
- Lesión en parches
- Lesión continua
- Estenosis
- Pseudo-pólipos
- Pérdida del patrón vascular
- Friabilidad
- Eritema
- Sangrado espontáneo
- Natas de fibrina

Hallazgos histológicos (SÍ/NO)^{7, 13}

- Daño en la mucosa
- Úlceras
- Distorsión de las criptas
- Granulomas
- Células de Paneth en colon
- Eosinofilia
- Depleción de células caliciformes
- Abscesos
- Criptitis.

Clasificación de Montreal^{2, 25}

Clasificación de la **EII** en niños de acuerdo a fenotipo y distribución anatómica de las lesiones. Se acomodará de acuerdo a los siguientes grupos etarios:

- 0 a 2 años

- 3 a 5 años
- 6 a 12 años
- 13 a 17 años

1. Fenotipo de la enfermedad de Crohn.

- Inflamatoria.- Cuando se limita a un proceso inflamatorio.
- Estenosante.- Caracterizado por la disminución de la luz enteral.
- Penetrante.- Caracterizado por la presencia de fístulas a cualquier nivel del tracto gastrointestinal.

2. Distribución anatómica de la enfermedad.

Enfermedad de Crohn

- Íleon terminal
- Solo colon
- Íleo-colónica
- Tubo digestivo alto

Colitis ulcerativa

- Proctitis.- Involucro limitado al recto (la extensión de la inflamación es distal a la unión recto-sigmoidea).
- Enfermedad distal.- Involucro limitado a la porción colorectal distal al ángulo esplénico.
- Pancolitis.- Involucro que se extiende desde la porción proximal al ángulo esplénico.

Tratamiento.

1. Tratamiento de inducción³³: Manejo farmacológico inicial cuyo objetivo es la remisión de las manifestaciones clínicas y bioquímicas.

- A. Prednisona (PDN)
- B. Predinsona-azatioprina (AZA)
- C. Predinsona-azatioprina-mesalazina (MSL)
- D. Predinsona-mesalazina
- E. Mesalazina

2. Mantenimiento de la remisión³³: Manejo farmacológico ofrecido inmediatamente posterior a haber logrado la remisión de la enfermedad.

- A. Prednisona-azatioprina
- B. Azatioprina
- C. Predinsona-azatioprina-mesalazina
- D. Prednisona-mesalazina
- E. Azatioprina-mesalazina
- F. Mesalazina

3. Tratamiento no convencional³³: Manejo farmacológico diferente a los ya mencionados para lograr la remisión de la enfermedad.

- a. Bolos de ciclofosfamida

- b. Etanercept
- c. Metotrexate
- d. Infliximab

Respuesta al tratamiento³⁸

1. **Remisión inmediata.** 30 días después de la inducción a la remisión. Dentro de esta categoría se incluyó 3 tipos de respuestas:
 - **Remisión completa.** Remisión total de los síntomas clínicos (2 evacuaciones al día; no fiebre; no dolor abdominal; no pérdida de peso) en los primeros 30 días de tratamiento. (SÍ/NO)
 - **Remisión parcial.** Mejoría de los síntomas clínicos (4 evacuaciones al día; no fiebre; no pérdida de peso; menos dolor abdominal) en los primeros 30 días de tratamiento. (SÍ/NO)
 - **Sin respuesta.** Sin mejoría en los primeros 30 días de tratamiento. (SÍ/NO)
2. **Remisión prolongada.**- Mantenimiento de la remisión un año después de la inducción inicial. (SÍ; NO y SE IGNORA)
3. **Duración de la remisión:** Tiempo de mantenimiento de la remisión previo a la primera recaída (meses).
4. **Resistencia a los esteroides**³⁸. Sin respuesta al tratamiento con esteroides, ya sea por vía oral como con la administración en bolos intravenosos. (SÍ/NO)
5. **Dependencia a los esteroides**³⁸. Recaída durante el esquema de reducción de los esteroides o dentro de los primeros 30 días después de la suspensión de los mismos. (SÍ/NO)
6. **Número de ciclos de esteroides:** número de ciclos con esteroides necesarios para inducir la remisión, contando la inducción a la remisión inicial.
7. **Duración del tratamiento de inducción:** Tiempo en que recibió el tratamiento de inducción a la remisión considerado desde el inicio del tratamiento hasta lograr la remisión clínica (semanas)

Remisión histológica.

- **Remisión histológica inicial completa (SÍ/NO).** Sin actividad inflamatoria en la primera biopsia posterior al inicio del tratamiento.
- **Remisión histológica inicial parcial (SÍ/NO).** Disminución de la actividad inflamatoria por lo menos en un grado en la primera biopsia posterior al tratamiento con respecto a la biopsia diagnóstica (por Ej.: moderada a leve).
- **Sin respuesta inicial (SÍ/NO).** Actividad inflamatoria mayor o igual a la reportada en la biopsia diagnóstica en la primera biopsia tomada posterior al inicio del tratamiento.
- **Remisión histológica al año (SÍ/NO).** Ausencia de actividad inflamatoria en las biopsias un año después de iniciado el tratamiento.

- **Tiempo remisión histológica (meses):** tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta lograr la remisión histológica completa.

Actividad histológica sin actividad clínica (SÍ/NO): persistencia de actividad inflamatoria, sea igual, mayor o menor que en la primera biopsia tomada posterior al inicio del tratamiento, sin evidencia de actividad clínica.

Recaídas (SÍ/NO/se ignora): presencia de actividad de la enfermedad indicada por datos clínicos después de haber logrado la remisión clínica, ya sea completa o parcial, en cualquier momento dentro del seguimiento del paciente.

Número de recaídas: número de veces en que se detectaron recaídas clínicas

Tratamiento de cada recaída: Tipo de tratamiento farmacológico administrado durante cada recaída.

- Bolos de metilprednisolona (MPN)
- Ciclofosfamida
- Etanercept

Control de las recaídas (SÍ/NO). Remisión clínica de la enfermedad durante una recaída.

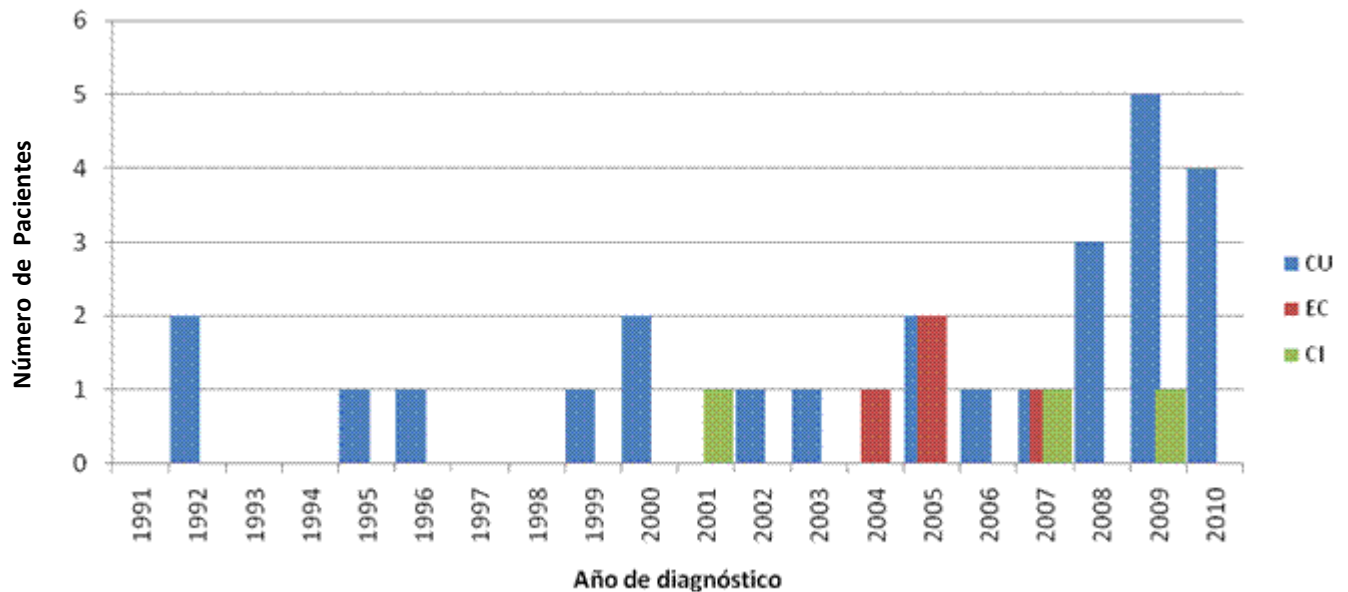
Análisis Estadístico.

Se calcularon frecuencias, expresadas como porcentajes o números absolutos; así como medias para la variable de edad.

Resultados.

Se revisaron 32 expedientes de pacientes diagnosticados con enfermedad inflamatoria intestinal desde 1991 hasta 2010.

En el periodo 1991 - 1999 solo fueron diagnosticados cuatro casos, la totalidad correspondiente a **CU**. A partir del año 2008 se registró un incremento en el número de casos (gráfica 1). El primer caso de **CI** fue detectado en el año 2001.



