



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“Curso clínico y evolución en pacientes con enfermedad inflamatoria
intestinal en población pediátrica en el Instituto Nacional de Pediatría:
una cohorte retrospectiva de 10 años”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN:
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ANIRA LIZBETH CASTRO ZÁRATE

TUTOR:

DR. JOSÉ FRANCISCO CADENA LEÓN



CIUDAD DE MÉXICO 2023



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.

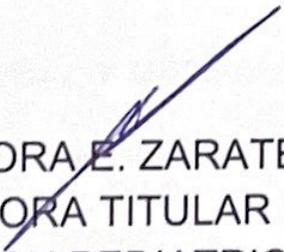
CURSO CLÍNICO Y EVOLUCIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA: UNA COHORTE
RETROSPECTIVA DE 10 AÑOS



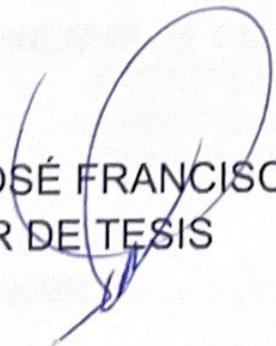
DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
ENCARGADA DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. FLORA E. ZARATE MONDRAGON
PROFESORA TITULAR DEL CURSO GASTROENTEROLOGIA Y
NUTRICION PEDIATRICA



DR. JOSÉ FRANCISCO CADENA LEÓN
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
JUSTIFICACIÓN	29
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	29
OBJETIVO GENERAL	29
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
MATERIAL Y MÉTODOS	29
- DISEÑO DE ESTUDIO	
- POBLACIÓN DE ESTUDIO	
- LUGAR	
- PERIODO	
- MUESTREO Y TAMAÑO DE MUESTRA	
CRITERIOS DE SELECCIÓN	30
- CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	
VARIABLES	30
RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS	31
- HUMANOS	
- MATERIALES	
TAMAÑO DE LA MUESTRA	32
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	32

ANÁLISIS ESTADÍSTICO	33
CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
PRESUPUESTO	33
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	38
BIBLIOGRAFÍA	39

MARCO TEÓRICO

1. Generalidades sobre enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca la enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU); enfermedades que afectan crónicamente al tracto gastrointestinal (GI).

Ambas entidades comparten una serie de características comunes en cuanto a presentación, síntomas, y complicaciones, si bien pueden diferir en cuanto a extensión, segmentos afectados y respuesta a algunos tratamientos.¹

La EC puede causar inflamación transmural y afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal (más comúnmente, el íleon terminal o la región perianal) de forma discontinua. A diferencia de la CU, la EC se asocia comúnmente con complicaciones como abscesos, fístulas y estenosis. Por el contrario, la CU se caracteriza por la inflamación de las mucosas y se limita al colon.² Existe una tercera entidad que comparte características de ambas enfermedades, lo que en ocasiones impide la diferenciación estricta entre uno u otro grupo, denominada EII no clasificada y, que en ocasiones, puede constituir una fase previa a la definitiva clasificación en alguna de las anteriores entidades.¹

Aunque la etiología de la EII sigue siendo en gran parte desconocida, investigaciones recientes indicaron que la susceptibilidad genética del individuo, el entorno externo, la microbiota intestinal y las respuestas inmunitarias están involucradas y funcionalmente integradas en la patogenia.

2. Epidemiología

La EII puede presentarse a cualquier edad, con un pico que oscila entre la segunda y tercera década de la vida.¹

La 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.²

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 CU más común que la EC en preescolares y, al contrario, la EC más frecuente en niños mayores.¹

La enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano (VEO-IBD) es rara, con una incidencia estimada de 4.37 y una prevalencia de 14 por 10 000 niños.³

Con respecto al género, en pediatría existe 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 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.⁴

En estudios pediátricos de revisión sistemática, como el de Benchimol realizado en el 2011, se analizaron las tendencias epidemiológicas de la EII en los últimos 50 años. 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 periodo de observación de 11 años; mientras la incidencia de CU no mostró cambios. En contraste, en América Latina, 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.

Estudios epidemiológicos sugieren diferencias geográficas en EII, especialmente para EC, siendo más frecuente en países del hemisferio norte, comparados con regiones de menor latitud.¹

Se ha especulado que la exposición temprana a factores de riesgo ambientales modifica el riesgo de desarrollar EII en individuos genéticamente susceptibles. Por ejemplo, el riesgo de desarrollar EII entre individuos del sur de Asia que migran a Canadá es comparable al de la población general después de ajustar la misma por estatus migratorio; contrario a lo que sucede en población china, quienes presentan riesgo significativamente menor de EII tanto en inmigrantes como en no inmigrantes.

En particular, después del ajuste por estatus migratorio, el riesgo de CU en los sudasiáticos es 1.5 veces mayor que en la población general; con predominio en el género masculino en las cohortes de EII de China y del sur de Asia en comparación con la cohorte de la población general. También se ha observado relación entre la edad y el riesgo solo en los asiáticos del sur, con una incidencia relativa más alta en las personas más jóvenes. Las personas del sur de Asia y China tienen más probabilidades de desarrollar CU en relación con CD en comparación con la población general.⁵

Además, utilizando el origen étnico autoinformado en un estudio prospectivo en población pediátrica canadiense, se encontró predominio de CU en niños y adolescentes del sur de Asia con EII. Se ha demostrado que la edad más temprana de inmigración se asocia con un mayor riesgo de EII; riesgo que aumenta en un 14% por cada década de vida más joven en el momento de la inmigración. De manera similar, los sudasiáticos nacidos en Canadá con EII se presentan a una edad más temprana en relación con los inmigrantes del sur de Asia, los chinos y la población general. Estos hallazgos respaldan que una exposición más temprana al entorno canadiense aumenta el riesgo de EII y, además, de CU en esta población.⁶⁻⁷

De acuerdo con el estudio realizado en 2021 por la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP) existe una tendencia lineal de incremento en la frecuencia anual de CU en los pacientes pediátricos en un periodo de 11 años. Tanto en Estados Unidos, Canadá, la Unión Europea como en Latinoamérica se reporta un incremento progresivo en la incidencia de EII en niños y adolescente; sin embargo, en los primeros se describe el incremento en enfermedad de Crohn y en Latinoamérica en colitis ulcerativa, con un predominio de formas moderadas y graves; sobre todo en Perú, Chile y Brasil. Una posible explicación para esta tendencia podría ser que el microbioma colectivo de los grupos de población occidental se ha modificado por cambios culturales, sociales y dietéticos que establecieron diferencias entre los individuos de los países en desarrollo y desarrollados y que tienden a desaparecer de forma gradual.

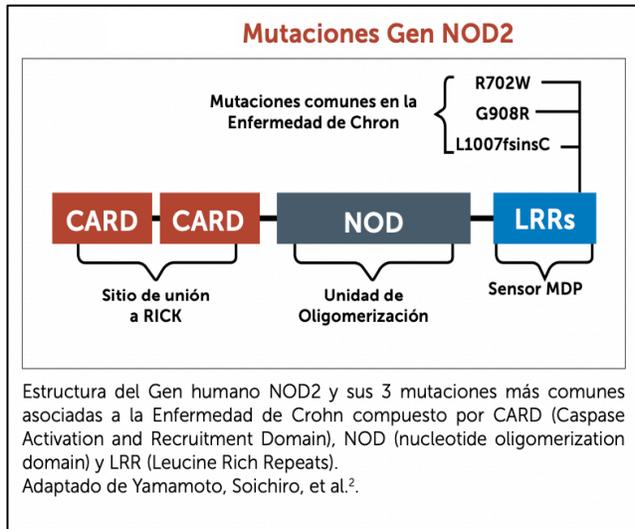
Otro factor en la tendencia puede ser la geografía, ya que la EII se ha relacionado con la latitud más alta, falta de exposición al sol y deficiencia de vitamina D.⁸

3. Patogenia y factores de riesgo

3.1. Genética

Los avances en las pruebas genéticas y las tecnologías de análisis han permitido completar muchos estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) que identifican polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). Estudios recientes han llevado el número de loci de genes asociados a EII a 163, de los cuales 110 están asociados con ambas enfermedades, 30 específicos de EC y 23 específicos de UC. Los estudios de loci de genes compartidos por UC y CD pueden proporcionar una nueva forma de encontrar su patogénesis común.^{4, 8, 9}

La era de la investigación genética moderna de la EII comenzó en 2001 con el descubrimiento



de NOD2 (dominio de oligomerización de unión a nucleótidos que contiene 2), el primer gen de susceptibilidad a la EC. El gen NOD2 codifica una proteína que se describió originalmente como un receptor intracelular que reconoce el dipéptido de muramilo (MDP), un motivo conservado presente en el peptidoglicano de bacterias tanto Gram positivas como negativas. La estimulación de MDP induce la autofagia que controla la replicación bacteriana y la presentación de antígenos, y modula las respuestas inmunes tanto innatas como adaptativas. NOD2 participa en distintas vías independientes de MDP, como la regulación de la respuesta de las células T.

La asociación entre CD y NOD2 ya se ha replicado en el nivel de significación de todo el genoma.⁹

Los análisis genéticos han demostrado un papel indispensable de la autofagia en las respuestas inmunitarias en la EII y han informado de dos genes relacionados con la autofagia llamados ATG16L1 e IRGM.⁴ La autofagia está involucrada en la homeostasis intracelular, contribuyendo a la degradación y reciclaje del contenido citosólico y orgánulos, así como a la resistencia contra la infección y eliminación de microbios intracelulares. ATG16L1 es esencial para todas las formas de autofagia y la mutación codificante T300A se asocia con un mayor riesgo de EC.

El IRGM pertenece a la familia de GTPasa p47 relacionada con la inmunidad. Los polimorfismos asociados a CD en IRGM conducen a una expresión de proteínas reducida.

Las células epiteliales y las células dendríticas que contienen variantes de ATG16L1 y NOD2 muestran defectos en la autofagia antibacteriana.⁹

Con el uso generalizado de GWAS y SNP, recientemente se ha descrito una asociación significativa entre la EII y el gen IL23R; que codifica una subunidad del receptor de la citoquina proinflamatoria interleucina (IL) -23, un péptido involucrado en la generación de células Th17.

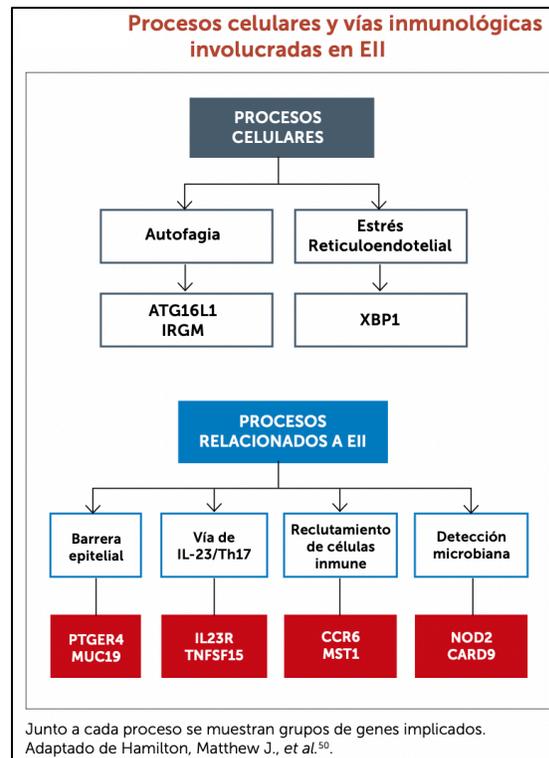
La vía de Th17 e IL-23 está bien establecida en la patogenia de la EII, habiéndose identificado los loci de genes de susceptibilidad IL23R, IL12B, JAK2 y STAT3 tanto en la CU como en la EC. Las variantes de IL12B, que codifica la subunidad p40 de IL-12 e IL-23, se han asociado con IBD y otros trastornos inmunitarios.

