



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL,
PANORAMA ACTUAL EN EL HOSPITAL INFANTIL
DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A
DR. FRANCISCO RAMÓN LOZANO HERNÁNDEZ**



**DIRECTOR DE TESIS
DR. RODRIGO VÁZQUEZ FRÍAS**

Ciudad de México, Febrero 2017.





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.

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO

Directora de enseñanza y desarrollo académico

Hospital Infantil de México Federico Gómez



DR. RODRIGO VÁZQUEZ FRÍAS

Maestro en Ciencias Médicas

Médico adscrito al departamento de Gastroenterología y Nutrición

Hospital Infantil de México Federico Gómez

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por permitirme cumplir mis propósitos.

A mis padres:

Quienes supieron formarme con grandes valores.

A mis pacientes:

Porque son el reflejo de la alegría, de la bondad y de la esperanza.

A mi asesor de tesis, el Dr. Rodrigo Vázquez Frías:

Por su incondicional apoyo en este trabajo.

A todos mis médicos adscritos (mis maestros):

Porque de todos me llevo una gran enseñanza no sólo en el ámbito profesional sino también grandes lecciones de vida.

A mis compañeros residentes de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica:

Por hacer tan amena esta etapa académica; me llevo los buenos recuerdos.

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEÓRICO	5
ANTECEDENTES	34
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	36
JUSTIFICACIÓN	37
OBJETIVOS	38
MÉTODO	39
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	40
CONSIDERACIONES ÉTICAS	41
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	42
RESULTADOS	44
DISCUSIÓN	52
CONCLUSIONES	54
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	57
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	57
REFERENCIAS	58

RESUMEN

Objetivo. Describir las características demográficas, de diagnóstico y evolución de los pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

Pacientes y métodos. Se realizó un estudio retrolectivo, observacional y descriptivo de las características demográficas y epidemiológicas de todos los pacientes con diagnóstico de EII de entre 2 y 18 años, atendidos en el HIMFG durante el periodo que comprende de enero 2000 a diciembre 2015. Se analizaron diversas variables como son: sexo, edad al diagnóstico, año del diagnóstico, subtipo de EII; manifestaciones clínicas, bioquímicas, endoscópicas e histológicas; tratamiento utilizado tanto en fase de inducción a la remisión y de mantenimiento, la respuesta clínica al tratamiento, corticorresistencia, corticodependencia, el patrón de recaídas y agentes infecciosos asociados a las mismas, las manifestaciones extraintestinales más comunes y la actividad inflamatoria en el control histológico durante la fase de mantenimiento.

Resultados. En el periodo evaluado de 16 años, se atendieron 44 pacientes, de los cuales 77.2% con colitis ulcerativa (CU), 11.4% con enfermedad de Crohn (EC) y 11.4% con colitis indeterminada (CI). El 43.2% de los casos se diagnosticó en el periodo que comprende de 2010 a 2015, lo que indica un ligero aumento en la incidencia. El sexo predominante es el femenino 66% vs 34% masculino, con una relación 1.9:1, respectivamente. El grupo etario con mayor diagnóstico fue escolares de entre 6 y 11 años (47.8%), siguiendo adolescentes de entre 12 y 18

años (27.2%), y en seguida están los preescolares con una proporción del 25%. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad fueron diarrea, hematoquezia y dolor abdominal en el 100%, mientras que la pérdida de peso se manifestó sólo en el 70.4%. Los marcadores bioquímicos alterados universalmente fueron los reactantes de fase aguda PCR y VSG en el 100%, aunque también la mayoría presentó anemia y trombocitosis, 91.2% y 73.5%, respectivamente; los p-ANCA resultaron positivos en el 47% de los pacientes con CU y los ASCA en el 60% en EC. La calprotectina fecal se solicitó en 19 pacientes, resultando elevada (>400 mg/kg) en el 100% al diagnóstico de la enfermedad y en el 52.6% en fase de mantenimiento. El control histológico realizado de 1 a 2 años en tratamiento reportó sólo el 15.9% sin actividad, mientras el resto tuvo diversos grados de actividad. El tratamiento convencional combinado con prednisona, azatioprina y mesalazina es el más utilizado, no obstante, se reportó un alto porcentaje de corticodependencia, 52.3% de los casos, por lo que fue necesario recurrir a terapia de segunda línea con el biológico infliximab en 27.3%, de los cuales 10 pacientes con CU y 2 con CI.

Conclusión. La EII se diagnostica cada vez con más frecuencia y es un error pensar que es rara en la edad pediátrica. La diferenciación correcta entre EC y CU tiene importantes implicaciones respecto a la elección de un correcto tratamiento de inducción y mantenimiento, así como para predecir la historia natural de la enfermedad. La ausencia de un test diagnóstico único que discrimine entre ambas entidades hace que el diagnóstico definitivo de EII y sus diferentes subtipos esté basado en una combinación de hallazgos clínicos, bioquímicos, endoscópicos e

histológicos. El tratamiento convencional para inducir la remisión con corticoesteroides e inmunomoduladores tiene buen porcentaje de respuesta clínica, sin embargo, gran cantidad de los pacientes recaen; además el porcentaje de corticodependencia es relativamente alto y no exento de efectos adversos, por lo que los anticuerpos monoclonales son una buena opción para inducir la remisión de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), en sus variantes colitis ulcerativa (CU), enfermedad de Crohn (EC) y colitis indeterminada (CI) o enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada, es una entidad que debuta hasta en un tercio de los pacientes antes de los 18 años de edad [1].

Debido a la idiosincrasia de la infancia-adolescencia, la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica claramente difiere en su presentación de la etapa adulta en múltiples aspectos, incluyendo entre otras, el manejo, la terapia y las repercusiones biopsicosociales de un paciente en crecimiento, desarrollo y maduración.

En la actualidad existe una creciente evidencia científica de que el inicio de la enfermedad inflamatoria intestinal en la infancia conforma una entidad distinta. Los procesos de crecimiento, desarrollo puberal y madurez psicosocial son cruciales en la infancia y se debe intentar que se afecten lo menos posible con un abordaje multidisciplinar en los pacientes afectados.

Este trabajo da a conocer cuál es el panorama actual en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en cuanto a características demográficas, diagnóstico, tratamiento y evolución de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica.

MARCO TEÓRICO

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

DEFINICIÓN

El término Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) hace referencia a aquellos procesos inflamatorios crónicos e idiopáticos que afectan el tracto gastrointestinal, cuyas dos formas principales son la Colitis Ulcerativa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC). Cuando la afectación es exclusivamente colónica y no es posible distinguir entre colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, en esta situación se aplica el término de Colitis Indeterminada (CI) [2].

En la colitis ulcerosa la inflamación esta confinada a la capa mucosa del recto y se extiende en sentido proximal afectando en forma continua y simétrica la mucosa del colon. La Enfermedad de Crohn se caracteriza por inflamación transmural pudiendo afectar cualquier parte del tubo digestivo desde la boca al ano en forma segmentaria y discontinua.

Ambas enfermedades presentan en su evolución periodos de remisión seguidos por otros de actividad, siendo muchas veces de curso impredecible y con una alta morbilidad [3].

EPIDEMIOLOGÍA

Si bien la mayor incidencia se observa entre la 2ª y 3ª década de la vida, el 25% a 30% de los pacientes con EC y el 20% de los pacientes con CU son diagnosticados en la edad pediátrica. La verdadera incidencia mundial de EII en pediatría no se conoce, aunque algunas series, reportan un aumento en la incidencia sobre todo en la EC en las últimas décadas [4].

Un estudio retrospectivo y prospectivo de Australia, Europa y EEUU evaluó la incidencia por 100.000 niños por año en las últimas 3 décadas observando un aumento del 0,1 al 4,6 para la EC y del 0,5 al 3,2 para la CU [3].

Predomina en países industrializados, latitudes nórdicas y áreas urbanas. Es más frecuente en la raza caucásica y especialmente entre los judíos. La EII se puede presentar a cualquier edad. La mayoría de los casos en la segunda y tercera década de la vida.

Un tercio de los casos aproximadamente lo hacen antes de los 20 años, la mayoría en los años de la adolescencia, sólo un 4% antes de los 5 años. En este grupo de edad predomina la colitis ulcerosa o colitis indeterminada, aumentando con la edad la EC. En niños, la EC es más frecuente en los varones (1,5:1) y no hay diferencias de sexo en la CU.

En México no contamos con estudios epidemiológicos en pacientes pediátricos.

ETIOPATOGENIA

Se postula que la etiopatogenia de la EII es el resultado de fenómenos inmunológicos desencadenados por uno o más factores del medio ambiente intestinal, probablemente componentes bacterianos de la microbiota intestinal habitual en un individuo genéticamente predispuesto [5].

Células activadas del sistema inmune están presentes en el intersticio de ambas entidades. Hay fuerte evidencia que ambas enfermedades están caracterizadas por distintas respuestas inmunes sugiriendo que distintos subgrupos de células T pueden estar involucradas [6]. En la enfermedad de Crohn existe un aumento de la secreción de citocinas como interleucina 2 (IL2), Interferón γ (IFN γ), factor de necrosis tumoral α (TNF α) e interleucina 12 (IL12), constituyendo un patrón TH1 de respuesta inmune. En contraste con la colitis ulcerativa, las células T de la lámina propia segregan cantidades mayores de interleucina 5 (IL5), de interleucina 3 (IL13) y hay un aumento de la producción de IgG1 por las células B, sugiriendo un patrón TH2 de respuesta. Estas citocinas facilitan el reclutamiento y la migración de neutrófilos hacia la superficie mucosa produciendo prostaglandinas y leucotrienos perpetuando la inflamación [7].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EII se sustenta en 5 elementos: cuadro clínico, laboratorio, estudios por imagen, endoscopia e histología. Cada uno tiene su valor, siendo complementarios [8].

Las *manifestaciones clínicas* de la EII en niños abarcan un amplio espectro, desde la diarrea mucosanguinolenta clásica de la colitis ulcerativa, hasta las manifestaciones sistémicas como astenia, anorexia, fiebre o febrícula, pérdida de peso y estancamiento pondoestatural que con frecuencia se presentan en la enfermedad de Crohn. No existe un dato clínico patognomónico de que permita confirmar o descartar el diagnóstico, por lo que, ante la sospecha clínica, es preciso realizar múltiples estudios complementarios antes de llegar a emitir un diagnóstico definitivo de EII [9].

Los síntomas intestinales en la CU son más parecidos a la enfermedad adulta. La diarrea mucosanguinolenta y el tenesmo rectal aparecen en el 90% de los sujetos, por lo que el diagnóstico suele ser anterior que en la EC. Tanto en la CU como en la EC, el síntoma fundamental suele ser el dolor abdominal crónico. La triada clásica de dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso sólo está en el 25% de los casos. La pérdida de peso, el retraso del crecimiento en talla y el retraso puberal cobran especial importancia, siendo más frecuentes en EC. Es aconsejable calcular la talla blanco familiar a partir de la altura de los padres y la velocidad de crecimiento por año, siendo este último valor el que más precozmente se altera [10].

Por otro lado, los *datos de laboratorio* que ayudan al diagnóstico se inician con determinaciones básicas poco específicas como la biometría hemática, donde se puede encontrar leucocitosis, disminución de hemoglobina, hematocrito y volumen corpuscular medio; el estudio de la coagulación con aumento del fibrinógeno como expresión de reactante de fase aguda, al igual que el aumento de las plaquetas, la VSG y la PCR.

Otros parámetros de laboratorio más específicos pero también poco sensibles son los anticuerpos pANCA y ASCA. Los anticuerpos anti

citoplasmáticos de neutrófilos de patrón perinuclear (pANCA) tienen una sensibilidad del 70-80% para CU y 20-30% para EC, con un 5-10% de falsos positivos en personas sanas. Los anticuerpos anti-*Sacharomyces cerevisiae* (ASCA) son muy específicos para EC (95%), sin embargo su sensibilidad no es tan buena, estimándose del 40 al 60%. Cuando se combinan ambos anticuerpos se mejora su precisión: un pANCA positivo con un ASCA negativo tiene un valor predictivo positivo del 92% para CU, mientras que un ASCA positivo con un pANCA negativo tiene un 96% de valor predictivo positivo para EC [11]. En general, estos anticuerpos serológicos no son indispensables en el momento inicial para hacer el diagnóstico de EII, pero pueden ser de mucha utilidad para la diferenciarla en los subtipos.