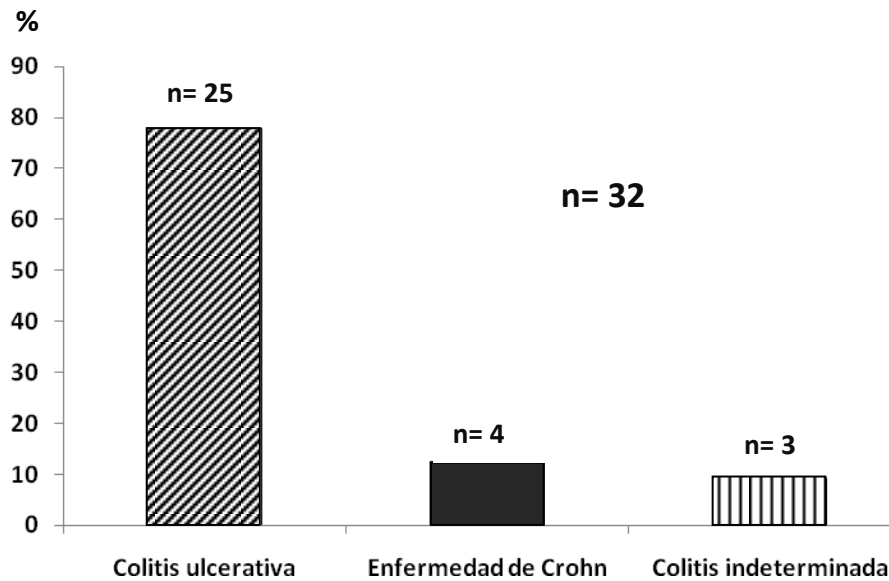
Gráfica 1. Frecuencia de casos diagnosticados de 1992 a 2010 por tipo de enfermedad

De los 32 pacientes incluidos, 18 (56.25%) fueron mujeres y 14 (43.75%) hombres; la edad promedio de estos pacientes al ingreso fue 94.4 meses, con una desviación estándar de 52.2 meses y un rango de 4 a 182 meses. Para **CU** la edad promedio de presentación fue de 98.1 meses con una desviación estándar de 51.3 meses y un rango entre 15 y 182 meses. La edad de presentación para los pacientes con **EC** fue 107, 127, 130 y 138 meses; y para los tres casos de **CI** fue de 4, 16 y 46 meses.

Sólo cuatro pacientes fueron diagnosticados inicialmente con **EII**. Los restantes tuvieron diversos diagnósticos iniciales: disentería (n= 8), alergia alimentaria (n= 5), diarrea persistente (n= 4), otros diagnósticos (n=11).

El tiempo promedio transcurrido entre la presentación de los síntomas y el diagnóstico actual fue de 6.5 meses (rango: 1-62).

La frecuencia para cada tipo de enfermedad inflamatoria intestinal fue: **CU** 71.88%; **EC** 12.5% y **CI** 9.3% (gráfica 2). Solo en dos casos del total (6.25%) fue posible documentar la presencia de antecedentes familiares de **EII**.

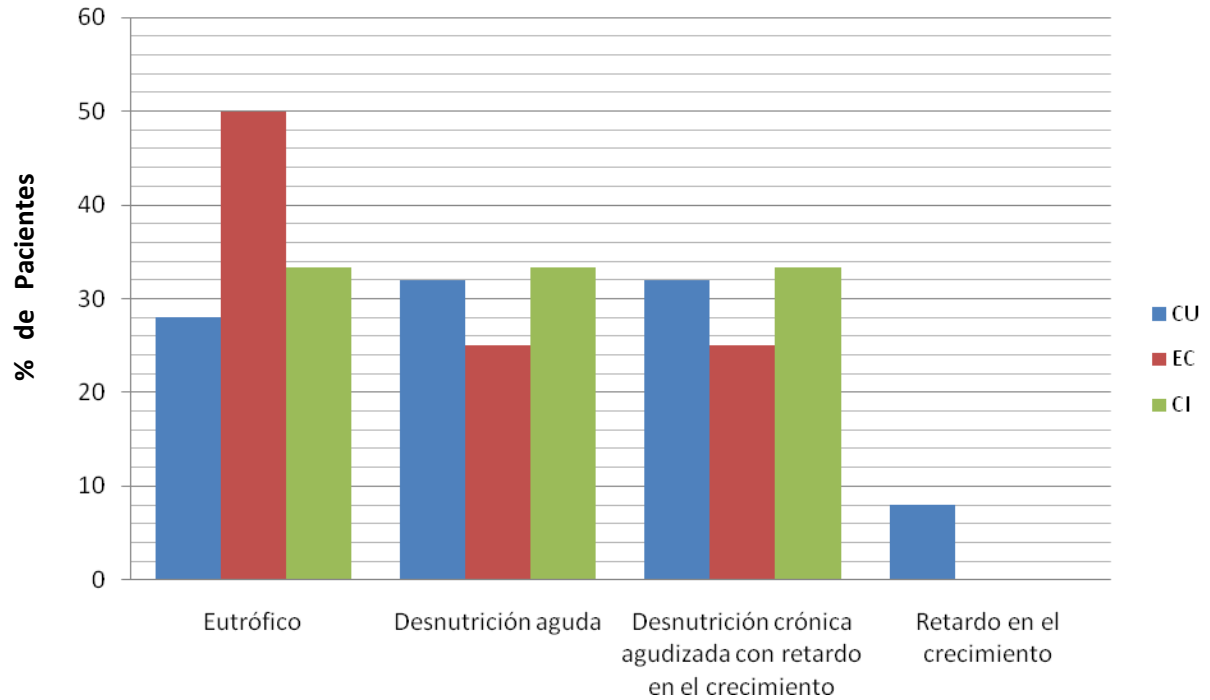


Gráfica 2. Diagnósticos de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Los síntomas intestinales más frecuentes al momento del diagnóstico fueron diarrea, hematoquezia y dolor abdominal (90.6%, 78.1% y 75%, respectivamente) y el menos frecuente, constipación (1%).

El 68% de los casos con **CU** presentó manifestaciones extra-intestinales mientras que estas fueron identificadas en la totalidad de los pacientes con **EC** y con **CI**. Las más frecuentes fueron falla de medro (**CU** 34%, **EC** 8%, **CI** 8%), artropatía (**CU** 29%, **CI** 4%) y osteopenia (**CU** 17%, **EC** 4%). Se diagnosticó un caso de hepatitis autoinmune en cada tipo de **EII**. Los tres casos de colangitis esclerosante primaria fueron diagnosticados en el grupo de **CU**.

Con respecto al estado nutricional, al momento del diagnóstico se observó que el 64% de los pacientes con **CU** se encontraban desnutridos y 28% eutróficos. El 50% de los pacientes con **EC** se encontraban eutróficos y el otro 50% con algún grado de desnutrición (gráfica 3).



Gráfica 3. Diagnósticos nutricios de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal al inicio

En el momento inicial la alteración bioquímica más frecuente fue la inversión en la relación albúmina: globulina (72%) de estos pacientes 17 correspondieron a **CU**, tres a **EC** y **CI**, cada uno (**CU** 54%, **EC** 9%, **CI** 9%). El 56% del total presentó incremento de los reactantes de fase aguda (PCR y VSG); el porcentaje para cada subtipo fue **CU** 40%, **EC** 11%, **CI** 5%. La combinación de anemia y trombocitosis se encontró en el 53% del total (**CU** 44%, **EC** 6%, **CI** 3%); mientras que su presentación por separado fue menor: anemia 21% (**CU** 15%, **EC** 3%, **CI** 3%) y trombocitosis 15% (**CU** 9%, **EC** 3%, **CI** 3%).

Se buscaron causas infecciosas en el 97% de los casos. En 28.1% del total de pacientes se identificó un agente infeccioso: *E. coli enteropatógena* (**CU** 3 de 25), *Blastocystis hominis* (**CU** 1 de 25, **CI** 1 de 3) *Entamoeba histolytica* (**CU** 2 de 25, **EC** 1 de 4) y *Áscaris lumbricoides* (**CU** 1 de 25).

Sólo en 11 casos (34%) fue posible enviar muestra para búsqueda de toxinas de *Clostridium difficile* en materia fecal, de los cuales uno resultó positivo.

Se solicitaron anticuerpos pANCA a cinco pacientes (**CU 3, EC 1, CI 1**) los cuales resultaron positivos solo en dos casos de **CU**; anticuerpos ASCAS en un paciente que fue diagnosticado con **CU**, los cuales resultaron negativos. Ambos anticuerpos fueron solicitados inicialmente a nueve pacientes (**CU 6, EC 2, CI 1**); solo resultaron positivos en siete casos (tabla 1).

pANCA/ASCAS n=9	Positivo/ Negativo n(%)	Negativo/ Positivo n(%)	Positivo/ Positivo n(%)	Negativo/ Negativo n(%)
Colitis ulcerativa	5(55.5)	0	0	1(11.1)
Enfermedad de Crohn	0	1(11.1)	0	1(11.1)
Colitis indeterminada	0	1(11.1)	0	0

Tabla 1. Marcadores serológicos al diagnóstico pANCA/ASCAS

Se realizó algún estudio de imagen a 17 pacientes (56%); solo cinco presentaron alguna alteración (**CU 4, EC 1**). Los hallazgos observados en el colon por enema correspondieron a pacientes con **CU**; mientras que los todos hallazgos en la serie esofagogastroduodenal fueron del paciente con **EC**.