Los defectos en la función de IL-10 también se han asociado con la EC y la CU.⁴

El creciente número de loci de genes de susceptibilidad descritos en la EII indica que las influencias genéticas son componentes críticos de la patogénesis de la enfermedad; mientras que, por otro lado, los loci de susceptibilidad explicables descubiertos hasta ahora representan solo el 20% - 25% de la heredabilidad. Esto no solo es cierto para la EII, sino también para muchas otras enfermedades poligénicas, y el fenómeno se ha denominado "el misterio de la falta de heredabilidad de los rasgos comunes" o "vacío genético".⁹

Hasta la fecha se han informado más de 50 genes relacionados con VEO-IBD, incluidos los asociados con la mutación del receptor de IL10 e IL10, desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, síndrome de enteropatía ligado al cromosoma X (IPEX) y deficiencia del inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X (XIAP).³ No obstante, se desconoce la incidencia exacta de la EII monogénica debido a variaciones en los antecedentes genéticos de esta enfermedad. La mayoría de los informes sobre la EII monogénica se basan en poblaciones pequeñas o informes de casos, con solo una pequeña cantidad de genes investigados.⁴

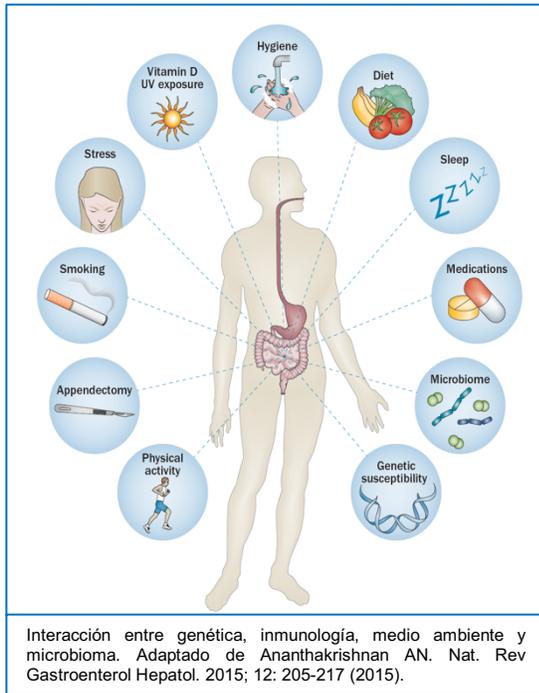
3.2. Ambiente



Dentro de los factores ambientales se destaca la dieta, siendo difícil identificar la contribución de los nutrientes de forma individual. Estudios tanto de casos y controles como 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, hasta el momento, es el aporte de leche materna, con OR para EC 0.45 (IC95%: 0.26-0.79) y para CU 0.56 (IC95%: 0.38-0.81).¹

Otros factores ambientales como el tabaquismo, las infecciones, las drogas, el estrés, la contaminación del aire, la contaminación del agua y los aditivos alimentarios se han investigado en la EII y otras enfermedades autoinmunes. Estos factores se han denominado colectivamente exposomas.



El término exposoma se refiere a todas las posibles exposiciones ambientales de un ser humano desde la concepción hasta la muerte. Los factores que contribuyen al exposoma de los seres humanos son múltiples. Por lo tanto, el estudio del impacto de los exposomas en la salud humana proporciona una visión completa de la salud y las enfermedades humanas. La combinación del estudio de los exposomas con los avances en genética e inmunología permiten el desarrollo de intervenciones preventivas contra exposomas específicos.^{2, 10}

3.2.1. Tabaquismo

El tabaquismo es el factor de riesgo ambiental más temprano que se ha demostrado consistentemente que está asociado con la EII. El mecanismo por el cual fumar ejerce su efecto en la EII es poco conocido.

Sin embargo, los supuestos mecanismos por los cuales fumar modula el sistema inmunológico en la CU pueden implicar la reducción de la producción del factor de necrosis tumoral (TNF alfa) a través de la acción de la nicotina sobre la subunidad $\alpha 7$ del receptor nicotínico de acetilcolina, aumento de la producción de IL-10 en respuesta al monóxido de carbono en humo de cigarrillo, aumento de la síntesis de mucina, disminución de la expresión de IL-8, hipoperfusión del recto y tejido colónico gravemente dañado. En la EC, el aumento de monóxido de carbono del humo del cigarrillo puede causar un deterioro de la capacidad de vasodilatación en microvasos crónicamente inflamados, lo que resulta en isquemia y perpetuación de ulceración y fibrosis. La disminución del potencial antioxidante total de captura de radicales y las anomalías de la microvasculatura, y un defecto en el aclaramiento bacteriano o deficiencia de macrófagos también pueden influir.¹¹⁻¹⁵

3.3. Microbiota

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.

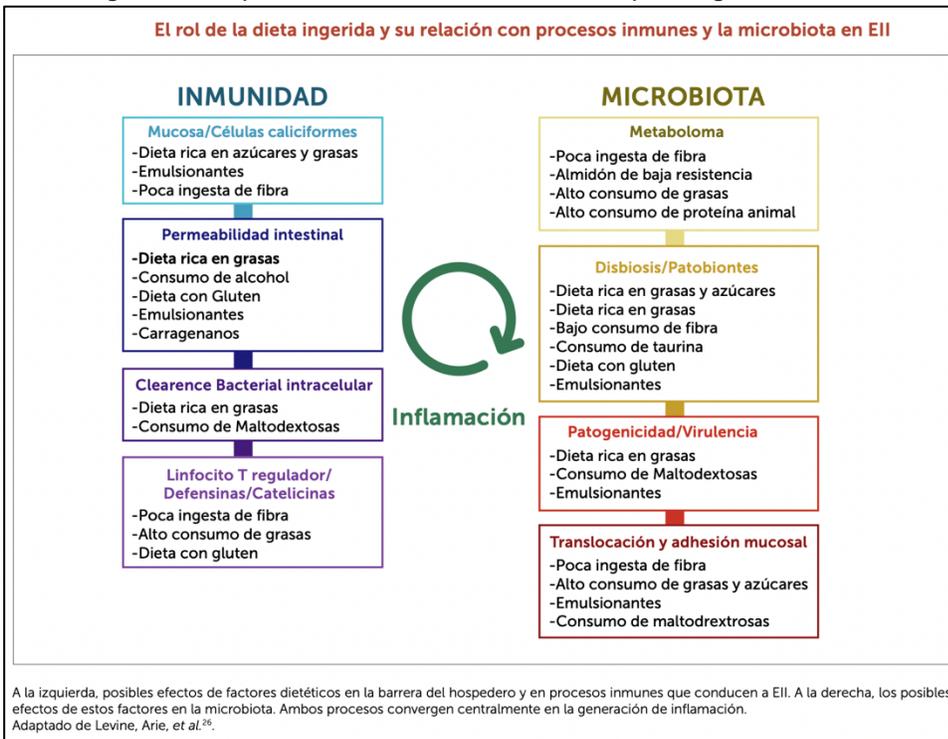
Coli) y una disminución de bacterias beneficiosas (Lactobacillus y Firmicutes) en pacientes con EII.

Para lograr una microbiota saludable es necesario tener una diversidad microbiana que permita un equilibrio que impida la aparición de enfermedades.

Al comparar la microbiota intestinal de niños italianos con la de niños de un pueblo rural de África, se puede observar que existe una relación entre la composición de ésta con el estilo de alimentación de cada uno. Los primeros se caracterizan por tener una dieta occidental moderna y los segundos por tener una dieta rural. Los niños africanos mostraron abundancia de Bacteroidetes y bacterias del género Prevotella y Xylanibacter, estas últimas eran carentes en los niños europeos.¹⁶ Con estos resultados, se ha establecido la hipótesis que la microbiota intestinal co-evolucionó con la alimentación rica en polisacáridos de los niños africanos. En consecuencia, los patrones de dietas ancestrales podrían explicar la variabilidad de la microbiota, asimismo un cambio de dieta puede favorecer modificaciones en la diversidad bacteriana, que se mantiene durante el periodo específico de la dieta.¹⁷

a) Alimentos de origen animal y microbiota

El cambio hacia una dieta basada en alimentos de origen animal aumenta la abundancia de microorganismos como Alistipes, Bacteroides, y Bilophila. Bilophila wadsworthia, es un microorganismo que abunda en condiciones patológicas del ser humano, por su acción



reductora de sulfitos y activación inmune; y en modelos animales donde se ha estudiado la inflamación, se ha visto que el consumo de una dieta alta en grasas saturadas promueve la expansión de *B. wadsworthia* y esto, se ha asociado a una respuesta inmune proinflamatoria T helper tipo 1 (Th1) y aumento de la incidencia de colitis.

b) Grasa en la dieta y disbiosis

La grasa en la dieta promueve cambios en la composición de los ácidos biliares y esto puede alterar el ensamblaje de las bacterias en el intestino, generando una disbiosis que puede alterar la homeostasis inmunológica en individuos susceptibles. Al respecto, la suplementación en modelos animales con ácidos grasos de la serie omega 3 genera un efecto inhibitorio del crecimiento de *B. wadsworthia* y una menor incidencia y gravedad de la colitis; al parecer esto

puede estar mediado por la composición de los ácidos biliares al metabolizar diferentes ácidos grasos.¹⁸

c) Microbiota y EII

La microbiota de personas con EII se asocia a disbiosis caracterizada por cambio en los filo de bacterias Firmicutes y Proteobacteria, que produce modificaciones en la función de la microbiota. Específicamente, se ha visto una disminución de bacterias con capacidad antiinflamatoria y aumento de aquellas pro-inflamatorias, cuando se compara con individuos sanos; además el consumo a corto plazo de dietas compuestas completamente de productos animales o vegetales altera la estructura de la comunidad microbiana, especialmente una dieta alta en alimentos de origen animal altera y disminuye la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC).

Análisis en la microbiota de personas con Crohn activo, demuestra una reducción de bacterias productoras de butirato (AGCC), en comparación a sujetos sanos; además esta reducción es más elevada en aquellos enfermos con niveles mayores de Proteína C-reactiva.

La disminución de la producción de AGCC se ha correlacionado con una disminución de la función de barrera de la mucosa intestinal y con la alteración en la diferenciación y expansión de células T reguladoras, lo que alteraría la homeostasis intestinal.¹⁹

Una estrategia para modular la microbiota es con el uso de probióticos. Sin embargo, los estudios en EII demuestran resultados diversos. Datos de uso de probióticos en base a bacterias acidolácticas han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la CU pero no en EC. Por ello, en las últimas guías clínicas, el uso de probióticos solo se recomienda en colitis ulcerosa con crisis leve a moderada ya que para enfermedad de Crohn no hay evidencia suficiente para recomendar los probióticos en el mantenimiento de la remisión.

