



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

**“Comportamiento de la enfermedad  
inflamatoria intestinal en pacientes  
pediátricos que recibieron tratamiento con  
Infliximab en el Hospital Infantil de México  
Federico Gómez”.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
SUBESPECIALISTA EN:

**GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIATRICA**

P R E S E N T A:

**Dra. Maria Dolores Montiel Moreno**

TUTOR:  
**Dr. Rodrigo Vázquez Frias**

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022





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.

DEDICATORIA

A Dios creador que nos da la vida y oportunidad para seguir haciendo cosas que nos gustan y al tutor de tesis. Quiero agradecer a mi familia y especialmente a mi madre que me ha apoyado en todo momento. A mi madre que me ha enseñado a ser una persona responsable y a dar el mejor de mí en todo lo que hago. A mi familia que me ha dado el amor y el apoyo que necesito para seguir adelante. A mi familia que me ha enseñado a ser una persona responsable y a dar el mejor de mí en todo lo que hago.

**Dr. Sarbelio Moreno Espinosa**  
**Director de Enseñanza y Desarrollo Académico**  
**Hospital Infantil de México Federico Gómez**



**Dr. Rodrigo Vázquez Frías**  
**Tutor**  
**Médico Adscrito al Departamento de Gastroenterología y Nutrición**  
**Hospital Infantil de México Federico Gómez**

## **DEDICATORIA.**

A Dios creador que nos da la vida y oportunidad para seguir haciendo lo que me gusta, a mi tutor de tesis. Quien me inspira a superarme cada día y a seguir aprendiendo A mi madre quien con su ejemplo amor y oraciones guían mi vida y cada paso que doy, a mi hermana Heydi Montiel por darme animos siempre , a los pacientes porque sin ellos no podría descubrir las maravillas de la ciencia, quienes me recuerdan la gracia y sencillez de la vida. A mis compañeros por hacer este camino más llevadero.

<b>INDICE</b>	
MARCO TEORICO .....	7
<b>ANTECEDENTES.</b> .....	32
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.</b> .....	36
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	37
<b>OBJETIVOS</b> .....	38
Objetivo general: .....	38
Objetivos específicos: .....	38
<b>MÉTODOS</b> .....	39
6.1 Tipo de estudio: .....	39
6.2 Lugar y periodo del estudio: .....	39
6.3 Universo:.....	39
Pacientes pediátricos con diagnóstico de EII. ....	39
6.8. Procedimientos:.....	43
<b>CONCLUSIONES</b> .....	54
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	56
XII. Anexos .....	60

### Anexos 1. Instrumento de recolección de la información

## **RESUMEN.**

**Introducción:** La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es la inflamación crónica del tubo digestivo, que alterna con periodos de actividad y fases de remisión; se considera una entidad grave, de difícil manejo, con una importante heterogeneidad clínica. El primer agente anti-TNF que demostró su eficacia en la EII fue el infliximab.

**Planteamiento del problema:** En México desconocemos el porcentaje de pacientes pediátricos que son tratados con infliximab, su tasa de eficacia y de eventos adversos (EA).

**Justificación:** Es importante evidenciar la eficacia y la tasa de EA con el uso de infliximab, ya que nuestro hospital es un centro de referencia para el manejo de estos pacientes.

**Objetivos:** Determinar las características de los pacientes, indicaciones, proporción de éxito y la frecuencia de EA con el manejo con infliximab en pacientes pediátricos con EII.

**Metodología:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en un periodo comprendido entre los años 2010 a 2020, en pacientes pediátricos con diagnóstico de EII, tratados con Infliximab, atendidos en el departamento de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil de México Federico Gómez de 2010 a 2020.

**Resultados:** Se identificaron catorce pacientes con diagnóstico de EII que fueron tratados con infliximab en el período de estudio. La mediana de edad fue de 7 años, con un predominio del sexo femenino (1.8:1), la mayoría de procedencia urbana, la mayoría con desnutrición. Predominó el subtipo de colitis ulcerosa (n=12) sobre enfermedad de Crohn (n=1) y colitis no clasificada (n=1). En once pacientes el uso de infliximab estuvo indicado como medicamento de segunda línea y en tres como tratamiento de primera línea. Solo dos pacientes no presentaron recaída con el esquema convencional. Se registraron 244 infusiones en total, de las cuales solo en el 1.63% se presentaron eventos adversos, específicamente reacción de hipersensibilidad tipo I tipo urticaria. Actualmente 6 pacientes están en seguimiento.

**Conclusiones:** La tasa de eficacia del tratamiento con infliximab no es tan alta y se requiere incrementar dosis o acortar la frecuencia de administración. Se presentaron pocos eventos adversos semejante a lo reportado en la literatura médica.

**Palabras clave:** Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, Crohn, infliximab, eventos adversos.

## MARCO TEORICO.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es la inflamación crónica del tubo digestivo, que alterna con periodos de actividad y fases de remisión; se considera una entidad grave, de difícil manejo, con una importante heterogeneidad clínica. (1)

Dentro de este grupo, se incluyen dos enfermedades con diferentes características clínicas y evolución: colitis ulcerosa que afecta de forma continua y exclusiva al colon; la enfermedad de Crohn que puede afectar a todo el tubo digestivo con afectación transmural de la mucosa y presencia de granulomas; y una tercera, que comparte características de ambas: la enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada o colitis indeterminada. (2) La EII resulta de la interacción entre el ambiente, la microbiota y los genes. (3)

### Epidemiología:

La EII puede presentarse a cualquier edad, con un pico que oscila entre la segunda y tercera década de la vida. El estudio multicéntrico de EII de Comienzo Precoz (NEOPICS) ha logrado reunir casos de presentación de EII en niños menores de 6 años e incluso en menores de 1 año. En este grupo de pacientes se han descubierto distintas mutaciones en genes reguladores de inmunidad (IL-10, NADPH, XIAP entre otros), que se manifiestan en una EII de fenotipo más extenso, generalmente colónico y que presenta importantes dificultades en el manejo terapéutico con respecto a la EII en niños de edad mayor a 6 años.

Dicho lo anterior, la EII aumenta desde el primer año de vida, observándose tasas más altas en adolescentes. Del total de diagnósticos de EII, un 25% se realiza durante la infancia y adolescencia, siendo la colitis ulcerativa (CU) más común que la enfermedad de Crohn (EC) en preescolares y, al contrario, la EC más frecuente en niños mayores. Con respecto al género, en pediatría existiría una ligera predominancia masculina, a la inversa de lo que ocurre en adultos.



Existe un incremento a nivel mundial en la prevalencia e incidencia. Las mayores tasas están en Europa, el Reino Unido y América del Norte, pero también, la EII puede ocurrir en otras zonas como Asia, América Latina y África. La prevalencia de EC en América del Norte es de 26,0 a 198,5 casos por 100.000 habitantes y para CU de 37,5 a 229 casos por 100.000. La incidencia de EC es de 3,1 a 14,6 por 100.000 personas por año, y para CU 2,2 a 14,3 casos por 100.000 personas por año.

Estudios pediátricos de revisión sistemática, como el de Benchimol realizado en el 2011, analizaron las tendencias epidemiológicas de la EII en los últimos 50 años. De los artículos seleccionados (28 en total) un 78% demostró un aumento significativo en la incidencia de esta patología. La EC mostró un aumento significativo en la incidencia al igual que la CU, pero esta última en menor grado.

Por otro lado, un estudio canadiense demostró un aumento de la incidencia de EC pediátrica de 9,5 a 11,4 por 100.000 habitantes/año, durante un período de observación de 11 años; mientras la incidencia de CU no mostró cambios. En contraste, en América Latina, particularmente en Argentina, la incidencia de EII es mucho menor con reportes recientes de 0,4/100.000 en < 18 años y, al igual que en Europa, el Reino Unido y América del Norte hay un aumento en la prevalencia de EC. Por lo anterior, se hace necesario en el futuro contar con un mejor y mayor cantidad de estudios epidemiológicos para tener clara la tendencia de la EII pediátrica.

Estudios epidemiológicos sugieren diferencias geográficas en EII, especialmente para EC, siendo más frecuente en países del hemisferio norte, comparados con regiones de menor latitud. Dentro de los riesgos asociados a EII están los ambientales. Entre estos, el tabaco predispone a mayor riesgo de EC, aumenta el riesgo de cirugía y recurrencia; versus en CU que tendría efecto protector. La apendicectomía tendría un rol protector para la aparición de CU.

Los pacientes pediátricos al debut de enfermedad tienen compromiso más extenso en comparación con la población adulta y presentan progresión continua dentro de los primeros 5 a 7 años del diagnóstico. En todos los estudios de cohorte o registros de EII pediátrica, la inflamación íleo colónica (L3 +/- L4 según la clasificación de Montreal es la presentación más frecuente para EC, y la pancolitis (E3) para CU, en contraste con cohortes adultas.

Además de las diferencias en edad de inicio y localización, la EII pediátrica difiere de la adulta por tener mayor tendencia a complicarse a lo largo de los años. El registro francés EPIMAD mostró que la progresión a complicación penetrante (B2) o estenosante (B3) de la EC se observó en 29% de niños al diagnóstico y en 59% al seguimiento. Esto en contraste con estudios de adultos en que solo 16% presentan complicación (paso B2 o B3) precozmente luego del diagnóstico.

Todos lo anterior apoya la necesidad de un diagnóstico e inicio de tratamiento precoz y potente con el fin de evitar la progresión de la EII pediátrica y sus importantes consecuencias en la salud del niño. (3)

Clasificación:

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son trastornos complejos con algunos genes predisponentes compartidos y muchos únicos. La clasificación precisa del fenotipo es esencial para determinar la utilidad de la correlación genotipo-fenotipo. Hay muchas características que comparten la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, sin embargo, hay ciertas condiciones que nos hacen descartar el diagnóstico de colitis ulcerosa como: enfermedad perianal, lesiones salteadas, resto histológicamente normal estenosis, empedrado y ulceraciones de íleon, ileítis macroscópica con ciego de apariencia normal, granuloma lejos de criptas rotas. (4)

En la actualidad, tras múltiples estudios se ha logrado clasificar a la enfermedad inflamatoria intestinal en la edad pediátrica en 5 subtipos, no solo 3 como anteriormente se mencionaba; siento estos: colitis ulcerosa, colitis ulcerosa atípica, colitis no clasificada, Crohn y crohn-colitis; esto según hallazgos, histológicos, macroscópicos y bioquímicos. (5)

La EII pediátrica se clasifica además utilizando la modificación pediátrica de la clasificación París y de Montreal. Las características para la clasificación de la EC incluyen:

- Edad al diagnóstico en años: A1a, 0 a menos de 10 años; A1b, 10 años a menos de 17 años; A2, de 17 a 40 años; y A3, mayor de 40 años.
- Ubicación de la enfermedad: L1, tercio distal del ileal con o sin enfermedad cecal limitada; L2, colónico; L3, ileocolónico; L4a, enfermedad superior proximal al ligamento de Treitz; L4b, enfermedad superior distal al ligamento de Treitz y proximal al tercio distal de íleon.
- Comportamiento de la enfermedad: B1, no restrictivo, no penetrante; B2, estenosis; B3, penetrante.
- Crecimiento: G0, sin evidencia de retraso en el crecimiento y G1, retraso en el crecimiento definido por crecimiento lineal deteriorado. (6)

Las características para la clasificación de CU incluyen:

- Edad al diagnóstico (A1a - A3).
- Extensión de la enfermedad: E1, proctitis ulcerosa; E2, lado izquierdo (distal a flexura esplénica); E3, extenso (distal al ángulo hepático); y E4, pancolitis (proximal al ángulo hepático). Gravedad: S0, nunca grave, y S1, grave en cualquier momento durante el curso de la enfermedad
- Gravedad: Definida por el índice de actividad de colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI) mayor que o igual a 65. (7)

Además de por el tipo de presentación, también se debe clasificar a la enfermedad inflamatoria intestinal por tiempo de inicio, ya que esto se relaciona con pronóstico y comorbilidades; la EII de inicio muy temprano es aquella que se diagnostica antes de los 6 años de edad y la EII infantil es aquella que se presenta antes de los 2 años de edad, teniendo en su mayoría un fenotipo de colitis. (8)

### Patogenia

La EC y la CU son desórdenes complejos que resultan de la interacción ambiental, el microbiota y los genes. Dentro de los factores ambientales se destaca la dieta, siendo difícil

identificar la contribución de los nutrientes de forma individual. Los estudios tanto de caso control como de metaanálisis muestran que una occidentalización de la dieta en Europa del Este, Asia y Japón se correlaciona con un aumento de la EC. La ingesta excesiva de ácidos grasos poliinsaturados, y de azúcares refinados aumenta el riesgo, a diferencia de los vegetales, frutas, pescados y fibra, que lo disminuyen. La única intervención nutricional de prevención recomendada en 4 metaanálisis es el aporte de leche materna con odds ratio para EC 0,45 (IC95%: 0,26-0,79) y para CU 0,56 (IC95%: 0,38-0,81).

