



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**“CARACTERISTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS, RADIOLÓGICAS,
ENDOSCÓPICAS E HISTOLÓGICAS AL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRIA DEL 2001 AL 2011”**

TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION PEDIATRICA

PRESENTA:
DRA. NADINE FRANK MARQUEZ

TUTOR:
DRA. FLORA ELVA ZARATE MONDRAGON

CIUDAD DE MEXICO A ENERO DE 2015





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.


**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS, RADIOLÓGICAS, ENDOSCÓPICAS E
HISTOLÓGICAS AL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA
INTESTINAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 2001 AL 2011**



**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. JAIME ALFONSO RAMÍREZ MAYANS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**



**DRA. FLORA ELVA ZÁRATE MONDRAGÓN
TUTOR DE TESIS**

INDICE

| | |
|----------------------------|----|
| MARCO TEÓRICO | 4 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACION | 11 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 11 |
| JUSTIFICACION | 11 |
| OBJETVOS | 11 |
| METODOLOGIA | 11 |
| RESULTADOS | 17 |
| DISCUSION | 20 |
| CONCLUSIONES | 21 |
| BIBLIOGRAFIA | 25 |

MARCO TEORICO

DEFINICIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye dos patologías de etiología multifactorial; la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Cada una se define de acuerdo a criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos. El curso habitual de ambas es crónico con recaídas de actividad inflamatoria. La CU afecta exclusivamente a la mucosa del colon de predominio distal, de forma continua, y de extensión variable. La EC presenta afección transmural, de 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 conoce como colitis indeterminada (CI).^{1,2}

CLASIFICACIÓN

La presentación característica en CU en pacientes pediátricos descrita es: pancolitis en 41%, 34% con afección de colon izquierdo y 26% proctitis o proctosigmoiditis.³ Clásicamente se ha descrito que la afección en CU es exclusiva de colon, sin embargo se ha detectado afección esofágica en 15-50% de los pacientes e inflamación gastroduodenal en 25-69%.⁴

La clasificación de Viena de la enfermedad de Crohn define a los pacientes de acuerdo a su localización y al comportamiento biológico. Las localizaciones más frecuentes son gastroduodenal en 30-40%, yeyunoileal 15-20%, ileal 30-35%, ileocolónica 50-60%, colónica 15-20% y perirrectal 20-30%. De acuerdo al comportamiento biológico se divide en inflamatorio, fibroestenotante y penetrante o fistulizante.⁵

EPIDEMIOLOGÍA

La EII es una patología cuya incidencia en la edad pediátrica ha ido en aumento en los últimos años.⁶ En países occidentales, la incidencia de CU está reportada en 2-14.3/100.000 y la de EC de 3.1-14.6/100.000.⁷ La EC aumentó en incidencia en las últimas décadas y la CU se estabilizó, aunque esto es variable entre regiones. La prevalencia global se estima en el 0,4%. La edad de presentación de las EII, tiene un comportamiento bimodal, el primer pico en la tercera década de la vida y el segundo entre la quinta y séptima década aunque se puede presentar a cualquier edad.⁷⁻⁹ En México, únicamente existen estudios en adultos publicados en dos instituciones; una cifra de 18 casos por año en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán, así como una tasa ajustada de ingresos de 2.3/1000 pacientes hospitalizados con EII en el 2004 a 3.6/1000 pacientes en 2007 en el Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León.¹⁰ El diagnóstico de EII se realiza principalmente en adultos jóvenes, sin embargo existe un 15-25% de los casos que debutan durante la edad pediátrica. En los niños, la EC es más frecuente en los varones (1,5:1) y no hay diferencias de sexo en la CU.⁸

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La predisposición genética, factores ambientales, la flora intestinal y una respuesta inmune anómala a ésta última son los elementos que contribuyen al desarrollo de la EII. Aún no se ha definido en su totalidad esta interacción.

Ambas patologías son más frecuentes en familiares de primer grado; el riesgo de padecer EII cuando un padre está afectado de EC es del 9,2%, y cuando tiene CU es del 6,2%. Cuando ambos padres tienen una EII el riesgo aumenta al 30%. Sin embargo, la concordancia entre gemelos monocigotos para la EC es del 37,3% y del 10% para CU.⁷

Se han identificado regiones de susceptibilidad en varios cromosomas.¹¹ Los genes involucrados intervienen en la inmunidad innata, moléculas del sistema HLA, permeabilidad intestinal, procesamiento intracelular de bacterias o respuesta inflamatoria.^{12,13} El primer gen señalado fue NOD2/CARD15 en el cromosoma 16, ligado a la EC, cuyo producto es una proteína de reconocimiento de péptidos bacterianos.^{11,14} El gen CARD 15 codifica a la proteína NOD 2 por su nombre en inglés (nucleotide-binding oligomerization domain 2). Esta proteína se ha propuesto como fundamental para el desarrollo de EC. La molécula NOD 2 es una proteína intracelular que detecta la presencia de bacterias y activa la cascada de respuesta de la inmunidad innata. Las mutaciones en dicha proteína afectan sus capacidades para activar la expresión de NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells).¹⁵ La expresión de NFκB es necesaria para mantener en equilibrio la respuesta inmune intestinal frente a microorganismos patógenos.

Se propone que el déficit de expresión de NFκB ocasionaría una respuesta inflamatoria inadecuada favoreciendo la expresión de citocinas y otras moléculas pro-inflamatorias que podrían desencadenar la enfermedad.^{11,15}

Transporter).¹¹ La alteración en estas proteínas está relacionada con el incremento en el transporte de componentes inmunogénicos al interior de la célula, favoreciendo así, una exacerbación de la respuesta inmunológica.¹⁶

El papel de la flora bacteriana endógena en la patogenia de la EII, se ha establecido a partir de evidencia en estudios con animales con EII, en los que remitió la enfermedad a partir de uso de antibióticos de amplio espectro. Se ha planteado la pérdida de la tolerancia frente a flora bacteriana endógena, teniendo esto, un papel central en la etiopatogenia de EII. Existe evidencia de pacientes con EII que poseen una gran concentración de anticuerpos en la mucosa intestinal, contra antígenos de la flora bacteriana endógena.¹⁷ Se ha sugerido que la infección por microorganismos como *E.coli*, *Mycobacterium*, *Listeria* y *Yersinia* pueda estar implicada en la activación de la inmunidad celular y humoral desencadenando la enfermedad.¹⁸

Esta hipótesis se basa en la activación de una respuesta inmune como consecuencia de la presentación de antígenos del lumen intestinal a linfocitos T-cooperadores, con su posterior activación y producción de citocinas, las cuales desencadenarían la activación de linfocitos T CD8+ o CD4+ determinando el estado inflamatorio característico de la EII.^{15,19}

Existen teorías acerca de los factores que aumentan la susceptibilidad a las alteraciones en la respuesta inmune, como son: aumento de la permeabilidad intestinal con disminución de la producción de moco y separación de las uniones apretadas.^{11,20} De igual manera, está involucrado un cambio en la expresión de receptores Toll-Like, ya que éstos reconocen moléculas asociadas a microorganismos como lipopolisacáridos, y favorecen la tolerancia a la microflora saprofita. La mutación en estos receptores promueve una falta en la respuesta normal frente a bacterias patógenas y propicia un estado de inflamación crónica.¹¹ La variación de la inmunidad adaptativa en los modelos animales favorece una inducción de la respuesta inmunológica de forma excesiva con un aumento en las concentraciones séricas de citocinas tipo Th1 en EC y Th2 en CU.^{20,21}

Estas alteraciones en el sistema inmune permiten una respuesta inmunológica exagerada y disregulada, favoreciendo el daño al tejido intestinal.

Entre las variables ambientales, los que presentan más fuerza de asociación son el tabaco, el cual es un factor de riesgo para la EC, y a su vez, factor protector para CU y la apendicetomía, que reduce el riesgo de CU.^{11,14}

CLÍNICA

En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de reciente diagnóstico, se ha reportado un IMC menor al percentil 5 en 22-24% de los pacientes con EC y 7-9% de pacientes con CU. 10% de los pacientes con EC y 20-30% de pacientes con CU tenían un IMC consistente con sobrepeso. El retardo en el crecimiento se ha reportado en 23-88% de los pacientes con EC, y pueden preceder las manifestaciones gastrointestinales. Un 30-40% de los pacientes continúan con retraso en el crecimiento a pesar de la evolución de la enfermedad. La etiología del retardo del crecimiento es multifactorial, incluyendo deficiencias nutricionales, consecuencias sistémicas de la inflamación gastrointestinal, influencias genéticas y el uso de esteroides.²²

Los síntomas más frecuentes de la colitis ulcerativa son dolor abdominal y diarrea líquida nocturna, acompañada de hematoquecia, asociada a tenesmo, vómitos, fiebre, pérdida de peso, anorexia, detención de crecimiento y deficiencia de hierro.^{23,24} Se consideran datos de alarma la presencia de fiebre elevada, afeción al estado general, retraso del crecimiento, distensión abdominal, timpanismo, dolor a la palpación abdominal y más de 6 evacuaciones por día.²⁵

Los síntomas predominantes en la enfermedad de Crohn dependerán del sitio de afeción, en el caso de la ileocólica las principales manifestaciones son dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso, detención del crecimiento, náusea y vómitos; Cuando la lesión es a nivel exclusivo de colon o perirrectal principalmente se asocia a rectorragia.¹ La patología en íleon terminal y cecal se asocia a dolor abdominal en cuadrante inferior derecho, así como al hallazgo de una masa en dicha localización. El dolor periumbilical se asocia a afeción colónica difusa. La epigastralgia se encuentra en pacientes con afeción gastroduodenal. La disfagia se puede presentar en pacientes con involucro esofágico en la EC.