La calprotectina fecal es un marcador indirecto de la actividad inflamatoria intestinal, sensible pero poco específico, ya que puede estar elevado en otras entidades distintas de la EII, siempre que exista inflamación de cualquier etiología en el tracto intestinal [12].

Los *estudios de imagen*, juegan un papel importante, aunque tampoco ninguno presenta una especificidad absoluta. Los estudios baritados (tránsito digestivo completo y enema), están siendo desplazados por la tomografía abdominal y la entero-resonancia magnética que evita la radiación y permite en manos expertas, una visualización muy precisa de las asas intestinales. La ecografía abdominal, inocua y económica, aporta información valiosa cuando es realizada por profesionales expertos.

Las imágenes que aporta la endoscopia digestiva alta y baja junto con los datos histológicos de las muestras de biopsia, establecen los datos más fiables para emitir el diagnóstico definitivo. Otro método novedoso para el diagnóstico es la videocápsula endoscópica; es útil cuando hay dudas en relación al posible compromiso del intestino delgado, donde no se consigue visualización por endoscopia convencional; sin embargo, hasta ahora sólo se puede utilizar en niños mayores de 5 años [13].

En definitiva, para realizar el diagnóstico de EII en un paciente pediátrico es preciso realizar una historia clínica y un examen físico completos y a partir de los datos obtenidos sospechar la posibilidad de que el cuadro pueda corresponder a una EC o a una CU. Posteriormente será preciso buscar datos que apoyen esta sospecha y, a la vez, excluir otras condiciones que puedan causar inflamación intestinal con síntomas y signos similares a los de la EII.

1. Cuadro Clínico

Dolor abdominal. En los niños con EII, el dolor puede surgir del intestino inflamado, del intestino distendido por obstrucción o de la extensión del proceso inflamatorio más allá de la luz intestinal por perforación, fístula o absceso. La fermentación de carbohidratos por alteraciones en la microbiota puede producir dolor abdominal tipo cólico por distensión gaseosa. La inflamación en el colon distal causa tenesmo y dolor sacro. El dolor abdominal difuso intenso con signos de irritación peritoneal es sugestivo de megacolon tóxico. El dolor es más frecuente en la EC que en la CU por la mayor extensión de afectación, su carácter transmural, la tendencia a la formación de estenosis y obstrucción, y la afectación de tejidos extraintestinales [6].

Diarrea. Es el signo principal de la EII en el niño. Se relaciona con la gravedad y extensión de la inflamación intestinal y puede usarse como marcador de actividad. El factor principal de la diarrea es la disminución de la superficie absorbente, aunque también el amplio número de mediadores inflamatorios (histamina, sustancia P, prostaglandinas, secretina, etc.) pueden aumentar la secreción intestinal estimulando el sistema nervioso entérico o directamente el epitelio intestinal. Por otra parte, existe una disbiosis que también condiciona diarrea [5].

Hematoquezia. Las evacuaciones en un periodo de actividad en la CU casi siempre contienen sangre. La ausencia de sangre debe hacer pensar en otro diagnóstico. Si la inflamación afecta al recto, las heces contienen sangre roja rutilante, a veces superpuesta a las heces. Son frecuentes la urgencia, tenesmo,

sensación de evacuación incompleta y puede producirse incontinencia. Son frecuentes las evacuaciones nocturnas que interrumpen el sueño con urgencia de defecación durante la madrugada [6].

Malnutrición. Es común en niños con EII, siendo más frecuente en EC y contribuye a mala calidad de vida, morbilidad y mortalidad. La causa es multifactorial, principalmente por reducción en la ingesta calórica debido a los síntomas clínicos de dolor abdominal, náuseas y anorexia, pero también secundaria a la malabsorción intestinal y la enteropatía perdedora de proteínas que manifiesta la enfermedad [7].

Colitis ulcerativa

Los niños con CU presentan una variedad de síntomas dependiendo de la gravedad y extensión de la enfermedad. La localización de la CU en niños es diferente a la del adulto, con claro predominio de la pancolitis (80-90%) sobre la colitis izquierda y la proctitis [14].

El signo más frecuente es la diarrea y hematoquezia, seguido de dolor abdominal de tipo cólico, pérdida de peso y fiebre. Entre un 15-50% de los niños con CU experimenta un brote grave que, con frecuencia, corresponde al primer ataque [15]. Los niños con enfermedad grave que presentan dilatación intestinal, dolor intenso, apariencia tóxica, anemia significativa o hipoalbuminemia deben ser hospitalizados de inmediato.

El score de actividad Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) es una herramienta sencilla que utiliza parámetros exclusivamente clínicos para valorar el grado de severidad (ver tabla)

PUCAI. *Índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica.*

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

PUCAI < 10: remisión. PUCAI 10-34: brote leve. PUCAI 35-64: brote moderada. PUCAI > 65 brote severo.
 Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams T, de Bruijne J, Uusove K, et al. Development and evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI): a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133:423-32.

Enfermedad de Crohn

El inicio de los síntomas en la EC es más insidioso que en la CU, lo que justifica un retraso en el diagnóstico detectado en la mayor parte de las series pediátricas. La clínica depende en cierta medida de la localización de la enfermedad. El síntoma cardinal es el dolor abdominal seguido de la fiebre y la diarrea. La forma inflamatoria es la frecuente en el niño, frente a las formas fibroestenóticas y fistulosas, más frecuentes en el adulto [9].

Se estima que al diagnóstico al menos un 50% de los pacientes tienen pérdida de peso y alrededor de un 20% tiene un índice de masa corporal (IMC) bajo, sobre todo en la afectación de intestino delgado. Por otra parte, dado el aumento general de la obesidad, un 10% de los niños con EC (y un 20-30% con CU) tienen un IMC consistente con sobrepeso o riesgo de obesidad.

En otras ocasiones, el único síntoma puede ser la disminución de la velocidad de crecimiento, la enfermedad perianal (repliegues carnosos, abscesos o fístulas), o bien distintas manifestaciones extradigestivas. La exploración física puede mostrar palidez (anemia), malnutrición, retraso puberal, masa abdominal inflamatoria o enfermedad perianal.

Para la valoración de la intensidad se utiliza el score Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI), que incluye síntomas y signos clínicos, datos analíticos y del crecimiento (ver tabla).

PCDAI. Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica

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

PCDAI > 30 brote moderado o severo. PCDAI 11-29 brote leve. PCDAI < 10 remisión clínica.
Tomado de Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1991;12:439-47.

2. Laboratorio

En primer lugar, ante la sospecha de EII será necesario descartar infección entérica antes de realizar pruebas más invasivas. Se debe realizar coprocultivo para descartar infección por *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* O157:H7, *Campylobacter*, y *Yersinia*. También es necesario realizar coproparasitoscópico y toxinas A y B para *Clostridium difficile* en todos los casos. Se recomienda realizar pruebas para detección de *Giardia lamblia* en poblaciones de alto riesgo o zonas endémicas. Es importante saber que la identificación de un patógeno no excluye el diagnóstico de EII, dado el papel de determinados gérmenes enteroinvasivos en la patogenia de la enfermedad [7].

El examen sanguíneo inicial debe incluir hemograma completo, pruebas de función hepática con aminotransferasas, gammaglutamiltranspeptidasa, albúmina, y al menos 2 marcadores de inflamación.

Las alteraciones inespecíficas que se encuentran con mayor frecuencia en las pruebas de laboratorio incluyen anemia (70%), velocidad de eritrosedimentación aumentada (85%), hipoalbuminemia (70%), sangre en heces positiva (35%), trombocitosis (65%) y los leucocitos pueden estar normales o aumentados. Existe movilización de aminotransferasas en el 10% de los pacientes al momento del diagnóstico inicial [11].

Las alteraciones hematológicas y bioquímicas dependen de la actividad inflamatoria, de los trastornos de absorción y de las pérdidas intestinales. Algunos reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva, puede encontrarse elevada, pero su especificidad es relativamente baja.

La calprotectina fecal es un marcador de inflamación superior a los reactantes de fase aguda. Es una proteína de 36 kDa producida por los neutrófilos con capacidad para unirse al calcio y zinc. Su elevación se relaciona con la migración de los neutrófilos a la mucosa intestinal y al grado de inflamación. Es estable en heces hasta por una semana. Tiene una alta sensibilidad (92%) pero baja especificidad (76%). En pediatría el punto de corte de normalidad no está bien definido pero se consideran valores significativos >400 µg/g como predicción

de recaída [12]. Es una herramienta útil y no invasiva para discriminar entre pacientes con EC y pacientes con trastornos digestivos funcionales como el síndrome de intestino irritable, ya que los valores normales hacen muy improbable la existencia de EII.

Los exámenes serológicos, como los anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) y los anticuerpos citoplásmicos anti-neutrófilos perinucleares (pANCA), también pueden contribuir a establecer el diagnóstico diferencial entre los subtipos de EII. Su sensibilidad es limitada en ambas formas de EII (alrededor del 60%), pero su especificidad puede llegar hasta el 95%. Cuando se combinan ambos anticuerpos se mejora su precisión: un pANCA positivo con un ASCA negativo puede llegar a tener un 92% valor predictivo positivo para la CU, mientras que un ASCA positivo con un pANCA negativo un 96% de valor predictivo positivo para la EC [11].

3. Estudios de imagen

Los estudios de imagen permiten establecer la extensión, localización y gravedad de la enfermedad. La recomendación actual de valorar el intestino delgado en todos los pacientes con sospecha de EII, junto con el avance tecnológico, están dando cada vez más importancia a las técnicas de imagen, las cuales permiten visualizar de manera no invasiva y con mayor nitidez todo el tracto gastrointestinal.

Las técnicas de imagen son particularmente importantes en la sospecha de enfermedad de Crohn, en pacientes en quienes no se visualizó el íleon durante la colonoscopia, en pacientes con colitis ulcerativa con presentación atípica o colitis indeterminada.

El grado de colaboración y la exposición a la radiación tendrán que tomarse en cuenta a la hora de seleccionar una técnica de imagen en el paciente pediátrico. El uso de exploraciones radiológicas ionizantes ha disminuido en favor de otras técnicas, que ofrecen una información más completa de la afectación mural y extensión. De todas ellas, la resonancia magnética se ha establecido como prueba de elección en la EII pediátrica [13].

Resonancia magnética

Los criterios de Oporto sitúan a la resonancia magnética (RM) como la técnica recomendada para el estudio del intestino delgado, siempre y cuando sea posible. Permite valorar tanto la extensión de la inflamación intestinal, como el grado de afectación. Es especialmente útil en la enfermedad de Crohn para detección de complicaciones como estenosis y fibrosis, y de lesiones extraintestinales como fístulas y abscesos con una sensibilidad de 84% y especificidad de 97% [16].

Ecografía

La ecografía es una técnica inocua, barata, no invasiva y muy accesible, que puede ofrecer información muy útil en el estudio inicial de la EII, sobre todo en el cribado de la EC, ya que es capaz de detectar engrosamiento de la pared intestinal y afectación extramural con una sensibilidad del 74% y especificidad del 78%. No obstante, este rendimiento dependerá estrechamente de la experiencia del ecografista [13].

Tomografía axial computarizada con contraste

Es una prueba rápida y bien tolerada, con una sensibilidad de 82% y especificidad de 89%, similar a los que ofrece la enterografía por RM, para la detección de lesiones tanto intra como extramurales. Su inconveniente principal es la elevada dosis de radiación, equivalentes a la realización de 1000 radiografías o 2 veces la de tránsito intestinal completo. Esto tiene que tomarse en cuenta en el paciente pediátrico [17].

Tránsito intestinal con contraste baritado

Este estudio ha sido desplazado por técnicas más inocuas y sensibles (RM, videocápsula, etc.). No obstante, en ausencia de éstas, sigue siendo una herramienta muy útil; fundamentalmente en la detección de alteraciones

anatómicas (estenosis o fístulas) previo a la intervención endoscópica o quirúrgica [13].

Videocápsula endoscópica

Se trata de una prueba que nos permite visualizar todo el intestino delgado con mínima invasión. Es por ello que se postula como buena alternativa para el estudio del intestino delgado en la EII, especialmente cuando hay una sospecha de EC con estudio endoscópico y radiológico normal, y en los casos de colitis indeterminada. Entre sus principales inconvenientes destacan la incapacidad para tomar muestras de biopsia y controlar el movimiento de la cápsula, pero sobre todo el riesgo de retención. Por tanto, es necesario descartar previamente estenosis mediante la realización de prueba de imagen. Su uso está aprobado en niños mayores de 5 años, tomando las precauciones necesarias. En aquellos pacientes que no sean capaces de deglutir la cápsula, ésta puede colocarse directamente en el duodeno a través de la endoscopia convencional [18].