Las bacterias gastrointestinales y sus productos, en asociación con un epitelio gastrointestinal (GI) alterado y/o desencadenantes ambientales, propagan y desregulan la respuesta inmune, provocando una inflamación crónica, predispuesta genéticamente en algunos individuos. Es así como algunos estudios han demostrado un aumento de bacterias patógenas (*Bacteroides* y *E. Coli*) y una disminución de bacterias beneficiosas (*Lactobacillus* y *Firmicutes*) en pacientes con EII.

Uno de los mayores avances para entender la patogenia ha sido el desarrollo de investigación en el campo de la genética. Existen muchos estudios dirigidos a la búsqueda del gen específico que gatilla la EII. El estudio del genoma ampliado ha identificado 99 locus susceptibles no superpuestos para EC y 28 compartidos con CU. Aproximadamente el 50% de los locus susceptibles se asocian a otras enfermedades inmunes. Todos los estudios posteriores demuestran que tanto EC como CU no son enfermedades monogénicas, sino que responden a un patrón poligénico complejo.

Es así como un número creciente de genes están involucrados en la patogenia de ambas enfermedades. En EC algunos de los genes implicados están vinculados a inmunidad innata que se activa en forma inmediata cuando ingresa un antígeno al organismo, jugando un rol clave en la inflamación, y otros genes están vinculados con la inmunidad adaptativa que involucra una respuesta inmunomediada más compleja con antígenos más específicos, liberándose diversas citoquinas que mantienen esta inflamación activa en forma persistente. Al parecer son diferentes los tipos de citoquinas que intervienen en la inflamación en EC y en CU, aunque existen nuevas evidencias que sugieren que puede haber superposición de estas.

Estudios genéticos de vinculación identificaron los primeros locus para EC en el cromosoma 16. Con posteriores clonaciones mostraron mutaciones presentes en el gen NOD2/CARD15

como el locus que más se asocia con EC. NOD2 es un receptor intracelular que actúa en el reconocimiento y presentación de las bacterias al sistema inmune innato; la presencia de este gen se asocia a un debut más temprano de EC y al desarrollo hacia un fenotipo fibroestenotante de íleon terminal. El segundo susceptible locus es el IBD5, presente en el cromosoma 5q31.

La heredabilidad es mayor para EC que para CU, sin embargo, la prevalencia difiere en las distintas etnias; es así como las mutaciones NOD2/CARD15 están ausentes en los asiáticos. No está claro si el IBD juega un rol similar en EC o CU en las diferentes etnias. No se ha demostrado influencia del IBD5 en la progresión de la enfermedad.

Existen otros locus de susceptibilidad identificados para EII. Uno de estos es el gen relacionado a autofagia 16 like1 (ATG16L1). El gen ATG16L1 se localiza en el cromosoma 2, en 2q37.1, y, codifica una proteína que está involucrada en la formación de autofagosomas durante la autofagia. La autofagia es un sistema de degradación no selectiva que tiene un rol en la adaptación e inanición, en el *clearance* de proteínas y organelos intracelulares, en el proceso de antienvjecimiento, en la eliminación de microorganismos, en la muerte celular, en la supresión de tumores y en la presentación de antígenos, todo lo cual contribuye a la tolerancia intestinal.

La autofagia ha sido implicada en respuestas inmunes innatas y adaptativas. El rol específico de ATG16L1 en estos procesos no está claro. ATG16L1 no solo se expresa en las células intraepiteliales, sino también en linfocitos y macrófagos, e interactúa con otras dos proteínas ATG5 y ATG12 para formar un complejo esencial para cumplir su acción.

Recientemente, las mutaciones en el receptor de IL23 se han asociado al riesgo de desarrollar tanto EC como CU. La IL23 afecta el camino de la acción de la IL17, secretada por los linfocitos Th17 y que están involucrados en la patogénesis de la EII.

El descubrimiento de los genes susceptibles para desarrollar EII ha sido un avance para poder entender las causas de esta enfermedad, así como la relación de los eventos fisiopatológicos de una manera más precisa. La observación del inicio de la EII en una determinada edad probablemente se asocia a la severidad de la enfermedad en algunos pacientes, pero la mayoría de los pacientes con diferente tipo de enfermedad y con

mecanismos moleculares distintos presentan generalmente fenotipos clínicos superpuestos. (3)

#### Presentación clínica:

La EII infantil en menores de 2 años de edad, suele presentar más extensa y más agresiva, reportándose en hasta 90% de los casos pancolitis.

De manera general, la presentación más común incluye: dolor abdominal, diarrea, hematoquecia, anemia; además de otros síntomas sistémico como pérdida de peso, anorexia, retraso del crecimiento, retraso de la pubertad, dolor articulares, cambios en la piel, depresión, ansiedad. (3)

#### Diagnóstico:

Para establecer el diagnóstico deben descartarse otras entidades que pueden presentar signos o síntomas parecidos, algunos diagnósticos diferenciales pueden compartir hallazgos endoscópicos, histológicos, laboratoriales radiológicos o clínicos, por lo que siempre se debe buscar que presente datos sugestivos en todos estos; en la actualidad se considera que el diagnóstico surge de una combinación de datos clínicos y estudios que no es estricta. (3)

Los criterios tradicionales de Lennard-Jones para diagnosticar EC y CU involucran algunos de estos grupos de datos: clínicos, radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos confirmando el diagnóstico de EC o CU en base a la suma de criterios, definidos según su relevancia:

Clínicos	Sangrado rectal, diarrea crónica, dolor abdominal, manifestaciones extraintestinales.
Radiológicos	Cambios en la mucosa: mucosa granular, úlceras espiculares, pseudopólipos. Cambios en el calibre: Estrechamiento de la luz, acortamiento de colón, pérdida de haustras.

Endoscópicos	Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable; exudado o ulceraciones, sangrado, pseudopólipos o pólipos.
Histológicos	Mayores: inflamación de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de la cripta, microabscesos, disminución de células caliciformes.  Menores: Infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de vascularidad en mucosa, metaplasia de células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfoide. (2)

#### A. Cuadro clínico

La CU provoca una inflamación crónica y difusa de la mucosa del colon. Compromete el recto y una extensión variable del colon, extendiéndose de manera continua hacia el proximal, pudiendo llegar al ciego. En los niños suele debutar como pancolitis (70%), siendo menos frecuentes las colitis izquierdas y las proctitis. Cuando comienza con extensión limitada en corto plazo suele progresar hacia colitis extensa o pancolitis.

La extensión se asocia con severidad por lo que la enfermedad que se presenta en la infancia tiene un fenotipo más severo. La diarrea con sangre es el síntoma más habitual. Puede presentarse dolor abdominal y síntomas proctálgicos (pujo, tenesmo, urgencia evacuatoria). Los síntomas se correlacionan con la extensión de la enfermedad y pueden ir desde sangrado rectal intermitente en pacientes con proctitis leve, hasta urgencia defecatoria, tenesmo, dolor abdominal, pérdida de peso, e incluso perforación del colon en enfermedad severa extensa.

La EC afecta cualquier parte del tracto digestivo, desde la boca al ano. En pediatría es preferentemente ileocolónica y con menor frecuencia se compromete el colon de manera aislada (colitis de Crohn). En pediatría el 50% tiene compromiso proximal (estómago o duodeno). Compromete la pared intestinal de manera transmural, su compromiso intestinal es discontinuo, pudiendo coexistir zonas de mucosa sana y enferma. Al ser transmural puede fistulizarse y la inflamación crónica puede dar

estenosis, produciendo obstrucción intestinal parcial o total. Es característica la enfermedad perianal con “tags” de piel: abscesos, fisuras profundas y/o fístulas, y se asocia con mayor frecuencia a manifestaciones extraintestinales, que pueden cursar en forma concomitante o independiente de la actividad de la enfermedad.

Estas manifestaciones pueden darse en: piel (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), ojos (epiescleritis, uveítis), huesos (osteoporosis), articulaciones (artritis, artralgiás, sacroileitis, espondilitis), hígado (hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria en EC de colon) y páncreas (pancreatitis). En la EC los síntomas dependen de las zonas comprometidas del tracto digestivo. Las molestias más frecuentes incluyen dolor abdominal y diarrea crónica. En caso de compromiso colónico la diarrea es disentérica. Ocasionalmente puede haber disfagia o dolor retroesternal en compromiso esofágico y náuseas, dolor epigástrico o vómitos en el compromiso gástrico. La presencia de vómitos alerta sobre obstrucción intestinal.

Los síntomas GI de la EC pediátrica son similares a los de adultos, sin embargo, en la edad pediátrica existen manifestaciones características: retardo de crecimiento lineal y retardo puberal. Varios factores contribuyen al deterioro del crecimiento (lineal y puberal): la desnutrición, el proceso inflamatorio en sí y el tratamiento con esteroides. En el 25% de los pacientes el retardo del crecimiento antecede a la aparición de otros síntomas y al diagnóstico. En cuanto al proceso inflamatorio, la circulación de citoquinas proinflamatorias (TNF-alfa, IL-6, IL-1, etc.) interfieren con el factor de crecimiento insulino-símil I (IGF-I), mediador clave de los efectos de hormona de crecimiento en la placa de crecimiento ósea; se piensa que también estas citoquinas pueden interferir con los esteroides sexuales y, por lo tanto, en el retardo de la maduración sexual.(19)

La desnutrición crónica se correlaciona con el retraso del crecimiento. Su etiología es multifactorial: anorexia mediada por citoquinas, miedo a comer por el empeoramiento de los síntomas GI, saciedad precoz, náusea o dolor abdominal. Los pacientes además presentan pérdidas de nutrientes por las heces; el daño de la mucosa producto de la inflamación lleva a enteropatía perdedora de proteínas; si



existe enfermedad difusa de la mucosa del intestino delgado o resección de segmentos del intestino delgado puede haber esteatorrea. Los pacientes pueden presentar también deficiencias de micronutrientes y vitaminas (hierro, cobre, zinc, selenio, ácido fólico, vitamina B12, vitamina D).