La diarrea se presenta en el 60% de los pacientes, puede ser nocturna. Puede haber fiebre, generalmente de bajo grado. La anorexia, la pérdida de peso y la detención de crecimiento se ha visto en 20 a 60% de los pacientes pediátricos.²⁶⁻²⁸

Las manifestaciones extra intestinales más frecuentes en CU son patologías hepatobiliares como colangitis esclerosante primaria, en un 3% y hepatitis autoinmune en un 1%. La severidad de las mismas, son independientes de la afeción colónica. La presencia de colangitis esclerosante primaria aumenta el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal de un 9 a 50% dependiendo del tiempo de evolución.

pacientes. Las manifestaciones cutáneas se presentan en 6-10% de los pacientes, siendo éstas el eritema nodoso así como el pioderma gangrenoso. Las manifestaciones oculares son raras, presentes en el 1% de los pacientes, siendo la más frecuente uveítis asintomática.^{2,25}

En la EC, las manifestaciones extra intestinales se presentan en 25-35% de los pacientes. Las artralgias se documentan en 30-40%, con artritis en 10%. Estas manifestaciones pueden preceder a los síntomas gastrointestinales. La espondilitis anquilosante se puede presentar en asociación con HLA B27. Se han reportado eritema nodoso como la principal manifestación cutánea, hasta en un 10% de los pacientes, seguido de pioderma gangrenoso en un 1-2% y epidermólisis bullosa adquirida de forma muy infrecuente. Las manifestaciones oculares más frecuentes son uveítis en 6% de los pacientes. Se han descrito colangitis esclerosante primaria y hepatitis autoinmune en menos de 1% de los pacientes con EC.¹

COMPLICACIONES

El sangrado en CU es la complicación más frecuente, manifestándose como hematoquecia. Sin embargo, se ha reportado en 5% de los casos sangrado anemizante que amerita transfusiones. Los pacientes que persisten con sangrado anemizante por 7 a 14 días son candidatos a colectomía. La perforación intestinal ocurre con poca frecuencia, sin embargo puede presentarse secundario a una colitis aguda fulminante, a megacolon tóxico, y a intervenciones diagnósticas como colon por enema o colonoscopias².

El megacolon tóxico es una patología muy grave y que requiere un diagnóstico y tratamiento oportuno siendo una urgencia médica-quirúrgica que ocurre en hasta el 5% de los pacientes con CU. Éste se diagnostica al observar una dilatación de las asas intestinales mayor de 6 cm asociada a datos de respuesta inflamatoria sistémica o choque. La predisposición a esta entidad está dada por el uso de antidiarreicos opiáceos e infecciones agregadas.^{2,25}

El cáncer colorrectal más frecuente es el adenocarcinoma. Las lesiones son multifocales, cuyo riesgo incrementa con la duración de la patología, con un riesgo acumulado de 5% a los 20 años y 40% a los 35 años, así como la extensión de la patología (pancolitis). La colonoscopia de seguimiento está indicada para evaluar la respuesta al tratamiento, de acuerdo a las manifestaciones clínicas de cada paciente, y de manera rutinaria a partir de los siete años del inicio de la enfermedad, de manera anual en pancolitis y cada dos años en afección de colon izquierdo, hasta los quince años de evolución, indicándose de forma anual en todos los pacientes.^{2,25}

Las complicaciones más frecuentes en la EC son obstrucción intestinal secundaria a una estenosis, abscesos secundarios a inflamación transmural, y formación de fistulas; siendo las perirrectales y perianales las más frecuentes, sin embargo pueden ser entero entéricas, entero vesicales, entero vaginales y entero cutáneas.²⁹

DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de una enfermedad inflamatoria intestinal, se debe realizar un interrogatorio exhaustivo sobre antecedentes y síntomas así como una exploración física completa. De los estudios de laboratorios iniciales se solicita biometría hemática en busca de anemia microcítica, leucocitosis, trombocitosis, reactantes de fase aguda (VSG, PCR) elevados en actividad de la enfermedad, electrolitos séricos para descartar alteraciones secundarias a diarrea y pruebas de funcionamiento hepático completas buscando hipoalbuminemia y elevación de transaminasas y de bilirrubinas. Las heces deben de ser cultivadas para descartar *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* y *Yersinia*, así como búsqueda de toxinas para *Clostridium difficile* y *Entamoeba histolytica* y solicitar calprotectina fecal, siendo ésta la proteína citosólica predominante en un 60% de los neutrófilos y macrófagos, por lo que se utiliza como un marcador para esta patología.³⁰

Ante la sospecha de CU, los estudios serológicos para detectar anticuerpos anti citoplasma peri nuclear de neutrófilo (pANCA), pueden ayudar a diferenciar el diagnóstico con enfermedad de Crohn, ya que se encuentran presentes hasta en un 70% de manera inicial. De igual manera, los anticuerpos anti *Saccharomyces cerevisiae* y anticuerpo anti porina de la membrana externa de la *Escherichia coli* (OmpC) son orientan hacia EC ya que son más sensibles y específicos para ésta. Utilizando ambos marcadores, se ha establecido que el encontrar pANCA presente y ASCA negativo tienen una sensibilidad de 69.2% y especificidad de 95%, con un valor predictivo positivo de 90% y valor predictivo negativo de 87.1% para el diagnóstico de CU.^{1,2,29-31} De igual manera, el encontrar ASCA positivo y pANCA negativo sugiere un patrón de enfermedad compatible con EC. Otra característica asociada a la presencia de ASCA y OmpC es el involucro ileal en EC, con comportamiento complicado con fístula o estenosis, ameritando intervención quirúrgica.³²

encontrar ulceraciones en mucosa, pseudopólipos, pérdida del patrón haustral con colon "tubular". Ante la sospecha de enfermedad de Crohn es necesario realizar una serie esofagogastroduodenal con tránsito intestinal para realizar el diagnóstico de la extensión y la severidad de las lesiones, se puede identificar mucosa irregular o nodular, engrosamiento, zonas de estenosis (signo de la cuerda), úlceras o fístulas. Es necesario hacer especial énfasis en la región ileal con proyecciones especiales para esta zona (cono ileal). El ultrasonido está indicado para descartar presencia de abscesos o flegmón. La TAC está indicada en el caso de sospecha de fístulas a estructuras adyacentes del tracto gastrointestinal, sin embargo, es de considerarse la cantidad de radiación en este estudio. En el caso de la RMN, se reporta una sensibilidad similar al estudio fluoroscópico, con la ventaja de no exponer al paciente a radiación.^{1,29}

ENDOSCOPIA

La colonoscopia es el estudio de elección para determinar la extensión y distribución de la afectación de la mucosa, y para la toma de biopsias. En CU inicial, los hallazgos pueden ser muy inespecíficos, con mucosa hiperémica exclusivamente. En estadios leves la mucosa rectal y colónica aparece eritematosa, con pérdida del patrón vascular normal y aumento de friabilidad al paso del colonoscopio, así como tejido de granulación. En la enfermedad moderada se observan exudados, úlceras, y hemorragia evidente de forma continua. En CU severo se observa úlceras profundas, activas, grandes cubiertas de exudado, al confluir estas lesiones se forman pseudopólipos únicos o múltiples. Existe una clasificación para estadiar éstos hallazgos endoscópicos mostrada en la Tabla 1.³³

Los hallazgos endoscópicos iniciales en EC pueden ser sutiles, como mucosa hiperémica y nodular únicamente. Los hallazgos característicos en la EC son lesiones aftosas en parches, rodeadas de mucosa de aspecto normal, en cualquier parte del tracto gastrointestinal. El recto generalmente está libre de enfermedad. Se pueden observar úlceras profundas con mucosa edematosa, formando pseudopólipos. La válvula ileocecal puede observarse granular, edematosa y friable. Se utiliza la clasificación de estadios endoscópicos para EC (Tabla 2).³³