4. Endoscopia

La endoscopia digestiva alta y baja sigue siendo la técnica fundamental para el diagnóstico y clasificación de la EII ya que permite una visualización directa del tracto digestivo, así como la toma de biopsias para el estudio histológico. Se debe de tomar en cuenta que:

- El procedimiento debe ser realizado bajo anestesia por gastroenterólogos pediatras con entrenamiento endoscópico.
- Es preciso realizar ileocolonoscopy y esofagogastroduodenoscopia en todo paciente con sospecha de EII.
- Los hallazgos endoscópicos deben documentarse de manera clara y precisa para permitir realizar una correcta valoración y estadiaje de la enfermedad.
- Se deben obtener múltiples biopsias de todos los tramos del tracto digestivo explorado, incluso en ausencia de lesiones macroscópicas.

- Los nuevos criterios de Oporto recomiendan la valoración del intestino delgado en todos los casos, ya sea por técnicas endoscópicas o radiológicas [19].

La afectación del colon es común a la CU y a la EC, aunque las características endoscópicas e histológicas son totalmente distintas en ambos casos.

La valoración endoscópica inicial es imprescindible para el diagnóstico y antes de iniciar el tratamiento, ya que este puede modificar las características macro y microscópicas de ambas enfermedades.

La exploración previa de la región anal y perianal es obligada, ya que la presencia de lesiones en esa zona es altamente sugestiva de EC.

A lo largo de su vida, los pacientes pediátricos con EII precisarán múltiples endoscopias altas y colonoscopias, por lo que la realización de estas debe restringirse a las situaciones en las que, ante un posible brote de la enfermedad, se sospeche un cambio en la localización o extensión o interese documentar la curación mucosa después de un tratamiento.

La endoscopia puede diferenciar la CU de la EC aproximadamente en el 80-90% de los casos [8].

Características endoscópicas de la colitis ulcerosa

La CU se caracteriza por los siguientes datos endoscópicos:

- Afectación continua desde el recto hasta ciego con mayor intensidad distal.
- Afectación de toda la circunferencia del colon.
- Granularidad, friabilidad y pérdida del patrón vascular.
- Erosiones y úlceras puntiformes que pueden confluir dando lugar a ulceraciones grandes profundas en sacabocados, en la mayoría de los casos recubiertas de fibrina.

Dependiendo de la extensión de la enfermedad y según la clasificación de París del año 2011, denominamos como:

- Rectitis o proctitis (E1): cuando solamente está afectado el recto.
- Colitis izquierda (E2): cuando la afectación llega a ángulo esplénico.

- Colitis extensa (E3): cuando se afecta colon transverso.
- Pancolitis (E4): si la afectación incluye ciego.

En los niños, la proctitis aislada es menos frecuente que en adultos, siendo más frecuente la colitis extensa y la pancolitis, que ocurre sobre todo, en pacientes menores de 5 años [19].

Características endoscópicas de la enfermedad de Crohn

A diferencia de la CU, los hallazgos endoscópicos en la EC son los siguientes:

- Afectación discontinua y segmentaria.
- Aspecto en empedrado.
- Vascularización conservada.
- Úlceras aftoides, serpiginosas o en sacabocados.
- Fístulas.
- Afectación del íleon terminal y de la válvula ileocecal.

Según la localización (L), la clasificación de Paris 2011 describe la afectación como:

- L1: Ileal. Afectación del tercio distal del íleon con o sin afectación del ciego.
- L2: Colónica. Afectación colónica de manera exclusiva.
- L3: Ileocolónica. Afectación de íleon terminal y colon (con o sin afectación del ciego).
- L4: Gastrointestinal alta. Se subdivide en L4a cuando es proximal al ángulo de treitz, y L4b cuando es proximal a 1/3 del íleon distal.

La única contraindicación absoluta de colonoscopia es la presencia de megacolon tóxico. En este caso, se debe esperar a su resolución para realizar la exploración, ya que nunca es tan urgente diferenciar entre colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn, como para arriesgar al paciente a una perforación intestinal. La exploración endoscópica debe realizarse con precaución si existe un brote grave de la enfermedad o si existen úlceras profundas o estenosis [20].

5. Histología

Durante la endoscopia deben realizarse biopsias múltiples de la mucosa de todos los segmentos explorados, incluyendo tanto zonas lesionadas como respetadas, ya que una adecuada toma de muestras del tejido repercutirá en los hallazgos y en la fiabilidad diagnóstica. Los patrones histológicos son:

- Signos de cronicidad.- Pérdida de la arquitectura, distorsión criptica, bifurcación criptica, atrofia de las criptas, depleción mucípara, linfoplasmocitosis basal.
- Signos de actividad: criptitis, pericriptitis, abscesos crípticos (se clasifica en leve, moderada o grave) [19].

Las características histológicas sugestivas de CU son: disminución y distorsión de las criptas, aumento difuso e intenso del infiltrado celular de la lámina propia de la mucosa, plasmocitosis basal difusa e intensa depleción de mucina. La afectación es continua afectando predominantemente recto y colon: proctitis (10%), proctosigmoiditis (25%), colitis izquierda (25%), y la pancolitis se observa en 10-40% de los casos [19]. En la EII pediátrica hay ausencia de lesiones en el recto con mayor frecuencia que en los adultos.

La EC se caracteriza por lesiones discontinuas y segmentarias, la inflamación es transmural, afectando todas las capas de la pared intestinal y es frecuente la presencia de granulomas epitelioides virtualmente diagnósticos si están bien formados y no son necróticos ni caseificantes, a diferencia de los granulomas, que pueden encontrarse en la tuberculosis o enfermedades granulomatosas. Las criptas suelen estar dilatadas o ramificadas. Pueden existir células basales gigantes y un exceso de histiocitos en la lámina propia. Ocasionalmente puede existir depleción de mucina [20].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe hacerse con causas infecciosas de colitis, tuberculosis intestinal, gastroenteritis eosinofílica, vasculitis, colitis alérgica, hiperplasia nodular linfoide, inmunodeficiencias o linfoma intestinal. Distintos datos clínicos, analíticos o patológicos diferencian entre CU y EC. En el niño pequeño es frecuente la afectación cólica exclusiva y en ocasiones es difícil diferenciar entre ambas (colitis indeterminada) [20].

TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en niños y adolescentes está orientado a la inducción de la remisión de la actividad inflamatoria, y al mantenimiento de esa remisión, para lograr un crecimiento y desarrollo normal. Para ello se utilizan agentes farmacológicos, terapia nutricional, apoyo psicológico y, en ciertos casos, tratamiento quirúrgico.

En la elección terapéutica se deben considerar diversos factores relacionados con la medicación a utilizar y con las características del paciente. Con respecto a la medicación se requiere el conocimiento de la farmacodinamia de la droga utilizada (modo de acción, tiempo de comienzo de la misma y efectos terapéuticos), y de su farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción).

Las características del paciente incluyen:

- a) Edad de comienzo de los síntomas.
- b) Diagnóstico: enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU), colitis indeterminada (CI).
- c) Gravedad de la enfermedad inflamatoria (grado de actividad), que se monitorea por los scores clínicos PUCAI y PCDAI.
- d) En CU extensión de la lesión (colon izquierdo, pancolitis, etc.).
- e) En EC localización (ileocecal, colónica, intestino delgado) y proceso patológico subyacente: inflamatorio, obstructivo, presencia de abscesos, fístulas, patología perianal.

- f) Respuesta a la terapia inicial o previa.
- g) Presencia de complicaciones y manifestaciones extraintestinales.

Existen por lo tanto, de acuerdo a las características mencionadas, subgrupos de enfermos que requieren terapias más complejas que las habituales. La mayoría de los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica, tienen fases de remisión y recaída durante su enfermedad, siendo los índices de actividad los que permiten determinar si el proceso está en remisión.

En CU el 50% de los pacientes en remisión clínica completa persisten con inflamación endoscópica. Solamente el 5-30% de niños en remisión clínica están en remisión histológica, siendo la histología de valor predictivo para el período de remisión. Esto implica que el tratamiento de la CU se debe continuar hasta que la remisión clínica, endoscópica e histológica sean documentadas [21].

En cambio en la EC solo el 30 % de los pacientes que están en remisión clínica muestran remisión endoscópica, demostrándose pobre correlación clínica (aún en pacientes asintomáticos) con los hallazgos endoscópicos, por lo que la terapia debe estar monitoreada por parámetros clínicos [3].

Las alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad comprenden:

1. Sulfasalazina y nuevos aminosalicilatos
2. Corticoides, incluyendo budesonide
3. Inmunomoduladores no selectivos: azatioprina, 6-mercaptopurina, metrotexate
4. Inmunomoduladores semiselectivos: ciclosporina
5. Modificadores de respuesta biológica: a) anticuerpos monoclonales: anti factor de necrosis tumoral α (anti TNF α) y otras drogas anti TNF
6. Terapia antibiótica
7. Terapia nutricional, como tratamiento primario en EC o como apoyo nutricional en CU
8. Probióticos

1) Sulfasalazina y nuevos aminosalicilatos

La Sulfasalazina está formada por la Sulfapiridina con unión azo al ácido-5 aminosalicílico (5-ASA); dicha ligadura es alterada por acción de las bacterias anaeróbicas a nivel del colon para liberar la molécula activa de 5 ASA. Esta actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos. Desafortunadamente del 15-30% de los pacientes presentan efectos colaterales, siendo más serias las reacciones de hipersensibilidad relacionadas a la Sulfapiridina. La dosis habitual es de 40 a 75 mg/kg/día (máximo 5 gr/día). *Indicaciones:* inducción en colitis activa leve y mantenimiento de la remisión en las formas leves y moderadas [22].

Nuevos agentes antiinflamatorios han sido desarrollados para el tratamiento de la EII con menos efectos colaterales, mejor tolerancia y con acción tanto en colon como en intestino delgado.

El 5-ASA (ácido 5 aminosalicílico) se absorbe fácilmente en intestino delgado, por lo que se requiere la protección de la molécula activa por diferentes coberturas que permitan su transporte y posterior liberación en el sitio de inflamación. Estos nuevos preparados (mesalazina) logran la liberación distal del 5-ASA por varios mecanismos:

- a) La olsalazina (Dipentum) y balsalazida constituye el primer mecanismo de liberación de 5 ASA. Se realiza por incorporación de 2 moléculas de 5-ASA, unidas por un puente de nitrógeno que es atacado por las bacterias colónicas. Ejerce su acción sobre el colon distal. Si bien no tiene los efectos adversos de la sulfapiridina, puede dar diarrea en el 15 a 30 % de los casos.
- b) Mecanismos dependientes del pH de la luz intestinal.- Los preparados que liberan el 5 ASA en el intestino distal por un mecanismo pH dependiente, difieren según la resina empleada para impedir la absorción yeyunal. Los que emplean como resina el Eudragit L (Salofalk), que se disuelve con un pH mayor de 6, obtienen una liberación más proximal que los que emplean Eudragit S (Asacol) que solo se disuelve con un pH superior a 7. Esto permite que actúe en íleon y en colon con acción terapéutica tanto en CU como en EC.

c) Por incorporación en su fórmula de micro esferas de liberación lenta. El 5-ASA puede actuar independiente del pH a través de microgránulos recubiertos con etil-celulosa (Pentasa), que gradualmente permite su liberación a través del intestino. Su principal indicación es la EC. La dosis de 5-ASA en cualquiera de sus formas es de 30 a 60 mg/kg/día (máximo 4 gr por día). Se indica para la inducción del tratamiento de la EC y de la CU leve y moderada, y para el mantenimiento de la remisión y prevención de recaídas en pacientes con enfermedad inactiva [23].

Pocos efectos colaterales se atribuyen a la administración prolongada del 5 ASA. La mayoría son leves y de índole gastrointestinal, aunque se ha descrito la probabilidad de nefritis intersticial.

Con el advenimiento de las preparaciones de uso local de la mesalazina se obtuvo mayor beneficio terapéutico en la afección distal del colon.

En pediatría es infrecuente la proctitis ulcerosa aislada, (por su evolución rápidamente progresiva), por lo que se utilizan como coadyuvantes de la terapia oral preparaciones en enemas o supositorios de 5-ASA, indicados habitualmente durante 2 a 6 semanas, son útiles para el tratamiento de la CU distal activa cuando predominan los síntomas del colon (pujos, tenesmos) [22].