En consecuencia, la diversidad de la microbiota en EII es baja y ello genera cambios funcionales importantes, como la disminución de bacterias productoras de AGCC. En este sentido se debe replantear el aporte dietético de aquellos alimentos que son sustrato de fermentación de estas bacterias.²⁰

3.4. Alimentación

Los hábitos alimentarios de las personas dependen de experiencias personales, cultura, disponibilidad de alimentos, entre otras. Para las personas con EII, sus hábitos responden principalmente a la experiencia personal con aquellos alimentos que inducen o aumentan la presencia de síntomas gastrointestinales.²¹

Los alimentos que frecuentemente se excluyen son los lácteos y luego los alimentos ricos en fibra, frutas y verduras. Específicamente alimentos como yogur, arroz y plátano son los que se reportan como aquellos que mejoran los síntomas. Estas restricciones pueden inducir o agravar cuadros de desnutrición y generar dietas monótonas que empeoran la calidad de vida.²²

Las creencias que tiene los enfermos con EII con respecto a la relación de los alimentos y la enfermedad, generan auto restricción, que conduce a que eliminen sus alimentos favoritos para evitar recaídas y ello repercute en su propia vida social.²³

La auto restricción sin un apoyo de educación alimentaria guiado por expertos, junto con la malabsorción que genera la enfermedad, pueden empeorar el estado nutricional, lo cual es un factor que se asocia con riesgo de hospitalización y en pacientes ya hospitalizados se asocia con mayor estadía y mortalidad hospitalaria.²⁴

En general, los alimentos que son restringidos por los pacientes son aquellos que contienen hidratos de carbono con efecto osmótico, poco digeribles y altamente fermentables. Dadas estas características, pueden inducir síntomas gastrointestinales en este tipo de enfermedades. Asimismo, la restricción de alimentos con alto contenido graso puede responder al efecto sobre la microbiota, que se mencionó anteriormente.²⁵

3.5. Obesidad

La EII se ha asociado históricamente con desnutrición y bajo peso, esta secuela está relacionada con el crecimiento deficiente en niños y adolescentes, especialmente entre los que padecen EC. Sin embargo, la epidemia de obesidad en todas las edades del mundo occidental está recibiendo una atención significativa. De manera similar a la población general, la obesidad se perfila como un problema importante entre las personas con EII.²⁶

Los niños con EII tienen un riesgo comparable de sobrepeso y obesidad que los miembros de la población general, más en CU que en EC

La obesidad se considera un factor pronóstico negativo en las enfermedades crónicas. El impacto del bajo peso o la obesidad en la presentación y el curso de la EII es controvertido. La obesidad se ha asociado con complicaciones perianales más frecuentes de la EC y mayores tasas de recaídas de la enfermedad y hospitalizaciones, así como un tiempo más temprano hasta la pérdida de respuesta al infliximab y a la cirugía en la población adulta.²⁷

Algunos estudios han encontrado que un índice de masa corporal (IMC) alto se ha asociado con un mejor pronóstico en la EII, incluida una menor actividad de la enfermedad y menos tratamiento anti-TNF, cirugía y hospitalización.²⁴ Un estudio reciente mostró que la obesidad no se asoció con complicaciones de la EII, intervenciones quirúrgicas o tasas de ingreso en niños, en contraste con estudios anteriores que mostraron una relación positiva entre la obesidad y la necesidad de cirugía. Además, se ha informado que la masa libre de grasa está inversamente relacionada de manera significativa con la actividad de la EC.²⁶

Aún se desconoce el impacto de tener bajo peso o sobrepeso al momento de la presentación y durante el curso de la EII en niños. Un estudio realizado en niños escandinavos reportó que un IMC alto se asoció a exacerbación de la enfermedad y menor respuesta a la terapia anti-TNF.²⁵ Sin embargo, también mencionó que considerar al IMC como un factor pronóstico adverso en la EII es controvertido, ya que se han informado resultados y conclusiones contradictorios en numerosos estudios.²⁶

La razón de esas conclusiones contradictorias en la literatura podría explicarse por la diversidad de poblaciones o por otros factores mediadores no identificados que hacen que solo algunos de los pacientes con EII con sobrepeso u obesidad tengan riesgo de peor pronóstico. Similar a un IMC alto, un IMC bajo también se ha asociado con un mayor riesgo de exacerbación de la enfermedad y la necesidad de terapia anti-TNF.²⁷

Factores de riesgo

4. Diagnóstico

El diagnóstico de EII se hace en base a la historia clínica del paciente, examen físico, laboratorio, imágenes y obligatoriamente se requiere el estudio endoscópico y colonoscópico con biopsias.

No existe un criterio único ni patognomónico para diagnóstico de EC o CU, por lo que se requiere un conjunto de condiciones para su diagnóstico.²⁸

4.1. Características clínicas

a) Curso de la enfermedad más agresivo que en adultos.

La EII de inicio en la niñez parece ser una enfermedad más agresiva y rápidamente progresiva en comparación con la EII de inicio en la edad adulta.

En el caso de EC, la presentación más común es panentérica o pancólica; tratados con mayor frecuencia con esteroides sistémicos y azatioprina y tienen una mayor frecuencia de dependencia de esteroides. Además, muestran un curso de la enfermedad más grave en comparación con los adultos con EII.

Los pacientes pediátricos son más propensos a tener compromiso gastrointestinal superior y manifestaciones extraintestinales. El fenotipo inflamatorio es más común que el fenotipo estenosante o penetrante en la infancia.²⁹

b) Signos y síntomas

La EII se puede presentar con una gran variedad de síntomas y signos tanto intestinales como extraintestinales. La CU se manifiesta clásicamente con dolor abdominal y diarrea con sangre, mientras que la EC puede presentarse con dolor abdominal y diarrea con o sin sangre y más característicamente con baja de peso o retraso del crecimiento.¹

Características	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerosa
Clínicas		
Distribución por Sexo	Hombre >Mujer	Hombre = Mujer
Síntomas y Signos	Dolor abdominal, diarrea, baja de peso, anorexia, retraso pondo estatural	Diarrea con sangre y dolor abdominal
Localización	Boca al ano, compromiso transmural: mucosa a serosa, ileocolónico lo más común	Sólo colon, compromiso mucoso, pancolónico lo más común
Hallazgos endoscópicos	Distribución segmentaria, úlceras aftosas, úlceras profundas, empedrado, enfermedad perianal, estenosis, fistulas	Eritema difuso y continuo, friabilidad, granularidad, pérdida patrón vascular desde el recto hacia distal.
Hallazgos histológicos	Granulomas no caseificados (patognomónicos); criptitis focal, abscesos cripticos, ileitis	Criptitis, abscesos cripticos, distorsión arquitectura de la cripta, linfocitosis basal, metaplasia distal células paneth
Hallazgos Radiológicos	Segmentos estenóticos rígidos, áreas sanas v/s inflamadas	Dilatación del colon en megacolon toxico

Traducido de: BMJ 2017;357:j2083

Otros síntomas gastrointestinales que pueden estar presentes son náuseas, vómitos, distensión abdominal, aftas orales y el compromiso perianal que es exclusivo de la EC. En la tabla 1, se resumen aspectos clínicos y de estudio endoscópico y biopsia.³⁰

En aproximadamente un 30% de los pacientes pediátricos, las manifestaciones extraintestinales pueden ser la manifestación inicial de la enfermedad, se presentan más frecuentemente en niños que

en adultos y es más habitual su presencia en la EC que en la CU. Puede haber fiebre, anemia, astenia y anorexia.³¹

Por sistemas lo más frecuente es el compromiso articular, pudiendo presentar artralgias, artritis periférica, espondilitis anquilosante, además, puede haber osteoporosis. El compromiso ocular se puede manifestar con uveítis o epiescleritis; el compromiso cutáneo con eritema nodoso, pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet y psoriasis. Hasta un 50% de los paciente puede tener compromiso hepático durante el curso de la enfermedad, con esteatosis, colelitiasis, colestasia, hepatitis granulomatosa o asociarse a hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria. Las manifestaciones pancreáticas son poco frecuentes, pero se ha descrito pancreatitis aguda y crónica, pancreatitis autoinmune e insuficiencia pancreática.

La CU, en general, afecta exclusivamente al colon siendo la presentación más frecuente pancolónica. A diferencia de los adultos, solo un porcentaje menor de pacientes se limita al recto; además, se han descrito formas atípicas de presentación con compromiso colónico en parche, compromiso del tracto gastrointestinal superior como erosiones y pequeñas úlceras

gástricas, duodenitis, esofagitis y también formas graves con compromiso transmural y úlceras profundas. La EC puede afectar desde la boca hasta el ano y la localización más frecuente es ileocolónica.³⁰

4.2. Laboratorio

Frente a la sospecha de EII se debe realizar al paciente biometría hemática completa, proteína C reactiva (PCR) y/o velocidad de sedimentación globular (VSG), enzimas hepáticas y albúmina. En estos pacientes es habitual encontrar anemia, leucocitosis, trombocitosis, hipoalbuminemia, disminución de proteínas totales, elevación de transaminasas, elevación de VSG y PCR; sin embargo, un laboratorio normal no es suficiente para descartar el diagnóstico de EII.³²

La calprotectina fecal es una proteína que se encuentra principalmente en neutrófilos, tiene una acción protectora en procesos inflamatorios, infecciosos y proliferativos. Su elevación es un marcador de inflamación colónica, pero no es específico de EII. Requiere una muestra de heces, es simple de obtener y útil para diferenciar trastornos funcionales de trastornos orgánicos.

Se utiliza para evaluar respuesta al tratamiento y en el seguimiento de la EII, pudiendo predecir el riesgo de recidivas. La calprotectina normal es un indicador de curación de la mucosa, valores de calprotectina <150µg/gr tienen un alto valor predictivo para curación mucosa.³³

Otro marcador fecal es la lactoferrina, una proteína de neutrófilos, sensible y específica para inflamación intestinal que, al igual que la calprotectina, se ha utilizado en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EII.³⁴

La Calgranulina-C es también un marcador fecal de inflamación, el cual sería más específico que la calprotectina ya que es liberado por granulocitos activados. Estudios recientes han demostrado que tendría características similares a la calprotectina para predecir EII.³⁵

Pese a que se han descrito una gran cantidad de marcadores fecales de inflamación el único actualmente disponible y utilizado en la práctica clínica es la calprotectina.

Los anticuerpos más utilizados son los anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos con patrón de fluorescencia perinuclear o pANCA y anticuerpo anti *Saccharomyces cerevisiae* o ASCA, entre otros. Estos tienen un bajo valor predictivo para el tamizaje de EII. Su uso es complementario y no de rutina, pero en ocasiones tendrían un rol pronóstico, por ejemplo, niños con EC ASCA IgA/IgG (+) tienen alta prevalencia de enfermedad de íleon terminal e ileocecal y más riesgo de necesitar cirugía, pero, si un paciente con EC es pANCA (+), es más probable que tenga pancolitis o colitis izquierda respetando el íleon y con esto menor riesgo de cirugía.

En niños con sospecha de EII es importante hacer el diagnóstico diferencial con infecciones gastrointestinales, preferentemente antes de realizar el estudio endoscópico. Es de utilidad realizar coprocultivo, PCR y/o toxina para *Clostridium difficile* y si está disponible, realizar PCR en deposiciones para diferentes agentes infecciosos. El hallazgo de un agente infeccioso no descarta que sea una EII ya que podría ser el gatillante de ésta.³⁶

4.3. Endoscopia

La endoscopia debe ser considerada de primera línea en el estudio de la EII. Hay trabajos que señalan que la ausencia de síntomas altos no elimina la posibilidad de tener una inflamación alta, es más, datos del registro de PIBD (Pediatric Inflammatory Bowel Disease – Enfermedad

inflamatoria intestinal pediátrica) indican que la endoscopia ayudó a definir el diagnóstico en 10% niños con EII.¹

a) Panendoscopia

En las poblaciones pediátricas, la EC aislada del tracto gastrointestinal superior ocurre con más frecuencia que en los adultos. Por tanto, se recomienda una panendoscopia como parte de la evaluación inicial de los niños con sospecha de EII, independientemente de los síntomas del tracto gastrointestinal superior.³⁰

Se deben tomar al menos dos biopsias del esófago, estómago y duodeno. Los hallazgos endoscópicos de la EC del tracto gastrointestinal superior incluyen úlceras aftosas, estenosis, fístulas y eritema. La enfermedad del tracto GI superior puede presentarse simultáneamente con la enfermedad distal o más tarde en el curso de la enfermedad.³⁶

La endoscopia alta también es útil en la evaluación de la enfermedad celíaca, que puede tener una presentación similar a la EII tanto en la población adulta como en la pediátrica.³⁰

b) Colonoscopia

En pacientes con presentaciones clínicas sugestivas de EII, la evaluación inicial debe incluir una colonoscopia con canalización y examen del íleon terminal.

La colonoscopia con ileoscopia no solo permite la visualización directa del colon y el íleon terminal, sino que también permite realizar las biopsias necesarias. Cuando se sospecha EII, se recomiendan dos muestras de biopsia de cinco sitios, incluidos el íleon y el recto. Las muestras de biopsia deben obtenerse tanto de la mucosa afectada como de la mucosa de apariencia normal.

La combinación de características endoscópicas e histológicas ayuda en el diagnóstico de EII, la diferenciación de EC frente a CU, así como en la exclusión de otras entidades patológicas con presentaciones similares (colitis inducida por fármacos, colitis infecciosa, colitis isquémica y colitis segmentaria asociada con diverticulosis).