El uso de la cápsula endoscópica ha ido en incremento. Sin embargo, se debe utilizar posterior a descartar la presencia de estenosis o fístulas que contraindiquen su uso en esta patología.^{1,2,24,29} La toma de biopsias, independientemente de la sospecha diagnóstica, se debe realizar en sitios de mucosa afectada así como de mucosa sana.²⁹

Tabla 1. Clasificación endoscópica para colitis ulcerativa.³³

| Grados | Hallazgos |
|--------|---|
| 0 | Mucosa colónica pálida con vasos delimitados. Nodularidad fina, submucosa con nódulos identificables, con mucosa de colon normal |
| I | Mucosa edematosa, eritematosa lisa y brillante . Patrón vascular normal |
| II | Mucosa edematosa, eritematosa, con superficie granular fina. Áreas esporádicas de hemorragia espontánea en la mucosa (petequias). Friabilidad a la presión suave con el endoscopio. |
| III | Mucosa edematosa, eritematosa, granulosa, friable. Hemorragia espontanea y moco-pus en el interior del colon. Úlceras ocasionales en la mucosa |

Tabla 2. Estadios endoscópicos de la enfermedad de Crohn.³³

| Estadio | Nombre | Hallazgo |
|---------|-------------|---|
| 1 | Aftoide | Diminutas ulceraciones distribuidas entre mucosa sana |
| 2 | Ulcerado | |
| 3 | Empedrado | |
| 4 | Estenosante | Fístulas internas y externas Mucosa hemorrágica o colgajos de mucosa |

PATOLOGÍA

Los hallazgos histológicos en etapas iniciales de la CU pueden ser sutiles, únicamente con infiltrado inflamatorio continuo en la mucosa. Los cambios típicos en CU son un infiltrado de neutrófilos en criptas o criptitis, acompañado de abscesos en criptas, depleción de células calciformes e infiltrado inflamatorio crónico en la lamina propia. En cuanto a los hallazgos microscópicos en la EC, éstos dependen de la duración de la enfermedad. Los hallazgos tempranos más frecuentes son lesiones

linfocitos, histiocitos y células plasmáticas. La inflamación se extiende a submucosa con edema, dilatación linfática y depósito de colágeno, lo cual favorece la formación de estenosis. Los abscesos en criptas y formación de granulomas no caseificantes, en cualquier capa de la pared intestinal, son característicos de esta patología.^{1,2,33} Se han integrado los hallazgos previamente comentados en una clasificación de enfermedad inflamatoria intestinal, para así ayudar a discernir entre cada patología, comentado en el cuadro 1. Es importante destacar los hallazgos histológicos en ambas patologías no tienen una correlación con las manifestaciones clínicas, por lo que, éstos no traducen la severidad de la enfermedad en un paciente.

Cuadro 1. Clasificación de la enfermedad inflamatoria intestinal de acuerdo a la histología.³³

| Histología |
|---|
| a. CU definitiva. Inflamación aguda con grave distorsión de criptas y depleción difusa de células caliciformes. La inflamación es continua y limitada a la mucosa. La vascularización está incrementada. |
| b. CU probable. Inflamación mucosa difusa con sólo leve o moderada distorsión de las criptas y depleción de células caliciformes. |
| c. EC probable. Inflamación focal submucosa o transmural con agregados linfocíticos. Retención de moco en presencia de mínima inflamación aguda. |
| d. EC definitiva. Los hallazgos anteriores más granulomas no caseosos o fisuras (en pieza quirúrgica). |
| e. Colitis indeterminada. Hallazgos simultáneos de CU y EC. |

El diagnóstico se establece al tomar en cuenta el conjunto de antecedentes, el cuadro clínico así como los hallazgos serológicos, radiológicos, endoscópicos, y el reporte histológico. Es necesario completar el abordaje para lograr determinar si la afección es por colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn. Es importante destacar que en ocasiones, sobre todo en formas tempranas de la enfermedad, puede ser difícil sustentar el diagnóstico final, ya que podemos aun no contar con suficiente evidencia para respaldar el mismo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dentro del diagnóstico diferencial de la enfermedad inflamatoria intestinal se encuentran infecciones entéricas, entre ellas por *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, *Yersinia*, *E. Coli* entero hemorrágica, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Clostridium difficile*. Otros diagnósticos diferenciales son las vasculitis como el síndrome urémico hemolítico y la púrpura de Henoch-Schönlein. Es importante descartar patologías alérgicas como enterocolitis alérgica, gastroenteritis eosinofílica y enfermedad celiaca. Otras patologías a diferenciar son enfermedad de Hirschsprung, los pólipos juveniles y el divertículo de Meckel.^{1,29,34}

TRATAMIENTO

El tratamiento está orientado a disminuir la sintomatología y mejorar la calidad de vida, así como promover un crecimiento y desarrollo adecuados en el paciente pediátrico. Se divide en la fase de inducción a la remisión clínica, y mantenimiento de la misma. Existen varios instrumentos para evaluar la actividad de la enfermedad, en Crohn el PCDAI (por sus siglas en inglés (Pediatric Crohn's disease activity index)) y para CU el PUCAI (por sus siglas en inglés (Pediatric Ulcerative Colitis activity index)).²⁵

TRATAMIENTO NUTRICIONAL

El soporte nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal tiene como objetivo la corrección de deficiencias nutricionales y cubrir los requerimientos nutricionales del paciente (Requerimientos basales más aporte calórico de estrés). Un segundo propósito es favorecer la recuperación nutricional en aquellos casos donde exista desnutrición o detención del crecimiento.^{22,35}

En la CU el tratamiento nutricional forma un pilar importante en el tratamiento pero es de soporte ya que no se ha reportado mejoría de los síntomas con el tratamiento nutricional único, por lo que es parte de una terapia combinada. Es necesario mantener una ingesta calórica adecuada para prevenir catabolismo.^{22,35}

En contraste, en la EC el régimen nutricional tiene doble utilidad: como soporte y como tratamiento primario para inducir la remisión, la cual se ha reportado hasta en un 60% de los pacientes utilizando reposo intestinal y nutrición parenteral. De igual manera, existen reportes de un 20-80% de remisión con dieta elemental o polimérica. sin embargo. con menor efectividad que el uso de esteroides. En

Tratamiento farmacológico

Los esteroides se utilizan en la inducción a la remisión en la enfermedad inflamatoria intestinal, generalmente son prednisona, metilprednisolona y budesonida. Las dosis tanto en CU como en EC se han establecido de manera empírica. Los esteroides sistémicos están indicados a dosis de 1-2mg/kg/día con una respuesta del 90%. La disminución de la dosis se realiza de manera paulatina hasta llegar a días alternos en semanas o meses, de acuerdo a evolución. Se ha demostrado que los esteroides no disminuyen el riesgo de recaída en terapia de mantenimiento.^{2,25,36}

Se han descrito pacientes en quienes no se logra la inducción a la remisión con corticoesteroides, catalogados como corticorresistentes, o en los que es imposible suspender su uso, ya que presentan recaídas al intentarlo, conocidos como corticodependientes.^{2,25,36}

Los efectos adversos son un problema serio, como síndrome de Cushing, alteraciones metabólicas (hiperglucemia, hipocalcemia, hiperlipidemia) alteraciones en el crecimiento como supresión del crecimiento, pubertad retardada, osteopenia, así como complicaciones oftalmológicas como cataratas e incremento en la presión intraocular. Se han incrementado los casos de cortico resistencia, por lo que existen nuevas estrategias terapéuticas.^{2,25,36}

El uso de 5 aminosalicilatos en EII, como mesalazina, olsalazina y balsalazida se ha demostrado que tienen un beneficio terapéutico como coadyuvante para inducir la remisión y en terapia de mantenimiento de la misma, por su actividad antiinflamatoria local. Existen varias presentaciones orales e intrarrectales, de liberación prolongada, con esquemas que van de 30 a 60mg/kg/día. Se han descrito efectos adversos como pancreatitis, nefritis, o reacciones adversas a las sulfas o salicilatos.^{2,25,36}

En cuanto al uso de antibióticos, aun no ha sido probada su efectividad en pacientes pediátricos.²

Los inmunomoduladores más frecuentemente utilizados en CU son 6 mercaptopurina y azatioprina, ambos análogos purínicos. Estos medicamentos pueden inducir y mantener la remisión hasta en un 75% de los pacientes, disminuyendo así, el uso de esteroide. Las indicaciones aceptadas internacionalmente para su uso son: EC fistulizante, corticodependencia y mantenimiento de la remisión en ambas formas de EII. Las indicaciones aún debatidas por la falta de suficiente evidencia científica son: prevención de la recurrencia postquirúrgica en la EC, tratamiento de la EC en conjunto con agentes biológicos y tratamiento de la EII corticorresistente. Ambos requieren de 3 a 6 meses de uso para mostrar eficacia. Ninguno está indicado como monoterapia en un inicio. La dosis recomendada de 6 mercaptopurina es de 1 a 1.5mg/kg/día, de azatioprina de 1 a 3mg/kg/día. Las reacciones adversas más frecuentes son alergias, pancreatitis y leucopenia.^{2,25,36}