Hallazgos en el colon por enema:

- Borramiento del patrón haustral
- Disminución en el diámetro del colon
- Vaciamiento incompleto del medio de contraste
- Irregularidad de la mucosa

Hallazgos en la serie esofagogastroduodenal:

- Engrosamiento de pliegues gástricos
- Floculación del medio de contraste
- Irregularidad de la mucosa
- Vaciamiento incompleto del medio de contraste
- Disminución en el diámetro del intestino delgado

Los hallazgos endoscópicos fueron sugestivos de enfermedad inflamatoria intestinal en el 87.5% (n=28) y se confirmó el diagnóstico a través del estudio histológico en el 96.9% (n=31) de los casos. Solo 6% de los pacientes tuvo afección del tracto gastrointestinal alto (duodeno) y en el 83% (n=24) de los casos no se logró intubar el íleon. Se excluyeron tres pacientes: dos con colonoscopia incompleta por riesgo de perforación y uno con colonoscopia externa sin descripción. Los hallazgos endoscópicos e histológicos se muestran en las tablas 2 y 3.

Hallazgos endoscópicos	Enfermedad de Crohn n(%)	Colitis ulcerativa n(%)	Colitis indeterminada n(%)	Total
Úlceras	3(16.6)	12(66.6)	3(16.6)	18
Mucosa en empedrado	2(50)	0	2(50)	4
Lesión en parches	2(100)	0	0	2
Lesión continua	0	7(100)	0	7
Anormalidades en regiones perianal y oral	1(100)	0	0	1
Pseudo-pólipos	1(20.0)	4(80.0)	0	5
Eritema	2(11.7)	12(70.5)	3(17.6)	17
Pérdida del patrón vascular	1(16.0)	4(66.6)	1(16.0)	6
Friabilidad	0	17(89.4)	2(10.5)	19
Sangrado espontáneo	3(17.6)	13(76.4)	1(14.2)	17

Tabla 2. Hallazgos endoscópicos de 29 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Hallazgos	Enfermedad	Colitis	Colitis	Total
-----------	------------	---------	---------	-------

histológicos	de Crohn n(%)	ulcerativa n(%)	indeterminada n(%)	
Úlceras	2(20.0)	8(80)	0	10
Distorsión de criptas	2(15.8)	10(76.9)	1(7.7)	13
Granulomas	4(100)	0	0	4
Células de Paneth	1(100)	2(66.6)	1(33.3)	4
Eosinofilia	3(100)	21(95.4)	1(4.5)	25
Depleción de células caliciformes	2(10.5)	14(73.7)	3	19
Abscesos	1(100)	0	0	1
Criptitis	0	14(93.3)	1(6.7)	15

Tabla 3. Hallazgos histológicos de 29 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Los hallazgos endoscópicos solo fueron sugestivos de **CU** en ocho de los 25 pacientes (32%), mientras que, la histología inicial permitió establecer el diagnóstico en 18 (72%). En ocho casos fue necesario realizar un segundo procedimiento endoscópico con toma de biopsias para llegar al diagnóstico.

De los cuatro pacientes con **EC**, dos presentaron hallazgos endoscópicos sugestivos; tres casos fueron confirmados mediante histología en el primer estudio y uno requirió de un segundo procedimiento endoscópico con toma de biopsias.

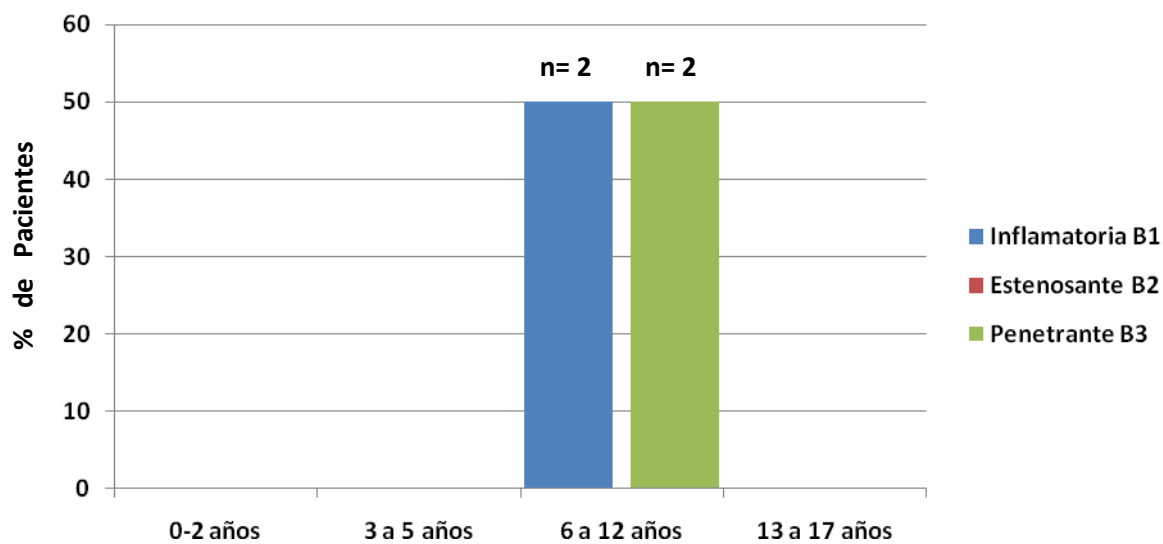
Solo en un caso de **CI** el diagnóstico de **EII** fue sospechado por los hallazgos endoscópicos. Dos de los tres casos fueron confirmados por histología y uno requirió de un segundo estudio endoscópico con toma de biopsias para su confirmación.

Los hallazgos endoscópicos solo fueron sugestivos de **CU** en ocho de los 25 pacientes (32%), mientras que, la histología inicial permitió establecer el diagnóstico en 18 (72%). En ocho casos fue necesario realizar un segundo procedimiento endoscópico con toma de biopsias para llegar al diagnóstico.

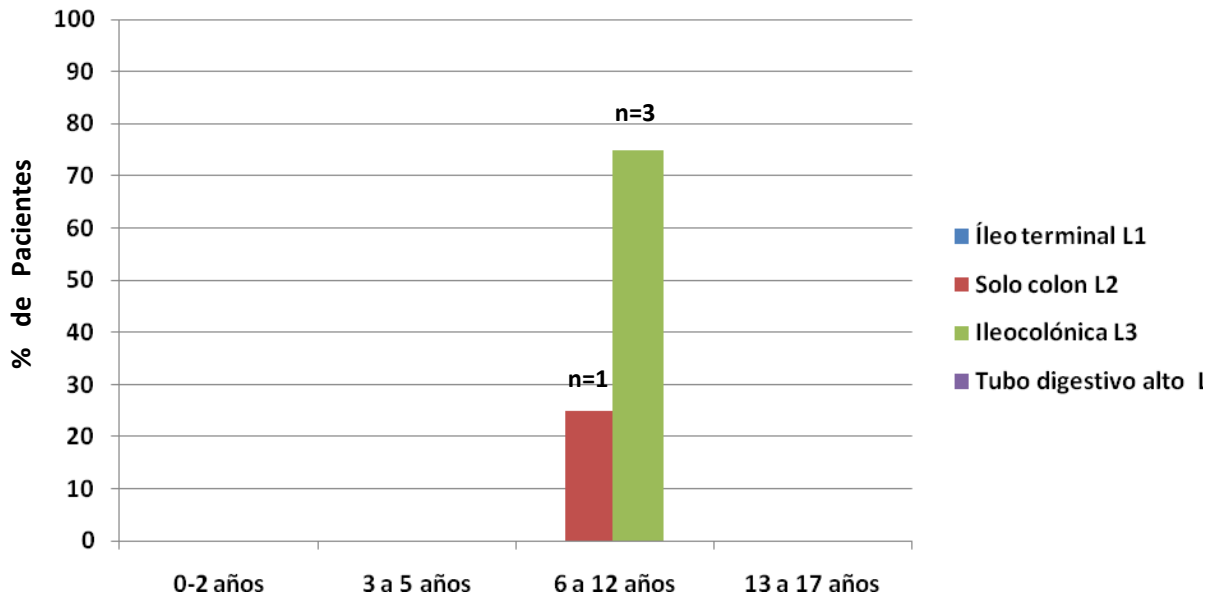
De los cuatro pacientes con **EC**, dos presentaron hallazgos endoscópicos sugestivos; tres casos fueron confirmados mediante histología en el primer estudio y uno requirió de un segundo procedimiento endoscópico con toma de biopsias.

Solo en un caso de **CI** el diagnóstico de **EII** fue sospechado por los hallazgos endoscópicos. Dos de los tres casos fueron confirmados por histología y uno requirió de un segundo estudio endoscópico con toma de biopsias para su confirmación.