Efectos adversos aminosalicilatos

Generales: Cefalea, fiebre. *Gastrointestinales:* Náuseas, vómitos, diarrea. *Hematológicos:* Hemólisis, deficiencia de folatos, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, metahemoglobinemia. *Renales:* Orina naranja, nefritis intersticial. *Dermatológicos:* Rash, caída de cabello, síndrome Stevens-Johnson. *Otros:* Oligospermia, pancreatitis aguda, hepatitis, miocarditis, fibrosis pulmonar.

2) Corticoides

A pesar que los regímenes esteroideos clásicos presentan efectos adversos importantes, relacionados con la dosis y duración del tratamiento, su uso es de

utilidad en períodos cortos, para inducir la remisión en la enfermedad activa moderada a grave.

Tienen acción en la respuesta inflamatoria e inmunológica disminuyendo la producción de citocinas proinflamatorias, inhibiendo la adherencia a la quimiotaxis y fagocitosis, e interfiriendo con el metabolismo del ácido araquidónico y producción de ecosanoides.

Se administra en forma oral en las formas moderadas, endovenosa en enfermedad moderada a severa, o como terapia tópica en la colitis distal.

Por vía oral se utiliza la prednisolona a una dosis de ataque de 1-2 mg/kg/día (máximo 60 mg diarios) durante 1-2 meses, siguiendo con el descenso paulatino del 25 % de la dosis semanalmente.

Alrededor del 70 % de los pacientes mejoran dentro de las 4 semanas. En los pacientes con enfermedad grave se indica hidrocortisona o metilprednisolona inicialmente endovenosa durante 7-10 días, para continuar con la vía oral hasta completar el esquema de tratamiento. Con base a la respuesta terapéutica los pacientes pueden ser clasificados como:

- a) *Corticodependientes*: Cuando presentan recaídas clínicas en el descenso de los corticoides, o ante la supresión de los mismos.
- b) *Corticorresistentes*: Cuando no responden a los corticoides a dosis habituales.

En estos casos se indican otras drogas inmunosupresoras. Nuevos esteroides se han desarrollado con el fin de minimizar los efectos adversos, entre ellos la budesonida. Se trata de un esteroide, con gran afinidad por los receptores glucocorticoides y potente actividad antiinflamatoria y bajos efectos adversos. Su potencia tópica se debe a que tiene pobre absorción y un rápido paso metabólico por en el hígado. Causa menos supresión adrenocortical que la prednisolona y actúa fundamentalmente en el íleon distal y ciego por lo que estaría indicado en la (EC) ileocecal. El promedio de remisión es algo menor comparado con los esteroides sistémicos (55% vs. 62%), aunque con menores efectos adversos. En pacientes con colitis distal se pueden agregar enemas de budesonide [22].

Está comprobado que los corticoides, incluyendo la budesonida, no son efectivos como terapia de mantenimiento.

Efectos adversos corticoides.- *Generales*: síndrome de Cushing, ganancia de peso, disforia. *Metabólicos*: supresión adrenocortical, hiperglucemia, hipokalemia. *Cardiovasculares*: hipertensión, retención hídrica. *Infeciosos*: infecciones oportunistas, reactivación de tuberculosis. *Dermatológicos*: Acné, estrías, hirsutismo. *Oculares*: cataratas, glaucoma. *Musculoesqueléticos*: osteoporosis, osteonecrosis avascular, miopatía. *Nutricionales*: retardo de crecimiento.

3) Inmunosupresores no selectivos: azatioprina y 6- mercaptopurina

La 6 mercaptopurina (6MP) y su prodroga la azatioprina (AZA) son usadas en la EII como drogas inmunosupresoras de primera elección, debido a la familiaridad y experiencia de su uso, a pesar de sus limitaciones, como lo es la demora en el comienzo de la acción inmunosupresora (2-6 meses).

El primer trabajo controlado de (AZA) como terapia coadyuvante a corticoides no encontró beneficios en estados agudos de la enfermedad. Estudios posteriores demostraron que la AZA y 6MP eran efectivos y posibilitaban discontinuar los esteroides en pacientes dependientes del mismo.

El metabolito final activo es la 6 tioguanina, que se incorpora a los ribonucleótidos, provocando un efecto antiproliferativo sobre los linfocitos mitóticamente activos, inhibiendo la función de linfocitos T citotóxicos y células Natural Killer.

La dosis de (AZA) es de 2-2,5 mg/kg/día mientras que la de (6 MP) es de 1-1,5 mg/kg/día. Se administran por vía oral y sólo en la fase de mantenimiento de la EII luego de inducir la remisión con corticoides, ciclosporina o infliximab [24].

Con respecto a los efectos adversos de la (6MP) un trabajo publicado por Present y cols., luego de evaluar 396 pacientes en tratamiento con (6MP), llega a la conclusión que existe un bajo porcentaje de toxicidad.

No se ha reportado en humanos teratogenicidad, lo cual es ventajoso frente a otras drogas inmunosupresoras (metrotexate) con significativa teratogenicidad. Ante la imposibilidad de medir niveles de tioguanina o actividad de la enzima tiopurinametiltransferasa (TPMT) se monitorean los efectos tóxicos con controles de hemograma, amilaseemia, lipaseemia y hepatograma, semanalmente durante el primer mes de tratamiento, quincenalmente en el segundo y luego mensualmente hasta el 6° mes. A partir de allí los controles de laboratorio son trimestrales.

La medición de 6 TG eritrocitaria mediante cromatografía de alta performance será en un futuro de utilidad, ya que dichos niveles se correlacionan más con la respuesta terapéutica que con la dosis de (6 MP).

La toxicidad y efectividad de la terapia está inversamente correlacionada con la actividad de la enzima (TPMT) la cual inactiva a la (6 MP) por metilación. Conocer el genotipo de (TPMT) o sus niveles enzimáticos sería de utilidad para ajustar la dosis y evaluar la respuesta terapéutica.

Efectos adversos Azatioprina y 6 mercaptopurina.- *Generales:* Nausea, vómitos, cefalea, artralgia, fiebre, rash, dolor abdominal. *Hematológicos:* Agranulocitosis, trombocitopenia, macrocitosis. *Infeciosos:* Infecciones oportunistas incluyendo herpes zoster, citomegalovirus. *Hepatobiliares:* Hepatitis colestática, pancreatitis aguda. *Malignidad:* linfoma.

4) Metrotexate

El uso de metrotexate se reserva para pacientes con EC que presenten efectos adversos a los derivados de la tioguanina o que no responden a la 6MP-AZA. Tiene propiedades antiinflamatorias y moduladoras.

La experiencia inicial en trabajos no controlados en pacientes con EII estuvo basada en la eficacia de esta droga usada en otras patologías inflamatorias (artritis reumatoide juvenil, asma, psoriasis).

El conocimiento acerca del uso en niños con EII es limitado. La dosis frecuentemente usada es de 0,5mg/kg/día o 10 mg/ por m² (dosis promedio de 15-25 mg) semanalmente, por vía subcutánea o intramuscular.

En contraste con lo que sucede con la indicación en pacientes reumatológicos, la administración parenteral parece ser más segura en pacientes con enfermedad de Crohn en quienes la absorción puede ser defectuosa.

El tiempo de comienzo de acción es algo más rápido con metrotexate que con los derivados de la tioguanina y al igual de lo que sucede con otros inmunosupresores, la suspensión del tratamiento está asociado con una tasa alta de recaídas [24].

5) Inmunosupresores semi-selectivos

Ciclosporina

Como droga inmunosupresora semiselectiva disminuye la producción de citocinas y ejerce un efecto antiproliferativo sobre los linfocitos. Su uso se ha probado en pacientes con EC activa, patología perianal severa, enfermedad fistulosa en trabajos randomizados doble ciego, placebo controlado donde se observó que la respuesta puede ser rápida, pero la eficacia a largo plazo no ha sido probada indicando claramente que no es de utilidad en pacientes con EC si no se asocia luego otro inmunosupresor (AZA-6MP).

En CU moderada a severa resistente a corticoides la dosis de inducción es de 2-4 mg/kg/día endovenosa en infusión continua durante 10-15 días, siendo el objetivo el prevenir o demorar la necesidad de colectomía (variación en porcentajes de efectividad en las distintas series pediátricas, 20-78%) [25]. Si bien la respuesta terapéutica es rápida no se observa beneficios a largo plazo. Existe un porcentaje bajo de efectividad cuando la droga se administra por vía oral, probablemente porque la biodisponibilidad de la droga en pacientes con EII con diarrea e inflamación mucosa y absorción variable, (menor o incompleta) es diferente a otros grupos de pacientes (trasplante renal) incluso con la nueva formulación de microemulsión.

Se debe monitorear los niveles de ciclosporinemia mediante radioinmunoensayo monoclonal. Niveles en sangre entre 200-400 ng/ml son considerados óptimos.

Efectos adversos ciclosporina.- Generales: Náuseas, vómitos, cefaleas. Renales: Nefritis intersticial. Infecciosos: Infecciones oportunistas incluyendo *Pneumocistis jirovechi*. Neurológicos: Parestesias, miopatía. Cardiovasculares: Hipertensión arterial. Dermatológicos: Hipertricosis, hipertrofia gingival. Hepatológicos: Hepatitis colestásica. Metabólicos: Hiperkalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia. Malignidad: linfoma.

6) Inmunomoduladores de la respuesta biológica

Infliximab

Es el primer ejemplo de un modificador de la respuesta biológica. Se trata de un anticuerpo IgG monoclonal quimérico que neutraliza el factor de necrosis tumoral α (TNF α) reduciendo la secreción de citocinas proinflamatorias: interleucinas (IL). Estas son: IL1, IL6, interferón (IFN), y moléculas de adhesión intercelular (ICAM1). La inhibición del (IFN) previene la secreción de matrixmetaloproteinasa, enzimas que causan disrupción y ulceración mucosa.

El primer trabajo aleatorizado placebo-control con dosis progresivas de 5, 10, 20 mg/kg de infliximab objetivó buena respuesta en el 65% de los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales y 33 % de remisión luego de 8 semanas de una infusión única vs.17% de respuesta y 4% de remisión en pacientes tratados con placebo. La mejor respuesta se logró con dosis de 5 mg/kg/día. Dosis repetidas con intervalos de a 4-8 semanas producen remisiones más prolongadas particularmente en pacientes que inicialmente entraron en remisión [26].

El Infliximab se utiliza en infusión endovenosa continua a pasar en 2-4 horas, siendo el paciente hospitalizado, ya que está descrito reacciones adversas a la infusión (hipertermia, artralgias, rash, hipertensión, disnea).

La secuencia de tratamiento con Infliximab (Remicade) es 3 dosis a las 0-2-6 semanas. En pacientes en los cuales han fracasado al esquema convencional y fueron respondedores al infliximab se pueden indicar nuevas infusiones cada 8 semanas durante un año de tratamiento.

Se aconseja la combinación concomitante con otra drogas inmunosupresoras con el fin de evitar, disminuir o demorar la formación de anticuerpos antiquméricos humanos, fenómenos lupus-like y linfomas.

Efectos adversos Infliximab.- Generales: Cefalea, náuseas, rash, fiebre. Infecciosos: Infecciones tracto respiratorio superior, neumonía, celulitis. Gastrointestinales: Síndrome obstructivo. Malignidad: Linfoma. Inmunológicas: Formación de anticuerpos y fenómenos de hipersensibilidad retardada, mialgia, artralgia, síndrome lupus-like (anti DNA, y cardiolipinas)

Adalimumab

Es un anticuerpo IgG totalmente humanizado y de administración subcutánea. Tiene hasta el momento la indicación pediátrica únicamente en casos de EC, en los supuestos de enfermedad activa grave, en pacientes mayores a 6 años que no han respondido a la terapia convencional incluidos un corticoesteroide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria, o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias.

El estudio IMAGINE1 en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn moderada demostró que la respuesta global tras la administración de dosis de inducción (aplicaron 2 dosis, a las 0 y 2 semanas, con la dosis 160/80 mg subcutáneos para peso >40 kg y 80/40 mg para peso <40 kg) fue del 84% a las 4 semanas, teniendo en cuenta que el 44% de los niños incluidos tenían pérdida de respuesta o intolerancia previa al infliximab. En cuanto a la eficacia de respuesta y remisión clínica, en la semana 52 fue más elevada con mayor dosis de mantenimiento (40 mg cada 2 semanas para mayores de 40 kg, y 20 mg cada 2 semanas para menores de 40 kg), alcanzando remisión en un 42% de los pacientes, tasa similar a la observada en estudios con infliximab, lo que apoyaría

la posibilidad de utilizar adalimumab también como tratamiento anti-TNF α de primera elección en niños [27].