La ciclosporina y el tacrolimus son inhibidores potentes de la inmunidad mediada por células. Ambos son inhibidores de la calcineurina, utilizados con aparente mejoría en EC fistulizante.^{1,36}

El uso de anticuerpo monoclonal quimérico anti TNF- α o infliximab, induce apoptosis de linfocitos T por vía de las caspasas, siendo este su efecto terapéutico. En EC está indicado en pacientes con enfermedad luminal moderada a severa, enfermedad corticodependiente o corticorresistente, así como en la variedad fistulizante, así como en pacientes con manifestaciones extra intestinales. En enfermedad activa, se ha reportado la respuesta a corto plazo en 50 a 80% de los casos. El esquema terapéutico son tres dosis en la semana 0, 2 y 6 de 5mg/kg/dosis. Las recurrencias son comunes, por lo que es necesario su uso combinado con otros fármacos. Como terapia de mantenimiento se ha reportado mejor que el placebo en adultos utilizado en regímenes de cada 8 a 12 semanas, sin embargo, a partir de la primera dosis se incrementa el riesgo de reacciones alérgicas. Sin embargo existe poca evidencia que apoye su uso en pacientes pediátricos con CU.^{1,2,36}

Existen reportes de casos en el uso de adalimumab en pacientes pediátricos, aun sin evidencia suficiente para su recomendación. En cuanto a certolizumab y natalizumab en edad pediátrica aún no se ha determinado su eficacia y seguridad.³⁷

Tratamiento quirúrgico

La cirugía está indicada en pacientes con CU, en los que se determina falla al tratamiento médico (síntomas intratables, toxicidad a fármacos), así como hemorragias persistentes que ameriten transfusiones, perforación, megacolon tóxico, displasia de bajo o alto grado y carcinoma. La cirugía curativa es la proctocolectomía total con ileostomía, con una anastomosis de reservorio ileal-anal. La anastomosis con reservorio anal en J, generalmente favorece que se conserve la continencia anal. Las complicaciones más frecuentes son obstrucción intestinal e inflamación aguda del reservorio ileal.²

El tratamiento quirúrgico en la enfermedad de Crohn no es curativo, contrario a CU, ya que el riesgo de

re estenosis es el igual que con una resección intestinal.¹

Pronóstico

El pronóstico en los pacientes con CU es que un 75% de los pacientes tengan remisión de la enfermedad a los 3 meses del diagnóstico, y que cursen con eventos de recaídas y remisiones de manera permanente, siendo menos frecuentes en pacientes con proctocolitis. La colectomía puede ser necesaria en 5% de los pacientes. El riesgo de cáncer de colon en el seguimiento existe a partir de los 7 años del inicio de la enfermedad, por lo que está indicada la realización de colonoscopia de manera rutinaria a partir de ese momento.^{2,25}

En la enfermedad de Crohn, a pesar del tratamiento médico y nutricio, la detención del crecimiento puede persistir. El curso natural de la enfermedad incluye recaídas y remisiones de forma permanente.¹

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las principales características clínicas, bioquímicas, endoscópicas e histológicas de los pacientes al diagnóstico, con enfermedad inflamatoria intestinal atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad inflamatoria intestinal es un padecimiento cada vez más frecuente en la edad pediátrica, cuyo curso clínico de inicio insidioso puede dificultar la sospecha diagnóstica. Tanto la colitis ulcerativa como la enfermedad de Crohn son patologías cuyas manifestaciones clínicas iniciales pueden ser inespecíficas, por lo que existe una serie de estudios complementarios para establecer el diagnóstico definitivo. El retraso en el diagnóstico favorece el incremento de comorbilidades asociadas en estos pacientes, como desnutrición, anemia por sangrado e infecciones agregadas.

En nuestra población, se sospecha que el diagnóstico se realiza de forma tardía, sin embargo, no contamos con estadísticas en nuestro país que lo establezcan.

Dentro del Instituto Nacional de Pediatría, siendo un hospital de referencia, no contamos con registros de la prevalencia de estas patologías, tampoco de las principales manifestaciones clínicas ni rutas diagnósticas llevadas a cabo en estos pacientes.

El poder definir las características de nuestros pacientes podrá contribuir a una sospecha diagnóstica más temprana, orientando a los médicos de primer contacto en nuestra institución, así como disminuir de manera secundaria la morbimortalidad asociada a un diagnóstico tardío.

JUSTIFICACIÓN

Las principales razones para llevar a cabo este estudio serán realizar un registro de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, atendidos en nuestro medio y así conocer la incidencia de esta patología en nuestro Instituto, y caracterizar a los pacientes al momento del diagnóstico. Al determinar las características clínicas, bioquímicas, radiológicas, endoscópicas e histológicas de estos pacientes, se realizará una base de datos para, a partir de ahí, generar conocimiento en el área médica. De esta manera, a futuro, se podrán determinar acciones para favorecer un diagnóstico temprano, y así disminuir la morbimortalidad asociada en estos pacientes. El conocer las características de estos pacientes podrá generar nuevos estudios a futuro con los que podremos determinar factores de riesgo, complicaciones durante su evolución, y determinar la eficacia de la terapéutica empleada en nuestra población. De igual manera, se podrá abrir una línea nueva de investigación en esta área.

OBJETIVOS

Primario

Definir las características clínicas, bioquímicas, radiológicas, endoscópicas, e histológicas de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal al diagnóstico, que acudieron al Instituto Nacional de Pediatría de enero de 2001 a diciembre de 2011.

Secundarios

Determinar la incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 10 años. Si es posible crear un modelo para el diagnóstico oportuno de la enfermedad inflamatoria intestinal.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Es observacional, descriptivo, retrolectivo y transversal.

POBLACIÓN

Población objetivo: Pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal

Población elegible: Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal desde el 1 de enero de 2001 hasta el 31 de diciembre de 2011.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Expedientes de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal en el período comprendido entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de

de identificación, historia clínica, manifestaciones clínicas iniciales, estudio endoscópico e histológico. Los estudios paraclínicos, y de radiología podrán o no estar presentes.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Expedientes de pacientes con diagnóstico de colitis infecciosa, alérgica, vasculitis, así como pacientes con inmunodeficiencias, patologías quirúrgicas como enfermedad de Hirschsprung o poliposis.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

No se calculó un tamaño de muestra, ya que se incluirán todos los pacientes que hayan ingresado al INP durante 10 años

VARIABLES

| Variable | Definición | Categoría | Unidades de Medición |
|---|--|---------------------|---|
| Edad | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo | Numérica continua | Meses |
| Sexo | Diferenciación de cada individuo de acuerdo a su naturaleza biológica (hombre o mujer) y su rol sexual | Dicotómica | 0: Hombre 1: Mujer |
| Peso | Volumen del cuerpo expresado en kilos | Numérica continua | Kg |
| Talla | Longitud del cuerpo, expresado en centímetros | Numérica continua | cm |
| Estado nutricional | Estado de nutrición del paciente | Dicotómica | 0. Normal 1. Desnutrición |
| Índice de peso para la talla | Resultado de dividir el peso real (kg) entre el peso ideal para la talla (kg) y multiplicarlo por 100. | Cualitativa Ordinal | 1. Desnutrición Leve: 81 – 90% 2. Desnutrición Moderada: 71 – 80% 3. Desnutrición Severa: < 70% |
| Índice de talla para la edad | Resultado de dividir la talla real (cm) entre la talla ideal para la edad (cm) y multiplicarlo por 100 | Cualitativa Ordinal | 1. Desnutrición Leve: 91 – 95% 2. Desnutrición Moderada: 86 – 90% 3. Desnutrición Severa: < 85% |
| Antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal | Presencia de enfermedad inflamatoria intestinal en familiares de primer y segundo grado. | Dicotómica | 0. No 1. Si |
| Enfermedad inflamatoria intestinal | Trastorno inflamatorio crónico caracterizado por afección continua de la mucosa del colon o involucro transmural que puede afectar cualquier segmento del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano con carácter discontinuo. | Dicotómica | 1. Colitis ulcerativa 2. Enfermedad de Crohn |