Existen índices de actividad de EII que permiten, entre otras cosas, determinar el tratamiento a seguir: PUCAI (pediatric ulcerative colitis activity index) y el PCDAI (pediatric Crohn's disease activity index).

El PUCAI se basa únicamente en parámetros clínicos tales como: número de deposiciones al día, consistencia de ellas, presencia de sangre, deposiciones nocturnas, dolor abdominal y nivel de actividad diaria. Clasifica la enfermedad en leve, moderada y severa. El PCDAI es el estándar utilizado durante los últimos 20 años de evaluación clínica de la EC, sin embargo, tiene limitaciones debido a incorporación de datos de laboratorio, velocidad de crecimiento (no siempre disponible) y examen perianal.

Se han realizado esfuerzos en acortar o simplificar este índice, pero aún no existe una versión abreviada óptima que reemplace el índice original. Alrededor del 10% de los pacientes tienen una colitis indeterminada y corresponden a aquellos pacientes con inflamación intestinal crónica en los cuales el patrón de la enfermedad no permite hacer claramente la diferencia entre CU y EC después de repetidas colonoscopías y biopsias endoscópicas o incluso colectomía. A medida que la enfermedad evoluciona, la diferencia se esclarece y se puede diagnosticar una u otra enfermedad; con mayor frecuencia se reclasifica hacia colitis ulcerosa.

## B. Evaluación endoscópica

Permite la visualización directa de la mucosa colónica e ileal. Evalúa la severidad y extensión y, permite obtención de muestras histológicas. La evaluación inicial debe incluir esofagogastroduodenoscopia e ileocolonoscopía. En la CU existe compromiso de recto, aunque los niños pequeños pueden tener una presentación atípica con recto respetado. La inflamación progresa hacia el proximal de manera

continua, con clara demarcación entre la mucosa sana y la enferma. Existe pérdida de transparencia vascular, eritema e hiperemia, friabilidad, erosiones, microulceraciones, exudado purulento y granularidad, y se pueden encontrar pseudopólipos. Los hallazgos dependen de la severidad de la enfermedad y del tiempo de evolución.

El segmento distal del íleon terminal puede presentar eritema sin erosiones, o edema si existe una pancolitis con compromiso de válvula íleocecal ('backwash ileitis'). En todas las otras presentaciones de CU el íleon terminal debe estar normal.

En una CU severa se debe evitar una colonoscopia extensa por riesgo de perforación. Se sugiere realizar sigmoidoscopia para confirmar el diagnóstico con biopsias y descartar infección por citomegalovirus. En la EC la inflamación GI y colónica es discontinua, con recto respetado o parcialmente comprometido. Se pueden ver erosiones, úlceras lineales o serpiginosas, pseudopólipos, mucosa con aspecto de "empedrado", áreas de inflamación y estenosis. El íleon distal está involucrado frecuentemente, incluso con áreas normales del colon. Por ello es importante intubar el íleon rutinariamente durante la colonoscopia. Dado que la EC puede comprometer segmentos del intestino delgado, es importante intentar evaluar su compromiso tanto con técnicas endoscópicas como de imágenes.

La enteroscopia total asistida por balón (BAE) se define como una evaluación completa del intestino delgado, ya sea con un abordaje simple o combinado oral (proximal o anterógrada) - anal (distal o retrógrado). Esta técnica no siempre es posible en todos los pacientes, con una frecuencia de éxito en un rango del 16 al 86%. Las ventajas de la BAE consisten en la posibilidad de la toma de tejido para estudio, realizar intervenciones terapéuticas y recuperar cápsulas retenidas sin necesidad de cirugía.

Las principales limitaciones de la BAE son su naturaleza invasiva, con riesgo de sangrado y perforación (0,8% para procedimientos diagnósticos y 4% para los terapéuticos), duración prolongada del procedimiento, evaluación limitada de la

totalidad del intestino en un solo paso y la necesidad de personal especializado. Su indicación es para la obtención de biopsias intestinales para patología cuando el estudio imagenológico o endoscópico ha sido inconcluso o se requiere realizar intervención terapéutica o recuperar por ejemplo capsula retenida.

### C. Histología

En la CU la inflamación se limita a la mucosa. A nivel de la lámina propia se puede observar congestión, edema y aumento del número de células plasmáticas. Existe distorsión de las vellosidades y criptas, daños sugerentes de cronicidad. Presencia de agregados linfoides basales e infiltrado inflamatorio crónico; depleción de mucina en células caliciformes. Puede observarse criptitis (neutrófilos en pared de la cripta), abscesos crípticos (neutrófilos en interior de la cripta) o destrucción de las criptas.

Una característica de la CU es la mayor severidad del compromiso histológico hacia segmentos distales del colon. En la EC la histología se caracteriza por la presencia de granulomas no caseosos, alteración focal de la arquitectura de las criptas (segmentaria o discontinua), inflamación crónica focal o en parches y preservación de la mucina en sitios activos. La ausencia de granulomas no descarta la enfermedad de Crohn ya que solo están presentes en un 20-40%.

### D. Laboratorio

La evaluación inicial debe incluir hemograma, enzimas hepáticas, albúmina, velocidad de eritrosedimentación (VSG), perfil de hierro y proteína C reactiva (PCR). Además, se debe solicitar un coprocultivo y estudio de *Clostridium difficile*.

El hemograma muestra signos de anemia (ferropénica o de enfermedad crónica), leucocitosis y trombocitosis. Las proteínas totales y la albúmina sérica pueden estar bajas debido a pérdida intestinal; la VSG y PCR pueden estar aumentada pero su falta de elevación no excluye inflamación activa.

Actualmente se utiliza en el estudio inicial de pacientes con EII, independiente de la localización y del tipo, un marcador de inflamación intestinal presente en deposiciones y que es superior a los marcadores séricos de inflamación: la calprotectina fecal. Esta es una proteína que se encuentra en los gránulos del citosol de los neutrófilos y que, por lo tanto, se eleva en los estados de inflamación intestinal. Inicialmente puede servir como medición basal para luego monitorizar la respuesta a terapia.

Los marcadores serológicos como pANCA (anticuerpo anticito plasma perinuclear de neutrófilo) y ASCA (anticuerpo anti-Saccharomyces cerevisiae), OmpC I2, Cbir1 pueden ser útiles para diferenciar CU de EC. No se recomiendan rutinariamente, solo en casos de dificultad diagnóstica. La ausencia no excluye EII, especialmente en niños. ASCA IgA e IgG tiene especificidad para EC (95% uno de los dos o 100% ambos) y pANCA tiene una especificidad de 92% para CU.

Los principales marcadores postulados para detectar la actividad y predecir recaída son la proteína C reactiva (PCR) sérica, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y los marcadores fecales (calprotectina y lactoferrina). Sin embargo, varios de estos marcadores presentan una baja sensibilidad y/o especificidad, y pueden no reflejar el daño intestinal real.

- PCR: Es un marcador habitual de respuesta inflamatoria aguda se correlaciona ampliamente con la actividad de la enfermedad en la EC, se ha visto que los niveles de PCR son mayores en la EC que en la CU. Sin embargo, estudios tempranos reportaron que aproximadamente un tercio de los pacientes con enfermedad clínicamente activa presentaban niveles normales de PCR.

- VSG: También se considera un marcador de respuesta inflamatoria aguda, mide la inflamación intestinal en la EC con menor precisión reflejando los cambios en la concentración de proteínas plasmáticas y el hematocrito. La VSG aumenta con la actividad de la enfermedad, pero se ha descrito, aunque no universalmente, que correlaciona mejor con la enfermedad colónica que con la ileal.

- Calprotectina fecal: Es una proteína unida al calcio que constituye hasta más del 60% de la proteína citosólica de neutrófilos. Es muy resistente a la degradación

bacteriana, por lo que su estabilidad en las heces, la convierte en un marcador muy atractivo. Tiene un valor predictivo positivo de 85-90% para distinguir la EII del síndrome de intestino irritable. La calprotectina fecal ha demostrado ser útil en el diagnóstico de la EII, correlacionando con la actividad de la enfermedad mucosa, y también demostró ser un marcador alternativo confiable de respuesta al tratamiento o recidiva de la lesión. (3)

- Anticuerpos como marcadores serológicos: Se detectan en la EC diversos anticuerpos, los más importantes son los antimicrobianos: ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae IgA e IgG), Anti-OmpC (Anti-outer-membrana porina C de la Escherichia coli), Anti-Cbir (anti-flagellina), Anti-I2 (Anti-Pseudomonas fluorescens componente I2), Antiglicanos: ALCA (IgG Anti-laminaribioside), ACCA (IgA Anti-chitobioside), AMCA (IgG anti-mannobioside) (4).

## E. Imágenes

Como se señaló anteriormente, en el estudio de una EC es importante evaluar el intestino delgado para determinar la extensión de la enfermedad. Estas imágenes pueden ayudar a determinar si existe inflamación, estenosis o una combinación de ambas, y también a evaluar si existen complicaciones (abscesos, fistulas u otras). La elección del método radiológico a utilizar debiera, entre otras cosas, ser guiado por el nivel de radiación que emite debido a que se trata de pacientes jóvenes y que requerirán durante su vida estudios a repetición. De todos los pacientes expuestos a  $> 10$  mSv de radiación, 1 de cada 1.000 desarrollará una afección maligna. Actualmente uno de cada 10 pacientes con EC está expuesto a  $> 50$  mSv de radiación, lo cual aumenta su riesgo.

Clasificación de gravedad:

Colitis ulcerosa: La gravedad de la enfermedad debe clasificarse utilizando la puntuación PUCAI, que proporciona puntos basado en dolor abdominal, sangrado rectal, consistencia de la mayoría de las heces, número de deposiciones por 24 horas, presencia de deposiciones nocturnas y nivel de actividad. La puntuación máxima es 85, con remisión definida como una puntuación inferior a 10, enfermedad leve 10 a 35, enfermedad moderada 40 a 60 y enfermedad grave 65 a 85.

Enfermedad grave en los primeros 3 meses después del diagnóstico ponen al niño en mayor riesgo de enfermedad refractaria y debe dar lugar a un seguimiento estricto.

Enfermedad de Crohn: La EC se controla mediante el índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica, que representa dolor abdominal (informado por el paciente y en el examen físico), deposiciones por día, actividad nivel, valores de laboratorio (hematocrito, velocidad de sedimentación globular y albúmina), peso, talla, velocidad de talla, enfermedad perirrectal y manifestaciones extraintestinales. La puntuación varía de en remisión (<10) a leve (<30) a moderada (30-40) a severo (40). Un cambio en la puntuación mayor o igual a 12,5 puntos refleja una respuesta clínicamente significativa a la terapia. (3)

Tratamiento:

El tratamiento comprende dos fases: inducción a la remisión y mantención de ella. Hasta hace poco, alcanzar estos objetivos consideraba solo parámetros clínicos y de laboratorio, sin embargo, actualmente, al igual que para los adultos, se debe alcanzar también mejoría histológica o curación de la mucosa y de esta manera evitar complicaciones. Junto con ello se debe asegurar un adecuado estado nutricional, optimizar el crecimiento y minimizar los efectos colaterales de las drogas utilizadas. (8)

Colitis ulcerosa: La enfermedad grave también se trata con esteroides; sin embargo, debe evitarse la corticodependencia. Al hacer la transición a la terapia de mantenimiento, los factores que puede impedir el cumplimiento, incluido el número de dosis diarias y capacidad para tragar pastillas. Si no puede dejar los esteroides en la terapia, se debe considerar la escalada a biológicos o tiopurinas, En niños, las indicaciones para cirugía pueden incluir falta de destete de esteroides, desarrollo de displasia y retraso del crecimiento.