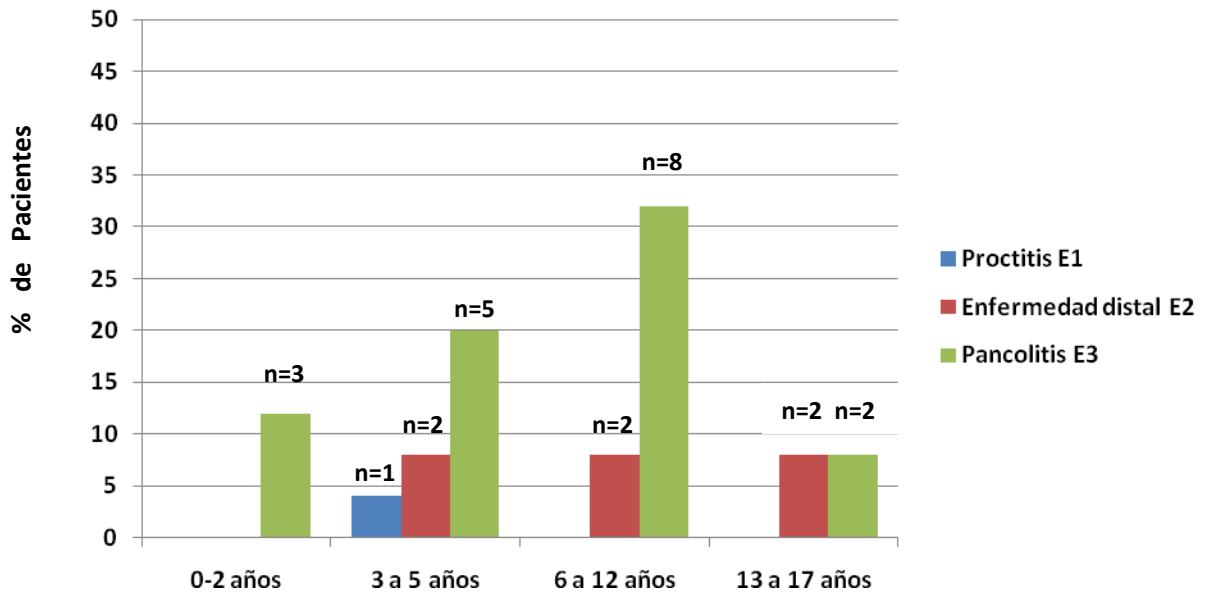
De acuerdo a la clasificación de Montreal consideramos fenotipo para la **EC** y distribución anatómica para **CU** y **EC** (Gráfica 4, 5 y 6).



Gráfica 4. Fenotipo de la enfermedad de Crohn



Gráfica 5. Distribución anatómica de la enfermedad de Crohn



Gráfica 6. Distribución anatómica de la colitis ulcerativa

Tratamiento

Un paciente falleció antes de instalarse el tratamiento. Dieciséis de los 31 pacientes tratados (51.6%) lograron la remisión inmediata completa con diferentes esquemas terapéuticos (tablas 4, 5 y 6).

COLITIS ULCERATIVA

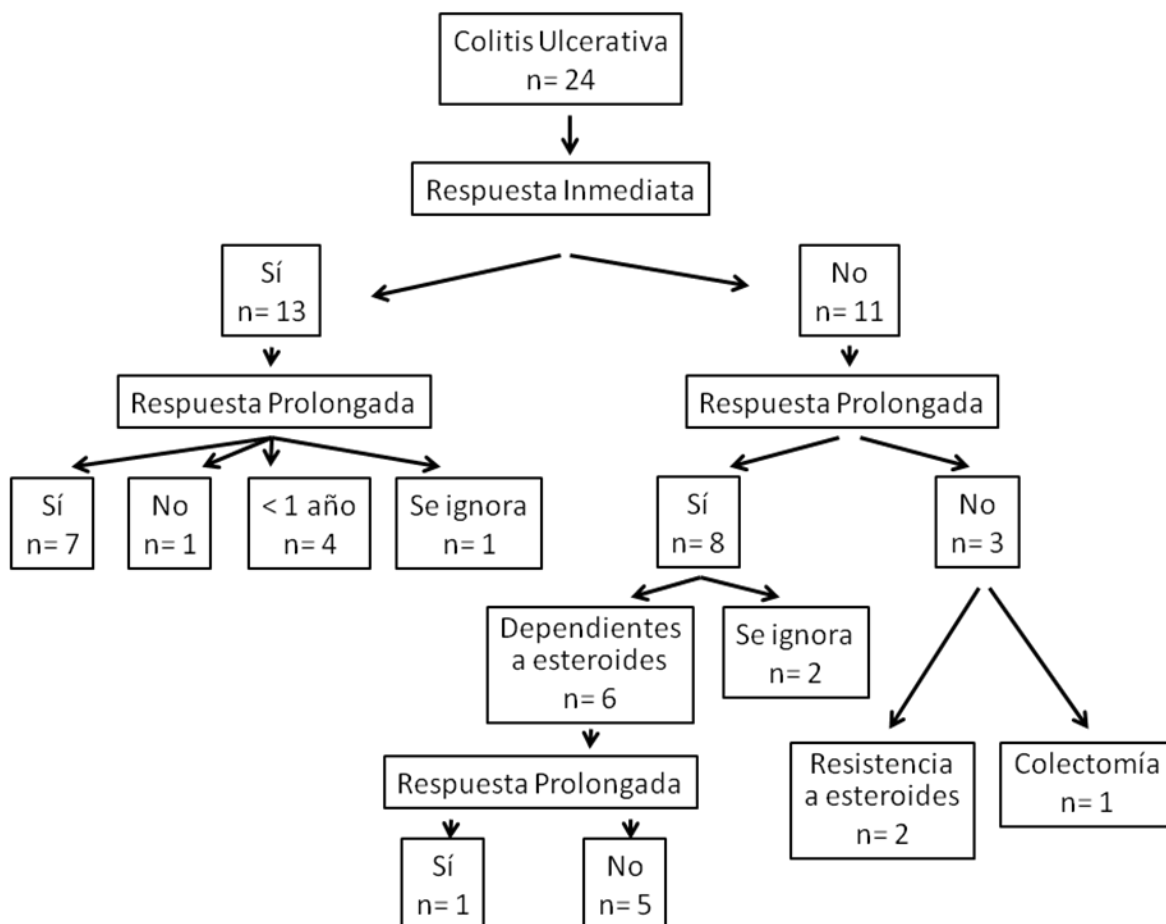


Figura 1. Respuesta al tratamiento en pacientes con colitis ulcerativa

Tratamiento y respuesta inicial:

El esquema terapéutico más utilizado en este grupo fue el de prednisona-mesalazina. Trece de los 24 pacientes (54.2%) presentaron remisión clínica inmediata completa; 83.4% de los tratados con

terapia triple (prednisona-azatioprina-mesalazina) y 50% de los que recibieron el doble esquema (prednisona- mesalazina) (tablas 4 y 6).

Tratamiento y respuesta inicial:

El esquema terapéutico más utilizado en este grupo fue el de prednisona-mesalazina. Trece de los 24 pacientes (54.2%) presentaron remisión clínica inmediata completa; 83.4% de los tratados con terapia triple (prednisona-azatioprina-mesalazina) y 50% de los que recibieron el doble esquema (prednisona- mesalazina) (tablas 4 y 6).

Medicamentos	CU					TOTAL
	P	P + A	P + A + M	P + M	M	
Número de pacientes	0	2	6	14	2	24
Remisión completa	0	0	5	7	1	13
Remisión parcial	0	0	0	0	0	0
Sin respuesta	0	2	1	7	1	11

P= prednisona; A= azatioprina; M= mesalazina

Tabla 4. Respuesta al tratamiento de inducción para colitis ulcerativa (CU).

Medicamentos	CU					TOTAL
	P	P + A	P + A + M	P + M	M	
Número de pacientes	0	2	6	14	2	24
Remisión completa	0	0	5	7	1	13
Remisión parcial	0	0	0	0	0	0
Sin respuesta	0	2	1	7	1	11

P= prednisona; A= azatioprina; M= mesalazina

Tabla 4. Respuesta al tratamiento de inducción para colitis ulcerativa (CU).

Evolución:

En el grupo de pacientes con respuesta inicial (n=13) siete tuvieron respuesta prolongada (53.8%), uno fue dependiente de esteroides con periodos de remisión menores a un año (7.6%), se ignoró la evolución en un paciente al perderse del seguimiento (7.6%). Cuatro pacientes (31%) no cumplían criterios de evolución prolongada ya que su seguimiento al momento del estudio fue

menor a un año, sin embargo, se encontraban en remisión con el esquema de azatioprina-mesalazina por periodos que iban de 2 a 10 meses (tabla 5).

De los once pacientes sin respuesta inmediata (45.8%) solo tres (27.3%) fueron resistentes a esteroides y en ninguno se logró la remisión. Uno de ellos recibió 24 ciclos de esteroides con azatioprina y 13 ciclos de ciclofosfamida, otro recibió seis ciclos de prednisona y finalmente, se le agregó azatioprina y el tercero ameritó colectomía total.

Los ocho restantes (72.7%) respondieron a un segundo esquema terapéutico. Cinco remitieron con la combinación de prednisona-azatioprina-mesalazina, en uno fue necesario agregar etanercept para lograr la remisión, otro remitió con prednisona-azatioprina-ciclofosfamida y uno con mesalazina. Seis de los siete pacientes en quienes se incluyó prednisona dentro del tratamiento, fueron dependientes de esteroides. El restante no es valorable ya que al momento del estudio inició la reducción de la dosis de prednisona (tabla 5).

Remisión histológica:

Solo 12 pacientes (50%) contaban con biopsias de control, las cuales se realizaron en promedio a los 18 meses del inicio del tratamiento con un rango de 4 meses a 2 años 8 meses. A seis pacientes se les realizó control histológico por persistir con datos clínicos de actividad a pesar de lo cual, tres mostraron mejoría histológica (remisión parcial).