| | | | |
|------------------------------------|--|---------------------|---|
| Dolor abdominal | | Dicotómica | 0. Ausente 1. Presente |
| Diarrea | Aumento en el número de evacuaciones acompañado de la disminución en la consistencia de las mismas | Cualitativa nominal | 0. Ausente 1. Diarrea acuosa 2. Diarrea con moco 3. Diarrea con sangre 4. Diarrea con moco y sangre |
| Sangrado de tubo digestivo | Expulsión de sangre fresca o químicamente alterada por los orificios naturales del tracto gastrointestinal | Cualitativa nominal | 0. Ausente 1. Rectorragia 2. Hematoquecia 3. Melena |
| Manifestaciones extra intestinales | Signos y síntomas secundarios a alteraciones de órganos que no sean del tracto gastrointestinal | Cualitativa nominal | 0. No presente 1. Colangitis esclerosante 2. Hepatitis autoinmune 3. Artritis 4. Eritema nodoso 5. Pioderma gangrenoso 6. Uveítis |
| Anemia | Hemoglobina menor a 10g/dL | Dicotómica | 0. No 1. Si |
| VSG | Velocidad de sedimentación globular | Dicotómica | 0. Normal 1. Elevada |
| Plaquetas | fragmentos citoplasmáticos pequeño fundamentales en la hemostasia | Cualitativa nominal | 0. Normal 1. Elevadas 2. Disminuidas |
| Albúmina | Principal proteína plasmática | Dicotómica | 0. Normal 1. Disminuida |
| pANCA | Anticuerpo anticitoplasma perinuclear de neutrófilo | Cualitativa nominal | 0. Ausente 1. Presente 2. No se realizó |
| Tránsito intestinal | Estudio fluoroscópico para obtener imágenes radiológicas del intestino delgado | Cualitativa nominal | 0. Normal 1. Inflamación mucosa 2. Estenosis 3. Fístula 4. No se realizó |
| Colon por enema | Estudio fluoroscópico para obtener imágenes radiológicas del colon | Cualitativa nominal | 0. Normal 1. Inflamación de mucosa 2. Colon tubular 3. Estenosis 4. Fístula 5. No se realizó |

| | | | |
|--|--|---------------------|--|
| Afectación anatómica por endoscopia | Sitio anatómico afectado por endoscopia | Cualitativa nominal | <ol style="list-style-type: none"> 1. Boca 2. Esófago 3. Gástrica 4. Duodenal 5. Esofagogástrica 6. Gastroduodenal 7. No aplica |
| Afectación anatómica por colonoscopia | Sitio anatómico afectado por colonoscopia | Cualitativa nominal | <ol style="list-style-type: none"> 1. Recto 2. Recto a colon descendente 3. Recto a colon transverso 4. Pancolitis 5. Pancolitis con ileitis 6. Ileon 7. No aplica |
| Localización anatómica enfermedad de Crohn | Sitio anatómico afectado por endoscopia | Cualitativa nominal | <ol style="list-style-type: none"> 1. Oral 2. Esofágica 3. Esofagogástrica 4. Gástrica 5. Duodenal 6. Gastroduodenal 7. Yeyunal 8. Yeyunoileal 9. Ileal 10. Ileocolónica 11. Pancolitis 12. Rectal 13. No aplica |
| Localización anatómica en CU | | | <ol style="list-style-type: none"> 1. Recto 2. Recto a colon descendente 3. Recto a colon transverso 4. Pancolitis 5. Pancolitis con ileitis 6. íleon 7. No aplica |
| Hallazgos endoscópicos en pacientes con diagnóstico de colitis ulcerativa | Reporte de la endoscopia | Cualitativa nominal | <ol style="list-style-type: none"> 0. Normal 1. Mucosa colónica pálida con vasos delimitados. Nodularidad fina, submucosa con nódulos identificables detrás de la mucosa de colon normal. 2. Mucosa edematosa, eritematosa lisa y brillante Patrón vascular normal 3. Mucosa edematosa, eritematosa, con superficie granular fina. Áreas esporádicas de hemorragia espontánea en la mucosa (petequias). Friabilidad a la presión suave con el endoscopio. 4. Mucosa edematosa, eritematosa, granulosa, friable. Hemorragia espontánea y moco-pus en el interior del colon. Ulceras ocasionales en la mucosa 5. No se realizó |
| Hallazgos endoscópicos en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn | Reporte de la endoscopia | Cualitativa nominal | <ol style="list-style-type: none"> 0. Normal 1. Aftoide 2. Ulcerado 3. Empedrado 4. Estenosante 5. No se realizó |
| Hallazgos Histológicos en pacientes con | Reporte Histológico de biopsias de íleon y | Cualitativa nominal | <ol style="list-style-type: none"> 0. Normal 1. Inflamación focal submucosa o transmural con agregados linfocíticos. |

| | | | |
|---|---|---------------------|---|
| Crohn | | | <ol style="list-style-type: none"> 2. Inflamación focal submucosa o transmural con agregados linfocíticos. Retención de moco en presencia de mínima inflamación aguda más granulomas no caseosos o fisuras 3. Colitis inespecífica 4. No aplica |
| Hallazgos Histológicos en pacientes con diagnóstico de colitis ulcerativa | Reporte diagnóstico en endoscopia alta a nivel duodenal | Cualitativa nominal | <ol style="list-style-type: none"> 0. Normal 1. Inflamación mucosa difusa con sólo leve o moderada distorsión de las criptas y depleción de caliciformes. 2. Inflamación aguda con grave distorsión de criptas y depleción difusa de células caliciformes. La inflamación es continua y limitada a la mucosa. La vascularización está incrementada. 3. Colitis inespecífica 4. No aplica |

Definiciones operacionales:

- Desnutrición: Índice de masa corporal menor a la percentila 5 para la edad del paciente
- Colitis ulcerativa: Trastorno que afecta exclusivamente a la mucosa del colon en extensión variable, generalmente de predominio distal, de forma continua.
- Enfermedad de Crohn: Trastorno inflamatorio crónico transmural que puede afectar cualquier segmento del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano con carácter discontinuo.
- Rectorragia: salida de sangre roja por el ano.
- Hematoquecia: sangre a través del ano, color marrón, procedente del intestino grueso, se presenta mezclada con las heces
- Melena: deposiciones negras, fétidas, espesas y brillantes sobre un fondo rojo oscuro
- Colangitis esclerosante: inflamación de los conductos biliares del hígado sin conocerse la causa.
- Hepatitis autoinmune: enfermedad inflamatoria progresiva, predominantemente en mujeres, caracterizada por un aumento en las transaminasas, elevación de IgG, presencia de autoanticuerpos específicos así como infiltrado linfoplasmocitario que rebasa la placa limitante, en ausencia de una etiología conocida.
- Artritis: inflamación de una o más articulaciones
- Eritema nodoso: nódulos elevados, eritematosos y dolorosos que ocurren sobre la tibia generalmente, así como en tobillo, superficie extensora de la mano.
- Pioderma gangrenoso: pústulas pequeñas, dolorosas y estériles que coalescen formando abscesos.
- Uveítis: inflamación de la úvea o lámina intermedia del ojo situada entre la esclerótica y la retina.
- Colon tubular: Pérdida del patrón haustral en el colon
- Fístula: conexión o canal anormal entre dos órganos o cavidades.
- Estenosis: estrechez patológica congénita o adquirida de un orificio o conducto orgánico.

MÉTODO E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizará una hoja de recolección de información, basada en los datos recabados de los expedientes. Ver anexo 1.

PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE DATOS

Se solicitará el listado en archivos clínicos de los expedientes clínicos con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn en el período comprendido entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2011. Se realizará una revisión de cada expediente, registrando los datos obtenidos al diagnóstico en una hoja de recolección de datos.

El análisis de las variables se realizará con apoyo del programa SPSS versión 16.0, en el cual se capturará la base de datos de los resultados obtenidos. Por ser un estudio descriptivo, se analizará mediante estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central, de dispersión y pruebas de normalidad para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las variables categóricas.

FACTIBILIDAD

Este estudio es factible ya que se realizará en una institución de tercer nivel, la cual es un centro de referencia que cuenta con un servicio de Archivo clínico disponible para la revisión de expedientes.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los nombres de los pacientes no serán requeridos en la tabulación y publicación de los datos por lo que la confidencialidad del mismo se mantendrá y solamente los investigadores conocerán dicha información. Por tratarse de un estudio retrospectivo no se requerirá consentimiento informado.

De acuerdo a la ley General de Salud, Artículo 17, este estudio no presenta riesgo y se apega a los distintos códigos de ética para la investigación en salud.

RESULTADOS

Se solicitó al Departamento de Archivo Clínico el listado de pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa (CIE 10. K50 y K51), encontrando 94 expedientes. Estos están distribuidos de la siguiente manera:

- Enfermedad de Crohn: 29 expedientes
- Colitis Ulcerativa: 65 expedientes.