Enfermedad de Crohn: Se recomienda la nutrición enteral exclusiva como terapia de inducción de primera línea, y estudios recientes sugieren que puede ser más eficaz para lograr una remisión temprana que esteroides. Las terapias siguen siendo similares a las de los adultos con el uso de biológicos, inmunomoduladores y esteroides. A pesar de la introducción de productos biológicos y los datos de que retrasan la progresión de la enfermedad, el riesgo de cirugía dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico no ha cambiado, manteniendo tasas entre 14% y 34% dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico. Las indicaciones quirúrgicas para la EC incluyen fracaso de manejo médico, incapacidad para retirar los esteroides, perforación, estenosis refractaria, derivación y tratamiento de la enfermedad perianal. (8)

#### Los agentes biológicos infliximab

Se conocen por ser medicamentos anti-TNF, y actúan bloqueando la acción de esta citoquina proinflamatoria. Su uso fue demostrado inicialmente en la inducción primaria y mantenimiento en pacientes con enfermedad perianal activa y fistulizante, en combinación con la intervención quirúrgica adecuada y uso de antibióticos, sin embargo, actualmente su uso está indicado para la inducción de remisión en niños con EC activa refractaria al uso de esteroides y también para la inducción de la remisión y mantenimiento de la EC luminal crónica activa a pesar de haber optimizado el uso de inmunomoduladores.

Es importante destacar el uso precoz de los biológicos en un grupo selecto de niños que tenga alto riesgo de desarrollar una enfermedad de mal pronóstico:

- Presencia de úlceras profundas en la colonoscopia.
- Persistencia de EC severa a pesar de una adecuada inducción.
- Enfermedad de Crohn extensa (pan-entérica).
- Retardo de crecimiento,  $> -2,5$  z score para la talla.

- Osteoporosis severa.
- Enfermedad estenosante y penetrante al debut.
- Enfermedad perianal severa.

También se debe considerar su uso precoz en pacientes con manifestaciones extraintestinales como artritis severa y pioderma gangrenoso. Para la EC en pacientes naïve a terapia anti-TNF, tanto el infliximab (administración endovenosa) como el adalimumab (administración subcutánea) presentan igual eficacia y perfil de eventos adversos. La elección entre uno o el otro va a depender de la disponibilidad, la preferencia del paciente, el costo, el método de administración y las regulaciones locales.

En CU el uso de infliximab se debe considerar como tratamiento de mantenimiento en niños con CU crónicamente activa, o dependiente de esteroides, a pesar de optimizar los 5-ASA y tiopurinas. También se debe considerar en la CU refractaria a esteroides. Si infliximab se inicia durante un episodio agudo en un paciente naïve a tiopurinas, se puede usar como tratamiento puente a tiopurinas y puede ser discontinuado luego de 4 a 8 meses, así también, puede ser usado como terapia de segunda línea en el manejo de la crisis aguda severa de CU, cuando esta es refractaria a los esteroides (PUCAI > 65 al día 5).

En pacientes pediátricos, a diferencia de los adultos (en los cuales es indistinto), el adalimumab en la CU y se debe usar solo en los pacientes que perdieron respuesta o son intolerantes a infliximab. Todos los pacientes que inicien terapia anti-TNF deben tener previo a su inicio screening de tuberculosis. mediante la toma de una radiografía de tórax y test de tuberculina (PPD) y/o test de secreción de interferón (quantiFERON).

Además, chequeo de inmunidad a virus varicela y hepatitis B, hepatitis A, hepatitis C, HIV, Epstein-Barr (ver guías ECCO). El tratamiento con anti-TNF debe ser regular



y no episódico, de esta manera se evita la formación de anticuerpos contra el agente, y, la consecuente pérdida de respuesta. Su uso está contraindicado en pacientes con presencia de abscesos, signos de infección activa, historia de tuberculosis e infecciones oportunistas.

Existen anticuerpos contra los anti-TNF que causan reacciones agudas durante la infusión (RAI), reacciones de hipersensibilidad retardada y pérdida de respuesta. Los síntomas de RAI son sensación de ahogo, enrojecimiento facial, náuseas, cefalea, hipoxemia y taquicardia. Estas reacciones responden a la detención momentánea de la infusión o a la disminución de su velocidad. Si existe reacción aguda severa como hipotensión, hipoxia y disnea, estas constituyen una contraindicación al tratamiento. Reacciones de hipersensibilidad retardada pueden ocurrir al menos 1 día post infusión, y se caracteriza por artralgia y artritis con fiebre y o rash cutáneo. Respecto de la pérdida de respuesta, esta puede ser primaria, si ocurre dentro de las primeras 6 semanas; si ocurre más allá de las 6 semanas se considera pérdida de respuesta secundaria.

Las causas son variadas e incluyen niveles inadecuados de la droga en sangre, formación de anticuerpos, persistencia de inflamación severa, falla de adherencia o tratamiento subóptimo. La medición de niveles y/o anticuerpos contra anti-TNF ayuda a esclarecer la causa y según los resultados se procederá a: aumento de la dosis, disminución del intervalo o cambio de anti-TNF. El uso de terapia combinada (anti-TNF + tiopurina o MTX) puede ser una alternativa inicial efectiva en la disminución de la formación de anticuerpos. Incluso puede ser útil iniciar la combinación luego de instalada la monoterapia en el paciente que ya perdió la respuesta por anticuerpos.

En el tratamiento con anti-TNF se ha descrito la ocurrencia de infecciones que en algunos casos estas han sido severas: sepsis, meningitis, neumonía, abscesos, infecciones por herpes, virus varicela, linfocitosis hemofagocítica asociada a VEB, infecciones fúngicas y oportunistas como reactivación de tuberculosis (TBC). Existen también casos de reactivación del virus de hepatitis B. Por esta razón es

indispensable al inicio el screening de TBC, e inmunidad VHB y virus varicela; además, se sugiere la vigilancia activa de infecciones.

La seguridad a largo plazo de los anti-TNF está mermada por el riesgo potencial de malignidad. Se han reportado casos de linfoma T hepatoesplénico, que es muy agresivo y de alta mortalidad; se ha descrito en más de 30 pacientes (hombres jóvenes) que habían usado infliximab, sin embargo, todos también habían recibido tiopurinas. Se sabe que las tiopurinas aumentan el riesgo de cáncer, por lo que es posible que la malignidad se asocie más a tiopurinas que a infliximab y que este actúe solo como catalizador.

Se describe también la ocurrencia de linfomas y cánceres cutáneos cuando se usan ambos medicamentos. Aún este tema no está del todo dilucidado, por lo que la monitorización regular de los pacientes recibiendo anti-TNF es fundamental. Previo inicio del tratamiento inmunosupresor (corticoides/inmunomoduladores/biológicos) es importante evaluar el estado de la inmunidad a virus vivos (por ejemplo, varicela) así como también a virus de hepatitis, y según esto considerar vacunar antes del inicio del tratamiento inmunosupresor y esperar al menos 4 semanas para iniciar su uso. En pediatría la estrategia medicamentosa debe plantearse en forma personalizada, evaluando riesgos y beneficios y siempre teniendo en cuenta el compromiso intestinal y sistémico, asociado a un rápido progreso de la enfermedad. La comunicación clara con la familia exponiendo estos puntos es clave para la decisión del tratamiento y asegurar una buena adherencia. (3).

#### Dosis y pautas de administración

Enfermedad de Crohn (6 a 17 años) -Terapia de inducción: 5 -10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6. -Terapia de mantenimiento: 5-10 mg/kg cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no hayan respondido dentro de las primeras 10 semanas de tratamiento.

Colitis ulcerosa (6 a 17 años) -Terapia de inducción: 5-10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6. -Terapia de mantenimiento: 5 -10 mg/kg cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento.

### Preparación

- -Reconstituir el vial de infliximab de 100 mg con 10ml de agua para inyectables.
- -Diluir el volumen correspondiente a la dosis prescrita en cloruro sódico al 0,9%, teniendo en cuenta que para la administración IV se requiere una concentración final entre 0,4 – 4 mg/ml.
- -Se recomienda que la perfusión IV se comience lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución.

### Administración

Perfusión IV durante 2-3 horas. Se administrará a través de un filtro estéril, apirógeno de baja unión a proteínas (tamaño de poro  $\leq 1,2 \mu\text{m}$ ), no administrándose a través de la misma vía IV otros fármacos. Para disminuir el riesgo de aparición de reacciones agudas relacionadas con la perfusión puede utilizarse como premedicación un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol e incrementar paulatinamente la velocidad de perfusión. Se mantendrá en observación al paciente durante al menos 1-2 horas después de la perfusión debido a la posibilidad de aparición de estas reacciones agudas, debiendo estar disponible un equipo de emergencia que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial.

### Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad al infliximab, a proteínas murinas o a alguno de los excipientes; pacientes con infecciones activas graves como tuberculosis, septicemia, abscesos e infecciones oportunistas; pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA).

## Precauciones

**Infecciones** En los ensayos clínicos, las infecciones se han comunicado en una mayor proporción en pacientes pediátricos comparados con pacientes adultos. Se han notificado casos de tuberculosis, infecciones bacterianas (septicemia, neumonía), fúngicas invasivas, víricas e infecciones oportunistas (neumocistiasis, candidiasis, listeriosis, aspergilosis) en pacientes tratados con infliximab.

**Reactivación de Hepatitis B** En pacientes portadores crónicos del virus de la hepatitis B que recibían infliximab se han notificado casos de reactivación.

**Neoplasias y trastornos linfoproliferativos** Se han notificado casos de enfermedades malignas, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo infliximab. Aproximadamente un 50% de los casos fueron linfomas, el resto fueron leucemias, melanomas y tumores de órganos sólidos e incluso enfermedades malignas raramente vistas en niños como leiomiomasarcoma y cáncer hepático y de células renales. Aunque la mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con otros inmunosupresores, no se puede excluir el riesgo de desarrollar linfomas, leucemias y otras enfermedades malignas en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

En pacientes adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, en tratamiento con infliximab, se han notificado casos de linfoma de células T hepatoesplénico. Todos habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de infliximab. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab debe considerarse cuidadosamente.

## Vacunas

No hay datos disponibles sobre la respuesta a vacunas de virus vivos o sobre la transmisión secundaria de infecciones por estas vacunas en pacientes con terapia anti-TNF. No se recomienda la administración concomitante de infliximab con

vacunas de virus vivos. Se recomienda que los pacientes pediátricos lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento. Procesos autoinmunes Utilizar con precaución en pacientes con trastornos desmielinizantes, incluyendo esclerosis múltiple y Síndrome de Guillain-Barré.(20,25,26)

#### Efectos secundarios

##### Pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Reacciones adversas más frecuentes: Infecciones del tracto respiratorio superior, faringitis, abscesos, neutropenia, leucopenia, anemia, sangre en heces, enrojecimiento facial, fractura ósea y reacciones alérgicas respiratorias.