A los seis pacientes restantes, sin actividad clínica, se les realizó estudio endoscópico-histológico como parte de su vigilancia; dos no tuvieron mejoría histológica (uno permaneció sin cambios y el otro pasó de actividad moderada a grave) y cuatro tuvieron una remisión parcial. A los pacientes con actividad histológica sin manifestaciones clínicas se les dio tratamiento de re-inducción a la remisión con esteroides. Desconocemos la evolución posterior de estos casos.

Dos de los cuatro pacientes con remisión histológica parcial mostraron una remisión histológica completa a los 99 y 112 meses, respectivamente, desde el inicio del tratamiento (tabla 5).

Recaídas:

Durante su evolución, el 45.8% (n=11) de los pacientes presentaron de una a cuatro recaídas, de los cuales el 54.5% (n=6) se controlaron con diversos esquemas terapéuticos. El tiempo de mantenimiento de la remisión antes de la primera recaída fue en promedio de 14 meses (rango: 2-61 meses). El tiempo de remisión más prolongado posterior a una recaída fue en promedio de 21 meses (rango: 3- 58 meses) (tabla 6).

Tabla 5. Respuesta y evolución clínica e histológica para colitis ulcerativa (CU).

Subtipo EII	Paciente	Tratamiento de inducción	Remisión inmediata *	Tratamiento para lograr remisión	Número de ciclos de esteroides	Duración del tratamiento de inducción (semanas)	Tratamiento para mantener la remisión	Remisión prolongada (S/NO se ignora)	Dependencia (S/NO)	Resistencia (S/NO)	Remisión histológica inicial (C/P/SR se ignora)	Actividad clínica relacionada	Remisión histológica al año (S/NO se ignora)	Tiempo de remisión histológica (meses)
CU	1	P+M	SR	P+A	5	6	A+cicl	NO	Sí	NO	P	Sí	NO	-
	2	M	RC	-	0	80	M	Sí	-	-	SR	NO	se ignora	-
	3	M	SR	M	0	36	-	se ignora	-	-	P	Sí	se ignora	-
	4	P+M	RC	-	2	4	A+M	Sí	NO	NO	P	NO	NO	112
	5	P+M	SR	P+A+M	5	13	P+A	Sí	Sí	NO	se ignora	-	se ignora	-
	6	P+M	SR	P+A/ eta	6	13	A+M+ eta	NO	Sí	NO	P	Sí	se ignora	-
	7	P+M	RC	-	3	4	A+M	Sí	NO	NO	P	NO	NO	99
	8	P+M	RC	-	1	4	A+M	Sí	NO	NO	P	NO	NO	-
	9	P+M	SR	P+A+M	6	8	-	se ignora	NO	Sí	se ignora	-	se ignora	-
	10	P+M	RC	-	2	4	A+M	Sí	NO	NO	SR	NO	NO	-
	11	P+A	SR	P+A+M	5	8	P+A+M	NO	Sí	NO	P	NO	NO	-
	12	P+A+M	RC	-	1	4	A+M	Sí	NO	NO	se ignora	-	se ignora	-
	13	P+M	SR	P+A+M/cicl	24	8	-	NO	NO	Sí	SR	Sí	NO	-
	14	P+M	RC	-	1	4	A+M	Sí	NO	NO	se ignora	-	se ignora	-
	15	P+M	SR	P+A+M	6	4	P+A+M	NO	Sí	NO	SR	Sí	NO	-
	16	P+A	SR	P+A+M	3	4	P+A+M	NO	Sí	NO	se ignora	-	se ignora	-
	17	P+M	RC	-	3	4	P+A+M	NO	Sí	NO	SR	Sí	NO	-
	18	P+A+M	RC	-	1	4	A+M	10 meses	NO	NO	pendiente	-	se ignora	-
	19	P+A+M	SR	P+A+M	2	8	A+M	5 meses	NO	NO	pendiente	-	se ignora	-
	20	P+A+M	RC	-	1	4	A+M	3 meses	NO	NO	pendiente	-	se ignora	-
	21	P+A+M	RC	-	1	4	A+M	2 meses	NO	NO	pendiente	-	se ignora	-
	22	P+A+M	RC	-	1	4	A+M	2 meses	NO	NO	pendiente	-	se ignora	-
	23	P+M	SR	Colectomía total	1	4	A	ASPC	-	Sí	-	-	se ignora	-
	24	P+M	RC	-	1	4	-	se ignora	se ignora	NO	se ignora	-	se ignora	-

P = prednisona; A= azatioprina; M= mesalazina; cicl= bolos de ciclofosfamida; eta= etanercept; meto= metotrexate; inflix= infliximab. ASPC= asintomático post-colectomía. * RC= remisión completa; RP= remisión parcial; SR= sin respuesta.

Tabla 6. Recaídas en colitis ulcerativa (CU).

Subtipo de EII	Paciente	Recaída (SÍ/NO/ se ignora)	Número de recaídas	Tratamiento de cada recaída	Control (SÍ/NO)	Duración de la remisión antes de la 1er recaída (meses)	Duración remisión más prolongada después de una recaída (meses)
CU	1	SÍ	4	P → cicl → bolos MPN	NO	2	-
	2	SÍ	1	M	SÍ	16	7 meses
	3	NO	-	-	-	-	-
	4	SÍ	1	P + A	NO	61	-
	5	SÍ	3	P + A	SÍ	3	3 meses
	6	SÍ	5	bolos MPN → eta → P + A	SÍ	28	17 meses
	7	SÍ	2	P + A + M	SÍ	14	33 meses
	8	NO	-	-	-	-	-
	9	NO	-	-	-	-	-
	10	SÍ	1	P + A + M	SÍ	12	58 meses
	11	SÍ	3	P + A → P + A + M → bolos MPN	SÍ	6	6 meses
	12	NO	-	-	-	-	-
	13	NO	-	-	-	-	-
	14	NO	-	-	-	-	-
	15	SÍ	3	P + A + M → bolos MPN	NO	6	-
	16	SÍ	2	P + A	NO	5	-
	17	SÍ	2	P + A + M → P + A	NO	4	-
	18	NO	-	-	-	-	-
	19	NO	-	-	-	-	-
	20	NO	-	-	-	-	-
	21	NO	-	-	-	-	-
	22	NO	-	-	-	-	-
	23	se ignora	-	-	-	-	-
	24	se ignora	-	-	-	-	-

P = prednisona; A= azatioprina; M= mesalazina; cicl= bolos de ciclofosfamida; eta= etanercept; meto= metotrexate; inflix= infliximab, MPN= metilprednisolona.

ENFERMEDAD DE CROHN

Tratamiento y respuesta inicial:

Tres pacientes fueron tratados con terapia doble (prednisona-mesalazina); uno logró la remisión clínica inmediata y completa, otro la remisión parcial y el tercero no respondió. Un paciente mostró remisión parcial con prednisona-azatioprina (tablas 7 y 8).

Medicamentos	EC					TOTAL
	P	P + A	P + A + M	P + M	M	
Número de pacientes	0	1	0	3	0	4
Remisión completa	0	0	0	1	0	1
Remisión parcial	0	1	0	1	0	2
Sin respuesta	0	0	0	1	0	1

P= prednisona; A= azatioprina; M= mesalazina

Tabla 7. Respuesta al tratamiento de inducción para enfermedad de Crohn (EC).

Evolución:

Los tres pacientes sin remisión inicial completa fueron dependientes de esteroides (75%). En estos casos fue necesario agregar al tratamiento infliximab, metotrexate o ciclofosfamida. El único paciente que presentó remisión clínica inmediata y completa logró mantener una respuesta prolongada con azatioprina-mesalazina (tabla 8).

Remisión histológica:

Todos los pacientes con EC contaban con biopsias de control a los 12.7 meses de iniciado el tratamiento, con un rango de 12 a 16 meses. El único paciente con respuesta clínica inmediata mostró persistencia de la actividad inflamatoria al momento del estudio histológico. De los dos pacientes con remisión clínica parcial, uno mostró mejoría histológica (remisión parcial) y el otro permaneció sin cambios histológicos al igual que el paciente sin respuesta clínica (tabla 8). Los

pacientes que presentaron actividad histológica sin correlación clínica recibieron un nuevo esquema de inducción a la remisión; desconocemos la evolución histológica posterior.

Recaídas:

Tres de cuatro pacientes presentaron recaídas durante su evolución con adecuado control en todas ellas, aunque ameritando en todos los casos manejo con infliximab. El tiempo promedio de presentación de la primera recaída fue 4 meses posterior a la remisión (rango: 3-7 meses). El tiempo de remisión más prolongado fue 7 meses (tabla 9).

Tabla 8. Respuesta y evolución clínica e histológica para enfermedad de Crohn (EC).

Subtipo EII	Paciente	Tratamiento de inducción	Remisión inmediata *	Tratamiento para lograr la remisión	Número de ciclos de esteroides	Duración del tratamiento de inducción (semanas)	Tratamiento para mantener la remisión	Remisión prolongada (S/NO se ignora)	Dependencia (S/NO)	Resistencia (S/NO)	Remisión histológica inicial (C/P/SR se ignora)	Actividad clínica relacionada	Remisión histológica al año (S/NO se ignora)	Tiempo de remisión histológica (meses)
EC	25	P + M	RC	-	1	4	A + M	SÍ	NO	NO	SR	NO	NO	-
	26	P + M	RP	P + A + M + eta	12	8	P + A + M + meto + inflix	NO	SÍ	NO	P	SÍ	NO	-
	27	P + A	RP	P + A	14	8	P + A + cicl + inflix	NO	SÍ	NO	SR	SÍ	NO	-
	28	P + M	SR	P + A + M	12	4	P + A + M + cicl	NO	SÍ	NO	SR	SÍ	NO	-

P = prednisona; A= azatioprina; M= mesalazina; cicl= bolos de ciclofosfamida; eta= etanercept; meto= metotrexate; inflix= infliximab.