Al revisar los expedientes encontrados, coincidían con el diagnóstico de colitis ulcerativa 20 pacientes, y 9 con Enfermedad de Crohn. El resto de los expedientes eran de pacientes con otro diagnóstico. Se encontró que la edad al momento del diagnóstico en pacientes con colitis ulcerativa fue como mínima de 18 meses, y máxima de 180 meses con una mediana de 90.3 meses, de enfermedad de Crohn mínima de 20 meses y máxima 180 meses, mediana de 90.5 meses; de los cuales, se reportan 5 (25%) pacientes con CU de 1 a 4 años y 3 (33.3%) con EC, 9 (45%) pacientes de 5 a 9 años para CU y 3 (33.3%) para EC, 4 pacientes (20%) con CU de 10 a 13 años y 3 (33.4%) con EC, y 2 pacientes (10%) de 14 a 18 años para CU y 0 en EC. En cuanto al género, 13 (65%) masculino en CU y 7 (35%) femenino en CU, y 6 (66.7%) masculino y 3 (33.3%) femenino en EC.

En cuanto al estado nutricional, se expone en la tabla 1 y 2.

Tabla 1. Estado nutricional de acuerdo a z de peso para la talla

| | Colitis ulcerativa | | Enfermedad de Crohn | |
|-----------------------------|--------------------|-----|---------------------|-------|
| Normal | 14 | 70% | 4 | 44.4% |
| Emaciado | 1 | 5% | 0 | 0% |
| Severamente emaciado | 5 | 25% | 5 | 55.6% |
| Sobrepeso | 0 | 0% | 0 | 0% |
| Obesidad | 0 | 0% | 0 | 0% |

Tabla 2. Estado nutricional de acuerdo a z de talla para la edad

| | Colitis ulcerativa | | Enfermedad de Crohn | |
|--------------------------|--------------------|-----|---------------------|-------|
| Normal | 16 | 80% | 1 | 11.1% |
| Talla baja | 2 | 10% | 3 | 33.3% |
| Talla baja severa | 2 | 10% | 5 | 55.6% |

En cuanto a los antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal se encontró en dos pacientes con CU y en 1 con EC.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.

| | Colitis ulcerativa | | Enfermedad de Crohn | |
|------------------------------------|--------------------|---------|---------------------|---------|
| Dolor abdominal | 7 | (35%) | 5 | (55.6%) |
| Diarrea | 15 | (75%) | 6 | (66.6%) |
| • Diarrea acuosa | 4 | (26.6%) | 2 | (33.3%) |
| • Diarrea con moco | 4 | (26.6%) | 1 | (16.6%) |
| • Diarrea con sangre | 2 | (13.3%) | 1 | (16.6%) |
| • Diarrea con moco y sangre | 5 | (33.5%) | 2 | (33.5%) |
| Sangrado de tubo digestivo | 17 | (85%) | 3 | (33.3%) |
| • Rectorragia | 3 | (17.6%) | 0 | |
| • Hematoquecia | 14 | (82.4%) | 2 | (66.6%) |
| • melena | 0 | | 1 | (33.4%) |

Tabla 4. Manifestaciones extra intestinales en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.

| | Colitis ulcerativa | Enfermedad de Crohn |
|--|--------------------|---------------------|
|--|--------------------|---------------------|

| | | |
|---------------------------|---------|---------|
| • Colangitis esclerosante | 2 (50%) | 0 |
| • Hepatitis autoinmune | 2 (50%) | 2(100%) |
| • Artritis | 0 | 0 |
| • Eritema nodoso | 0 | 0 |
| • Pioderma gangrenoso | 0 | 0 |
| • Uveítis | 0 | 0 |

Tabla 5. Parámetros de laboratorio en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn

| | Colitis ulcerativa | Enfermedad de Crohn |
|------------------------|--------------------|---------------------|
| Anemia | 13 (65%) | 5 (55.5%) |
| VSG elevada | 15 (75%) | 8 (88.8%) |
| Trombocitosis | 13 (65%) | 4 (44.4%) |
| Hipoalbuminemia | 9 (45%) | 6 (66.7%) |
| pANCA realizado | 15 (75%) | 7 (77.8%) |
| • pANCA presente | 10 (66.7%) | 2 (28.5%) |
| • pANCA ausente | 5 (33.3%) | 5 (71.5%) |

Tabla 6. Estudios de gabinete en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.

| | Colitis ulcerativa | Enfermedad de Crohn |
|--------------------------------------|--------------------|---------------------|
| Transito intestinal realizado | 10 (50%) | 9 (100%) |
| • Inflamación inespecífica | 8 (80%) | 4 (44.4%) |
| • Estenosis | 0 | 3 (33.4%) |
| • Fístula | 0 | 0 |
| • Normal | 2 (20%) | 2 (22.2%) |
| Colon por enema realizado | 16 (80%) | 9 (100%) |
| • inflamación inespecífica | 2 (12.5%) | 1 (11.1%) |
| • Pérdida del patrón haustral | 12 (75%) | 1 (11.1%) |
| • Estenosis | 0 | 1 (11.1%) |
| • Fístula | 0 | 2 (22.2%) |
| • Normal | 2 (12.5%) | 4 (44.5%) |

Tabla 7. Panendoscopia diagnóstica en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.

| | Colitis ulcerativa | Enfermedad de Crohn |
|--------------------------------|--------------------|---------------------|
| Normal | 20 (100%) | 7(77.8%). |
| Afección oral | 0 | 1(11.1%) |
| Afección esofágica | 0 | 0 |
| Afección gástrica | 0 | 0 |
| Afección duodenal | 0 | 0 |
| Afección gastroduodenal | 0 | 1(11.1%) |

Tabla 8. Lesión anatómica por colonoscopia

| | Colitis ulcerativa | | Enfermedad de Crohn | |
|---------------------------|--------------------|-----|---------------------|--------|
| Normal | 0 | 0% | 1 | 11.12% |
| Recto a colon descendente | 5 | 25% | 2 | 22.22% |
| Recto a colon transverso | 3 | 15% | 2 | 22.22% |
| Colon ascendente | 0 | 0% | 0 | 0% |
| Pancolitis | 11 | 55% | 0 | 0% |
| Pancolitis con ileitis | 1 | 5% | 4 | 44.44% |

El reporte por colonoscopia fue patológico para el 100% de los pacientes con CU, reportando mucosa colónica pálida con vasos delimitados, nodularidad fina, submucosa con nódulos identificables detrás de la mucosa de colon normal en 1 (5%) paciente. De igual manera, se describió la mucosa edematosa, eritematosa, lisa y brillante con patrón vascular normal en 1 (5%). En 10 (50%) pacientes se reportó la mucosa edematosa, eritematosa con superficie granular fina, hemorragia y friabilidad al paso del endoscopio. Se reportó la mucosa edematosa eritematosa granulosa friable con úlceras escasas en 8 (40%) pacientes.

En los pacientes con EC, la colonoscopia fue normal en 1 (11.1%), afección aftoide en 2 (22.2%), ulcerado en 5 (55.6%) y estenosante en 1 (11.1%). En la tabla 4 se presentan los resultados de los hallazgos histológicos para cada patología.

En los pacientes con EC, la colonoscopia fue normal en 1 (11.1%), afección aftoide en 2 (22.2%), ulcerado en 5 (55.6%) y estenosante en 1 (11.1%). En la tabla 4 se presentan los resultados de los hallazgos histológicos para cada patología.

Tabla 9. Hallazgos histológicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

| Hallazgos histológicos | Colitis ulcerativa | | Enfermedad de Crohn | |
|-----------------------------|--------------------|-----|---------------------|--------|
| Sospecha | 6 | 30% | 4 | 44.45% |
| Definitivo | 13 | 65% | 2 | 22.22% |
| Colitis inespecífica | 1 | 5% | 3 | 33.33% |

DISCUSION

La enfermedad inflamatoria intestinal incluye a dos patologías multifactorial; colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, cuya incidencia la edad pediátrica es desconocida en nuestro país. En el Instituto Nacional de Pediatría del 2001 al 2011 se reportaron 20 nuevos casos de colitis ulcerativa y 9 de enfermedad de Crohn.

En nuestra población, como en la literatura mundial, se encontró mayor frecuencia en varones para EC⁸. Sin embargo, en pacientes con CU también se encontró mayor frecuencia para el mismo sexo, siendo esto diferente de los reportes de las series publicadas por Kugathasan y Hildebrand, donde no se encontró diferencia entre sexos^{5,38}. La causa de esta diferencia puede ser por el reducido tamaño de la serie estudiada. Habría que ampliar la muestra en estudios posteriores para valorar si permanece esta diferencia.