7) Antibióticos

Considerando el rol potencial de la microbiota bacteriana como agente inductor de la respuesta inmunológica alterada en individuos susceptibles, aún existen pocos trabajos controlados sobre el papel de los antibióticos en la terapia de la EII.

Tanto el metronidazol como las quinolonas no sólo actuarían modificando la microbiota bacteriana gram negativa sino también tendrían actividad inmunomoduladora innata. Aunque la terapia primaria con metronidazol no ha mostrado ser efectiva en la fase aguda de la CU, ésta droga podría tener beneficio en el mantenimiento de la remisión.

En EC como terapia primaria ha sido superior a placebo y tan eficaz como sulfasalazina en el mantenimiento. Se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de enfermedad perianal y fistulosa, solo o asociado a ciprofloxacina.

En CU se indican como tratamiento de la pouchitis (inflamación inespecífica del pouch o reservorio en pacientes ya colectomizados con anastomosis ileoanal) y como terapia coadyuvante en pacientes con CU severa y megacolon tóxico.

8) Terapia nutricional

En pacientes con EC se ha comprobado la eficacia de la dieta enteral como terapia primaria para inducir la remisión, observándose porcentajes similares de respuesta a la de los corticoides.

Si bien en un metaanálisis realizado se demostró un odds ratio (OR) a favor a los corticoides, para inducir la remisión en enfermedad activa (estudio realizado en adultos), en la población infantil una diferencia importante a tener en cuenta es el impacto que estas enfermedades, principalmente la EC tienen sobre el crecimiento y desarrollo y sobre el desarrollo sexual. De ahí que la alimentación enteral es altamente considerada ya que el uso prolongado de esteroides

incrementaría el riesgo sobre el crecimiento además de los efectos cosméticos y sistémicos [28].

La dieta elemental, oligomérica o polimérica han sido propuestas en forma exclusiva durante 4-6 semanas. Si bien se prioriza la administración de fórmulas elementales por su mejor absorción, se demostró que no serían imprescindibles y que fórmulas semielementales también son efectivas.

La limitación de la alimentación enteral se debe a varios factores: su costo, la dificultad de algunos pacientes en adherirse a la misma, y a la necesidad de administrarla vía sonda nasogástrica o por gastrostomía percutánea [29].

9) Probióticos

Son organismos microbianos vivos incorporados que al ser ingeridos alteran la microbiota entérica y tienen un efecto favorable sobre la salud.

Aunque la actividad probiótica ha sido asociada con lactobacilos y bifidobacterias otras cadenas bacterianas no patógenas incluyen *E. Coli*, Enterococo y organismos no bacterianos tales como *Sacaromyces boulardii*.

El mecanismo a través del cual las cadenas bacterianas probióticas antagonizan los organismos patógenos gastrointestinales o ejercen sus efectos benéficos en el huésped es independiente de la cepa.

Es posible que los probióticos promuevan una estimulación no específica del sistema inmune del huésped incluyendo proliferación celular de la actividad fagocítica e incremento de la producción de Ig A secretoria.

Los prebióticos son sustancias que no son hidrolizadas ni absorbidas en el tracto gastrointestinal alto y que sirven como sustrato para un número limitado de bacterias benéficas. Se considera que los carbohidratos no digeribles son los mejores prebióticos. Actúan incrementando la concentración de bifidobacterias y de lactobacilos del colon.

Aun no se dispone de trabajos suficientes sobre el rol de probióticos y prebióticos en EII, aunque recientemente se ha documentado la observación de

una concentración fecal disminuida de lactobacilos y bifidobacterias en pacientes esta afección.

Se ha investigado el uso de una preparación probiótica conteniendo 300 billones/g de un liofilizado de bacterias compuesto por 4 cadenas de lactobacilos (L. Casei, L. Plantarum, L. Acidophilus, L. Bulgaricus), 3 cadenas de bifidobacterias (B. Longun, B. Breve, B. Infantis) y una cadena de *Streptococo Salivarius*. Se utilizó en pacientes alérgicos a la mesalazina 6 g/día durante 12 meses. Se realizó controles de pH fecal y determinaciones microbiológicas observando aumento significativo en la concentración de microorganismos luego de 10 días de iniciado el tratamiento, con reducción del pH fecal. La mayoría de los pacientes (75%) permanecían en remisión. Posteriormente la eficacia de ésta preparación oral fue evaluada en pacientes con pouchitis como terapia de mantenimiento vs. placebo con buena respuesta, 17 pacientes de 20 mantuvieron la remisión después de 9 meses. Todos recayeron luego de 4 meses de suspendido el tratamiento [30] [31].

ANTECEDENTES

Un gran número de reportes internacionales sugieren que la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría ha incrementado de menos de 4 por 100,000 en 1970 y 1980 a más de 7 por 100,000 en 1990 y 2000 [32].

Debido a que la mayoría de la población Norte Americana históricamente son de ascendencia Europea, la especulación es que la incidencia y prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal en Norte América es igual o incluso mucho mayor que la reportada en Europa. Benchimol et al [33], recientemente reportaron un incremento en la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en Ontario, Camada, de 9.5 en 1994 a 11.4 en 2005. Los datos epidemiológicos de enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica en Estado Unidos son limitados. Los planes de salud del Norte California, la incidencia anual de enfermedad Crohn por 100,000 incrementó de 2.2 a 4.3 de 1996 al 2006. La incidencia de colitis ulcerativa se incrementó de 1.8 a 4.9 en el mismo periodo de tiempo.

Un estudio publicado por Tonya Adamiak et al [3], reportaron una incidencia anual de enfermedad inflamatoria intestinal entre población pediátrica de Wisconsin de 9.5 por 100,000 (6.6 por 100,000 para enfermedad Crohn y 2.4 por 100,000 para colitis ulcerativa). Aproximadamente 19% de los nuevos casos ocurrieron en la primera década de la vida. Adicionalmente, enfermedad inflamatoria intestinal en la niñez afecta a todos los grupos raciales por igual, en un seguimiento de 4 años 17% de los pacientes con enfermedad de Crohn y 13% de los pacientes con colitis ulcerativa requirieron cirugía, y 85% y 40% de los niños con enfermedad Crohn fueron tratados con inmunosupresores y biológicos, respectivamente, comparados con el 62% y el 30% de los pacientes con colitis ulcerativa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El incremento de la prevalencia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal pediátrica es una realidad a nivel mundial. También en nuestro medio hospitalario se ha observado un incremento significativo especialmente en los últimos años.

Uno de los principales desafíos en la EII pediátrica es el diagnóstico precoz, ya que la enfermedad activa no diagnosticada y no tratada tiene efectos devastadores en el niño y en el adolescente.

Es, por ello, que esta tesis ofrece una revisión de los aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de que disponemos hoy día, y exponemos el panorama actual en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Pregunta principal

¿Cuál es el panorama actual de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en pacientes pediátricos atendidos en el HIMFG?

Preguntas específicas

¿Cuál es la frecuencia de cada uno de los subtipos de enfermedad inflamatoria intestinal?

¿Cuáles son las manifestaciones: clínicas, de laboratorio, endoscópicas e histológicas al momento del diagnóstico?

¿Qué tratamientos se han instaurado?

¿Cuál es la proporción de pacientes que logran la remisión?

¿Cuál es la frecuencia de complicaciones?

JUSTIFICACIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal Pediátrica (Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa, Colitis Indeterminada) está experimentando un claro aumento en su prevalencia e incidencia a nivel mundial. En nuestra institución también hemos constatado tal aumento, sin embargo, desconocemos la incidencia y la prevalencia exacta de cada uno de los subtipos de EII. Existe una impresión que hay más casos de Colitis ulcerativa que de Enfermedad de Crohn, contrario a lo publicado en la mayoría de los países.

El tratamiento convencional en periodos de actividad precisa el uso de corticoides, generando en la mayoría, efectos adversos importantes, corticodependencia o corticorresistencia, por lo que es necesario documentar cuál es el panorama actual en el tratamiento de esta entidad patológica de acuerdo a la evidencia científica internacional para ofrecer la mejor opción terapéutica.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Realizar un estudio descriptivo de las características demográficas, de diagnóstico y evolución de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal valorados en el departamento de Gastroenterología y nutrición pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo que comprende 16 años, desde enero del año 2000 a diciembre del año 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer la frecuencia de cada subtipo de enfermedad inflamatoria intestinal.
2. Enumerar y obtener las proporciones de las diferentes manifestaciones clínicas, de laboratorio, endoscópicas e histopatológicas al momento del diagnóstico.
3. Establecer la frecuencia de uso de los diferentes esquemas de tratamiento y la proporción de remisión.
4. Dar a conocer la frecuencia de complicaciones de tratamiento y las inherentes a la enfermedad.
5. Conocer las manifestaciones intestinales y extraintestinales, las formas clínicas y el estado nutricional que presentaron los pacientes al diagnóstico y durante la evolución de su enfermedad.
6. Conocer las modificaciones que se han producido en los últimos años en cuanto al diagnóstico y tratamiento de esta patología y analizar el panorama actual en nuestra institución.

MÉTODO

Diseño del estudio: Observacional, descriptivo, retrolectivo, del tipo serie de casos.

Población de estudio: expedientes de pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez, que hayan sido atendidos en el departamento de Gastroenterología y Nutrición entre Enero de 2000 y Diciembre de 2015.

Tipo de muestreo: no probabilístico, por conveniencia. Se hizo una búsqueda de los expedientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa, colitis ulcerativa crónica inespecífica, colitis indeterminada y enfermedad de Crohn en los registros del archivo del HIMFG.

Tamaño de la muestra: No aplica. Se revisaron todos los expedientes con que se cuenten en el hospital.

Criterios de selección

1. Criterios de Inclusión:

- Edad: <18 años
- Diagnóstico de EEI
- Periodo de enero 2000 a diciembre 2015
- Ambos sexos

2. Criterios de exclusión:

- Ninguno

VARIABLES DE ESTUDIO

1. Sexo
2. Edad de debut de la enfermedad
3. Subtipo de enfermedad inflamatoria intestinal

4. Manifestaciones de la enfermedad
 - Clínica
 - Bioquímica
 - Endoscópica
 - Histología
5. Tipo de tratamiento instaurado para inducción a la remisión
6. Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento de inducción a la remisión y la respuesta clínica
7. Patrón de recaídas
8. Asociación de germen patógeno en fase de recaída
9. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad
10. Comportamiento con respecto al tratamiento con corticoesteroides
 - Corticorrefractariedad
 - Corticodependencia
11. Tratamiento utilizado para el mantenimiento de la remisión
12. Tiempo en lograr la remisión clínica
13. Intervalo sin recaídas
14. Remisión histológica

Se registraron en una ficha de trabajo con una encuesta prediseñada y se realizó el análisis estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva.

- Frecuencias y proporciones para variables cualitativas
- Estadísticos de centralización (media, mediana, moda) y dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico) para variables cuantitativas, de acuerdo a si cumplen o no con criterios de normalidad

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente trabajo se considera una investigación sin riesgo por desarrollar sus procedimientos propuestos de acuerdo a las normas éticas establecidas en el artículo 17 capítulo I del *Reglamento General de Salud* en materia de investigación para la salud, que al pie dice: “Investigación sin riesgo son estudios que emplean técnicas y métodos en los que no se realiza ninguna intervención intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

Dada la naturaleza descriptiva del estudio y que solo se revisarán los expedientes se considera un estudio sin riesgo. De igual manera, no requiere del proceso de consentimiento informado.