* RC= remisión completa; RP= remisión parcial; SR= sin respuesta.

Tabla 9. Recaídas en enfermedad de Crohn.

Subtipo de EII	Paciente	Recaída (S/NO/ se ignora)	Número de recaídas	Tratamiento de cada recaída	Control (S/NO)	Duración de la remisión antes de la 1er recaída (meses)	Duración remisión más prolongada después de una recaída (meses)
EC	25	NO	-	-	-	-	-
	26	SÍ	2	P + A → meto → inflix	SÍ	3	7 meses
	27	SÍ	4	P + A → bolos MPN → cicl → inflix	SÍ	2	2 meses
	28	SÍ	2	bolos MPN → cicl → inflix	SÍ	7	7 meses

P = prednisona; A= azatioprina; M= mesalazina; cicl= bolos de ciclofosfamida; eta= etanercept; meto= metotrexate; inflix= infliximab, MPN= metilprednisolona

COLITIS INDETERMINADA

Tratamiento y respuesta inicial:

Dos de los tres pacientes tuvieron remisión clínica inmediata y completa, cada uno con un esquema terapéutico diferente (tablas 10 y 11).

Medicamentos	CI					TOTAL
	P	P + A	P + A + M	P + M	M	
Número de pacientes	0	1	1	0	1	3
Remisión completa	0	1	0	0	1	2
Remisión parcial	0	0	0	0	0	0
Sin respuesta	0	0	1	0	0	1

P= prednisona; A= azatioprina; M= mesalazina

Tabla 10. Respuesta al tratamiento de inducción para colitis indeterminada (CI).

Evolución:

De los dos pacientes con remisión clínica inmediata y completa, uno se perdió al mes de lograda la remisión, el otro se mantuvo en remisión prolongada sin ser dependiente de esteroides. El paciente sin remisión clínica completa fue resistente a esteroides y requirió manejo con infliximab para lograr una respuesta, la cual hasta el momento del estudio era de 8 meses (tabla 11).

Remisión histológica:

Solo un paciente contaba con biopsias de control al año de haber iniciado el tratamiento. A pesar de haber logrado una remisión clínica inmediata y completa, el reporte histológico mostró incremento de la actividad inflamatoria, por lo que se re-indujo a la remisión (tabla 11). Desconocemos su evolución posterior.

Recaídas: Solo uno de los tres pacientes presentó recaída cinco meses después de la remisión inicial. Se controló con la combinación de prednisona-azatioprina-mesalazina y se mantuvo en remisión por 18 meses.

Tabla 11. Respuesta y evolución clínica e histológica para colitis indeterminada (CI).

Subtipo EII	Paciente	Tratamiento de inducción	Remisión inmediata *	Tratamiento para lograr la remisión	Número de ciclos de esteroides	Duración del tratamiento de inducción (semanas)	Tratamiento para mantener la remisión [§]	Remisión prolongada (S/NO se ignora)	Dependencia (S/NO)	Resistencia (S/NO)	Remisión histológica inicial (C/P/SR se ignora)	Actividad clínica relacionada	Remisión histológica al año (S/NO se ignora)	Tiempo de remisión histológica (meses)
CI	29	M	RC	-	0	2	M	se ignora	-	-	se ignora	-	se ignora	-
	30	P + A	RC	-	2	4	A + M	Sí	NO	NO	SR	NO	NO	-
	31	P + A + M	SR	P + A + M + inflix	6	4	inflix	se ignora	NO	Sí	se ignora	-	se ignora	-

P = prednisona; A= azatioprina; M= mesalazina; cicl= bolos de ciclofosfamida; eta= etanercept; meto= metotrexate; inflix= infliximab.

* RC= remisión completa; RP= remisión parcial; SR= sin respuesta.

Tabla 12. Recaídas en colitis indeterminada (CI)

Subtipo de EII	Paciente	Recaída (S/NO/ se ignora)	Número de recaídas	Tratamiento de cada recaída	Control (S/NO)	Duración de la remisión antes de la 1er recaída (meses)	Duración remisión más prolongada después de una recaída (meses)
CI	29	se ignora	-	-	-	-	-
	30	Sí	1	(P + A + M)	Sí	5	18 meses
	31	NO	-	-	-	-	-

P = prednisona; A= azatioprina; M= mesalazina; cicl= bolos de ciclofosfamida; eta= etanercept;

meto= metotrexate; inflix= infliximab, MPN= metilprednisolona.

Discusión.

Los artículos publicados sobre **EII** en la población pediátrica latinoamericana son escasos. Este es el primer análisis de la experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

Es probable que la frecuencia de la **EII** esté en aumento ya que, a partir del 2008, se han diagnosticado de tres a cinco veces más casos que en los años precedentes. Sin embargo, al ser el HIMFG un centro de referencia hospitalaria a nivel nacional, este aumento puede reflejar un mayor conocimiento de la enfermedad y el acceso a mejores herramientas diagnósticas por parte de médicos generales y pediatras en otros estados de la república, así como, la referencia oportuna de los pacientes a nuestra institución.

En nuestros pacientes, el comportamiento de la enfermedad es similar al de otros niños cubanos e hispanos y diferente de lo reportado para la población de origen caucásico. Mientras la **CU** es la forma más frecuente en nuestro medio, en niños caucásicos es la **EC**^{9, 26,50, 51}. La frecuencia de **CI** es similar a la reportada en un estudio italiano⁶⁰ y menor a la registrada en estudios europeos y norteamericanos^{6, 9, 30}.

La edad de presentación concuerda con la reportada en la literatura universal^{1, 61}. En nuestra serie se detectó un discreto predominio del género masculino tanto en **CU** como en **EC**, similar a lo reportado en el estudio norteamericano⁵⁴ y diferente de lo reportado en niños cubanos, en los que predomina el género femenino para **CU**²⁶. Todos los pacientes con **CI** fueron del género masculino mientras que la literatura no refiere predominio de género^{31, 62}.

Si bien es cierto que tanto en nuestra institución como en el resto del mundo ha aumentado el número de casos diagnosticados por año, nuestra baja tasa de diagnóstico inicial (16%) resalta la necesidad de considerar a la **EII** tempranamente.

La mayoría de nuestros pacientes con **EC** estaban eutróficos al momento del diagnóstico a diferencia de lo reportado en la literatura universal⁶³⁻⁶⁶.

Mientras que las manifestaciones gastrointestinales fueron similares a las reportadas por otras series^{1, 2}, observamos un mayor porcentaje de manifestaciones extra-intestinales¹⁶, las que se detectaron en todos los pacientes de **EC** y **CI**, probablemente debido al escaso número de casos. La frecuencia de hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante en nuestro estudio es mayor que la referida para niños caucásicos (9.5% vs < 5%)^{16, 18, 19}.

La presencia de antecedentes familiares en nuestros casos es similar a la encontrada en hispanos y mucho menor que la reportada para población caucásica (6 vs 33%)^{50, 51}. Sin embargo, no es posible sacar conclusiones ya que no fueron explorados en todos los casos.

Dentro del abordaje diagnóstico, la inversión en la relación albúmina-globulina fue el hallazgo bioquímico más frecuentemente asociado con **EII**, seguido por la concomitancia de trombocitosis y anemia, lo cual coincide con lo encontrado por Cabrera-Abreu y colaboradores en niños ingleses²⁰.

La identificación de un agente infeccioso no excluye el diagnóstico de **EII**, tal como se demuestra en nuestra serie, en la cual, se esto se documentó en casi una tercera parte de la población estudiada. Por lo tanto, una vez instaurado el tratamiento específico, será de suma importancia realizar un adecuado seguimiento del caso. En este estudio no fue posible valorar el porcentaje de infección por *Clostridium difficile* por falta de recursos. Sin embargo, solo uno de once pacientes en los que fue investigado resultó positivo.

La falta de recursos económicos limitó también la determinación de anticuerpos pANCA y ASCAS. Todos nuestros pacientes positivos para pANCA tuvieron **CU**. La información no fue suficiente para valorar la utilidad del uso simultáneo de ambos marcadores serológicos. Más estudios son

necesarios para validar estas pruebas en nuestra población, tomando en cuenta diferencias genéticas que pudieran influir en la positividad de las mismas.

Nuestros resultados apoyan el concepto de que la ausencia de datos endoscópicos característicos de **EII** no descarta su diagnóstico y que, por lo tanto, todo estudio endoscópico en niños debe ir acompañado de toma de biopsias. Por otra parte, dado que el 31% del total de nuestros pacientes requirió de un segundo estudio endoscópico con toma de biopsias para la confirmación diagnóstica, es importante tener en mente que existe una alta probabilidad de encontrar datos histológicos no concluyentes de **EII** en el abordaje inicial, por lo cual, es necesario llevar a cabo un adecuado seguimiento y vigilancia de estos pacientes y repetir el estudio ante la persistencia del cuadro clínico.