En cuanto al estado nutricional, la desnutrición se reportó hasta en un 30% de los pacientes con CU y hasta 55% de los pacientes con EC, siendo estos valores mucho más elevados que los reportados por Hartman²². Esto llama la atención, ya que la frecuencia de pacientes con detención de crecimiento fue similar a la reportada por el mismo autor, para ambas patologías²², lo cual implica que al diagnóstico es más severa la desnutrición aguda en nuestra población, la cual se puede atribuir a desnutrición previo a la patología por ingesta dietética subóptima, agravándose durante la enfermedad con malabsorción, aumento de pérdidas gastrointestinales y aumento en los requerimientos energéticos de dichos pacientes. Sería importante considerar este factor en estudios posteriores.

Los síntomas en CU coinciden con los reportes de la literatura^{23,24} siendo el sangrado de tubo digestivo bajo el más frecuente, predominantemente hematoquecia, seguido de diarrea, con mayor frecuencia con moco y sangre. En EC, los síntomas más frecuentes fueron diarrea con moco y sangre, seguido de dolor abdominal, lo cual concuerda con lo reportado por Mamula y Fish^{23,24}.

En cuanto a las manifestaciones extra intestinales en general se reporta una frecuencia de 6 a 47%³⁹ encontrando en nuestra población una frecuencia global de 20.6%. Tanto en los pacientes con CU como con EC, las afecciones hepatobiliares fueron las más frecuentes, contrastando con lo reportado por Rothfuss³⁹, quien señala que las manifestaciones articulares son las más frecuentes, presentándose en un 20 a 30% asociado a la combinación de una predisposición genética con haplotipos específicos (HLA – DRB1*0103, HLA-B*27 y HLA-B*35)⁴⁰ y exposición a bacterias intraluminales³⁹. En los pacientes con CU, se reporta una frecuencia de 3.5% para colangitis esclerosante primaria (CEP) y de menos de 1% para hepatitis autoinmune (HA)², mismas patologías que en nuestra población se encontraron en un 10% para CEP y también HA en un 10%. Llama la atención la elevada frecuencia de ambas condiciones en nuestra población, habría que tomar en cuenta que se piensa que dichas manifestaciones hepatobiliares se encuentran presentes en pacientes con títulos bajos de anticuerpos antimúsculo liso, anti células parietales y antígenos nucleares así como títulos altos de pANCA con patrón perinuclear y hasta en un 70% la presencia de haplotipo HLA DR3, B8³⁹, estudios no realizados en nuestra población, por lo que desconocemos su frecuencia en la misma. En los pacientes con EC, se reportó en 22% hepatitis autoinmune, siendo este hallazgo mucho mayor al reportado por Hyams para la edad pediátrica¹. Por lo que habría que estudiar los haplotipos en la población estudiada siendo posible una mayor frecuencia de haplotipos asociados con patología hepatobiliar en nuestra población.

En cuanto al complemento diagnóstico mediante análisis de laboratorio, en los pacientes con CU y EC encontramos anemia, elevación de VSG, trombocitosis e hipoalbuminemia en la misma frecuencia que la descrita por Canani³⁰. La presencia de pANCA en pacientes con CU fue de 66% coincidiendo con reportes de 70%²⁹⁻³¹. En nuestro medio no se cuenta con reactivo para anticuerpos complementarios para el diagnóstico, como ASCA y OmpC, siendo la combinación de la presencia de éstos, junto con la presencia o ausencia de pANCA, lo que tiene valor predictivo positivo y negativo³⁰.

Los estudios de gabinete auxilian en el diagnóstico; se encontró en el colon por enema con doble contraste en pacientes con CU pérdida del patrón haustral en la mayoría de los pacientes, seguido de inflamación inespecífica, coincidiendo con lo informado en la literatura²⁹. Mientras tanto, en los pacientes con EC, el tránsito intestinal reveló la presencia de inflamación inespecífica en la mayoría de los pacientes y estenosis en dos pacientes, mientras que en el colon por enema se encontró dos pacientes con fístula, siendo el primero una fístula rectocutánea, y la segunda una fístula rectovaginal, lo cual es superior a lo manifestado en la literatura²⁹. Esto puede ser atribuido al tamaño de nuestra muestra, siendo ideal revisar esta presentación severa de enfermedad de Crohn en estudios posteriores.

La afección anatómica por endoscopia para los pacientes con CU fue en la mayoría de recto a colon descendente, seguido de afección de recto a colon transverso y pancolitis en 11%, concordando con literatura³ reciente, donde se asume que ha disminuido la frecuencia de pancolitis debido al aumento de sospecha de CU en la edad pediátrica. Ningún paciente con CU presento afección al realizar panendoscopia, esperado de acuerdo a la literatura mundial⁴.

En cuanto a los pacientes con EC, la afección mas frecuente fue ileocolónica, lo cual coincide con la literatura¹ seguida de afección de colon izquierdo. En nuestros pacientes no se realizo estudio con capsula endoscópica, por lo que desconocemos afectación yeyunal.

En cuanto a reporte endoscópico la mayoría de los pacientes presentaba Mucosa edematosa, eritematosa, con superficie granular fina, Áreas esporádicas de hemorragia espontánea en la mucosa (petequias). Friabilidad a la presión suave con el endoscopio, compatible con CU leve a moderada. En enfermedad de Crohn, la mayoría tenia mucosa ulcerada, seguida de zonas ulceras diminutas entre mucosa sana, siendo esta característica la más frecuentemente reportada en la literatura^{1,5} en EC

Histológicamente la mayoría de pacientes con CU presentaba hallazgos característicos de dicha enfermedad con inflamación aguda, grave distorsión de criptas y depleción difusa de células caliciformes, siendo esto compatible con la literatura^{2,33}. En cuanto a EC I mayoría tenía cambios compatibles con EC probable, con inflamación focal de submucosa o transmural con agregados linfocíticos, retención de moco. En menor frecuencia se observaron granulomas (22%)^{1,33}, lo cual es compatible con lo reportado en la literatura en cuanto biopsias de mucosa, siendo frecuente no encontrarlos hasta en un 60-80% de las biopsias¹. En cuanto al diagnóstico histológico de colitis indeterminada, donde se pueden encontrar cambios compatibles de forma simultanea con EC y CU, se observó en 13 % de los pacientes, lo que es similar al 4-23% reportado por Romano⁴¹.

CONCLUSIONES

La enfermedad inflamatoria intestinal se diagnostica cada vez con más frecuencia, por lo que es importante que el pediatra esté familiarizado con esta entidad por lo que en aquel paciente que presente pérdida de peso inexplicable, sangrado de tubo digestivo (hematoquecia), diarrea con moco y sangre se debe de ampliar su estudio y se debe de realizar un abordaje más extenso en búsqueda de una enfermedad inflamatoria intestinal.

CRONOGRAMA

- Revisión bibliográfica: julio de 2012 – septiembre 2012
- Realización de protocolo: septiembre de 2012 – enero 2013
- Evaluación de protocolo para comité de investigación: enero 2013--febrero 2013
- Recolección de Datos: febrero 2013 – febrero 2013
- Procesamiento y análisis de los resultados: febrero 2013 – marzo de 2013
- Realización de tesis: marzo de 2013 – abril de 2014
- Realización de artículo para publicación: abril 2014

Anexo 1. (Hoja de recolección de datos)

Características clínicas, bioquímicas, radiológicas, endoscópicas e histológicas al diagnóstico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Paciente No. _____ Registro: _____

1. Edad en meses (al momento del diagnóstico): _____

2. Género: _____

- Femenino (0)
- Masculino (1)

3. Peso (Kg): _____

4. Talla (cm): _____

5. Índice de masa corporal: _____

6. Estado nutricional: _____

- Normal (0)
- Desnutrición (1)

7. Antecedentes familiares de EEI _____

- No (1)
- Si (2)

8. Enfermedad inflamatoria intestinal _____

- Colitis ulcerativa (1)
- Enfermedad de Crohn (2)

Motivo de consulta inicial

9. Dolor abdominal _____

- Ausente (0)
- Presente (1)

10. Diarrea _____

- Ausente (0)
- Diarrea acuosa (1)
- Diarrea con moco (2)
- Diarrea con sangre (3)
- Diarrea con moco y sangre (4)

11. Sangrado de tubo digestivo _____

- Ausente (0)
- Rectorragia (1)
- Hematoquecia (2)
- Melena (3)

12. Manifestaciones extra intestinales _____

- Ausente (0)
- Colangitis esclerosante (1)
- Hepatitis autoinmune (2)
- Artritis (3)
- Eritema nodoso (4)
- Pioderma gangrenoso (5)
- Uveítis (6)

12. Anemia _____

- No (0)
- Si (1)

13. VSG _____

- Normal (0)
- Elevada (1)

14. Plaquetas _____

- Normal (0)

15. Albúmina _____

- Normal (0)
- Disminuida (1)

16. pANCA _____

- Ausente (0)
- Presente (1)
- No se realizó (2)