Ningún dato de identificación personal será utilizado para la publicación o divulgación del estudio.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

1. Sexo
 - a) Femenino
 - b) Masculino

2. Edad en que debutó con el cuadro clínico de enfermedad inflamatoria intestinal
 - a) 2-5 años
 - b) 6-11 años
 - c) 12-18 años

3. Tipo de enfermedad inflamatoria intestinal (Basado en los criterios de Oporto para el diagnóstico: integrando cuadro clínico, laboratorio, estudios de imagen, endoscopia e histología)
 - a) Colitis ulcerativa
 - b) Enfermedad de Crohn
 - c) Colitis indeterminada

4. Cuadro clínico manifestado
 - a) Hematoquezia
 - b) Diarrea
 - c) Dolor abdominal
 - d) Pérdida de peso

5. Estudios bioquímicos
 - a) Hemoglobina
 - b) Plaquetas
 - c) PCR
 - d) VSG
 - e) Calprotectina fecal

6. Hallazgos endoscópicos

7. Hallazgos histológicos

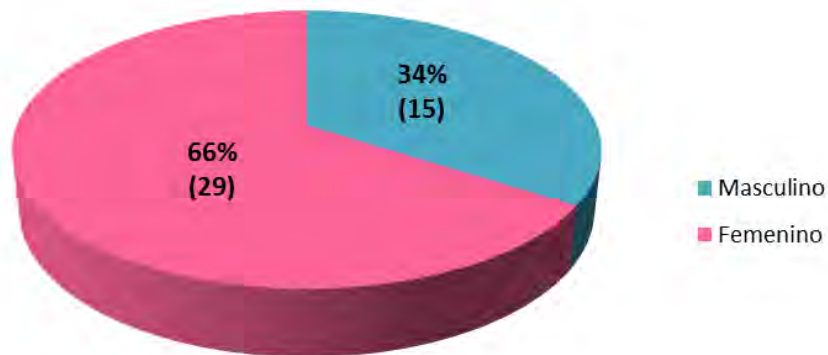
8. Tratamiento utilizado para la inducción a la remisión y durante la fase de mantenimiento:
 - a) Corticoesteroide
 - b) Inmunomodulador

- c) Aminosalicilatos
 - d) Biológicos
- 9.** Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento de inducción a la remisión y la respuesta clínica
- a) <2 semanas
 - b) b) 2-4 semanas
 - c) c) 4-8 semanas
 - d) d) 8-12 semanas
- 10.** Patrón de recaídas durante la evolución de la enfermedad
- a) Infrecuente ($\leq 1/\text{año}$)
 - b) b) Frecuente ($\geq 2/\text{año}$)
 - c) c) Continuo (Persistencia de actividad sin remisión)
- 11.** Recaída precoz (< 3 meses de haber alcanzado la remisión)
- 12.** Asociación de infección intestinal durante la fase de recaída
- 13.** Manifestaciones extraintestinales
- 14.** Corticorresistencia (Sin mejoría en los índices de actividad tras 10 días de tratamiento esteroideo a dosis plena)
- 15.** Corticodependencia (Descenso o retirada de los corticoides que induce a recurrencia de la clínica)
- 16.** Grado de actividad en el control endoscópico durante fase de mantenimiento
- 17.** Año del diagnóstico de la enfermedad (Periodo entre el año 2000 a 2015)

RESULTADOS

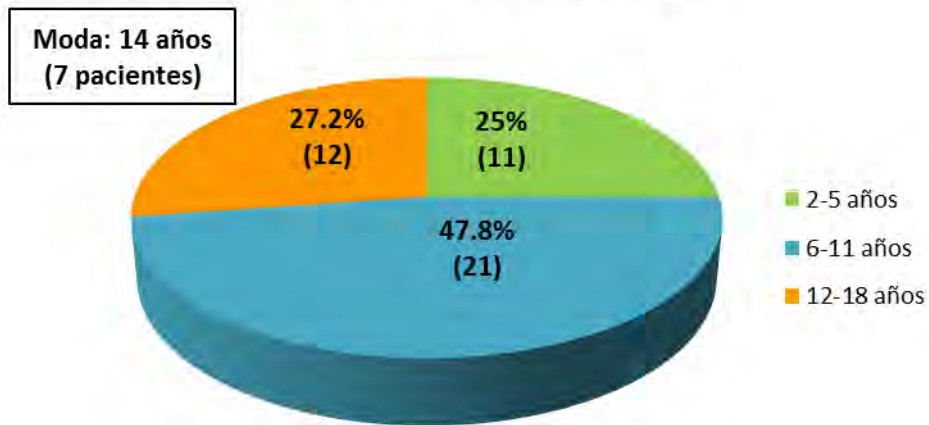
De acuerdo a los registros del archivo clínico del HIMFG, se obtuvieron 44 expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal que fueron o son atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en los últimos 16 años. Se revisaron los expedientes y se obtuvieron datos demográficos y variables de estudio, las cuales se registraron en una hoja realizada ex profeso para el estudio. La distribución por sexo y la edad al diagnóstico de EII se muestra en las gráficas 1 y 2.

Distribución de EII por sexos



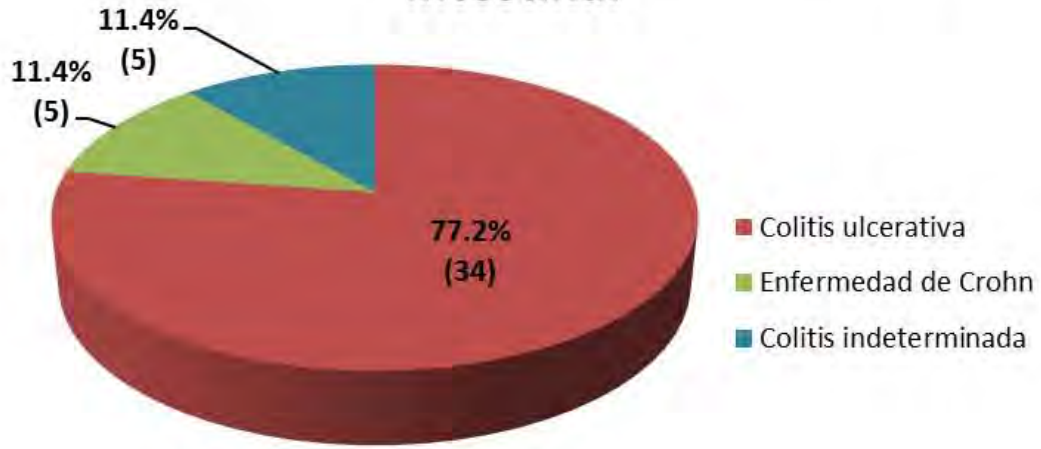
Gráfica 1

Edad al diagnóstico de EII



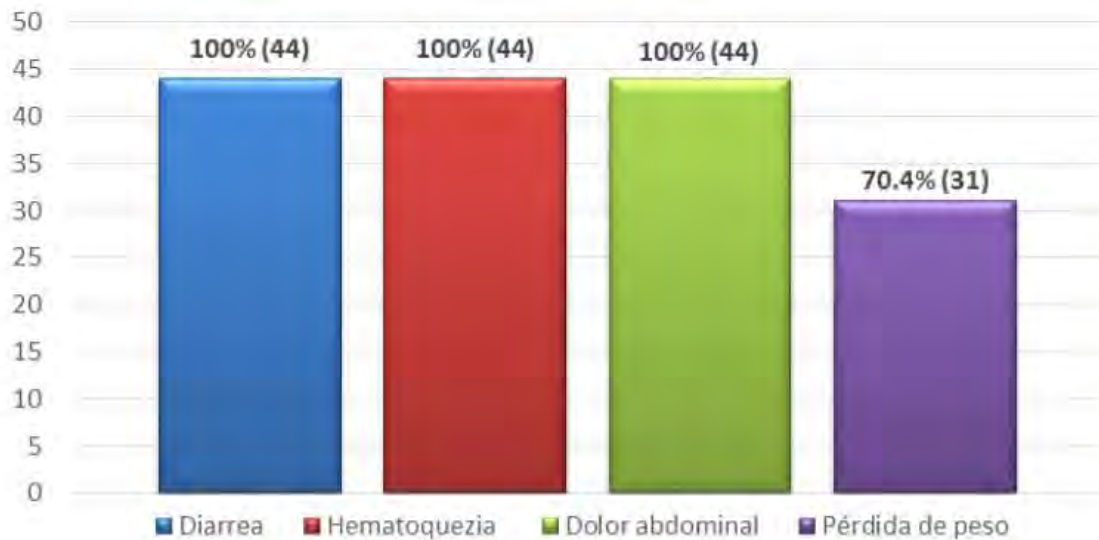
Gráfica 2

Subtipo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal



Gráfica 3

Cuadro clínico manifestado

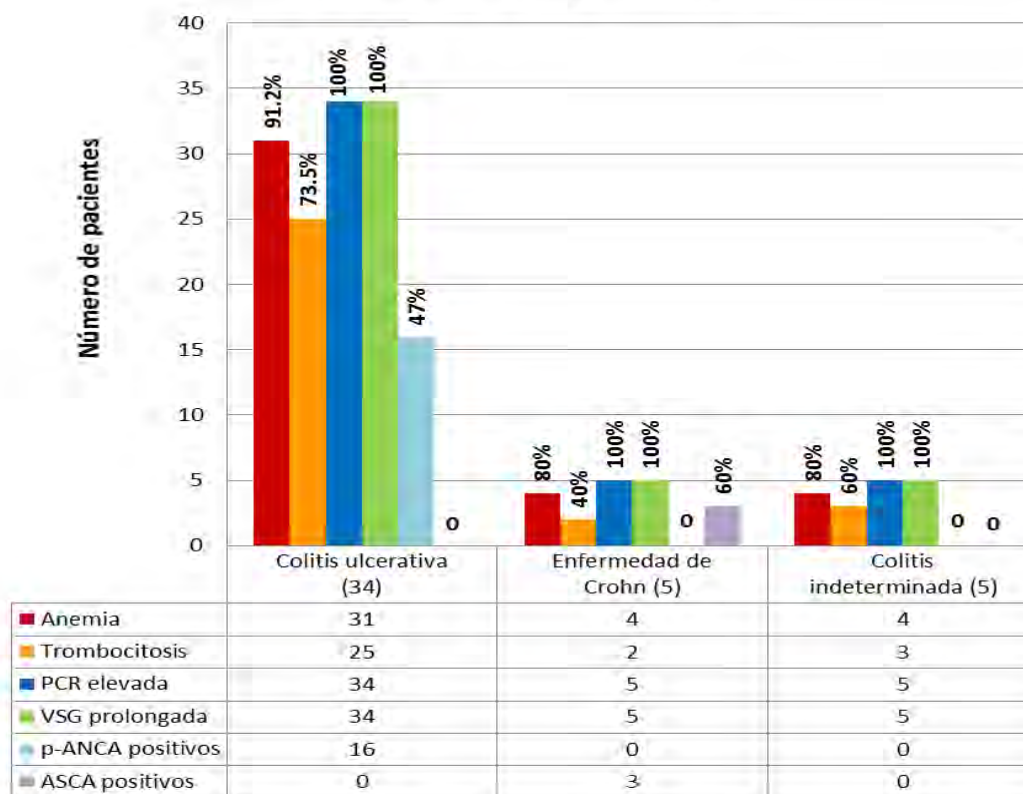


Gráfica 4

Tabla 1. ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON EII (n=44)

Estado nutricional		n	%
Eutrófico (normal)		11	25.0%
Desnutrición aguda	Leve	6	13.6%
	Moderada	4	9.0%
	Grave	2	4.6%
Desnutrición crónica agudizada	Leve	5	11.4%
	moderada	4	9.0%
	Grave	1	2.3%
Talla baja		9	20.5%
Sobrepeso		2	4.6%
Total		44	100.0%

Estudios bioquímicos



Gráfica 5.

Otro estudio solicitado aunque sólo en 19 pacientes con EII, fue la calprotectina fecal, resultando elevada >500 mg/kg (valor normal <100 mg/kg) en el 100% al diagnóstico de la enfermedad y en el 52.6% en fase de mantenimiento.