Pacientes pediátricos con colitis ulcerosa Reacciones adversas más frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, faringitis, dolor abdominal, fiebre y cefalea. La reacción adversa más frecuente fue empeoramiento de la colitis ulcerosa, cuya incidencia fue mayor en pacientes con un régimen de administración de cada 12 semanas frente al régimen de administración cada 8 semanas. Se han detectado anticuerpos frente a infliximab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn y con colitis ulcerosa. (9).(19)

#### Eventos adversos

Eventos adversos muy frecuentes; afectan a 1 de cada 10 pacientes

- a. Dolor de estómago,
- b. Náuseas
- c. Infecciones víricas como herpes o gripe
- d. Infecciones del aparato respiratorio alto como sinusitis
- e. Dolor de cabeza

Eventos adversos frecuentes; afectan entre 1 y 100 de cada 100 pacientes

- Cambios en el funcionamiento del hígado, aumento de las enzimas hepáticas (se muestran en los análisis de sangre).
- Infecciones de pulmón o pecho, como bronquitis o neumonía
- Respiración difícil o dolorosa, dolor en el pecho.
- Hemorragias en el estómago o intestinos, diarrea, indigestión, ardor de estómago,
- Estreñimiento
- Erupción tipo urticaria (habones), erupción cutánea con picor o piel seca
- Problemas de equilibrio o sensación de Mareo
- Fiebre, aumento de la sudoración
- Problemas de circulación como presión sanguínea baja o alta
- Cardenales, sofoco o hemorragia nasal, calor, enrojecimiento de la piel (rubefacción)
- Sensación de cansancio o debilidad
- Infecciones bacterianas como septicemia, absceso o infección de la piel (celulitis)
- Problemas de la sangre como anemia o recuento bajo de glóbulos blancos
- Inflamación de los ganglios linfáticos
- Depresión, problemas para dormir
- Problemas oculares, entre ellos ojos rojos e infecciones
- Latidos rápidos del corazón (taquicardia) o palpitaciones
- Dolor en las articulaciones, músculos o espalda
- Infección del tracto urinario
- Psoriasis, problemas de la piel como eccema y pérdida del pelo
- Reacciones en el lugar de la inyección como dolor, hinchazón, enrojecimiento, Picazón
- Escalofríos, acumulación de líquido bajo la piel que causa hinchazón Sensación de entumecimiento o de hormigueo.

Eventos adversos poco frecuentes; afectan entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.

- Falta de riego sanguíneo, hinchazón de una vena
- Problemas de la piel como ampollas, verrugas, coloración o pigmentación anormal de la piel, o labios hinchados
- Reacciones alérgicas graves (por ejemplo, anafilaxis), enfermedad del sistema inmunitario llamada lupus, reacciones alérgicas a proteínas extrañas

- Heridas que tardan en cicatrizar
- Inflamación del hígado (hepatitis) o de la vesícula biliar, daño hepático
- Sentirse olvidadizo, irritable, confundido, nervioso
- Problemas oculares, incluyendo visión borrosa o reducida, ojos hinchados o con orzuelos
- Mal funcionamiento del corazón o empeoramiento de este, disminución del latido del corazón
- Desmayo
- Convulsiones, problemas de nervios
- Úlcera de intestino u obstrucción intestinal, dolor o retortijones en el estómago
- Inflamación del páncreas (pancreatitis)
- Infecciones por hongos como infección por Cándida
- Problemas pulmonares (como edema)
- Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural)
- Infecciones renales
- Recuento bajo de plaquetas, demasiados glóbulos blancos en sangre
- Infecciones en la vagina

Eventos adversos raros; afectan entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes.

- Un tipo de cáncer sanguíneo (linfoma)
- Su sangre no proporciona suficiente oxígeno a su cuerpo, problemas de circulación, como estrechamiento de un vaso sanguíneo
- Inflamación de las membranas que protegen el cerebro (meningitis)
- Infecciones debidas a un sistema inmunitario debilitado
- Infección por hepatitis B, cuando ha tenido hepatitis B con anterioridad
- Hinchazón o crecimiento anormal de tejidos
- Inflamación de pequeños vasos sanguíneos (vasculitis)
- Enfermedades del sistema inmunitario que pueden afectar a los pulmones, a la piel y a los ganglios linfáticos (como sarcoidosis)
- Falta de interés o emoción
- Problemas de la piel graves como necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson o eritema multiforme, problemas de la piel como forúnculos

- Enfermedades del sistema nervioso graves como mielitis transversa, enfermedad, parecida a la esclerosis múltiple, neuritis óptica y síndrome de Guillain-Barré
- Líquido en la lámina que protege el corazón (derrame pericárdico)
- Problemas de pulmón graves (como enfermedad pulmonar intersticial)
- Melanoma (un tipo de cáncer de piel)
- Cáncer de cuello uterino
- Recuento bajo en sangre, incluyendo un descenso grave en el número de glóbulos blancos en sangre

#### Otros eventos adversos frecuencia no conocida

- Cáncer en niños y adultos
  - Un cáncer sanguíneo raro que afecta principalmente a personas jóvenes (linfoma Hepatoesplénico de células T), fallo del hígado
  - Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel)
  - Empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (se manifiesta como una erupción de la piel acompañada de debilidad muscular)
  - Pérdida temporal de la vista durante o en las 2 horas de perfusión
  - El uso de una vacuna “de microorganismos vivos” puede producir una infección causada por los virus o bacterias “de microorganismos vivos” contenidos en la vacuna (cuando tiene un sistema inmunológico debilitado).
- (10).



## **ANTECEDENTES.**

El primer agente anti-TNF que demostró su eficacia en la EC y fue aprobado para su tratamiento por la Agencia Europea del Medicamento y por la FDA fue el infliximab.

El infliximab es un anticuerpo quimérico monoclonal del tipo IgG1 dirigido contra el TNF- $\alpha$  soluble y el de las membranas celulares, que se fija al complemento y favorece la citotoxicidad mediada por anticuerpos e induce la apoptosis de las células T. Se encuentra aprobado para inducir la remisión de la EC activa intraluminal y fistulizante (perianal y enterocutánea) en pacientes corticodependientes o que no responden al tratamiento estándar, Se utiliza en dosis de 5-10 mg/kg/i.v. administrados las semanas 0, 2 y 6. El mantenimiento de la remisión clínica se puede lograr mediante la administración esporádica o programada con una dosis de 5-10 mg/kg/i.v. cada 8 semanas. (12)

Aunque el infliximab es un fármaco bien tolerado en la mayoría de los casos, pueden aparecer efectos secundarios graves, entre los que figuran principalmente infecciones graves, síndrome lupoide, reacciones infusionales agudas y de hipersensibilidad retardada, procesos desmielinizantes, insuficiencia cardiaca, posible riesgo aumentado de linfomas y muerte. Entre los procesos infecciosos, merece destacar en nuestro medio la reactivación de una tuberculosis latente, lo que obliga a que a todo paciente que va a ser sometido a este tratamiento se le realice una historia clínica detallada, radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina de forma basal. Además, se ha comunicado la reactivación de infecciones por el virus de la hepatitis B en pacientes portadores de este virus, por lo que es necesario detectar este grupo de pacientes de riesgo. (12)

Existe un subgrupo de pacientes que desarrollan anticuerpos contra el infliximab; estos anticuerpos se han relacionado con el desarrollo de reacciones agudas post-infusionales y retardadas, así como con la pérdida o con la disminución de la eficacia de este fármaco. Se ha demostrado que la administración regular de infliximab cada

8 semanas con la utilización simultánea de inmunosupresores disminuye la aparición de estos anticuerpos desde un 30 a un 8% y aumenta la eficacia terapéutica del mismo. No obstante, debemos señalar que el número de pacientes que presentan una reacción post-infusional es relativamente bajo (1-5%) y en pocas ocasiones se trata de una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE que impida el uso continuado de infliximab. (12)

En cuanto a evidencia sobre el uso de infliximab se encontraron diferentes estudios que se muestran en el cuadro 1.

En lo que respecta a la EII pediátrica, el número de ensayos controlados aleatorios (ECA) realizados es escaso.

La mayoría de las recomendaciones mencionadas en las guías se basan en estudios observacionales.o extrapolado de ensayos con adultos.

ECA que incluyen placebo versus un agente anti-TNF para la inducción

El tratamiento en pacientes pediátricos con EII es deficiente y ya no es el camino a seguir, ya que la eficacia ha sido probado ampliamente en adultos a estas alturas. No sería ético asignar al azar a los niños al placebo, ya que no existe un verdadero equilibrio contra el tratamiento activo (23) ECA de mantenimiento (prolongado) versus placebo podría considerarse en caso de que se proporcione un brazo de tratamiento de escape y los pacientes estén en remisión clínica después de la terapia de inducción.

ECA importantes en la EII pediátrica durante las dos últimas décadas, resumidos en las directrices actuales, se refieren a la dosificación y administración de anti-TNF y muestran la eficacia de la terapia anti-TNF en la EII pediátrica ,Ensayos controlados aleatorios en EII pediátrica que evalúan como utilizar anti-TNF ver Cuadro 2.

Cuadro 1. Evidencia sobre la eficacia de infliximab en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal.

<b>Año/Autor</b>	<b>Tipo</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Intervención</b>	<b>Resultados</b>
<b>Arce &amp; Sánchez 2004. (13)</b>	Estudio de caso	Uso de Infliximab en niños con colitis ulcerosa a falta de remisión con esteroides	n=2 con infliximab después de tratamientos con esteroides 3 semana de evolución de sangrado y el segundo caso 10 día diarrea con sangre	infliximab 3 dosis en tres semanas y el otro niño 10 días se reduce índice Truelove de 14 a 9 y de 16 a 10
<b>Cantón et al 2007 (14)</b>	Retrospectivo,	Describir experiencia de infliximab en EII.	n=14 (9 EC, 3 CU, 2 indeterminada). 77 infusiones de infliximab.	EC: Remisión clínica a semana 54 del 60%. CU: Remisión clínica a semana 54 del 33%. Indeterminada: Sin remisión clínica. Eventos adversos: infusionales 42.8%, infecciones 28.6%.
<b>Diez et al 2007 (15)</b>	Observacional retrospectivo.	Describir experiencia de infliximab en CU.	Paciente corticorresistentes o corticodependientes. n=19	Respuesta en 87% y remisión en 60% de corticodependientes. Remisión en 50% de corticorresistentes. 1 efecto adverso grave.
<b>Naviglio et al 2019 (16)</b>	Observacional.	Describir las causas del fracaso en el tratamiento con infliximab en niños con EII.	n=49 (34 EC, 15 CU).	En semana 14 niveles sérico de infliximab >3.11 mg/ml = Predictor de remisión. Fracaso = niveles séricos bajos.

Cuadro 2.