En lo que respecta al fenotipo de la **EC**, dado el pequeño número de casos de nuestra serie, no es posible establecer comparación alguna. La distribución anatómica en nuestros pacientes fue similar a la descrita en la literatura; en los casos de **CU** predominó la pancolitis, en los de **EC** la enfermedad ileocolónica^{9, 53} y en los de **CI** la pancolitis³¹.

El tratamiento de inducción ofrecido a nuestros pacientes con **CU**, se apegó a lo sugerido en las guías internacionales³³ en el 58% de los casos y difirió en ocho pacientes (33.33%) quienes recibieron azatioprina desde el inicio aunado a prednisona o al esquema prednisona-mesalazina. Si bien los grupos con y sin azatioprina inicial (8 vs. 14 casos, respectivamente) no son comparables, el análisis de los resultados muestra que solo tres de los ocho pacientes que recibieron azatioprina desde el inicio, requirieron más de un ciclo de esteroides, mientras que en 10 de 14 niños que no la recibieron, fue necesario indicar más de un ciclo de esteroides. Esto puede sugerir un mejor control inicial de la actividad inflamatoria con la terapia conjunta

(prednisona-azatioprina). La realización de un estudio prospectivo multi-céntrico que compare ambas estrategias terapéuticas para inducción a la remisión será de suma utilidad para determinar si la administración conjunta de prednisona-azatioprina desde el inicio contribuye a la interrupción más temprana de los esteroides.

El porcentaje de pacientes con **CU** que presentó remisión completa en nuestra serie es similar a la reportada en un estudio de niños norteamericanos³⁸ (54% vs 50%) mientras que el de casos sin respuesta es mayor (45.8% vs 29%). El comportamiento de los pacientes con **EC** de nuestra serie no es comparable debido al escaso número de pacientes (4 vs 50). No existen en la literatura series de casos que valoren respuesta al tratamiento de pacientes con **CI**.

Si bien nuestra conducta en los casos asintomáticos en los que persiste la actividad histológica es retroceder un paso en el esquema terapéutico, desconocemos por el momento la evolución de estos pacientes. Por lo tanto, aún es cuestionable si la conducta terapéutica deba fundamentarse exclusivamente en la clínica. Solo un análisis comparativo dará respuesta a este cuestionamiento.

En lo que respecta a la **EC**, el comportamiento de nuestra escasa población no es comparable con lo reportado en la literatura internacional³⁸. Llama la atención que tres de los cuatro pacientes mostraran resistencia a esteroides y hayan requerido otros inmunomoduladores. Análisis a futuro nos permitirán evaluar si la **EC** en nuestro medio se comporta más agresivamente que lo reportado en otras poblaciones.

Parece evidente el nulo beneficio de exponer a un niño a más de tres ciclos de esteroides a dosis plena, sin evidencia de una remisión sostenida. En este estudio observamos que, los pacientes con una remisión inmediata completa tienen mayores probabilidades de no ser dependientes de esteroides; la mayoría se mantiene asintomático luego de un solo ciclo de esteroides y una minoría requirió no más de tres ciclos para lograr y mantener la remisión. Aquellos que no

responden favorablemente desde el inicio, seguramente serán dependientes o resistentes a esteroides. No modificar el esquema terapéutico de manera temprana con la introducción de medicamentos alternos, tales como infliximab, expondrá a los niños a mayores riesgos derivados del tratamiento farmacológico. Sin embargo, estas alternativas terapéuticas aún son poco accesibles para el tipo de población tratada en nuestra institución.

Conclusiones

Al igual que sucede en otras regiones del mundo, parece haber un incremento en la frecuencia de **EII** en nuestro medio, con franco predominio de la **CU**, la cual, se comporta de manera similar a lo reportado en la literatura internacional.

Nuestro abordaje terapéutico inicial para **CU**, a diferencia de lo sugerido por las guías actuales, incluye en algunos casos el uso de azatioprina. Si bien estos pacientes parecen tener una mejor evolución, se requieren estudios comparativos destinados a evaluar la mejor alternativa terapéutica inicial.

No encontramos reportes de otros autores referentes a modificar la conducta terapéutica con base en los hallazgos histológicos de actividad en pacientes clínicamente asintomáticos y aún desconocemos la evolución de nuestros pacientes así tratados.

La realización de un estudio prospectivo multi-céntrico será de gran utilidad para responder todos estos interrogantes.

Bibliografía

1. Sauer CG, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: highlighting pediatric differences in IBD. *Gastroenterol Clin N Am* 2009; 38:611-628
2. Van Limbergen J, Russell RK, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 135:114-22
3. Vernier-Massouille G, Balde M, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 135:1106-13
4. Newby E, Croft N, et al. Natural history of paediatric inflammatory bowel disease over a 5-year follow-up: a retrospective review of data from the register of paediatric inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46:539-545
5. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1424-9
6. Malaty H, Fan X, et al. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:27-31
7. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:653-674
8. Kugathasan S, Loizides A, Babusukumar U, et al. Comparative phenotypic and CARD15 mutational analysis among African American, Hispanic, and White children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 631-8
9. Turunen P, Kolho KL, Auvinen A, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987-2003. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:677-683
10. Mamula P, Telega G, et al. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2005-10
11. Ruemmele F, Khoury M, Talbotec C, et al. Characteristics of inflammatory bowel disease with onset during the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:603-609
12. Heyman M, Kirschner B, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatrics* 2005; 146 (1):35-40
13. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis-the Porto Criteria. IBD Working group of the ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:1-7

14. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55:749-753
15. Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ, et al. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:609-13
16. Dotson JL, Hyams JS, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50
17. Adebisi F, Garnett E, Heyman M, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15 (1): 63-68
18. Saich R, et al. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World Gastroenterol* 2008; 14 (3):331-337
19. Heyman M. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15 (1): 63-68
20. Cabrera-Abreu JC, Davies P, et al. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child* 2004; 89:69-71
21. Ananthakrishnan A, Issa M, Binion D. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin Am* 2009; 38:711-728
22. Gupta SK, Fitzgerald JF, et al. Comparison of serological markers of inflammatory bowel disease with clinical diagnosis in children. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10 (3): 240-244
23. Dubinsky MC, Ofman JJ, et al. Clinical utility of serodiagnostic testing in suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:758-65
24. Peeters M, Joossens, et al. Diagnostic Value of Anti-Saccharomyces cerevisiae and Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (3): 730-4
25. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19:5A-36A
26. Kugathasan S, Hoffman J, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatrics* 2003; 143:525-31
27. Van der Zaag-Loonen HJ, Casparie M, et al. The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999-2001. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:302-307

28. Auvin S, Molinié F, et al. 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; 41:49-55
29. Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M, et al. Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non-Hispanic whites: characterization of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2012-1023
30. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2000; 57:1233-1244
31. Carvalho RS, Abadom V, et al. Indeterminate colitis: a significant subgroup of pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:258-262
32. Figueroa C, Quera R, Valenzuela J, Jensen C. Inflammatory bowel disease: experience of two Chilean centers. *Rev Med Chile* 2005; 133:1295-1304
33. Wilson DC, Thomas A.G., et al. Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50, S14-S34
34. Ohtsuka Y, Arai K, et al. Monitoring 6-thioguanine nucleotide concentrations in Japanese children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:1626-1630
35. Ramakrishna J, Langhans N, et al. Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6-mercaptopurine in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22:296-302
36. Van Dieren JM, Kuipers EJ, et al. Revisiting the immunomodulators tacrolimus, methotrexate, and mycophenolate mofetil: their mechanisms of action and role in the treatment of IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2006, 12 (4): 311-327
37. Ahmed M, Davidson WC, et al. Exclusive enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multi-site audit. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50, (S2) E1
38. Tung J, Loftus EV, et al. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 (12): 1093-1100
39. Bousvaros A, Kirschner B S, et al. Oral tacrolimus treatment of severe colitis in children. *J Pediatrics* 2000: 794-799
40. Ziring DA, Wu SS, et al. Oral tacrolimus for steroid-dependent and steroid-resistant ulcerative colitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:306-311
41. Ozgenc F, Eoevit CO, et al. Cyclosporine treatment for severe steroid resistant ulcerative colitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50 (S2): E109: PO-G-241

42. Tiemi J, Komati S, Sdepanian VL. Effectiveness of infliximab in Brazilian children and adolescents with Crohn disease and ulcerative colitis according to clinical manifestation, activity indices of inflammatory bowel disease, and corticosteroid use. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:628-633
43. Mamula P, Markowitz J, et al. Infliximab in pediatric ulcerative colitis: two-year follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:298-301
44. Stenzus R, Leibovitch, et al. Infliximab in the treatment of 171 pediatric patients with inflammatory bowel disease in a Canadian tertiary center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50, (S2) E102: PO-G-224
45. Gasparetto M, Vallortigara F, et al. Infliximab efficacy for stricturing pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50, (S2) E102: PO-G-228
46. Olaiz G, Rivera J, Shamah T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Instituto Nacional de Salud Pública 2006; 83-121
47. López-Alarcón M, Rodríguez-Cruz M. Epidemiología y genética del sobrepeso y la obesidad. Perspectiva de México en el contexto mundial. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008; 65:421-430
48. Mahmud N, weir DG. The urban diet and Crohn's disease: is there a relationship? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:93-5
49. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 154-63
50. Basu D, Lopez I, Sellin JH. Impact of race and ethnicity on inflammatory bowel disease (IBD). *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2254-2261
51. Abrahamson O, Durant M, et al. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr* 2010; 157 (2): 233-239
52. Figueroa C, Quera R, Valenzuela J, Jensen C. Inflammatory bowel disease: experience of two Chilean centers. *Rev Med Chile* 2005; 133:1295-1304
53. Victoria CR, Sasaki LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rate of inflammatory bowel disease in Midwestern of Sao Paulo state, Brazil. *Arq Gastroenterol* 2009; 46 (1): 20-25
54. Frago-Arbelo T, García-Bacallao E, et al. Estudio epidemiológico de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños y adolescentes cubanos. *Rev Cubana Pediatr* 2002; 74 (3): 195-202
55. Cozcolluela-Cabrejas MR, Sanz-Salanova LA, et al. Childhood cholelithiasis in a district hospital. *An Pediatr(Barc)* 2007; 66 (6): 611-4