17. Tránsito intestinal _____

- Normal (0)
- Inflamación mucosa (1)
- Estenosis (2)
- Fístula (3)
- No se realizó (5)

18. Colon por enema _____

- Normal (0)
- Inflamación de mucosa (1)
- Colon tubular (2)
- Estenosis (3)
- Fístula (4)
- No se realizó (5)

19. Afección anatómica por endoscopia _____

- Boca (1)
- Esófago (2)
- Gástrica (3)
- Duodenal (4)
- Esofagogástrica
- Gastroduodenal (5)
- No aplica

20. Afección anatómica por colonoscopia _____

- Recto
- Recto a colon descendente
- Recto a colon transverso
- Pancolitis
- Pancolitis con ileitis
- Íleon
- No aplica

21. Localización anatómica de EC _____

- Oral (1)
- Esofágica (2)
- Esofagogástrica (3)
- Gástrica (4)
- Duodenal (5)
- Gastroduodenal (6)
- Yeyunal (7)
- Yeyunoileal (8)
- Ileal (9)
- Ileocolónica (10)
- Pancolitis (11)
- Rectal (12)
- No aplica

22. Localización anatómica de CU _____

- Recto
- Recto a colon descendente
- Recto a colon transverso
- Pancolitis
- Pancolitis con ileitis
- Íleon

- Normal (0)
- Mucosa colónica pálida con vasos delimitados. Nodularidad fina, submucosa con nódulos identificables detrás de la mucosa de colon normal. (1)
- Mucosa edematosa, eritematosa lisa y brillante .Patrón vascular normal (2)
- Mucosa edematosa, eritematosa, con superficie granular fina. Áreas esporádicas de hemorragia espontanea en la mucosa (petequias). Friabilidad a la presión suave con el endoscopio. (3)
- Mucosa edematosa, eritematosa, granulosa, friable. Hemorragia espontanea y moco-pus en el interior del colon. Ulceras ocasionales en la mucosa (4)
- No aplica (5)

22. Hallazgos endoscópicos en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn _____

- Normal (0)
- Aftoide (1)
- Ulcerado (2)
- Empedrado (3)
- Estenosante (4)
- No aplica (5)

23. Hallazgos Histológicos en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn _____

- Inflamación focal submucosa o transmural con agregados linfocíticos. Retención de moco en presencia de mínima inflamación aguda. (1)
- Inflamación focal submucosa o transmural con agregados linfocíticos. Retención de moco en presencia de mínima inflamación aguda más granulomas no caseosos o fisuras (2)
- Colitis inespecífica (3)
- No aplica (4)

24. Hallazgos Histológicos en pacientes con diagnóstico de colitis ulcerativa _____

- Inflamación mucosa difusa con sólo leve o moderada distorsión de las criptas y depleción de caliciformes. (1)
- Inflamación aguda con grave distorsión de criptas y depleción difusa de células caliciformes. La inflamación es continua y limitada a la mucosa. La vascularización está incrementada. (2)
- Colitis inespecífica (3)
- No aplica

Bibliografía

1. Hyams, Jeff S. Crohn's Disease. En: WYLLIE J, HYAMS J, KAY M. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. 3th. Netherlands, Saunders, 2008. 635-60.
2. Markowitz, James. "Ulcerative colitis" En: WYLLIE J, HYAMS J, KAY M. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. 3th. Netherlands, Saunders, 2008. 661-79.
3. Hyams JS, Davis P, Grancher K, Lerer T, Judtinich CJ, Markowitz J. Clinical outcome of ulcerative colitis in children. *J Pediatr* 1996; 129:81-8.
4. Abdullah BA, Gupta SK, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR, Fitzgerald JF. The role of esophagogastroduodenoscopy in the initial evaluation of childhood inflammatory bowel disease: a 7-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:636-40.
5. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, Weisdorf-Schindele S et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: A Statewide Population-Based Study. *J Pediatr* 2003; 143(4): 525-31.
6. Paulsen C, Rostion A. Epidemiología y Etiopatogenia de las Enfermedades Inflammatorias Intestinales en niños. [en línea] *Rev Ped Elec* 2007; 4 (2): 11-9. <<http://www.revistapediatria.cl/vol4num2/3.htm>> [septiembre 2012].
7. Loftus E. Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences. *Gastroenterol* 2004;126(6): 1504-17.
8. Kim S, Ferry G. Inflammatory Bowel Diseases in Pediatric and Adolescent Patients: Clinical, Therapeutic, and Psychosocial Considerations. *Gastroenterol* 2004; 126(6): 1550-60.
9. Suryakanth G, Fiocchi C, Katz J. Inflammatory bowel disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterol* 2002; 16 (1): 77-90.
10. Sandoval ED, Bsoques Padilla F. Enfermedad inflamatoria intestinal: realidad en México. *Rev Gastroenterol Mex* 2008; 73(2):38-42.
11. Baumgart D, Carding S. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *The Lancet* 2007; 369(9573): 1627-40.
12. Kanauchi O, Mitsuyama K, Araki Y, Andoh A. Modification of intestinal flora in the treatment of

13. Peltekova V, et al. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn's disease. *Nat Genet* 2004;36: 471–5.
14. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory Bowel Disease : The Role of Environmental Factors. *Autoimmun Rev* 2004; 3: 394-400.
15. Jae Geun Hyun, Mayer LI. Mechanisms underlying inflammatory bowel disease. *Drug Discov Today* 2006; 3(4): 457-62.
16. Russell R, Satsangi J. IBD: a family affair. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 525–39.
17. Hendrickson et al. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(1):79-94.
18. Hugot JP, Alberti C, Berrebi D, Bingen E, Cezard JP. Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Lancet* 2003; 362: 2012– 5.
19. Neuman M. Immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *Translational Res* 2007; 149(4):173-86.
20. Fiocchi C. Inflammatory Bowel Disease: Etiology and Pathogenesis. *Gastroenterol* 1998; 115(1):182– 205
21. Agius L. A primary dysregulation in the immunoregulatory role of the intestinal mucosal epithelial cell in inflammatory bowel disease pathogenesis? Biology of inflammatory response as tissue pattern entities in Crohn's versus ulcerative colitis. *J Theor Biol* 2004; 227: 219–28.
22. Hartman C, Ellakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15(21): 2570-8.
23. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32(3):967–95.
24. Fish D, Kugathasan S. Inflammatory bowel disease. *Adolesc Med Clin* 2004;15(1):67–90.
25. Turner D, Griffiths A. Acute severe ulcerative colitis un children: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(1):440-9.
26. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88(11):995–1000.
27. Beattie RM, Croft NM, Fell JM, et al. Inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 2006; 91(5):426–32.
28. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European evidence based consensus on the diagnosis

29. Ponsky T, Hindle A, Sandler A. Inflammatory Bowel Disease in the Pediatric Patient *Surg Clin N Am* 2007;4: 643–58
30. Canani RB, de Horatio LT, Terrin G, Romano MT, Miele E, Staiano A, Rapacciuolo L, Polito G, Bisesti V, Manguso F, Vallone G, Sodano A, Troncone R. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42(1):9-15.
31. Gupta SK, Fitzgerald JF, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR. Comparison of serological markers of inflammatory bowel disease with clinical diagnosis in children. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:240-4.
32. Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, Pierik M, Joossens S, Dotan Nir. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behavior. *Gut* 2007;56:1394-403.
33. Medina Benitez E, Fuentes Lugo D, Suárez Cortina L, Prieto Bozano G. Enfermedad inflamatoria intestinal Protocolo diagnóstico-terapeutico de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica *SEGHNPAEP* 2006. 151-60
34. Park SD, Markowitz JF. Ulcerative colitis (pediatric). En: Johnson L. Eyclopedia of Gastroenterology. 2nd. USA: Academic Press; 2004: 400-8.
35. Razack R, Seidner D. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 400-5.
36. Gionchetti P, Calabrese C, Tambasco R, Brugnera R, Straforini G, Liguori G. Role of conventional therapies in the era of biological treatment in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2011;17(14):1797-805.
37. Villa Escrigas P, MAsiques Mas, Vilar Roquet D. Impacto de los tratamientos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica pediátrica. *El al día* 2011; 10(1):3-12.
38. Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, Lindholm J, Ekbohm A, Askling J. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990-2001. *Gut* 2003; 52:1432-34.
39. Rothfuss K, Stange E, Herrlinger K. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12(30):4819-31.

40. Orchard T, Thiyagaraja S, Welsh K, Wordsworth B, Hill Gaston J, Jewell D. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2000;118(2):274-8.
41. Romano C, Famiani A, Gallizzi R, Comito D, Ferrau V, Rossi P. Indeterminate Colitis: A Distinctive Clinical Pattern of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatrics* 2008; 122(6): e 1278-81.