En general, la colonoscopia es un procedimiento seguro con una tasa baja de eventos adversos en pacientes con EII. Sin embargo, está relativamente contraindicado en pacientes con colitis grave y megacolon tóxico. Por lo tanto, en los casos en los que está contraindicada una colonoscopia completa, la sigmoidoscopia flexible puede proporcionar una alternativa más segura que permita el examen del intestino distal y la obtención de una biopsia. Además, la sigmoidoscopia flexible se puede utilizar en pacientes con EII establecida para evaluar la actividad de la enfermedad y / o descartar una infección concomitante.

Si bien la presentación del paciente, la historia clínica, la información de laboratorio y los datos radiológicos pueden ayudar, la colonoscopia es esencial para diferenciar la CU de la EC.

Los hallazgos endoscópicos descritos clásicamente en la CU incluyen edema, pérdida de vascularización, eritema, granularidad y friabilidad de la mucosa, erosiones y úlceras y pseudopólipos. En pacientes sin tratamiento previo, estos hallazgos suelen comenzar en el recto y se extienden proximalmente de manera continua con una transición gradual a una mucosa de apariencia normal. Es importante tener en cuenta que los pacientes con CU en tratamiento pueden presentar inflamación irregular y preservación rectal. Además, aproximadamente el 5% de los pacientes también pueden tener un área de inflamación

periapendicular aislada, comúnmente conocida como parche cecal, que no tiene ninguna correlación con la actividad de la enfermedad o el curso clínico.

Si bien muchos de los hallazgos clásicos de la CU también se pueden observar en la EC, tres hallazgos endoscópicos importantes que pueden ayudar a distinguir la EC de la CU son la presencia de *úlceras aftosas, adoquines y lesiones discontinuas o "en parches"*. Aunque la afectación aislada del íleon terminal es muy sugestiva de EC, la "ileítis de retrolavado" puede ocurrir en la CU en el contexto de una pancolitis.

Las biopsias de la mucosa con examen histológico, endoscopia del tracto gastrointestinal superior y del intestino delgado, imágenes del intestino delgado y marcadores serológicos pueden ayudar aún más cuando persisten dudas en el diagnóstico.³⁶⁻⁴⁰

c) Video cápsula endoscópica (VCE)

La VCE también es una herramienta en el estudio de la enfermedad; sin embargo, tiene riesgo de causar obstrucción si hay estenosis y además, no permite la toma de muestras para biopsia, por lo que se considera como un estudio diagnóstico complementario.³

La VCE, aprobada por primera vez en 2001, se ha convertido en una tecnología segura y eficaz para obtener imágenes del intestino delgado. La naturaleza no invasiva del VCE es una ventaja significativa sobre la enteroscopia, y la capacidad de detectar lesiones mucosas tempranas permite una mayor sensibilidad que los estudios radiológicos.⁴¹

El rendimiento diagnóstico de la VEC puede llegar al 71%, según el contexto clínico. Los hallazgos típicos de la EC en la VEC incluyen eritema, erosiones, ulceraciones y estenosis.

No debe utilizarse en pacientes con estenosis conocidas o sospechadas, ya que se ha descrito retención de la cápsula hasta en un 13% de los pacientes con EC que se sometieron al estudio.⁴² Por lo tanto, se recomienda que los pacientes con EC conocida a quienes se les han realizado estudios de imagen del intestino delgado o estudios de permeabilidad antes de la VEC.⁴³

Los hallazgos mucosos antes mencionados no son específicos de la EC y se pueden encontrar en pacientes con otras etiologías, incluido el uso de AINE. Por tanto, una limitación importante de la VEC es la imposibilidad de obtener tejido para el diagnóstico histológico.⁴²

La PillCam® SB3 es una nueva cápsula diseñada para proporcionar una precisión de diagnóstico mejorada debido a una mejor calidad de imagen y la creación de más imágenes con una velocidad de cuadro adaptativa de 2-6 cuadros por segundo.⁴⁴

d) Enteroscopia por balón

Dado el alto rendimiento diagnóstico de las modalidades menos invasivas, como las imágenes radiológicas del intestino delgado y la VEC, la enteroscopia tiene una función limitada en la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de EII.⁴⁵ Sin embargo, cuando las anomalías del intestino delgado se identifican mediante estudios menos invasivos, la evaluación endoscópica e histológica suele ser el siguiente paso necesario.⁴⁶

Cuando la ubicación se encuentra fuera del alcance de la endoscopia estándar, se puede utilizar una enteroscopia anterógrada o retrógrada asistida por balón para acceder al área de interés.⁴⁷ Además, la enteroscopia permite intervenciones terapéuticas como la hemostasia, la dilatación de la estenosis o la recuperación de cuerpos extraños. No obstante, la enteroscopia profunda puede llevar mucho tiempo y ser un desafío técnico, lo que a menudo limita su uso.⁴⁸⁻⁵⁰

e) Criterios diagnósticos y de actividad

Macroscópicamente, la EC es típicamente discontinua con áreas interlesionales de mucosa normal (skip areas). Las ulceraciones tienden a ser lineales y a menudo conducen al clásico aspecto en empedrado (en adoquines) de la mucosa. La EC puede afectar a cualquier tramo del tracto gastrointestinal en tanto que la CU afecta básicamente al colon.

Microscópicamente, la inflamación en CU y EC puede parecer similar, si bien los granulomas no caseificantes son específicos de la EC, estando presentes en el 60 % de las muestras de EC. La inflamación en la EC suele ser transmural mientras en la CU está limitada a mucosa y submucosa.

Los criterios endoscópicos más útiles para el diagnóstico de CU (particularmente tras la endoscopia inicial) son la inflamación continua de la mucosa y la afectación rectal en ausencia de enfermedad ileal o perianal, pero existen diferentes hallazgos endoscópicos típicamente sugestivos de CU. No obstante, ninguno de ellos es específico.

Todo lo anterior se utiliza para evaluar la remisión de la enfermedad, con la puntuación de mayo, que incluye cuatro componentes: 1) número de evacuaciones sobre la frecuencia normal, 2) presencia de sangrado rectal, 3) apariencia endoscópica de la mucosa y 4) evaluación clínica global; con puntuación de 1 a 12, significando remisión una puntuación <4.

Puntuación Mayo	0	1	2	3
Frecuencia deposiciones	Normal	1-2/día > normal	3-4/día > normal	5/día > normal
Sangrado rectal	No	Manchas	Obvio	Sangre sola
Mucosa	Normal	Friabilidad leve	Friabilidad moderada	Sangrado espontáneo
Evaluación clínica global	Normal	Leve	Moderada	Severa

Sin embargo, no hay ningún hallazgo específico para el diagnóstico de CU. Los hechos más relevantes son la afectación continua y confluyente del colon con clara delimitación de la inflamación, a veces abrupta, y la afectación rectal. La severidad endoscópica se refleja por la presencia de friabilidad mucosa, sangrado espontáneo y úlceras profundas.

El Índice de severidad endoscópica en CU (UCEIS) es el primer índice validado para la evaluación endoscópica global de actividad. El modelo final incorpora como parámetros medibles el patrón vascular, la presencia de sangrado y la presencia de ulceraciones con definiciones precisas y 3 o 4 niveles de gravedad, que explican casi el 90 % de variaciones en la determinación de la actividad global. Recientemente, ha sido también validado el previamente desarrollado Índice colonoscópico de severidad en CU (UCCIS). El primer índice validado para la valoración de la

Índice de severidad endoscópica en colitis ulcerosa (UCEIS)		
Descripción de lesiones	Escala de puntos	Definición
Patrón vascular	Normal (0)	Patrón normal con arborización capilar clara
	Pérdida focal (1)	Patrón vascular parcheado
	Ausencia completa (2)	Ausencia de patrón vascular
Hemorragia	No (0)	Sin sangre visible
	Mucosa (1)	Puntos o hilos de sangre coagulada superficial de lavado fácil
	Luminal mínima (2)	Alguna sangre líquida en la luz
	Luminal moderada o severa (3)	Sangrado franco o rezume de la mucosa a pesar de lavado
Erosiones y úlceras	No (0)	Sin erosiones o úlceras visibles
	Erosiones (1)	Defectos en la mucosa ≤ 5 mm blancos o amarillos, planos
	Úlceras superficiales (2)	Úlceras mucosas > 5 mm con fibrina, superficiales
	Úlceras profundas (3)	Úlceras profundas con bordes sobrelevados

gravedad de la EC es el Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS), propuesto por el grupo francés GETAID en 1989. Se basa en la identificación de lesiones elementales como úlceras superficiales y profundas, o como la presencia de estenosis ulceradas o no, presentes en cada uno de los 5 segmentos que evalúa (íleon, colon ascendente, transverso, descendente, sigma y recto).

De estos 5 segmentos, la proporción de superficie ulcerada o con cualquier tipo de lesión se registra en una escala visual, de tal forma que la combinación de todos los valores permite calcular un grado de severidad numérico entre 0 y 44, correspondiendo la mayor puntuación a la mayor gravedad. Se trata de un índice de gran importancia, ya que fue validado, es fiable y

Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS)						
	Recto	Colon izquierdo	Colon transverso	Colon ascendente	Íleon	Total
Úlceras profundas (sí = 12, no = 0)						= Total 1
Úlceras superficiales (sí = 12, no = 0)						= Total 2
Superficie afectada (cm)						= Total 3
Superficie ulcerada (cm)						= Total 4
Total 1 + Total 2 + Total 3 + Total 4						= Total A
Número de segmentos total o parcialmente explorados = n						
Total A dividido por n						= Total B
Estenosis ulceradas (sí = 3, no = 0)						= Total C
Estenosis no ulceradas (sí = 3, no = 0)						= Total D
Total B + Total C + Total D = CDEIS						

reproducible; sin embargo, es complejo y poco práctico, con mala correlación con la actividad clínica y poco aplicable a la práctica clínica diaria; además, no está exento de limitaciones, fundamentalmente porque tiende a subestimar lesiones graves poco extensas (por

ejemplo, en una afectación exclusivamente ileal) y porque no hay un valor claramente establecido para definir la remisión endoscópica.

En este sentido, se han sugerido diferentes puntos de corte, cada vez más restrictivos, siendo la tendencia más actual a considerar un punto de corte de 3 o 4 puntos para establecer la cicatrización mucosa o la remisión endoscópica.

Después de 15 años, se publicó un índice similar pero que pretendía mejorar al anterior en simplicidad y aplicabilidad, por lo que se denominó Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) y surgió con el objetivo de poder servir de herramienta útil tanto en la práctica clínica como en el ámbito de la investigación, de una forma más sencilla y cómoda, siendo validado y habiendo demostrando además una excelente correlación con el CDEIS, tomado como patrón de referencia, pero también con la actividad clínica y biológica. Sin embargo, y al tratarse de un índice similar al anterior, tiene las mismas limitaciones que aquel, ya que tiende a subestimar la gravedad de afectaciones más cortas, como la enfermedad aislada del íleon, y no existe un punto de corte que defina la

Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease				
VARIABLE	0	1	2	3
Tamaño úlcera	No	Úlceras aftosas (0,1-0,5 cm)	Úlceras grandes (0,5-2 cm)	Úlceras muy grandes (> 2 cm)
Superficie ulcerada	No	< 10 %	10-30 %	> 30 %
Superficie afectada	Ninguna	< 50 %	50-75 %	> 75 %
Estenosis	No	Única con paso	Múltiple franqueable	Infranqueable

SES-CD total (rango 0-60) = suma de las puntuaciones en el íleon, colon derecho, transverso, izquierdo y recto para cada variable (rango 0-15 puntos en cada segmento).

remisión o la CM de forma universalmente aceptada, aunque comúnmente se acepta que entre 0 y 2 puntos, la enfermedad estaría endoscópicamente inactiva.