56. Feldtkeller E, Erendsson J. Definition of disease duration in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2008; 28 (7):693-6
57. Yanoff M, Duker JS, et al. *Ophthalmology*. 2008. Mosby. 3° Edición; 4.11
58. Suchy F, Sokol R et al. *Liver Disease in Children*. 3er Ed. Cambridge. 2007. 830-37
59. American academy of Pediatrics. Normal laboratory values for children. *Pediatric Lexi-Drugs Online™* 2001, Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc.
60. Castro M, Papadatou B, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy; data from the pediatric national IBD register 1996-2003. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1246-1252
61. Newby E, Croft N, et al. Natural history of paediatric inflammatory bowel diseases over a 5-year follow-up: a retrospective review of data from the register of paediatric inflammatory bowel diseases. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008; 46: S39-S45
62. Romano C, Famiani A, et al. Indeterminante colitis: a distinctive clinical pattern of inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics* 2008; 122:e1278-1281
63. Geerling Bj, Badart-Smook A, Stockbrügger RW, Brummer R-JM. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 514-521
64. Kappelman MD, Bousvaros A. Nutritional concerns in pediatric inflammatory bowel disease patients. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52:867-874
65. Wiskin A, Wootton S, Beattle R. Nutrition issues in pediatric Crohn's disease. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 214-222
66. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (21): 2570-2578

Bibliografía

1. Sauer CG, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: highlighting pediatric differences in IBD. *Gastroenterol Clin N Am* 2009; 38:611-628
2. Van Limbergen J, Russell RK, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 135:114-22
3. Vernier-Massouille G, Balde M, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 135:1106-13

4. Newby E, Croft N, et al. Natural history of paediatric inflammatory bowel disease over a 5-year follow-up: a retrospective review of data from the register of paediatric inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46:539-545
5. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1424-9
6. Malaty H, Fan X, et al. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:27-31
7. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:653-674
8. Kugathasan S, Loizides A, Babusukumar U, et al. Comparative phenotypic and CARD15 mutational analysis among African American, Hispanic, and White children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 631-8
9. Turunen P, Kolho KL, Auvinen A, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987-2003. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:677-683
10. Mamula P, Telega G, et al. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2005-10
11. Ruemmele F, Khoury M, Talbotec C, et al. Characteristics of inflammatory bowel disease with onset during the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:603-609
12. Heyman M, Kirschner B, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatrics* 2005; 146 (1):35-40
13. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis-the Porto Criteria. IBD Working group of the ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:1-7
14. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55:749-753
15. Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ, et al. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:609-13

16. Dotson JL, Hyams JS, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50
17. Adebisi F, Garnett E, Heyman M, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15 (1): 63-68
18. Saich R, et al. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World Gastroenterol* 2008; 14 (3):331-337
19. Heyman M. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15 (1): 63-68
20. Cabrera-Abreu JC, Davies P, et al. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child* 2004; 89:69-71
21. Ananthkrishnan A, Issa M, Binion D. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin Am* 2009; 38:711-728
22. Gupta SK, Fitzgerald JF, et al. Comparison of serological markers of inflammatory bowel disease with clinical diagnosis in children. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10 (3): 240-244
23. Dubinsky MC, Ofman JJ, et al. Clinical utility of serodiagnostic testing in suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:758-65
24. Peeters M, Joossens, et al. Diagnostic Value of Anti-Saccharomyces cerevisiae and Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (3): 730-4
25. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19:5A-36A
26. Kugathasan S, Hoffman J, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatrics* 2003; 143:525-31
27. Van der Zaag-Loonen HJ, Casparie M, et al. The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999-2001. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:302-307
28. Auvin S, Molinié F, et al. 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; 41:49-55
29. Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M, et al. Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non-Hispanic whites: characterization of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2012-1023

30. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2000; 57:1233-1244
31. Carvalho RS, Abadom V, et al. Indeterminate colitis: a significant subgroup of pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:258-262
32. Figueroa C, Quera R, Valenzuela J, Jensen C. Inflammatory bowel disease: experience of two Chilean centers. *Rev Med Chile* 2005; 133:1295-1304
33. Wilson DC, Thomas A.G., et al. Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50, S14-S34
34. Ohtsuka Y, Arai K, et al. Monitoring 6-thioguanine nucleotide concentrations in Japanese children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:1626-1630
35. Ramakrishna J, Langhans N, et al. Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6-mercaptopurine in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22:296-302
36. Van Dieren JM, Kuipers EJ, et al. Revisiting the immunomodulators tacrolimus, methotrexate, and mycophenolate mofetil: their mechanisms of action and role in the treatment of IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2006, 12 (4): 311-327
37. Ahmed M, Davidson WC, et al. Exclusive enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multi-site audit. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50, (S2) E1
38. Tung J, Loftus EV, et al. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 (12): 1093-1100
39. Bousvaros A, Kirschner B S, et al. Oral tacrolimus treatment of severe colitis in children. *J Pediatrics* 2000: 794-799
40. Ziring DA, Wu SS, et al. Oral tacrolimus for steroid-dependent and steroid-resistant ulcerative colitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:306-311
41. Ozgenc F, Eoevit CO, et al. Cyclosporine treatment for severe steroid resistant ulcerative colitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50 (S2): E109: PO-G-241
42. Tiemi J, Komati S, Sdepanian VL. Effectiveness of infliximab in Brazilian children and adolescents with Crohn disease and ulcerative colitis according to clinical manifestation, activity indices of inflammatory bowel disease, and corticosteroid use. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:628-633
43. Mamula P, Markowitz J, et al. Infliximab in pediatric ulcerative colitis: two-year follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:298-301

44. Stenzus R, Leibovitch, et al. Infliximab in the treatment of 171 pediatric patients with inflammatory bowel disease in a Canadian tertiary center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50, (S2) E102: PO-G-224
45. Gasparetto M, Vallortigara F, et al. Infliximab efficacy for stricturing pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50, (S2) E102: PO-G-228
46. Olaiz G, Rivera J, Shamah T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Instituto Nacional de Salud Pública 2006; 83-121
47. López-Alarcón M, Rodríguez-Cruz M. Epidemiología y genética del sobrepeso y la obesidad. Perspectiva de México en el contexto mundial. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008; 65:421-430
48. Mahmud N, weir DG. The urban diet and Crohn's disease: is there a relationship? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:93-5
49. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 154-63
50. Basu D, Lopez I, Sellin JH. Impact of race and ethnicity on inflammatory bowel disease (IBD). *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2254-2261
51. Abrahamson O, Durant M, et al. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr* 2010; 157 (2): 233-239
52. Figueroa C, Quera R, Valenzuela J, Jensen C. Inflammatory bowel disease: experience of two Chilean centers. *Rev Med Chile* 2005; 133:1295-1304
53. Victoria CR, Sasaki LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rate of inflammatory bowel disease in Midwestern of Sao Paulo state, Brazil. *Arq Gastroenterol* 2009; 46 (1): 20-25
54. Fragoso-Arbelo T, García-Bacallao E, et al. Estudio epidemiológico de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños y adolescentes cubanos. *Rev Cubana Pediatr* 2002; 74 (3): 195-202
55. Cozcolluela-Cabrejas MR, Sanz-Salanova LA, et al. Childhood cholelithiasis in a district hospital. *An Pediatr(Barc)* 2007; 66 (6): 611-4
56. Feldtkeller E, Erlendsson J. Definition of disease duration in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2008; 28 (7):693-6
57. Yanoff M, Duker JS, et al. *Ophthalmology*. 2008. Mosby. 3° Edición; 4.11
58. Suchy F, Sokol R et al. *Liver Disease in Children*. 3er Ed. Cambridge. 2007. 830-37

59. American academy of Pediatrics. Normal laboratory values for children. *Pediatric Lexi-Drugs Online™* 2001, Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc.
60. Castro M, Papadatou B, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy; data from the pediatric national IBD register 1996-2003. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1246-1252
61. Newby E, Croft N, et al. Natural history of paediatric inflammatory bowel diseases over a 5-year follow-up: a retrospective review of data from the register of paediatric inflammatory bowel diseases. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008; 46: S39-S45
62. Romano C, Famiani A, et al. Indeterminate colitis: a distinctive clinical pattern of inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics* 2008; 122:e1278-1281
63. Geerling B, Badart-Smook A, Stockbrügger RW, Brummer R-JM. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 514-521
64. Kappelman MD, Bousvaros A. Nutritional concerns in pediatric inflammatory bowel disease patients. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52:867-874
65. Wiskin A, Wootton S, Beattie R. Nutrition issues in pediatric Crohn's disease. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 214-222
66. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (21): 2570-2578