Tabla 2. HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS

Colitis ulcerativa (n= 34 pacientes)	n	%
Pancolitis con afectación continua y proximal desde el recto	28	82.3%
Afectación recto-simoides	4	11.8%
Afectación en parche: ciego y recto	2	5.8%
Úlceras superficiales	34	100%
Mucosa eritematosa, edematosa y friable	34	100%
Exudado mucoso y natas de fibrina	30	88.2%
Pseudopólipos	24	70.5%
Enfermedad de Crohn (n= 5 pacientes)	n	%
Afectación discontinua de todo el tubo digestivo	5	100%
Pancolitis	5	100%
Mucosa edematosa, friable, nodular	5	100%
Úlceras lineales y profundas	5	100%
Ileitis	3	60%
Lesiones aftosas en mucosa	3	60%
Pseudopólipos	4	80%
Colitis indeterminada (n= 5 pacientes)	n	%
Pancolitis	4	80%
Mucosa eritematosa, edematosa y friable	5	100%
Úlceras superficiales	5	100%
Pseudopólipos	4	80%
Afectación discontinua de todo el tubo digestivo	5	100%

Tabla 3. HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

Colitis ulcerativa (n= 34 pacientes)	n	%
Pérdida de la arquitectura	34	100%
Infiltrado inflamatorio limitado a la mucosa	34	100%
Inflamación crónica difusa con datos de regeneración	34	100%
Linfoplasmocitosis basal	30	88.2%
Depleción de células caliciformes	26	76.5%
Hiperplasia linfoide	23	67.6%
Abscesos de criptas	34	100%
Enfermedad de Crohn (n= 5 pacientes)	n	%
Pérdida de la arquitectura	5	100%
Inflamación crónica focal (en parches)	5	100%
Agregados linfoides en capas profundas	5	100%
Granulomas no caseificantes	3	60%
Depleción de células caliciformes	4	80%
Infiltrado inflamatorio que afecta capas profundas	5	100%
Abscesos de criptas	5	100%
Colitis indeterminada (n= 5 pacientes)	n	%
Pérdida de la arquitectura	5	100%
Inflamación crónica en parches	3	60%
Linfoplasmocitosis basal	4	80%
Depleción de células caliciformes	3	60%
Hiperplasia linfoide	3	60%
Abscesos de criptas	5	100%
Granulomas no caseificantes	1	20%

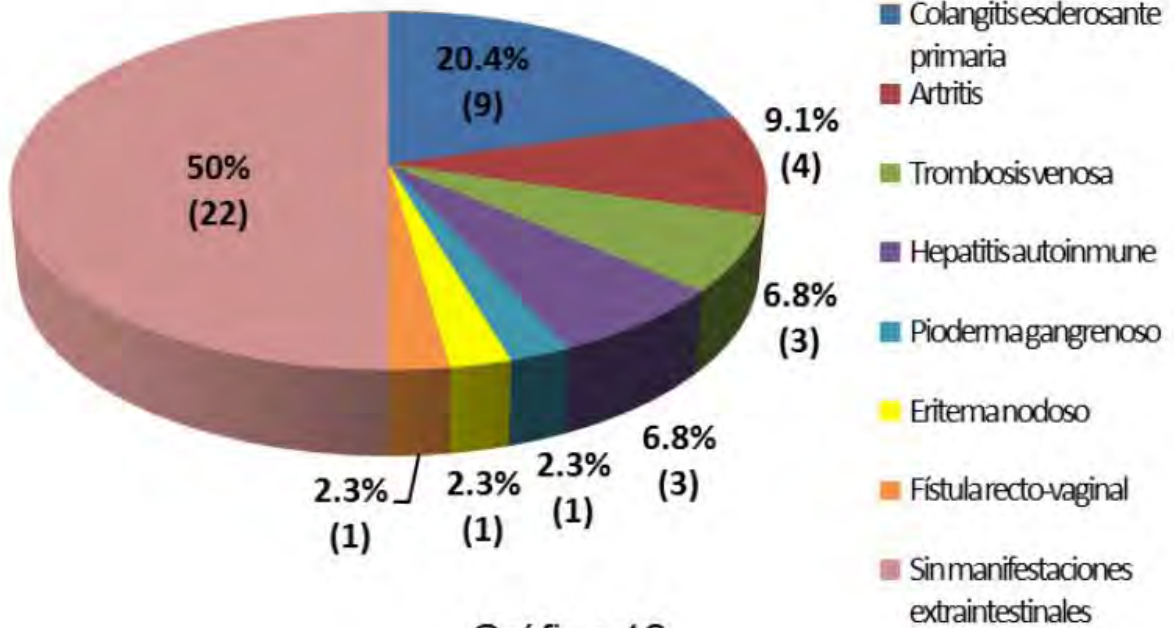
Tabla 4. TRATAMIENTO UTILIZADO EN FASE DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN

Tipo de tratamiento	Colitis ulcerativa (n=34)		Enfermedad de Crohn (n=5)		Colitis Indeterminada (n=5)	
	n	%	n	%	n	%
Prednisona + Azatioprina + Mesalazina	19	55.9%	1	20.0%	1	20.0%
Prednisona + Mesalazina	5	14.7%	0	0.0%	0	0.0%
Prednisona + Azatioprina	9	26.5%	2	40.0%	2	40.0%
Metilprednisolona	1	2.9%	1	20.0%	1	20.0%
Nutrición enteral exclusiva	0	0.0%	1	20.0%	1	20.0%
Total	34	100.0%	5	100.0%	5	100.0%

Tabla 5. TRATAMIENTO UTILIZADO EN FASE DE MANTENIMIENTO

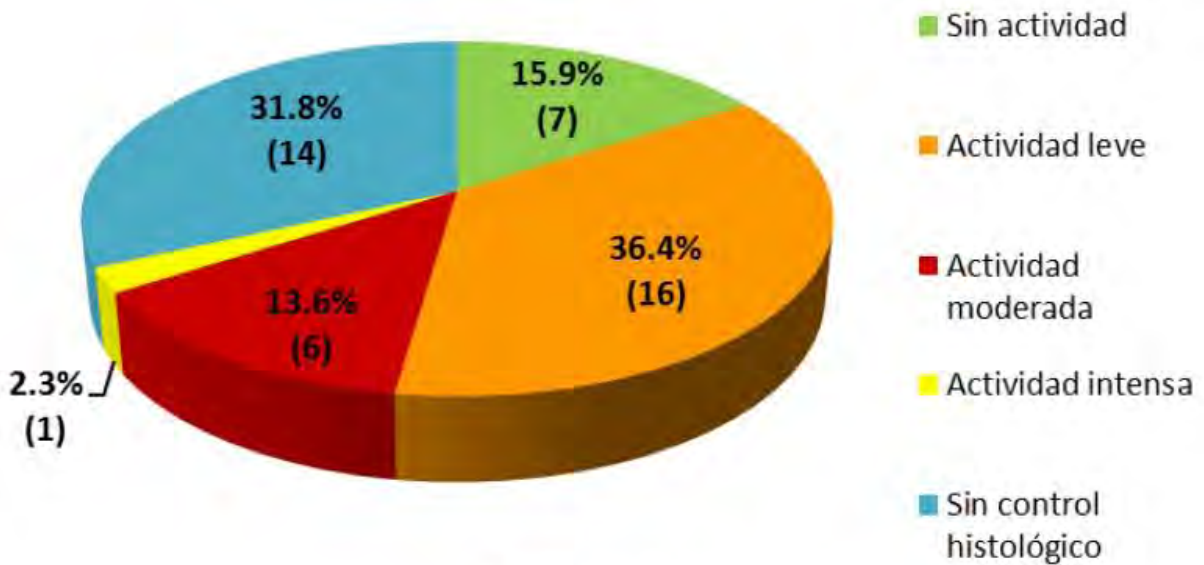
Tipo de tratamiento	Colitis ulcerativa (n=34)		Enfermedad de Crohn (n=5)		Colitis Indeterminada (n=5)	
	n	%	n	%	n	%
Prednisona + Azatioprina + Mesalazina	8	23.5%	0	0.0%	2	40.0%
Prednisona + Azatioprina	4	11.9%	0	0.0%	0	0.0%
Azatioprina + Mesalazina	10	29.4%	3	60.0%	1	20.0%
Azatioprina	0	0.0%	2	40.0%	0	0.0%
Ciclosporina	1	2.9%	0	0.0%	0	0.0%
Metotrexate	1	2.9%	0	0.0%	0	0.0%
Infliximab + Mesalazina	10	29.4%	0	0.0%	2	40.0%
Total	34	100.0%	5	100.0%	5	100.0%

Manifestaciones extraintestinales

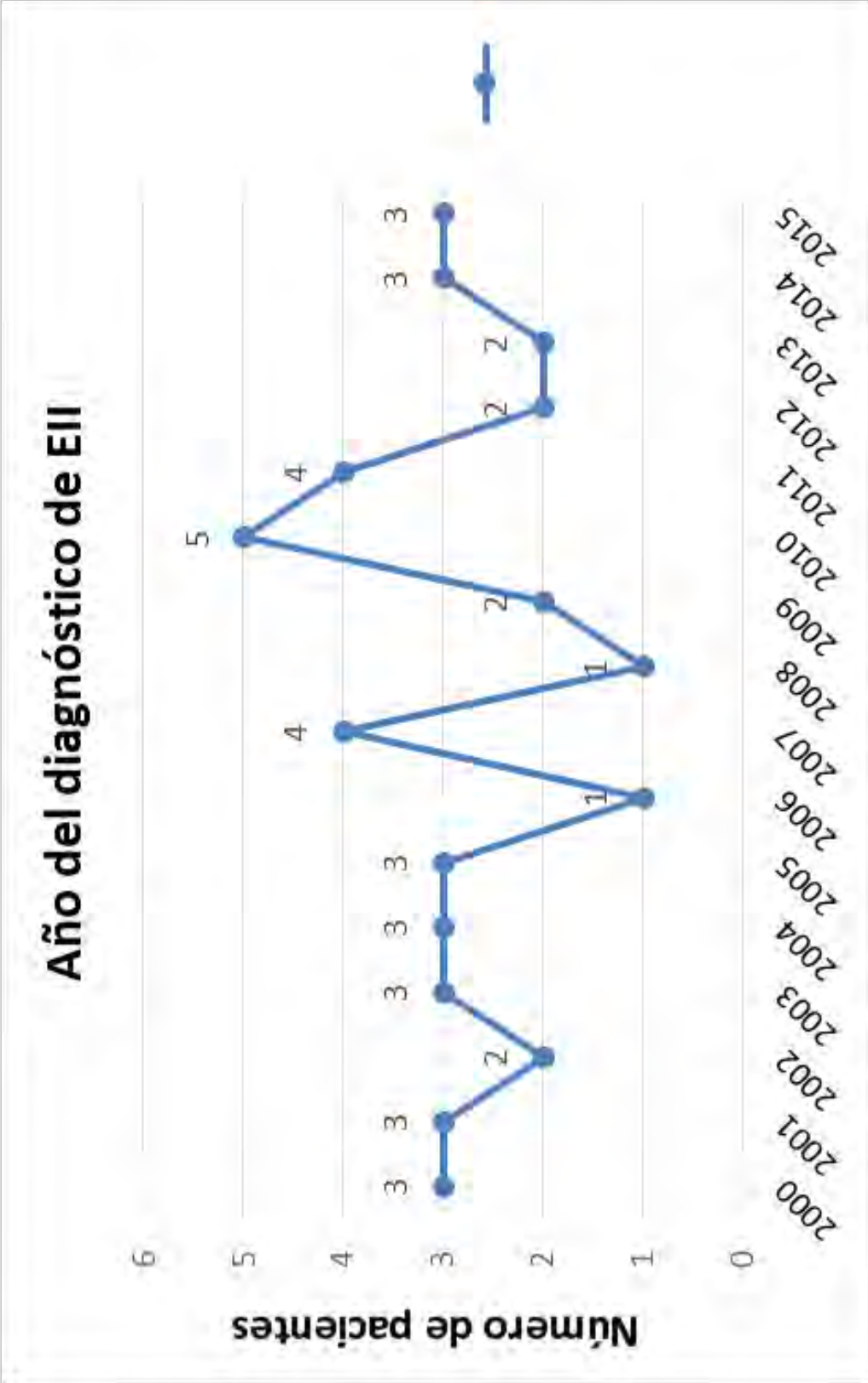


Gráfica 12

Control histológico



Gráfica 13



Gráfica 14

DISCUSIÓN

Aunque los estudios epidemiológicos sobre EII en niños son limitados, la mayoría sugieren que la incidencia (número de casos nuevos en la población por año) es similar o mayor que la que se encuentra en la población adulta. En México la incidencia está entre 0,8 y 1,8 por 100 000 [34], más baja que en otros países con predominio urbano. Actualmente se sabe que el porcentaje de pacientes que desarrollan los síntomas de estas enfermedades durante la infancia y la adolescencia oscila entre 25 y 40 %. Nuestro estudio demostró el 77.2 % de CU, el 11.4% de EC y el 11.4% de CI; mientras los países desarrollados es más prevalente la EC. Se plantea que estas proporciones de prevalencia pueden variar según el área geográfica estudiada, debido a la influencia ambiental, donde contrasta un medio rural vs un medio urbano, la alimentación y la microbitos intestinal como factores epigenéticos que pueden desencadenar la manifestación de la enfermedad en un paciente genéticamente predispuesto.