Clasificación de París de la enfermedad de Crohn y comparación con la clasificación de Montreal ¹⁷		
	Montreal	París
Edad al diagnóstico	A1: < 17 años A2: 17-40 años A3: > 40 años	A1a: 0 -< 10 años A1b: 10 -< 17 años A2: 17-40 años A3: > 40 años
Localización	L1: íleon terminal y afectación limitada a ciego L2: colónica L3: ileocolónica L4: afectación alta	L1: tercio distal de íleon ± afectación limitada a ciego L2: colónica L3: ileocolónica L4a: afectación alta proximal a ángulo de Treitz L4b: afectación alta distal a ángulo de Treitz y proximal a tercio distal de íleon
Patrón	B1: no estenosante, no penetrante B2: estenosante B3: penetrante p: afectación perianal	B1: no estenosante, no penetrante B2: estenosante B3: penetrante B2B3: enfermedad estenosante y penetrante, al mismo tiempo o en diferentes momentos p: afectación perianal
Crecimiento	no aplica	G0: sin evidencia de retraso de crecimiento G1: retraso de crecimiento

La clasificación de Montreal de la EII se basa en la extensión de la inflamación, en la severidad clínica y, en el caso de la EC, en el comportamiento biológico (inflamatorio, estenosante, fistulizante o penetrante). En ella se establece un solo grupo de edad pediátrica por debajo de los 17 años, pero recientemente se ha propuesto una modificación de la misma en la llamada clasificación de París, que atiende a la presencia de algunas de las diferencias fenotípicas anteriores y entre niños de distintas edades, por encima o debajo de los 10 años (en menores de 10 años más formas de colitis en la EC, diferente respuesta serológica, tasas de colectomía menores en la CU).

Se amplía y especifica la clasificación de la afectación del tracto digestivo superior y el intestino delgado en la EC (formas que cursan con más afectación del crecimiento, repercusión nutricional y más riesgo de cirugía) y de la extensión y la severidad en la CU (la pancolitis se asocia a un mayor riesgo de cirugía), se introduce el retraso de crecimiento como elemento diferenciador, todo ello por sus implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas en pediatría.

4.4. Histología

En la EC la histología se caracteriza por la presencia de granulomas no caseosos, lo cual es característico de la enfermedad, 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 EC, ya que solo están presentes en un 20-40% de los casos. En la CU la inflamación se limita a la mucosa. Se puede observar edema, congestión y aumento del número de células plasmáticas, hay distorsión de las vellosidades y criptas, daños sugerentes de cronicidad, presencia de agregados linfoides basales e infiltrado inflamatorio crónico y depleción de mucina en células calciformes. Se puede observar criptitis, abscesos crípticos o destrucción de las criptas.⁵¹⁻⁵²

Clasificación de París de la colitis ulcerosa y comparación con la Clasificación de Montreal ¹⁷		
	Montreal	París
Extensión	E1: proctitis ulcerosa E2: colitis izquierda (distal a ángulo esplénico) E3: colitis extensa (proximal a ángulo esplénico)	E1: proctitis ulcerosa E2: colitis izquierda (distal a ángulo esplénico) E3: colitis extensa (distal a ángulo hepático) E4: pancolitis (proximal a ángulo hepático)
Gravedad	S0: remisión clínica S1: CU leve S2: CU moderada S3: CU grave	S0: nunca grave* S1: en algún momento grave*

*Definido por el Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) ≥ 65

4.5. Estudios de imagen

Los distintos métodos imagenológicos aportan información valiosa para evaluar la ubicación, extensión y gravedad de la enfermedad, así como para reconocer

complicaciones en el momento del diagnóstico y durante la evolución.

Se debe evaluar, según disponibilidad y características de cada paciente, la mejor imagen a realizar.

a) Ecografía abdominal

La ecografía realizada por un radiólogo infantil con experiencia en la patología es una herramienta diagnóstica muy útil en el estudio inicial y seguimiento del paciente. Se puede observar engrosamiento intestinal, pared intestinal irregular, estrechamiento luminal, mesenterio engrosado, peristalsis alterada, rigidez de asas, linfadenopatías, colecciones o abscesos y se puede evaluar la vascularización de la pared intestinal con el uso de doppler.

Dentro de sus ventajas está el bajo costo, ser ampliamente accesible, no requiere sedación, en general es bien tolerada por los niños y no irradia, pero es operador dependiente y no logra visualizar el tracto gastrointestinal completo especialmente rectosigmoides. No requiere preparación del paciente, pero el ayuno y el uso de contraste oral, como una solución de polietilenglicol, mejoran la información que puede aportar.⁴⁰

b) Tomografía computada (TC)

Las ventajas de la TC son un costo moderado y mejor acceso en comparación a la RM (resonancia magnética), permite evaluar el compromiso intestinal y extraintestinal, muestra imágenes en múltiples planos, es una técnica rápida que se puede realizar en pacientes gravemente enfermos.

Una de sus principales desventajas es la radiación y que puede requerir contraste oral y/o endovenoso.

El contraste enteral utilizado puede ser agua o una solución de polietilenglicol, sorbitol o manitol, el cual puede ser administrado vía oral (enterografía) o por sonda nasoyeyunal (enteroclis) dependiendo de la tolerancia del paciente; el contraste permite distender la pared intestinal dando una visualización óptima de esta.

Estudios han demostrado que no habrían diferencias en cuanto a la enterografía comparada con la enteroclis. La TC con contraste nos puede mostrar engrosamiento de la pared intestinal, realce de la mucosa, depósito de grasa en la submucosa, edema, inflamación del mesenterio, adenopatías, pseudopólipos, vasa recto prominentes, se pueden observar complicaciones como fístulas, abscesos, estenosis y además permite estadificar la enfermedad.

c) Resonancia magnética

La RM se ha ido convirtiendo en el método imagenológico de elección al momento del diagnóstico en EII. Permite evaluar el compromiso de todo el intestino, especialmente del intestino delgado el cual queda, en general, fuera del alcance endoscópico.

Identifica cambios en la pared intestinal y complicaciones de la enfermedad como fístulas, abscesos, flegmones y estenosis.

Es un buen indicador de actividad en la EC por lo que se está utilizando como un marcador de curación de la mucosa, tanto en niños como en adultos.

Dentro de sus ventajas, no produce radiación ionizante, entrega imágenes de alta resolución en diferentes planos y además es útil para evaluar el compromiso extraintestinal como el compromiso de grasa mesentérica, linfonodos, líquido libre, entre otros. Como desventajas de este método está el alto costo, no está ampliamente disponible, en niños pequeños requiere sedación y requiere la administración de contraste el cual puede ser difícil de tolerar en niños pequeños. Al igual que en la TC el contraste puede ser administrado vía oral o por una sonda nasoentérica. El rendimiento de una enterografía por RM sería similar a la enterografía por TC, con la ventaja de no irradiar al paciente.⁴⁵

d) Tránsito intestinal o radiografía con Bario

Pese a la aparición de técnicas como TC y RM se sigue utilizando en diagnóstico y seguimiento. Es una técnica ampliamente disponible y de bajo costo, no requiere sedación, permite una buena evaluación de la mucosa intestinal e identificar complicaciones como estenosis y fístulas. Como desventaja está la radiación y que no permite evaluar complicaciones transmurales ni extraluminales.⁴⁰

5. Tratamiento

5.1 Generalidades de tratamiento

El tratamiento empleado tradicionalmente ha consistido en la utilización de aminosalicilatos, antibióticos, terapia nutricional y corticoides. Un segundo escalón de control lo constituyen agentes inmunosupresores y/o inmunomoduladores: azatioprina, 6-mercaptopurina, metrotexato y ciclosporina. A pesar de ello, en ocasiones aparecen cuadros refractarios al tratamiento o corticodependientes con efectos secundarios muy adversos.

Hasta la fecha, el tratamiento de la EII se basa en corticosteroides (para las fases agudas), mesalazina (solo para CU), inmunosupresores tradicionales y terapias dirigidas; esta última categoría incluye: anti-factor de necrosis tumoral (TNF), antiintegrina, antiinterleucina (IL) 12/23 e inhibidores de las cinasas de Janus (JAK).

Se ha demostrado que diferentes vías patogénicas pueden mantener el daño intestinal en la EII, de modo que dos pacientes con fenotipos clínicos similares pueden tener diferentes vías inflamatorias activadas y, por lo tanto, responder a diferentes terapias dirigidas. También hay evidencia de que, dentro del mismo paciente, el sistema inmunológico puede exhibir una plasticidad significativa y cambiar las vías inflamatorias que se activan durante el curso de la enfermedad. Tal complejidad puede explicar fácilmente por qué las terapias actuales tienen una eficacia limitada. Ha habido un cambio de objetivos terapéuticos desde solo controlar la sintomatología hacia la curación de la mucosa con la consiguiente reducción del daño intestinal.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de estas enfermedades han permitido el desarrollo de nuevas terapias biológicas, de las cuales el más estudiado es el infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

Se ha observado que algunos niños responden bien al tratamiento mínimo, mientras que aproximadamente entre 5% y 10% requerirá colectomía dentro de los dos primeros años de seguimiento.

Es importante destacar que la capacidad para predecir la respuesta de la enfermedad en el momento del diagnóstico, o incluso en las primeras etapas de la enfermedad, sigue siendo limitada.

Los predictores confiables del resultado de la enfermedad permitirían un enfoque de tratamiento más personalizado y, con suerte, más efectivo. Esto debería reducir la aparición de eventos adversos innecesarios a la medicación y minimizar las complicaciones inesperadas que amenazan la vida, como la colitis aguda grave.

Estudios recientes han sugerido que el comportamiento temprano de la enfermedad, particularmente la respuesta al tratamiento dentro de los primeros 6 meses, se correlaciona fuertemente con el resultado a más largo plazo.

A pesar de que la fisiopatología exacta de las enfermedades inflamatorias intestinales es distinta, con una mayor respuesta inflamatoria celular o tipo Th1 (linfocitos T cooperadores) (interleucina [IL] 12, IL-23, IL-18 y factor de necrosis tumoral IA [TL IA]) con activación macrófaga en la EC y una humoral o tipo Th2 (IL-5 y IL-13) en la CU con síntesis de anticuerpos y activación de células natural killers (NK), al compartir la participación del TNF- α (células productoras de TNF- α aumentadas en la lámina propia del intestino en EC y cantidades elevadas de TNF- α en la mucosa en CU), ambas se benefician del tratamiento con infliximab.⁵⁵

El en 2019 se realizó una actualización de la guía clínica de la Organización Europea de Enfermedad de Crohn y Colitis (ECCO) y el grupo Porto de EII Pediátrica de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), cuyo objetivo fue revisar los datos existentes sobre la eficacia de los tratamientos médicos disponibles y proporcionar algoritmos terapéuticos para la práctica pediátrica, incluidos consejos sobre cómo monitorizar la respuesta al tratamiento.

a) Puntos clave en el tratamiento médico

Cada vez hay más evidencia de que el plan de tratamiento para un paciente pediátrico con EC debe ser individualizado. El plan debe considerar factores como la edad, la ubicación de la enfermedad y su coportamiento, la presencia de retraso en el crecimiento, los posibles efectos secundarios de los medicamentos y la calidad de vida.

Un punto clave en el diseño de un plan de tratamiento óptimo es la identificación de pacientes con alto riesgo de un curso complicado de la enfermedad, con el objetivo de lograr un control rápido de la inflamación para reducir el daño intestinal a largo plazo. Las guías previas de EC pediátrica introdujeron la noción de predictores de resultados desfavorables; desde entonces se han validado algunos de los propuestos inicialmente, como el comportamiento de la enfermedad.⁵⁶

La estrategia de tratamiento tradicional basada en la mejora de los síntomas clínicos no mejora los resultados a largo plazo en la EC y los pacientes no pueden evitar el daño intestinal. Por lo tanto, se introdujo el concepto de "*objetivo a tratar*" para incorporar el uso de marcadores biológicos y la cicatrización de la mucosa en el tratamiento de la EII.

Este nuevo método se adoptó a partir de la experiencia con enfermedades reumáticas y puede considerarse tentativamente como un enfoque activo para el grupo de enfermedades graves. Sin embargo, no hay datos suficientes con respecto a las indicaciones óptimas, los biomarcadores y las estrategias de tratamiento, especialmente en niños.