Ensayos controlados aleatorios en EII pediátrica que evalúan como utilizar anti-TNF

Estudio	Agente	Indicación	Numero	Objetivos del estudio	Definición del estudio	Punto del estudio	Respuesta	Remisión
Hyams 2007 [5] ALCANZAR .	IFX	Pacientes con EC con un PCDAI > 30	103	Comparación de mantenimiento IFX intervalos: cada 8 frente a cada 12 semanas. Se llevó a cabo la aleatorización después de 10 semanas de tratamiento con IFX	<b>Respuesta:</b> Disminución de 15 puntos en PCDAI <b>Remisión:</b> PCDAI ≤10	Semana 10 Semana 54	88% 59% Semana 54 Grupo de 8 semanas: 56% * Grupo de 12 semanas: 24% * (p = 0,001) * de los respondedores de la semana 10	Grupo de 8 semanas: 56% Grupo de 12 semanas: 24% (p = 0,001) -
Ruemmele 2009 [28] GFHGNP	IFX	CD	40	Comparación de IFX programado dosis de mantenimiento cada 8 semanas vs. IFX bajo demanda. Aleatorización en la semana 10.	<b>Remisión:</b> índice de Harvey Bradshaw <5	Semana 10 Semana 60	Dosis alta: 42% * Dosis baja: 28% * (p = 0,038) * de pacientes con clínica	85% IFX programado: 83% IFX bajo demanda: 61% (p = 0,001)
Hyams 2012 [29] Imagina	ADA	Moderado a CD grave	188	ADA en dosis altas (40 mg o 20 mg para peso corporal ≥40 kg o <40 kg; n = 93) o dosis baja (20 mg o 10 mg para un peso corporal ≥40 kg o <40 kg; n = 95). Aleatorización después 4 semanas.	<b>Respuesta:</b> Disminución de PCDAI ≥15 <b>Remisión:</b> PCDAI ≤10	Semana 26 Semana 54	73%	respuesta en la semana 4 Dosis alta: 33% * Dosis baja: 23% * (p = 0,100) * de pacientes con clínica respuesta en la semana 4
Hyams 2012 [11] .	IFX	UC	60	Grupo de estudio T72 Comparación de mantenimiento IFX intervalos: cada 8 frente a cada 12 semanas Se llevó a cabo la aleatorización después de 8 semanas de tratamiento con IFX.	<b>Respuesta:</b> disminución de la puntuación de Mayo en ≥30% y ≥3 puntos <b>Remisión clínica:</b> puntuación de Mayo ≤2 con sin subpuntaje individual > 1 y PUCAI <10 54 -	Semana 8 y semana 54		33% Semana Grupo de 8 semanas: 38% * Grupo de 12 semanas: 18% * (p = 0,146) * de los respondedores de la semana

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Los estudios epidemiológicos de la EII en países recientemente industrializados son limitados, esto debido a la falta de sistemas de vigilancia médica, registros adecuados de pacientes y bases de datos confiables y unificados. En México los datos confiables sobre la incidencia y prevalencia de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son escasos.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez atiende a este tipo de pacientes, sin embargo, no se han realizado estudio de dicha enfermedad; por lo que es importante documentar el comportamiento de los pocos casos que han ocurrido durante 10 años con la alternativa terapéutica de segunda línea, ya que existe un importante porcentaje de pacientes que son corticorresistente o corticodependiente que requiere de tratamiento de segunda línea con fármacos biológicos, como lo es el infliximab.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es el comportamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes pediátricos tratados con Infliximab en el departamento de Gastroenterología y Nutrición del Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), desde 2010 al 2020?

## **JUSTIFICACIÓN**

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal influye en la evolución de los pacientes y por ende es de gran importancia detallar las especificaciones terapéuticas empleadas según las características del individuo y la característica de la enfermedad relacionado esto a los efecto de dependencia o resistencia a la remisión por los fármacos de primera líneas en este tipo de enfermedad y posteriormente con el uso de los antagonista TNF que inclusive, podrían ser más nocivos que otros tratamientos.

El HIMFG es un centro de referencia para este tipo de pacientes por lo que conocer la eficacia y los eventos adversos que se han presentado en la atención de estos pacientes permitirá realizar mejorar en la atención de los mismos.

## **HIPÓTESIS**

La tasa de eventos adversos será similar a la reportada en la literatura.

Dada la naturaleza descriptiva del estudio no se requiere del enunciamiento de hipótesis a contrastar.

## **OBJETIVOS**

Objetivo general:

Determinar las características de los pacientes, indicaciones, proporción de éxito y la frecuencia de EA con el manejo con infliximab en pacientes pediátricos con EII.

Objetivos específicos:

En pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal

1. Identificar las manifestaciones clínicas e índice de actividad de la enfermedad (PUCAI) inicial.
2. Determinar la indicación del manejo con Infliximab.
3. Conocer la proporción de los pacientes que alcanzan respuesta terapéutica
4. Determinar la frecuencia de reacciones adversas con el uso de infliximab.

## **MÉTODOS**

### 6.1 Tipo de estudio:

Observacional, descriptivo, retrospectivo.

### 6.2 Lugar y periodo del estudio:

Se realizó en el departamento de Gastroenterología y Nutrición del HIMFG. Se revisaron los expedientes del archivo clínico de pacientes con diagnóstico de EII atendidos en el periodo enero 2010 a enero 2020.

### 6.3 Universo:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de EII.

### 6.4 Muestreo

Tamaño de muestra: se incluyeron todos los expedientes de pacientes pediátricos que cumplieron con los criterios de selección.

#### Selección de la muestra:

No probabilística, por conveniencia, de casos consecutivos.



## 6.5 Unidad de análisis:

Expedientes de pacientes con diagnóstico de EII.

## 6.6 Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Pacientes que iniciaron tratamiento con infliximab sin importar el tiempo de terapia.
- Ambos sexos
- De cualquier procedencia.

Criterios de exclusión:

- Ninguno

Criterios de eliminación:

- No aplica.

## 6.7. Variables de estudio

	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES
<b>Objetivo 1: Características sociodemográficas</b>				
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento hasta la fecha	Cuantitativa	Continua	Años cumplidos
Sexo	Condición orgánica determinada por los caracteres sexuales	Cualitativa	Nominal	1: femenino 2: masculino
Procedencia	Lugar de origen	Cualitativa	Nominal	1: centro 2: sur 3: norte
Estado nutricional	Es la relación del peso corporal en relación a la talla del niño o su edad	Cualitativa	Ordinal	1: Desnutrido 2: Normal 3: Sobrepeso 4: Obesidad
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Es la inflamación crónica del tubo digestivo, que alterna con periodos de actividad y fases de remisión; se considera una entidad grave, de difícil manejo, con una importante heterogeneidad clínica	Cualitativa	Nominal	1: Colitis Ulcerosa 2: Colitis ulcerosa atípica 3: Colitis no clasificada 4: E. Crohn 5: E. Crohn-colitis
Edad del diagnóstico	El tiempo en la vida del niño que se realizaron los estudio y se reconoció la presencia de la enfermedad	Cuantitativa	Continua	Años cumplidos
<b>Objetivo 2: Manifestaciones Clínicas Y PUCAI Inicial</b>				
Manifestaciones clínicas	Son las características, signos y síntomas que presenta el paciente con una enfermedad determinada	Cualitativa	Nominal	1: Diarrea crónica 2: Hematoquecia 3: Dolor abdominal 4: Evacuaciones nocturnas
PUCAI diagnóstico	Índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica (pediatric ulcerative colitis activity index)	Cualitativa	Ordinal	1: Menos de 10 Remisión 2: Brote Leve 10-34 3: 35-64 Brote moderado 4: Mayor 65 Brote grave
<b>Objetivo 3: Manejo Terapéutico Con Infiximab</b>				
Terapia de primera/segunda línea	Utilización de prednisona y inmunomodulador de primera línea con aziatropina	Cualitativa	Nominal	1: Primera línea 2: Segunda línea
Dosis inicial	Cantidad de medicamento por kilo de peso establecida para biológico en el rango 5 a 10 mg/kg /día	Cualitativa	Ordinal	1: 0-5 mg/kg 2: 6-10 mg/kg
Uso continuo de Infiximab	Se refiere a la no suspensión de la dosis de fármaco	Cualitativa	Dicotómica	1: Si 2: No
Dosis actual	Dosis que está cumpliendo con infiximab actualmente el paciente	Cualitativa	Nominal	1: incrementada 2: igual 3: reducida
Edad de inicio IFX	Tiempo trascurrido desde el inicio del infiximab	Cuantitativa	Continua	Edad en años cumplidos

Numero de bolos de IFX	Cantidad de dosis de infliximab que lleva el paciente	Cualitativa	Ordinal	1-5 5-10 10-20 20-30 30-40 Mayor 40
Numero de bolo en el que presenta RAM	Cantidad de dosis en la que presenta reacción inesperada con el uso de infliximab	Cualitativa	Ordinal	1-5 5-10 10-20 20-30 30-40 Mayor 40
<b>Objetivo 4: Respuesta Terapéutica Y Las Reacciones Adversas</b>				
Respuesta terapéutica con Infliximab	Repuesta de mejora o sin respuesta después de la aplicación de Infliximab comprobado por clínica o resultados de exámenes de laboratorio, endoscopia e histología (biopsias) evaluada a los 3-6 meses	Cualitativa	Dicotómica	1: buena respuesta 2: sin respuesta
Remisión del caso	Verificando el control de la enfermedad con el uso de infliximab	Cualitativa	Dicotómica	1: si 2: no
Presencia de reacciones adversas	Reacción inesperada con el uso de infliximab.	Cualitativa	Dicotómica	1: si 2: no
Razones de supresión	Descontinuación o suspensión de infliximab	Cualitativa	Nominal	1: Sin tolerar el tratamiento 2: Aparición de reacciones adversas 3: Con falta de respuesta 4: Fallecido 5: Abandono/Traslado
<b>Objetivo 5: Reactantes De Fase Aguda Y Respuesta Al Tratamiento</b>				
PCR	Es un marcador habitual de respuesta inflamatoria aguda se correlaciona ampliamente con la actividad de la enfermedad en la EC, se ha visto que los niveles de PCR son mayores en la EC que en la CU.	Cuantitativa	Continua	PCR >10 mg/L
VSG	Velocidad de sedimentación globular, medida indirecta del grado de inflamación presente en el organismo, mide la velocidad de caída de los hematíes en un tubo de ensayo También se considera un marcador de respuesta inflamatoria aguda, mide la inflamación intestinal en la EC con menor precisión reflejando los cambios en la	Cuantitativa	Continua	VSG >20 mm/h

	concentración de proteínas plasmáticas y el hematocrito.			
Plaquetas	Las plaquetas son de las primeras células que se acumulan en los sitios de daño tisular liberando factores que inician una cascada inflamatoria que atrae a los leucocitos ,activa células blanco y estimula el crecimiento y reparación del vaso dañado.	Cuantitativa	Continua	Plaquetas >450*109
Calprotectina	Es una proteína unida al calcio que constituye hasta más del 60% de la proteína citosólica de neutrófilos. Es muy resistente a la degradación bacteriana, por lo que su estabilidad en las heces, la convierte en un marcador muy atractivo. Tiene un valor predictivo positivo de 85-90% para distinguir la EII	Cuantitativa	Continua	Calprotectina >50 µg/g
Albumina	Agente oncológico derivado del plasma que se emplea para uso a corto plazo en el mantenimiento del volumen intravascular en situaciones clínicas limitadas actuando como un expansor de volumen	Cuantitativa	Continua	Albumina: menor 3

#### 6.8. Procedimientos:

Se identificaron los casos del registro de atención de pacientes propio del departamento de gastroenterología y nutrición y se solicitaron los expedientes al archivo clínico de la institución. Con una hoja de recolección de datos, previamente diseñada para este estudio, se recabaron todos los datos.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó estadística descriptiva, mediante frecuencias y proporciones para variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

Dada la naturaleza descriptiva del estudio y que solo se revisaron los expedientes clínicos no se requirió de someter el presente estudio al comité de investigación. Dado que tampoco aparecerán datos personales que permitan identificar a los pacientes, no fue necesario la solicitud de consentimiento.