En general, la distribución para la edad de comienzo de la EII es bimodal, con un pico entre la segunda y tercera décadas y un segundo pico entre la quinta y sexta décadas [33]. En la población pediátrica de nuestro estudio, la prevalencia fue mayor en la etapa escolar, 6 a 11 años (47.8%); sin embargo, la moda de la edad de debut en la infancia fue a los 14 años, dato que coincide con las series internacionales. Aunque internacionalmente la edad de inicio antes de los 5 años de edad se reporta bajo (5%), no corresponde con nuestros resultados, ya que en el 25% de nuestros pacientes el diagnóstico se hizo en edad precoz.

Se plantea por la mayoría de los autores que no hay diferencias en cuanto al sexo en estas enfermedades [4], aunque en nuestro universo de estudio fue más prevalente en el sexo femenino con un 66% vs 34% en el sexo masculino.

Entre los signos y síntomas cardinales para la sospecha clínica se conocen: diarrea, hematoquezia, dolor abdominal y pérdida de peso; sin embargo, mientras

los tres primeros fueron manifestados en el 100% de nuestros pacientes, no fue así con la pérdida de peso, donde sólo el 70.4% de los pacientes la presentaron. De estos datos clínicos en la CU se observa que predomina la hematoquezia y diarrea, mientras que en la EC el dolor abdominal y diarrea.

Las manifestaciones extraintestinales aparecen hasta en el 50% de los pacientes durante su evolución con enfermedad inflamatoria intestinal [4], coincidiendo nuestro estudio con este reporte donde están presentes justamente en el 50 % de los niños y adolescentes con EII, enlistándose por orden de frecuencia: Colangitis esclerosante primaria, artritis central y periférica, trombosis venosa, hepatitis autoinmune, eritema nodoso, pioderma gangrenoso y fístula recto-vaginal, esta última característica de enfermedad de Crohn, por lo que omitir la inspección de la zona perianal en un niño o adolescente con síntomas gastrointestinales crónicos puede retrasar su diagnóstico definitivo.

La endoscopía demostró que la presentación más frecuente en los diferentes subtipos de EII en pacientes pediátricos es la pancolitis (87%) y sólo el 60% de los pacientes con EC presenta afectación ileal, lo que coincide con la mayoría de los autores a pesar de lo pequeño de la muestra. Es por ello que, a diferencia de los adultos, en niños y adolescentes es difícil clasificarla, ya sea en enfermedad de Crohn o en colitis ulcerativa, siendo necesario integrar la presentación clínica, bioquímica, endoscópica e histológica, siendo esta última la de mayor peso para su clasificación.

Del periodo comprendido entre el año 2000 a 2015, hubo un ligero incremento en el diagnóstico de pacientes con EII en el hospital Infantil de México Federico Gómez, siendo detectados en los últimos 5 años el 43.2%, con un pico en el año 2010.

CONCLUSIONES

1. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se diagnostica cada vez con más frecuencia y es un error pensar que es rara en la edad pediátrica; por lo tanto, el primer paso para su diagnóstico es, aunque parezca obvio, pensar que es posible establecerlo.
2. La afectación del estado nutricional, así como el retraso puberal, suelen considerarse prácticamente universales en la EII. Pues bien, esto no siempre es cierto ni obligatorio. Este estudio nos revela un porcentaje del 25% de los pacientes quienes tienen un estado nutricional normal en el momento del diagnóstico, tanto en enfermedad de Crohn como en Colitis ulcerativa, e incluso algunos pacientes tienen sobrepeso (4.5%).
3. Los marcadores inmunológicos p-ANCA y ASCA no son diagnósticos ni excluyentes de EII por lo que deben solicitarse como complemento para el estudio y no sustituyen a otros métodos diagnósticos.
4. La calprotectina fecal es un biomarcador altamente útil para monitorizar la actividad inflamatoria durante la fase de mantenimiento de la remisión, y aunque es altamente sensible en procesos de inflamación intestinal, su especificidad es muy baja.
5. La diferenciación correcta entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa tiene importantes implicaciones respecto a la elección de un correcto tratamiento de inducción y mantenimiento, así como para predecir la historia natural de la enfermedad. La ausencia de un test diagnóstico único que discrimine entre ambas entidades hace que el diagnóstico definitivo de

EII y sus diferentes subtipos esté basado en una combinación de hallazgos clínicos, bioquímicos, endoscópicos e histológicos.

6. Cuando la diferenciación endoscópica e histológica entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa no es posible, hablamos de colitis indeterminada, situación que se describe hasta en el 20-30% en algunas series al momento del diagnóstico; y, en este estudio en el 11.4% de los pacientes con EII.
7. La presencia de granulomas no son datos patognomónicos de la enfermedad de Crohn y suelen estar presentes en menos del 50% de las biopsias.
8. No todo síntoma es una recaída. Durante la evolución de la EII, la aparición de síntomas similares a los que nos llevaron a hacer el diagnóstico, generalmente hace pensar que existe una recaída de la enfermedad. Sin embargo, no debemos olvidar que existen otros factores que pueden ser causantes de los síntomas, como las infecciones o los efectos adversos de algunos medicamentos. Por lo contrario, aunque constatemos una infección gastrointestinal concomitante, estamos obligados a descartar una recaída de la enfermedad.
9. La realidad terapéutica actual es muy amplia y las opciones deben individualizarse para el paciente, no sólo categorizando el subtipo de EII, sino que debemos tomar en cuenta diversas variables como: el objetivo (inducción o mantenimiento), las complicaciones de la enfermedad, los efectos adversos de algunos fármacos, la respuesta terapéutica a los mismos y la relación costo-beneficio.

10. El tratamiento convencional para inducir la remisión de las fases agudas son los corticoesteroides donde la prednisona es el más empleado, y para la fase de mantenimiento los inmunomoduladores siendo la azatioprina el más empleado. A pesar del buen porcentaje de respuesta clínica en la fase de inducción, gran cantidad de los pacientes recaen y la posibilidad de mantener la remisión con la drogas convencionales es limitada, no exenta de efectos adversos y además, no existe correlación con la remisión histológica.
11. Los agentes terapéuticos biológicos (anticuerpos monoclonales) han sido valorados en su habilidad para inducir la remisión de la enfermedad, pudiendo documentarse la mejoría clínica, endoscópica e histológica después de la terapia. Nuestro mayor desafío será integrarlos en el arsenal terapéutico existente, ya que es sabido que se logran mayores beneficios mediante terapias combinadas en pacientes refractarios al tratamiento convencional; no obstante, por el costo económico, para algunos pacientes sigue siendo inaccesible.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

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

Al ser obtenidos todos los datos de un solo centro, las herramientas diagnósticas y terapéuticas empleadas pueden estar influenciadas por la disponibilidad y experiencia personal del centro. Además, el mediano tamaño muestral hace que la valoración estadística resulte controvertida.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Fecha
Elaboración de protocolo	Jun 2015 a Nov 2015
Revisión de expedientes	Diciembre 2015 a Febrero 2016
Análisis de datos	Marzo 2015
Elaboración de manuscrito	Abril-mayo 2016
Titulación oportuna	Junio 2016
Publicación del estudio	Septiembre 2016

REFERENCIAS

- [1] «Ezri J, Marques-Vidal P, Nydegger A. Impact of disease and treatments on growth and puberty of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012;85(4):308-19».
- [2] «Shikhare G, Kugathasan S. Inflammatory bowel disease in children: current trends. *J Gastroenterol*. 2010 Jul;45(7):673-82».
- [3] «Tonya Adamiak Incidence, Clinical Characteristics, and Natural History of Pediatric IBD in Wisconsin: a Population-based Epidemiological Study *Inflamm Bowel Dis*. 2013 May; 19(6): 1218–1223».
- [4] «Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL, Moum B, Loftus EV Jr. Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013. 19(9):p2001-2010».
- [5] «Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Gill HS, McGuirk P, van Eden W, Versalovic J, Weinstock JV, Rook GA. Mechanisms of disease: the hygiene hypothesis revisited. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 May;3(5):275-84».
- [6] «Peloquin JM, Goel G, Villablanca EJ, Xavier RJ. Mechanisms of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Annu Rev Immunol*. 2016 May 20;34:31-64».
- [7] «Yadav V, Varum F, Bravo R, Furrer E, Bojic D, Basit AW. Inflammatory bowel disease: exploring gut pathophysiology for novel therapeutic targets. *Transl Res*. 2016 May 6. pii: S1931-5244(16)30035-4».
- [8] «Turner D, Levine A, Escher JC, et al; European Crohn's and Colitis Organization; ESPGHAN. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(3):340–361».
- [9] «Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults. NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 May;44(5):653-74».
- [10] «Timmer A, Behrens R, Buderus S, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language

pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr*. 2011 Mar;158(3):467-473.e2».

- [11] «Mack DR, Langton C, Markowitz J, et al. Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2007 Jun;119(6):1113-9».
- [12] «Joishy M, Davies I, Ahmed M, Wassel J, Davies K, Sayers A, Jenkins H. Fecal calprotectin and lactoferrin as noninvasive markers of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Jan;48(1):48-54».
- [13] «Espín Jaime B, Salazar Quero JC, Rodríguez Martínez A. Técnicas de imagen diagnósticas en enfermedad inflamatoria intestinal. *EII en pediatría*. Madrid; Ergon; 2013. p. 125-39».
- [14] «Jakobsen C, Bartek J Jr, Wewer V, et al. Differences in phenotype and disease course in adult and paediatric inflammatory bowel disease, a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(10):1217–1224».
- [15] «Arnott ID, Leiper K, Down C, et al. Outcome of acute ulcerative colitis: data from UK National IBD audit. *Gastroenterology*. 2010;138(suppl 1):S106».
- [16] «Giles E, Barclay AR, Chippington S, Wilson DC. Systematic review: MRI enterography for assessment of small bowel involvement in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Jun;37(12):1121-31».
- [17] «Solem CA, et al. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc*. 2008 Aug;68(2):255-66».
- [18] «Girelli CM, Porta P, Malacrida V, Barzaghi F, Rocca F. Clinical outcome of patients examined by capsule endoscopy for suspected small bowel Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2007 Feb;39(2):148-54».
- [19] «Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 June; 58(6): 795–806».

- [20] «Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. 2014;8(6):443–468».
- [21] «Turner D, Mack D, Leleiko N, et al. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2282–2291».
- [22] «Hart AL, Ng SC. Review article: the optimal medical management of acute severe ulcerative colitis in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(5):615–627».
- [23] «Marchioni Beery R, Kane S. Current approaches to the management of new-onset ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:111–132».
- [24] «Wilson DC, Thomas AG, Croft NM, et al; Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(suppl 1):S14–S34».
- [25] «Kim EH, Kim DH, Park SJ, et al. Infliximab versus cyclosporine treatment for severe corticosteroid-refractory ulcerative colitis: a Korean, retrospective, single center study. *Gut Liver*. 2015;9(5):601–606».
- [26] «Eidelwein AP, Cuffari C, Abadom V et al. Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(3):213–218».
- [27] «Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. European Crohn's and Colitis Organisation; ESPGHAN. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Oct;8(10):1179-207».
- [28] «Uranga JA, López-Miranda V, Lombó F, Abalo R. Food, nutrients and nutraceuticals affecting the course of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Rep*. 2016 Aug;68(4):816-26».
- [29] «Welters CF, Heineman E, Thunnissen FB, Van den Bogaard AE, Soeters PB, Baeten CG. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*.

2002;45:621-7».

- [30] «Matijašić M, et al. Modulating Composition and Metabolic Activity of the Gut Microbiota in IBD Patients. *Int J Mol Sci*. 2016 Apr 19;17(4)».
- [31] «Thomas H. IBD: Probiotics for IBD: a need for histamine? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb;13(2):62-3».
- [32] «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».
- [33] «Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut*. 2009; 58:1490– 1497».
- [34] «Yamamoto-Furusho JK, Rodríguez-Bores L, González-Contreras QH, Martínez-Benítez B. Prevalence and clinical features of indeterminate colitis in Mexico: a 17-year study. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010;75(1):30-5».
- [35] «Cosnes J, Sokol H, Seksik P. How to identify high-risk patients in inflammatory bowel disease? In: Baumgart DC, ed. *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis*. New York, NY: Springer Science+Business Media; 2012:713–725».
- [36] «Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jan;15(1):63-8».
- [37] «De Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JM, Escher JC. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUOKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Feb;19(2):378-85».