Se puede recomendar la introducción temprana de productos biológicos en pacientes con factores de mal pronóstico, como ulceraciones colónicas profundas, enfermedad extensa, retraso del crecimiento marcado, osteoporosis grave, comportamiento B2 y/o B3 y enfermedad perianal grave, para reducir el daño intestinal.⁵⁷

b) Estratificación de riesgo de los pacientes

Predictores de respuesta en enfermedad de Crohn pediátrica y terapia de inducción sugerida				
Clasificación de París (al diagnóstico)	Factores de riesgo adicionales		Estratificación del riesgo	Terapia de inducción sugerida
B1	Inflamación	Ninguno	Bajo	Nutrición enteral exclusiva Corticosteroides
B1	No estenificante, no penetrante	Sin remisión clínica ni bioquímica 12 semanas después de iniciar terapia de inducción	Medio	Considerar inicio temprano de anti-TNF
B1 + G1		Retraso en el crecimiento	Medio	Nutrición enteral exclusiva Considerar terapia anti-TNF inicial
B1 (L3 + L4)		Enfermedad extensa ^a o úlceras colónicas profundas	Alto	Terapia anti-TNF inicial
B1 + p		Enfermedad perianal	Alto	Terapia anti-TNF inicial en combinación con terapia antibiótica, cirugía o ambas
B2	Enfermedad estenótica ^b	Ninguno	Alto	Terapia anti-TNF inicial
		Dilatación pre-estenótica, obstructiva, signos o síntomas de obstrucción o ambos	Alto	Resección intestinal alta en combinación con terapia anti-TNF postoperatoria
B3	Enfermedad penetrante ^c		Alto	Cirugía en combinación con terapia anti-TNF postoperatoria

TNF, Factor de necrosis tumoral
^aDefinida como inflamación panentérica (afectación del intestino delgado proximal, el íleon terminal y el colon)
^bDefinido como presencia de estrechamiento luminal constante demostrado por examen radiológico o endoscópico
^cDefinido como presencia de perforación intestinal, fistulas intraabdominales, masas inflamatorias y/o abscesos en cualquier momento en el curso de la enfermedad (no como resultado de complicaciones quirúrgicas)

Los datos del estudio RISK sugirieron que el tratamiento temprano con anti-TNF puede prevenir la progresión a la enfermedad penetrante (B3), pero no tiene valor agregado en la prevención de complicaciones estenosantes. No obstante, el número de pacientes que desarrollan el

fenotipo B3 es pequeño, lo que indica un alto valor de número necesario a tratar.

Otro predictor potencialmente útil para la enfermedad estenosante y penetrante es la presencia de anticuerpos contra uno o más antígenos microbianos, incluida la porina C de la membrana externa de *Escherichia coli* (OmpC), *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) y antflagelina (CBir1).

c) Objetivos de tratamiento y seguimiento de respuesta

Lograr la cicatrización endoscópica o mucosa (MH – mucosal healing) en respuesta a la terapia de inducción se asocia con resultados favorables a largo plazo.

La respuesta endoscópica se define comúnmente por una disminución en la puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn (SES-CD) o el índice endoscópico de gravedad de la enfermedad de Crohn (CDEIS) de al menos un 50% desde el inicio.

La MH suele definirse como la ausencia de inflamación macroscópica o un SES-CD <3 puntos. La histología normal ha ganado cada vez más atención como un posible objetivo de tratamiento, pero no hay evidencia de que la remisión histológica sea superior a la MH para lograr resultados clínicamente importantes a largo plazo. Además, existen 14 índices histológicos numéricos diferentes en EC, y no hay consenso sobre cómo estandarizar la evaluación. Por lo tanto, aunque la remisión histológica se considera una remisión "más profunda" que la mera curación de la mucosa, en la actualidad sigue siendo controvertida como objetivo de tratamiento en la EC.

c) Terapia de inducción en la enfermedad de Crohn luminal

- Nutrición enteral exclusiva

La nutrición enteral exclusiva (NEE) implica el uso de una fórmula líquida completa como única fuente de alimentación durante 6 a 8 semanas. Los pacientes con comportamiento de enfermedad puramente inflamatoria (B1) y riesgo bajo a medio en el momento del diagnóstico son elegibles para NEE; esta elección puede ser independiente de la ubicación de la enfermedad.

No hay diferencia en la eficacia entre las fórmulas elementales y no elementales, ni entre dietas de composición proteica similar con diferente composición de grasas, ni entre alimentación oral

en bolo y alimentación enteral continua. Teniendo en cuenta la palatabilidad reducida, el riesgo de retiro temprano y los altos costos asociados con las dietas elementales, se justifica la elección primaria de una fórmula polimérica. Se puede considerar el uso de una sonda de alimentación nasogástrica para superar la aversión a la fórmula o no lograr la ingesta diaria requerida. Las dietas basadas en alimentos (alimentación mixta) pueden ser alternativas para los pacientes que no pueden tolerar la NEE.

Recientemente, se introdujeron varias dietas basadas en alimentos tolerables, incluidas CD-TREAT57 y la dieta de exclusión de la enfermedad de Crohn (CDED - Crohn's Disease Exclusion Diet).

d) Corticosteroides

Si la NEE se tolera mal o no es efectiva después de 2 a 4 semanas de cumplimiento adecuado, se pueden considerar los corticosteroides sistémicos para inducir la remisión.

El uso de corticosteroides varía mucho entre centros y países y posiblemente depende de la experiencia local y la capacidad financiera de los servicios de salud de cada institución y país.

El uso de corticosteroides se ha asociado con un mayor riesgo de infección y un mayor riesgo de abscesos intraabdominales o pélvicos; sin embargo, los efectos secundarios a corto plazo son los más preocupantes pues son los más comunes, como aumento de peso, insomnio y facies cushinoide. Aunque se han utilizado durante décadas para inducir la remisión clínica en la EC, sorprendentemente existe poca evidencia para su uso en niños.

La dosis inicial de prednisolona depende del peso y debe reducirse una vez que se alcanza la remisión clínica, sin esperar más de 4 semanas después su inicio para empezar la reducción.

En el caso de enfermedad ileocecal leve [L1], si la NEE no es lo suficientemente efectiva, el tratamiento con budesonida de liberación ileal es preferible a la prednisolona. Para pacientes >40 kg, la dosis inicial de budesonida es de 9mg una vez al día durante 6 semanas y luego se reduce de la siguiente manera:

- 6mg una vez al día durante 2 semanas
- 3mg una vez al día durante 2 semanas

Se han utilizado dosis de hasta 12mg durante las primeras 4 semanas. No hay evidencia de beneficio con el uso de budesonida en la inflamación del colon más distal; si embargo, la probabilidad de eventos adversos con budesonida es menor que con los corticosteroides convencionales.

Se debe suponer que los pacientes que requieren cirugía mayor mientras toman dosis suprafisiológicas (>50% de la dosis inicial de prednisolona) durante 3 semanas o más tienen insuficiencia suprarrenal y necesitarán una cobertura adicional de hidrocortisona perioperatoria. En los pacientes con supresión suprarrenal incierta, es decir, aquellos que se encuentran en las últimas semanas de su esquema de reducción o aquellos que terminaron la terapia con corticosteroides en los últimos 3 meses, debe considerarse el asesoramiento endocrinólogo y la realización de pruebas preoperatorias del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal.⁵⁶

d) Anti-TNF

De todas las terapias farmacológicas autorizadas, los agentes anti-TNF (infliximab y adalimumab) son muy eficaces para inducir la remisión tanto clínica como endoscópica y, por lo tanto, han tenido un impacto significativo en la atención de los pacientes pediátricos desde el inicio del diagnóstico.⁵⁸⁻⁵⁹

Estudios recientes sugieren que la monoterapia temprana con anti-TNF (en los primeros 3 meses después del diagnóstico) tienen tasas más altas de remisión sin corticosteroides y sin cirugía al año que la inducción con NEE o corticosteroides seguida de terapia inmunomoduladora.⁶⁰⁻⁶¹

El tratamiento temprano con agentes anti-TNF se asocia con un riesgo significativamente menor de desarrollar complicaciones penetrantes (B3) pero no parece reducir el riesgo de complicaciones estenosantes (B2).⁶²

Expertos en EC recomiendan la terapia anti-TNF como terapia primaria de inducción y mantenimiento en niños con alto riesgo de curso complicado de la enfermedad. Los agentes anti-TNF deben considerarse de forma temprana en el plan de tratamiento en pacientes con retraso severo del crecimiento o en aquellos que no alcanzan la remisión clínica (PCDAI <10) y bioquímica (calprotectina fecal <250µg/g) después de la inducción con NEE o corticosteroides.⁶³

La administración intravenosa de infliximab suele ser de 5mg/kg con tres dosis de inducción durante 6 semanas (semanas 0-2-6), seguida de un esquema de mantenimiento de 5mg/kg cada 8 semanas. Sin embargo, existe amplia evidencia de que los niños <30 kg, aquellos con enfermedad extensa y aquellos con niveles bajos de albúmina sérica, requieren dosis de inducción más altas de hasta 10mg/kg, intervalos de dosificación más cortos o ambos para alcanzar los niveles mínimos objetivo.

Adalimumab se administra por vía subcutánea. Para pacientes >40kg, la primera dosis de inducción es de 160mg, seguida de 80mg en la semana 2 y después una dosis de mantenimiento de 40mg en semanas alternas.

Para pacientes <40kg, se recomienda 80mg en la Semana 0, 40mg en la semana 2 y 20mg de la semana 4 en adelante; pero en vista de la evidencia sobre la infradosificación de niños pequeños, pueden requerirse dosis más altas en casos específicos. Se deben considerar dosis semanales en pacientes que pierden respuesta o que presentan niveles mínimos bajos.⁵⁶

La mediana de duración de la enfermedad en pacientes pediátricos a quienes se les ha aplicado terapia anti-TNF con infliximab o adalimumab de forma inicial es de aproximadamente 2 años.⁵⁸⁻⁵⁹

De acuerdo con el estudio REACH, a las 54 semanas de aplicación de infliximab, las tasas de remisión es del 56%.⁵⁸

El protocolo del estudio IMAGINE se realiza con adalimumab; observándose tasas de remisión similares a las vistas con el uso de infliximab a las 26 semanas.⁵⁹

d) Talidomida

Si bien el uso de la talidomida para inducir la remisión en la EC tiene poca evidencia en edad pediátrica, se ha observado que es eficaz para la inducción de la remisión en la EC y que la mayoría de los pacientes que alcanzan la remisión clínica tiene curación endoscópica e histológica a los 12 meses. Sin embargo, se necesita más evidencia para confirmar la generalizabilidad de estos hallazgos.

Debido a los numerosos efectos secundarios potenciales, como la sedación, la neuropatía periférica y su teratogenicidad, la talidomida como terapia de inducción está restringida a una cohorte muy seleccionada de pacientes pediátricos con EC, como aquellos que son intolerantes

a terapias administradas por vía parenteral a pesar del apoyo psicológico o aquellos refractarios a varios biológicos

En pacientes adultos, generalmente se administran dosis iniciales de 50mg diarios por vía oral y luego se aumentan según la respuesta y la tolerancia; esto parece apropiado también para adolescentes; no obstante, se deben considerar dosis reducidas para niños pequeños.

Antes de iniciarla, es necesario realizar pruebas de embarazo a mujeres jóvenes y adolescentes en las cuales exista alguna probabilidad de actividad sexual.

d) Tiopurinas

En niños con EC activa, la monoterapia con tiopurina no debe usarse para inducir la remisión. La eficacia de las tiopurinas para inducir la remisión en la EC en adultos es muy baja, con tasas de remisión del 48%. La evidencia en EC pediátrica es meramente extrapolada y débil, realizando ensayos en pacientes en quienes la tiopurina se inició al mismo tiempo que los corticosteroides para inducir la remisión.

e) Terapia de inducción en EC perianal fistulizante

Dentro del grupo de anomalías perianales en la EC se pueden observar lesiones no fistulizantes y fistulizantes. Las lesiones no fistulizantes, incluidas las fisuras y los papilomas cutáneos, mejorarán solo con tratamiento médico. Por otro lado, las lesiones fistulizantes (abscesos y fístulas propiamente) pueden requerir intervención médica como quirúrgica. Actualmente, el tratamiento más eficaz para la enfermedad perianal fistulizante es la terapia anti-TNF.

Antes de iniciar la terapia anti-TNF, las fístulas sintomáticas requieren que las colecciones se drenen; esto permite que la inflamación alrededor del tracto disminuya y previene la recurrencia del absceso.