## RESULTADOS

En el periodo de estudio se lograron identificar y revisar 14 expedientes de pacientes que cumplieron con los criterios de selección, al haber recibido al menos una dosis de infliximab como parte del manejo de la EII. Trece (92.9%) son de procedencia urbana. Nueve (64%) pacientes fueron del sexo femenino. La mediana de edad fue de 7 años. La clasificación por grupo etario al momento del diagnóstico y de edad al momento del inicio del tratamiento se presentas en las tablas 1 y 2.

En cuanto al estado nutricional nueve (64.3%) estaban desnutridos y cinco (35.7%) se encontraban con peso adecuado para la edad. Predominó el subtipo de colitis ulcerosa (n=12) sobre enfermedad de Crohn (n=1) y colitis no clasificada (n=1). La mayoría de los pacientes presentó al diagnóstico actividad moderada de la enfermedad (PUCAI) para colitis ulcerosa (n=8; 57%), ver tabla 3.

Solo tres de los pacientes recibieron infliximab como tratamiento inicial de la EII, el resto fue como tratamiento de segunda línea ante falla de tratamiento convencional. La dosis instaurado y la respuesta se muestra en la tabla 4. El grafico 2 muestra la dosis inicial, a los 3-6 meses y a los 12 meses de uso por paciente.

De las 244 infusiones totales, solo en cuatro (1.63 %) se presentaron eventos adversos y que correspondieron en su totalidad a reacciones de hipersensibilidad tipo 1, del tipo urticaria. Ver tabla 5. El número de bolos de infliximab que recibieron los pacientes no se relaciona al número de eventos adversos medicamentosos.

De los catorce pacientes, solo dos pacientes no presentaron recaída con el esquema convencional. Es decir, presentaron una, dos, tres y cuatro eventos de recaída: siete, tres, uno y uno pacientes, respectivamente, por lo que ameritaron incremento de la dosis o acortamiento del tiempo de administración. Actualmente solo seis pacientes están en seguimiento, ya que tres fueron referidos por mayoría de edad, tres abandonaron tratamiento y seguimiento, sin conocer estado actual y dos fallecieron.

**Tabla 1.** Clasificación por grupo etario de la edad al diagnóstico de los pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con Infliximab en el servicio de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil de México Federico Gómez desde el 2010 a 2020.

Edad al diagnóstico	Grupo etario	Frecuencias	Porcentajes
1-2 años	Lactante mayor	2	14%
2-5 años	Preescolar	4	28.5%
6 -12 años	Escolar	5	35.5%
12-18 años	Adolescente	3	21.4%

Fuente: secundaria. Expediente clínico.

**Tabla 2.** Clasificación por grupo etario de la edad al inicio del tratamiento de los pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con Infliximab en el servicio de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil de México Federico Gómez desde el 2010 a 2020.

Edad al inicio de tratamiento	Grupo etario	Frecuencias	Porcentajes
1-2 años	Lactante mayor	0	0
2-5 años	Preescolar	4	28.5%
6 -12 años	Escolar	6	42.8%
12-18 años	Adolescente	4	28.5%

Fuente: secundaria. Expediente clínico.

**Tabla 3.** Puntuación PUCAI y PCDAI de los pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con Infliximab en el servicio de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil de México Federico Gómez desde el 2010 a 2020.

<b>PUCAI</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
45	8	57.1
54	1	7.1
65	2	14.3
70	2	14.3
<b>PCDAI</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
30	1	7.1

Fuente: secundaria. Expediente clínico.



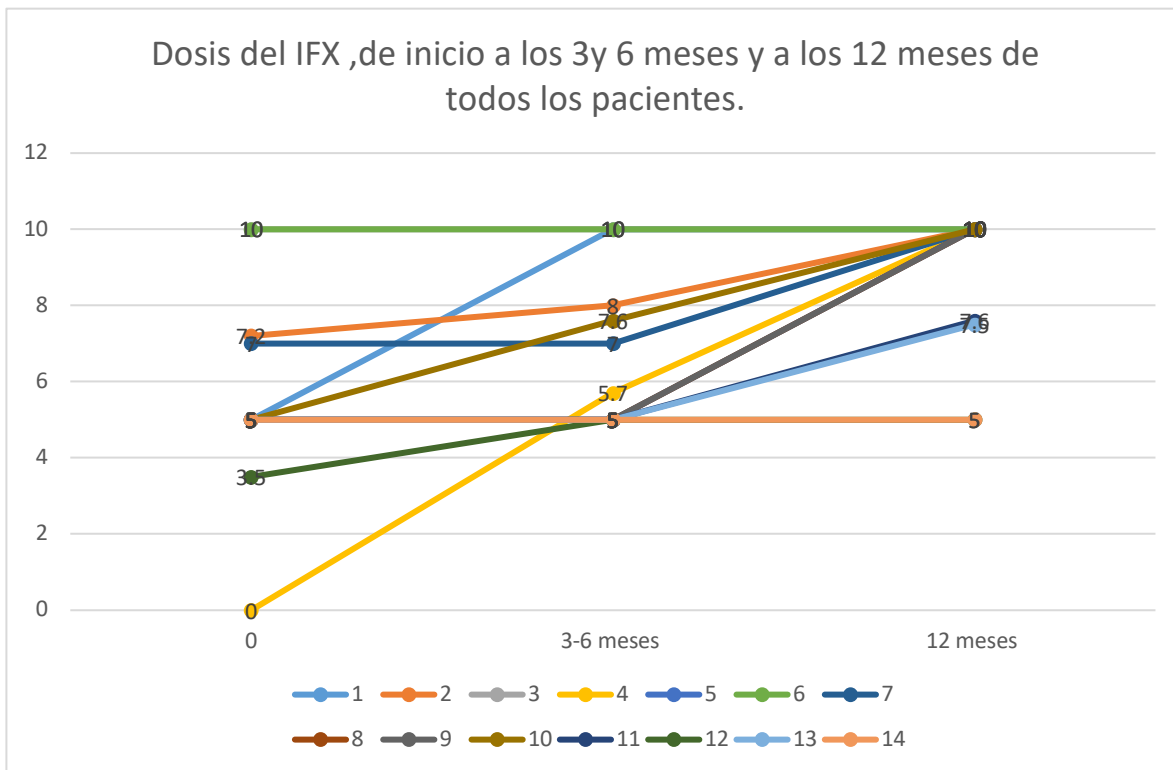
Tabla 4. Tratamiento instaurado y respuesta en los pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con Infliximab en el servicio de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil de México Federico Gómez desde

Tratamiento Instaurado	Frecuencia	Porcentaje
Primera Línea (Infliximab)	3	21.4
Segunda Línea	11	78.6
<b>Dosis de Inicio</b>		
4 mg/kg	1	7.1
5 mg/kg	8	57.1
6 mg/kg	1	7.1
7 mg/kg	2	14.3
10 mg/kg	2	14.3
<b>Dosis a los 3- 6 meses</b>		
<b>5mg/kg</b>	8	57,1
8mg/kg	3	21.4
10mg/kg	3	21.4
<b>Dosis 12 meses</b>		
5 mg/kg	2	14.3
8 mg/kg	2	14.3
10 mg/kg	10	71.4
<b>Incremento dosis</b>		
Si	10	71.4
No	4	28.6
<b>Respuesta Clínica</b>		
Buenas	9	64.3
No hubo respuesta	5	35.7
<b>Respuesta entre 3-6 meses</b>		
Si	10	71.4
No	4	28.6
<b>Respuesta al año</b>		
Si	2	14.3
No	12	85.7
<b>Tratamiento Instaurado</b>		
Si	12	85.7
No	2	14.3
<b>Intervalo de administracio</b>		
cada 4 semanas	2	14,2
cada 6 semnas	10	71.4
cada 8 semanas	2	14,2

Fuente: secundaria. Expediente clínico

**Grafico 2.** Tratamiento instaurado y sus características en los pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con Infliximab en el servicio de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil de México Federico Gómez desde el 2010 a 2020.

n=14



Fuente: secundaria. Expediente clínico

**Tabla 5.** Número de Bolos en los pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con Infiximab en el servicio de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil de México Federico Gómez desde el 2012 a 2020.

n= 14

Paciente	Numero de bolo de infliximab
1	8
2	40
3	4
4	7
5	29
6	2
7	18
8	18
9	23
10	18
11	18
12	5
13	49
14	5
Total:	244 infusiones

Fuente: secundaria. Expediente clínico

## DISCUSIÓN

Dentro de las características sociodemográficas se encontró que los pacientes fueron diagnosticados un 35.5 % a la edad escolar seguido de un 28.5 % preescolar y un 21.1 % adolescente y solo un 14% lactantes mayor de presentación muy temprana, La literatura hace referencia que en menores de 2 años es de presentación más agresiva y en este estudio no tenemos menores de dos años la gran mayoría fueron diagnosticados entre 6 y 12 años e inician tratamiento después del año de diagnóstico con biológico, En nuestro estudio, pero comparando con otros trabajos, la EII aumenta desde el primer año de vida, observándose tasas más altas en adolescentes. Del total de diagnósticos de EII, un 25% se realiza durante la infancia y adolescencia, siendo la colitis ulcerosa (CU) más común que la enfermedad de Crohn (EC) en preescolares y, al contrario, la EC más frecuente en niños mayores. .

EL sexo de los pacientes en su mayoría fue femenino 64.3% (9) y masculino 35.7%(5).En nuestro estudio pero al compararlo con otros estudios encontramos lo contrario, respecto al género, en pediatría existiría una ligera predominancia masculina en otros estudios.

La procedencia fue urbana 92.9% (13) , coincidimos con que la procedencia urbana aumenta la prevalencia de esta enfermedad , al dejar el contacto con la naturaleza y exposición a más contaminación , cambio de dietas más elaboradas y aumento de consumo de comidas chatarras, la ingesta excesiva de ácidos grasos poliinsaturados, y de azúcares refinados aumenta el riesgo, a diferencia de los vegetales, frutas, pescados y fibra, que lo disminuyen y se encuentran con mayor facilidad en el área rural .

Los estudios tanto de caso control como de metaanálisis muestran que una occidentalización de la dieta en Europa del Este, Asia y Japón se correlaciona con un aumento de la EC.

En cuanto al estado nutricional el 64.3% (9) estaban desnutridos y 35.7% (5) se encontraban con peso adecuado para la edad, La desnutrición crónica se correlaciona con el retraso del crecimiento. Su etiología es multifactorial: anorexia mediada por citoquinas, miedo a comer por el empeoramiento de los síntomas GI, saciedad precoz, náusea o dolor abdominal. Los pacientes además presentan pérdidas de nutrientes por las heces; el daño de la mucosa producto de la inflamación lleva a enteropatía perdedora de proteínas; si existe enfermedad difusa de la mucosa del intestino delgado o resección de segmentos del intestino delgado puede haber esteatorrea. Los pacientes pueden presentar también deficiencias de micronutrientes y vitaminas (hierro, cobre, zinc, selenio, ácido fólico, vitamina B12, vitamina D).