Los antibióticos como ciprofloxacino o metronidazol se pueden utilizar como adyuvantes, pero no como tratamiento único. En las fístulas complejas, la falla del tratamiento anti-TNF es común, con riesgo de necesidad de una ostomía de derivación.

Las dosis diarias habituales de metronidazol son de 30mg/kg/día por vía oral en dos o tres tomas, y de ciprofloxacino de 20mg/kg/día por vía oral en dos tomas.

Si la cicatrización no es óptima, la dosificación de anti-TNF debe ajustarse guiada por las mediciones del nivel mínimo antes de cambiar a otra terapia. Las dosis más altas de infliximab pueden ser benéficas para la enfermedad fistulizante perianal, con niveles mínimos objetivo >12.7µg/mL asociados a una mejor respuesta.

Se puede intentar ustekinumab en niños y adolescentes con enfermedad fistulizante perianal activa refractaria a tratamiento anti-TNF, pero la evidencia de un efecto significativo para esta indicación en adultos es baja y los datos son escasos.⁵⁶ En una gran cohorte de adultos con enfermedad de Crohn perianal activa, la tasa de éxito de vedolizumab fue bajo.⁶⁴

f) Terapia de mantenimiento

- *Metotrexate*

El metotrexate se puede utilizar para mantener la remisión clínica como inmunomodulador de primera elección, o después del fracaso o la intolerancia a las tiopurinas.

Es poca la evidencia de su uso en EC pediátrica; casi todas las publicaciones son sobre el uso de metotrexato después del fracaso o la intolerancia a las tiopurinas. Por el contrario, no ha

habido estudios que informen sobre el uso secuencial de tiopurina después del fracaso del metotrexato. Sin embargo, el cambio en la práctica de los inmunomoduladores en América del Norte ha sido impulsado por preocupaciones sobre la seguridad relativa en lugar de la efectividad relativa.

Tiene una tasa de remisión clínica de mantenimiento entre 25 y 53% a los 12 meses de su inicio y una duración media de la remisión de 21 a 24 meses. En términos de seguridad, los eventos adversos incluyen con mayor frecuencia náuseas, vómitos, pruebas de función hepática elevadas, cefalea, infecciones y toxicidad hematológica.

Se suele administrar vía subcutánea una vez por semana a $15\text{mg}/\text{m}^2$ hasta una dosis máxima de 25mg. Si se logra una remisión clínica sostenida con curación de la mucosa, se puede intentar disminuir la dosis a $10\text{mg}/\text{m}^2$ una vez a la semana hasta un máximo de 15mg.

Se recomienda la administración oral de folato (5mg 24 a 72hrs después del metotrexate una vez a la semana o 1mg una vez al día durante 5 días por semana) para reducir la hepatotoxicidad y los efectos secundarios gastrointestinales.

- *Tiopurinas*

La eficacia de las tiopurinas (azatioprina o 6-mercaptopurina) para mantener la remisión en la EC tiene una evidencia débil en EC pediátrica. Se ha observado que se logra una duración más corta del uso de esteroides en pacientes que reciben 6-mercaptopurina versus y una tasa de recaída más baja que aquellos que no lo reciben.

La eficacia máxima de las tiopurinas puede requerir de 8 a 16 semanas. La dosis recomendada de azatioprina es de 2 a $2.5\text{mg}/\text{kg}$ y de 1 a $1.5\text{mg}/\text{kg}$ para 6-mercaptopurina, una vez al día.

La dosis completa de tiopurina se puede prescribir desde el principio sin necesidad de un aumento gradual de la dosis. La toxicidad hematológica ocurre en el 2-14% de los casos, típicamente en los primeros meses de tratamiento.⁵⁶

g) Optimización de la terapia anti-TNF

La administración concomitante de inmunomoduladores, incluidas tiopurinas y metotrexate con agentes anti-TNF, reduce la probabilidad del desarrollo de anticuerpos hacia los fármacos anti-TNF.

En el ensayo SONIC, se comparó infliximab más tiopurina versus monoterapia con infliximab en adultos con terapia de inducción con esteroides, observando tasas de remisión en la semana 26 y mejoría endoscópica

con terapia combinada. Las concentraciones séricas de infliximab fueron más altas y la prevalencia de anticuerpos contra fármacos anti-TNF fue menor con la terapia combinada.

Un análisis post-hoc encontró que las tasas de remisión clínica y curación endoscópica son mayor en los cuartiles superiores de los niveles mínimos de infliximab, independientemente de si se administra de forma concomitante con tiopurinas.⁶⁵

En el ensayo COMMIT, la combinación de infliximab más metotrexate se ha asociado con un menor riesgo de desarrollo de anticuerpos contra fármaco. La terapia combinada también se asocia con una tendencia a una mediana más alta de los niveles mínimos de infliximab que de infliximab en monoterapia.⁶⁶

h) Colitis ulcerosa aguda grave

La colitis ulcerosa grave aguda La CU grave aguda (ASUC) es una afección médica urgente que requiere hospitalización y, a menudo, conduce a una colectomía. Estos pacientes casi siempre requieren corticosteroides intravenosos; para aquellos que no responden después de 3 días, se justifica la terapia de rescate. Esta última puede incluir terapia médica o quirúrgica (colectomía subtotal con ileostomía con subsecuente colectomía total).⁶⁷

Con respecto a la terapia médica, se han aprobado 2 medicamentos: ciclosporina A (CsA) e infliximab. El estudio CYSIF fue un ensayo aleatorizado, abierto y paralelo de pacientes con ASUC que comparó la eficacia de CsA con infliximab. En ambos casos se encontró una tasa de fracaso del tratamiento en el día 98, definida como ausencia de respuesta clínica en el día 7, recaída entre el día 7 y el día 98; ausencia de remisión libre de corticosteroides en el día 98; o evento adverso severo que condujo a la interrupción del tratamiento, colectomía o muerte. No hubo diferencia significativa en el fracaso del tratamiento entre los pacientes tratados con CsA a 2mg/kg/d durante 1 semana e infliximab a 5mg/kg.⁶⁸

El ensayo CONSTRUCT examinó la supervivencia ajustada por calidad de vida a los 3 meses, 6 meses y cada 6 meses a partir de entonces hasta 3 años en pacientes que recibieron infliximab a 5mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 versus CsA intravenosa a 2mg/kg/d durante 1 semana seguido de 5.5mg/kg/día por vía oral hasta 12 semanas. No hubo diferencias significativas entre los grupos en términos de supervivencia ajustada por calidad, necesidad de colectomía o tiempo medio hasta la colectomía.⁶⁹

Un estudio más reciente no observó diferencias en las tasas de colectomía a los 3, 6, 12 o 24 meses entre la dosis estándar y la acelerada de infliximab. Sin embargo, dentro del grupo de dosificación acelerada, una dosis inicial de 10mg/kg se asoció con una tasa de colectomía más baja en comparación con los pacientes que recibieron 5mg/kg inicialmente.⁷⁰

5.4. Transición a la atención clínica para adultos

La transición de la atención clínica pediátrica a la de adultos en la EII ha sido problemática. Requiere una cuidadosa coordinación y colaboración en un equipo multidisciplinario, que incluye tanto al paciente como a los padres/cuidadores y médicos.

Los gastroenterólogos de adultos que participan en la atención de adultos jóvenes deben desarrollar competencias en áreas clave de la atención de adolescentes y adultos jóvenes y deben esforzarse por colaborar con el pediatra.

Brindar atención adecuada a los pacientes en transición incluye educación para el desarrollo de habilidades de autocontrol y procesos de desarrollo relevantes para adultos jóvenes con EII. Los modelos recientes sugeridos por grupos europeos deben ser revisados y se necesita más investigación prospectiva para recomendarlos.⁵⁷

6. Experiencia en México: Instituto Nacional de Pediatría.

En 2015, Frank et al realizó un estudio retrospectivo de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal de 2001 a 2011, encontrando 29 pacientes, de los cuales 20 presentaban colitis ulcerativa y 9 enfermedad de Crohn.

La edad media fue de 90.5 meses, con una mínima de 20 meses y una máxima de 180 meses.

Hablando de enfermedad de Crohn, el 33.3% de los pacientes tenían edad entre 1 y 4 años, el 33.3% edad entre 5 y 9 años y el 33.4% edad entre 20 y 13 años. Hubo una prevalencia

marcada en el género femenino, con 66.7% versus 33.3% de género masculino. La mayoría de los pacientes presentaron desnutrición severa y talla baja (55.6% para ambos).

El síntoma predominante fue dolor abdominal, seguido de diarrea y sangrado de tubo digestivo bajo. De los 9 pacientes, 2 presentaron hepatitis autoinmune como manifestación extraintestinal.

En cuanto a estudios de laboratorio, se realizó biometría hemática, albúmina sérica, VSG y pANCA; el 88.8% de los pacientes presentó elevación de VSG; a 7 se les realizó pANCA y de estos, solo 2 fueron positivos; el 55.5% presentó anemia, el 44.4% trombocitosis y el 66.7% hipoalbuminemia.

También se realizó tránsito intestinal y colon por enema; el 44.4% tuvo un tránsito intestinal reportado con inflamación inespecífica y el 44.5% tuvo un colon por enema normal, seguido de un 22.2% reportado con fístula.

De los 9 pacientes, 7 tuvieron una panendoscopia normal, 1 afectación oral y 1 afectación gastroduodenal. En la colonoscopia, cuatro pacientes se reportaron con pancolitis e ileitis, dos con afectación de recto a colon descendente, dos con afectación de recto a colon transversal y uno con colonoscopia normal.

En el 22% de los pacientes se observó afectación aftoide, variedad ulcerada en el 55.6% y estenosante en el 11.1%.

Sobre colitis ulcerativa se encontró que, el 25% de los pacientes tenían edad entre 1 y 4 años, el 45% edad entre 5 y 9 años y el 20% edad entre 20 y 30 años. Hubo una prevalencia marcada en el género masculino, con 66.7% versus 33.3% de género femenino. El 70% de los pacientes presentó un estado nutricional y talla normal.

El síntoma predominante fue sangrado de tubo digestivo bajo, seguido de diarrea y dolor abdominal. De los 20 pacientes, 2 presentaron colangitis esclerosante y 2 presentaron hepatitis autoinmune como manifestación extraintestinal.

En cuanto a estudios de laboratorio, el 75% de los pacientes presentó elevación de VSG; a 15 se les realizó pANCA y de estos, 10 fueron positivos; el 65% presentó anemia y trombocitosis y el 45% hipoalbuminemia.

Solo al 50% se les realizó tránsito intestinal, reportado con inflamación inespecífica en el 80%; al 80% se le realizó colon por enema, de los cuales el 75% presentó pérdida del patrón haustral, 12.5% inflamación inespecífica y 12.5% fue normal.

De los 20 pacientes, el 100% tuvo una panendoscopia normal. En la colonoscopia, el 55% presentó pancolitis, 25% afectación de recto a colon descendente, 15% afectación de recto a colon transversal y 5% pancolitis con ileitis; ninguno tuvo una colonoscopia normal.

El 50% de los pacientes presentó mucosa edematosa, eritema con superficie granular fina, hemorragia y friabilidad al paso del endoscopio. En el 40% se observó mucosa granular, edematosa, friable, con eritema y úlceras.

Aún no se cuenta con estudios como este que abarquen la respuesta al tratamiento.⁷¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hace 15 años, para alcanzar los objetivos de tratamiento se consideraban solo parámetros clínicos y bioquímicos. Actualmente existen recomendaciones en pediatría donde el objetivo es modificar el curso natural de la enfermedad a través de la mejoría histológica o curación de la mucosa. No conocemos la respuesta clínica, bioquímica, endoscópica e histológica de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, ni la respuesta a los esquemas terapéuticos empleados en nuestra institución

En nuestro servicio no contamos con datos que nos permitan conocer la respuesta clínica, bioquímica y endoscópica/histológica de los pacientes tratados con esteroides orales, inmunosupresores y biológicos, así como la evolución del curso natural de la enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

Conocer el curso clínico y evolución en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal nos permitirá ampliar la conducta terapéutica para lograr remisión clínica, bioquímica, endoscópica e histológica. Al evitar complicaciones propias de la historia natural de la enfermedad, se disminuyen los costos tanto para la institución como para el paciente y su familia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el curso clínico y evolución en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en población pediátrica en el Instituto Nacional de Pediatría: una cohorte retrospectiva de 10 años?