Con respecto a la clasificación de la enfermedad inflamatoria intestinal en su mayoría fue colitis ulcerosa 85.7%(12) Anivel mundial se presenta mayor incidencia de colitis ulcerosa en comparacion con enfermedad de crohn , coincidiendo en nuestro estudio con el 85.7 % presentan colitis ulcerosa correspondiendo a 12 pacientes de 14, y solo 1 paceinte con enfermedad de crohn, 1 paciente con colitis indeterminada.

En cuanto a la puntuación PUCAI , Este puntaje fue tomado al diagnostico de la enfermedad y los pacientes se presentaron con una clasificación según la clinica con un PUCAI moderado con un puntaje de 45 puntos en el 57 % que corresponde a 8 pacientes., esto quiere decir q los pacientes al diagnostico estaban muy sintomaticos, corresponde con la literatura ya que en los niños la presentación es más agresiva que en adultos.

El 71.4% (10) tuvo incremento en la dosis de tratamiento , esto se asocia a mala respuesta y solamente 28.6% (4) quedaron con igual esquema, esto se asocia a buena respuesta , La respuesta clínica fue buena en el 64.3% (9)

En la respuesta clínica con respecto al tratamiento entre 3-6 meses fue buena en el 71.4% (10) evaluamos la escala de PUCAI si despues de 3 a 6 meses estaban

sintomáticos y además si permanecían con igual dosis, como en estudios internacionales han demostrado que los pacientes con uso de biológico como el caso de infliximab presentan buena respuesta en este trabajo con el 71,4 % con buena respuesta., Con respecto a la respuesta al año de haber instaurado el tratamiento fue buena en el 85.7% (12)

En cuanto a las Reacciones adversas medicamentosas se presentaron en el 28.6% (4) de los pacientes, si embargo, cuando tomamos en cuenta 244 infusiones totales, solo el 1.63% (n=4/244) presentaron eventos adversos y que correspondieron en su totalidad a reacciones de hipersensibilidad tipo 1, del tipo urticaria.

No obstante, debemos señalar que el número de pacientes que presentan una reacción post-infusional es relativamente bajo (1-5%) en otros estudios al igual que en este estudio y en pocas ocasiones se trata de una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE que impida el uso continuado de infliximab. (12)

En cuanto a la situación actual del paciente en su mayoría siguen en seguimiento 42.9% (6), 21.4% (3) fueron referidos por tener mayor edad 21.4% (3) abandonaron el tratamiento y 14.3% (2) fallecieron por otras causas no asociadas al uso de infliximab.

## **CONCLUSIONES**

1. La tasa de eficacia del tratamiento con infliximab no es tan alta y se requiere incrementar dosis o acortar la frecuencia de administración.
2. Se presentaron pocos eventos de reacciones adversas, semejante a lo reportado en la literatura médica.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<i>Fases</i>	<i>Actividad</i>	Mayo 2020	Junio 2020	Julio 2020	Ago 2020	Sept 2020	Oct 2020	Nov 2020	Dic 2020	Enero 2021	Feb 2021	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021
Planeación	Elaboración del proyecto de Investigación	X												
	Búsqueda de referencias Documentales	X	X											
	Borrador de proyecto de investigación	X	X											
	Entrega de proyecto de Investigación		X											
Ejecución	Selección de expedientes a revisar			X	X	X	X	X						
	Revisión de expedientes en el archivo clínico			X	X	X	X	X	X	X				
	Obtención de datos de los expedientes			X	X	X	X	X	X	X				
	Presentación de la información organizada									X				
Comunicación de los resultados	Elaboración del reporte de Investigación										X			
	Entrega de borrador del reporte											X		
	Redacción del reporte												X	
	Entrega del reporte de Investigación													X



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sambuelli AM, Negreira S, Gil A, Goncalves S, Chavero P, Tirado P, et al. Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmos de tratamientos. In Acta Gastroenterol Latinoam; **2019**; Buenos Aires. p. 263-270.
2. Martínez Gómez MJ. Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. Madrid: Hospital Universitario Niño; **2015**.
3. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Enfermedad Inflamatoria Intestinal en pediatría González M, editor. Chile: Hospital de Niños Dr. Roberto del Río, Clínica Las Condes; **2018**.
4. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson D, Turner D, Russell R, et al. Modificación pediátrica de la clasificación de Montreal para la enfermedad inflamatoria intestinal: la clasificación de París. Epub. **2011** Nov;; p. 1314-21.
5. Tolín Hernani M, Sánchez Sánchez C, Miranda Cid C, Álvarez Calatayud G, Rodríguez Jiménez C. Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. Pediatr Integral. **2019** Nov; 23(8): p. 406–416.
6. Fuller MK. Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica: consideraciones especiales. Epub. **2019** Sep 23;; p. 177-1183.
7. Monrroy B H, Ibáñez L P. Clasificación de la gravedad de la enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol. latinoam **2013**. 2013; 24(2): p. 85-90.

8. Medina E. Enfermedad inflamatoria intestinal clasificación, etiología y clínica. *An Pediatr Contin.* **2013** Oct 12;(2): p. 59-67.
9. Navas López VM, Blasco Alonso J, Lacasa Maserl S, GirónFernández Crehue F, Serrano Nieto MJ, Vicioso Recio MI, et al. La nutrición enteral exclusiva continua siendo el tratamiento de primera línea en la enfermedad de Crohn pediátrica en la era de los biológicos. *An Pediatr.* **2015** Apr;: p. 47---54.
10. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Infliximab.* Madrid;: **2012**.
11. Guevarra Miranda CS, Cardenas Hernandez CA. Eventos Adversos y problema relacionados al Infliximab reportado en Bogotá D.C Bogotá: Universidad de Ciencia aplicada al Ambiente; **2019**.
12. Martínez Montiel MP, Muñoz Yagüe MT. Tratamientos biológicos en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006; 98(4): p. 265-291.
13. Ramos Polo E, Jiménez Treviño S, Bousoño S, García S, Suárez Saavedra S. Uso de Infliximab en niños con colitis ulcerosa. *Bol Pediatr.* **2005** Apr; 44(190): p. 203.
14. Segarra Cantón O, Infante Pina D, Tormo Carnicé R. Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab: 7 años de experiencia. *An Pediatr.* **2007**; 67(4): p. 344-351.
15. Díez M, Sánchez E, García López S, Arroyo MT, Gomollón F. Tratamiento con infliximab en la colitis ulcerosa: experiencia inicial en dos centros de referencia. *Gastroenterol Hepatol.* **2007**; 30(8): p. 449-53.

16. Naviglio S, Lacorte D, Lucafò M, Cifù A, Favretto D, Cuzzoni E, et al. Causas del fracaso del tratamiento en niños con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con infliximab: un estudio farmacocinético. *Gastroenterol Nutr.* **2019**; 68(1): p. 37-44.
17. Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Infliximab. **2016** May 11.
18. Guevarra Miranda CS, Cardenas Hernandez CA. Eventos adversos y problemas relacionados con Infliximab. reportado Bogotá 2010 a 2017. Bogotá: Facultad de ciencia Quimica Farmaceutica; **2019**.
19. Crandall, W.; Hyams, J.; Kugathasan, S.; Griffiths, A.; Zrubek, J.; Olson, A.; Liu, G.; Heuschkel, R.; Markowitz, J.; Cohen, S.; et al. Infliximab therapy in children with concurrent perianal crohn disease: Observations from reach. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2009**, 49, 183–190.
20. Turner, D.; Ruemmele, F.M.; Orlanski-Meyer, E.; Griffiths, A.M.; Carpi, J.M.; Bronsky, J.; Veres, G.; Aloj, M.; Strisciuglio, C.; Braegger, C.P.; et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: Ambulatory care- an evidence-based guideline from ecco and espghan. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2018**, 67, 257–291.
21. Corica, D.; Romano, C. Biological therapy in pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review. *J. Clin. Gastroenterol.* **2017**, 51, 100–110
22. Lawson, M.M.; Thomas, A.G.; Akobeng, A.K. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2006**, CD005112.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Dada la naturaleza retrsoepctiva del estudio es factible que algunos eventos adversos menores no se hayan consignado en el expediente, por lo que prospectivamente se deberá de evaluar cada uno de ellos.

El número de pacientes es pequeño para poder hacer alguna aseveración sobre la eficacia del tratamiento. Se requerirá incrementar el número de pacientes.

## XII. ANEXOS

### **Anexo 1. Ficha de recolección de la información**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**“COMPORTAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN**  
**PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON**  
**INFLIXIMAB EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ”**

Ficha #: \_\_\_\_\_. Registro: \_\_\_\_\_. Fecha: \_\_\_\_\_

#### **I. Características Sociodemográficas:**

Edad: \_\_\_\_\_ Recodificada: 1: Lactante mayor \_\_\_\_; 2: Prescolar Años \_\_\_\_; 3: Escolar \_\_\_\_ 4. Adolescente \_\_\_\_\_

Sexo: 1: F \_\_\_\_; 2: M \_\_\_\_\_. Procedencia: 1: Urbano \_\_\_\_; 2: Rural \_\_\_\_\_.

Estado Nutricional: 1: Desnutrido \_\_, 2: Normal \_\_; 3: Sobrepeso \_\_; 4: Obesidad \_\_

Edad Del Diagnóstico: \_\_ Recod: 1: 1-6 Años \_\_; 2: 7-10 Años \_\_; 3: 11-14 Años \_\_\_\_.

Tipo De Eii: 1: Colitis Ulcerosa \_\_\_\_; 2: C Ulcerosa Atípica \_\_\_\_; 3: C No Clasificada \_\_\_\_; 4: Enf Crohn \_\_\_\_; 5: Enf Crohn/Colitis \_\_\_\_

#### **II. Manifestaciones Clínicas PUCAI Inicial:**

Manifestación	Si	No
Diarrea Crónica		
Hematoquecia		
Dolor Abdominal		
Evacuaciones Nocturnas		
Puntuación Pucai		

### III. Manejo Con Infiximab:

Terapia Iniciada Cómo: 1: Primera Línea \_\_\_\_; 2: Segunda Línea \_\_\_\_.

Dosis Inicial: \_\_\_\_\_. Recod: 1: 0-5 Mg/Kg \_\_\_\_; 2: 6-10 Mg/Kg \_\_\_\_\_.

Uso Continuo: 1: Si \_\_\_\_; 2: No \_\_\_\_\_.

Dosis Actual: 1: Incrementada \_\_\_\_; 2: Igual: \_\_\_\_; 3: Reducida \_\_\_\_\_

### IV. Respuesta Terapéutica Y Las Reacciones Adversas

Respuesta Terapéutica: 1: Buena \_\_\_\_; 2: Sin Respuesta \_\_\_\_\_

Edad de inicio de infiximab \_\_\_\_\_

Remisión Del Caso: 1: Si \_\_\_\_; 2: No \_\_\_\_; Reacción Adversa: 1: Si \_\_\_\_; 2: No \_\_\_\_\_.

Numero de bolo que presento RAM \_\_\_\_\_

Cual reaccion abversa presenta \_\_\_\_\_

Razón De Supresión: 1: No Tolerancia \_\_; 2: RAM: \_\_; 3: Falta De Respuesta \_\_\_\_

4: Fallecido \_\_\_\_; 5: Abandono/Traslado \_\_\_\_\_.