OBJETIVO GENERAL

Conocer el curso clínico y evolución en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en población pediátrica en el Instituto Nacional de Pediatría: una cohorte retrospectiva de 10 años.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir los datos epidemiológicos de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en población pediátrica en el Instituto Nacional de Pediatría.

Conocer las características clínicas, bioquímicas, radiológicas, endoscópicas, histológicas y terapéuticas de enfermedad inflamatoria intestinal en población pediátrica en el Instituto Nacional de Pediatría.

Describir el curso clínico y evolución de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en el Instituto Nacional de Pediatría al mes, 3, 6 y 12 meses desde el diagnóstico.

Conocer el curso clínico por grupos de edad de 0 a 5 años, de 6 a 9 años y mayores de 10 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

– DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio longitudinal, retrospectivo, observacional y descriptivo.

– POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes de 0 a 18 años de edad con diagnóstico inicial de enfermedad inflamatoria intestinal en el servicio de gastroenterología y nutrición.

– LUGAR

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

– PERIODO

Enero 2011 – diciembre 2021.

– MUESTREO Y TAMAÑO DE MUESTRA

Debido a la baja incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría, se realizará muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

– CRITERIOS DE SELECCIÓN

○ **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes con diagnósticos de enfermedad inflamatoria intestinal
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn
- Pacientes con diagnóstico de colitis ulcerativa
- Pacientes con diagnóstico de colitis indeterminada

○ **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes en quienes se establezca diagnóstico de inmunodeficiencia documentada, ya sea primaria o secundaria
- Pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
- Pacientes con enteropatías por medicamentos.

○ **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Seguimiento inadecuado (no acudieron a consulta por más de 6 meses)
- Pacientes que hayan suspendido tratamiento por más de 3 meses
- Pacientes con diagnósticos de enfermedad inflamatoria intestinal cuyo expediente no cuente con información completa

– VARIABLES

Variable	Definición operacional	Indicadores	Escala de medición
Variable independiente			
Tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal Cualitativa nominal	- Esteroide - Esteroide + inmunomodulador - Esteroide + salicilato - Esteroide + inmunomodulador + salicilato	*****	- Esteroide = 1 - Esteroide + inmunomodulador = 2 - Esteroide + salicilato = 3 - Esteroide + inmunomodulador + salicilato = 4 - Terapia biológica = 5
Variable dependiente			
Respuesta clínica a tratamiento Cualitativa nominal	- Remisión - Recaída - Córtycorresistencia - Córtycodependencia	- PUCAI - PCDAI	- PUCAI - < 10 puntos = remisión - ≥ 10 puntos = recaída - PCDAI - < 11 puntos = remisión - ≥ 11 puntos = recaída

Respuesta bioquímica a tratamiento Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Remisión - Recaída - Córticorresistencia - Córcticodependencia 	<ul style="list-style-type: none"> - VSG - BHC - Calprotectina 	<ul style="list-style-type: none"> - VSG > 10mmHr - Recuento plaquetario <150 000 - Calprotectina > 50 µg/g
Respuesta endoscópica a tratamiento Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Remisión - Recaída - Córticorresistencia - Córcticodependencia 	<ul style="list-style-type: none"> - SES-CD - Paris - Mayo 	<ul style="list-style-type: none"> - SES-CD - 0-2 puntos = inactividad - 3-6 puntos = actividad leve - 7-15 puntos = actividad moderada - >15 puntos = actividad grave - Paris - Mayo - < 1 punto = remisión - ≥1 punto = recaída
Respuesta histológica a tratamiento Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Remisión - Recaída - Córticorresistencia - Córcticodependencia 	<ul style="list-style-type: none"> - Índice de actividad histológica 	<ul style="list-style-type: none"> - Índice de actividad histológica - < 1 punto = remisión - ≥1 punto = recaída
Covariables			
Características generales Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Edad - Género - Estado nutricional 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad en meses - Masculino o femenino - Somatometría - Composición corporal 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad en meses - Masculino = 1 - Femenino = 2 - Desnutrición severa = 1, moderada = 2, leve = 3, Eutrófico = 4, Sobrepeso = 5, Obesidad = 6

RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS

Humanos:

- Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (dirigido por la Dra. Flora Zárate Mondragón).

- Servicio de UDIGAPI (realización e interpretación de endoscopia alta y baja)

- Residente del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (Dra. Anira Lizbeth Castro Zárate) recolección de datos y análisis estadístico.

Materiales:

- a. Una computadora
- c. Impresora (1)
- d. Papelería (500 hojas)
- e. Torre de endoscopia

- f. Programa Microsoft Excel
- g. Programa SPSS Statistics V25.0

Tamaño de la muestra:

Se realizó una búsqueda en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría. Se incluyó a todos aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal entre el periodo de enero 2011 a diciembre de 2021. Después de tener los expedientes clínicos que cumplieron este criterio, se revisó cada uno de los expedientes y su diagnóstico etiológicos, los datos clínicos, bioquímicos, endoscópicos e histológicos de los pacientes.

Debido a la baja incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría, se realizó muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se recolectó la información de los expedientes que cuente con los criterios de inclusión en una base de datos electrónica de Excel (.xls).

Se recolectó información de la consulta inicial y a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses de seguimiento.

Se recolectó información epidemiológica de la población de estudio.

Posteriormente se clasificaron en grupos de acuerdo con el tratamiento recibido y se comparará la respuesta al mismo entre grupos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se reportó estadística descriptiva para las variables cuantitativas por medio de medidas de tendencia central (medias, modas y medianas) y dispersión (Desviación estándar y rango intercuartil). Dependiendo de si tienen distribución paramétrica.

Las variables cualitativas se reportaron en porcentaje o proporciones, con el software IBM Statistics v25.0.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El riesgo para los pacientes en la elaboración de este estudio fue mínimo, según el artículo 17°, párrafo II de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Ya que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas ni sociales de los individuos que participan en el estudio, no se requirió rubrica de la carta de consentimiento informado y comprendido.

La entera realización de este estudio estuvo apegada a las normas éticas de Helsinki.

PRESUPUESTO

No se requirió apoyo económico de ningún tipo.

RESULTADOS

Tabla 1. Características epidemiológicas de la población (N = 51)

	n	%
Femenino	28	54.9
Masculino	23	45.1
Colitis ulcerativa	46	90.2
Enfermedad de Crohn	5	9.8
Edad de 0 a 60 meses (0 a 5 años)	1	2
Edad de 61 a 119 meses (5 a 9 años)	4	7.8
Edad igual o mayor a 120 meses (igual o mayor a 10 años)	46	90.2
Medio urbano	29	55.8
Medio suburbano	17	32.7
Medio rural	5	9.6

Se obtuvo un total de 51 pacientes, de los cuales 46 correspondieron a colitis ulcerativa (CU) y 5 a enfermedad de Crohn (EC).

El 54.9% (n = 28) de la población perteneció al género femenino y 45.1% (n = 23) al género masculino. La edad de mayor incidencia fue en el grupo de 10 años o mayores, con un 90.2% (n = 46), en el grupo de 5 a 9 años fue de 7.8% (n = 4) y 2% (n = 1) en el grupo de 0 a 5 años.

El 55.8% (n = 29) de los pacientes perteneció al medio urbano, 32.7% (n = 17) al medio suburbano y 9.6% (n = 5) al medio rural. No se determinó el tipo de dieta que consumían por sector.

En cuanto a la sintomatología, en la valoración inicial el 39.5% (n = 17)

presentó un PUCAI en remisión; en la valoración a los 6 meses de seguimiento hasta el 52.17% (n = 24) de los pacientes con CUCI presentó remisión de acuerdo con puntaje de PUCAI y, a los 12 meses de seguimiento, hasta el 59.5% (n = 25) de los pacientes presentó remisión según este puntaje.

Tabla 2. PUCAI inicial, a los 6 y 12 meses de seguimiento (N = 46*)

Puntuación PUCAI	Inicial		6 meses		12 meses*	
	n = 46	%	n = 46	%	n = 42*	%
Remisión	17	39.5	24	52.17	25	59.52
Brote Leve	14	30.43	14	30.43	17	40.47
Brote moderado	15	32.6	7	15.21	0	0
Brote grave	0	0	1	2.17	0	0

*En 4 de los casos no se registró PUCAI en el expediente en la valoración de 12 meses.

Respecto a los parámetros bioquímicos, se le realizó biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática, niveles de vitamina B12 y vitamina D, así como calprotectina fecal; sin embargo, no todos los pacientes contaron con resultados al inicio, 6 y 12 meses del seguimiento. A 11.5% (n = 6) de los pacientes se les realizó calprotectina fecal, de estos, el 100% presentó cifras mayores a 220µg/g en la valoración inicial. Al 100% (n = 51) se le realizó biometría hemática completa en las 3 valoraciones del seguimiento, encontrando una hemoglobina media tanto al inicio como a los 6 y 12 meses en rangos de normalidad (14.8g/dL, 14.18g/dL y 13.67g/dL respectivamente). Se observó leucocitosis de hasta 26 700 en la valoración inicial, con una disminución a 13 000 en la valoración de 12 meses de seguimiento. Se observó trombocitopenia severa en la valoración inicial, con cifras dentro de normalidad (mínimo de 176 000 plaquetas) en la valoración de 12 meses. Hubo una elevación significativa de la VSG a los 12 meses de seguimiento (20.18mm/hr) con respecto a la valoración inicial

(5.05mm/hr); contrario a lo observado en la PCR, cuyos valores iniciales fueron mayores que las cifras a los 12 meses de seguimiento. En cuanto a los parámetros nutricionales, no fue posible tomar a todos los pacientes prealbúmina, transferrina, vitamina D ni vitamina B12, por lo que no se reportan.

Tabla 3. Parámetros bioquímicos iniciales, a los 6 y 12 meses de seguimiento (N = 46)

	Inicial			6 meses			12 meses		
	Media	Mínimo	Máximo	Media	Mínimo	Máximo	Media	Mínimo	Máximo
Hb (g/dL)	14.8	8.10	12.17	14.18	10.8	16	13.67	10	16.6
Leucocitos (10⁹/L)	12.10	4.6	26.7	8.13	4.6	11.91	7.81	4.6	13.3
Neutrófilos (10⁹/L)	7.83	3.2	14.2	3.35	0	7.5	3.86	1.90	7.80
Linfocitos (10⁹/L)	4.27	1.4	12.5	3.42	0	5.6	3.02	1.2	4.7
Plaquetas (10⁹/L)	130.19	0	520	322.66	217	507	331.04	176	526
VSG (mm/hr)	5.05	0	8	9.5	2	31	20.18	2	52
PRC(mg/dL)	35.67	2	69	0.2	0	0.33	0.39	0.33	0.40
Transferrina (mcg/dL)	188.57	0	220	0	0	0	339.5	314	365
Prealbúmina (mg/L)	24.61	5	34	0	0	0	33	33	33
Vitamina D (ng/mL)	-	-	-	14	11.2	18.2	25.63	12.7	41.7

En general, tratamiento inicial fue con prednisona a 1mg/kg/día (72.5%), azatioprina 1 a 2 mg/kg/día (56.9%) y mesalazina oral y rectal a 1gr/día (68.6%), para los pacientes con CUCI (n = 46). Dos de los pacientes iniciaron tratamiento con infliximab, ambos pacientes con enfermedad de Crohn, uno de ellos con edad de inicio muy temprano (grupo de 0 a 5 años de edad). Hasta el 80.4% (n = 41) de los pacientes, continuaron con prednisona a los 12 meses de seguimiento; se mantuvo mesalazina hasta en el 78.4% (n = 40) de los pacientes, tanto oral como rectal; y hasta 62.7% (n = 32) de los pacientes continuaron tratamiento con azatioprina. Clasificados de acuerdo al diagnóstico, el 80.43 (n = 37) de los pacientes con CUCI iniciaron tratamiento con esteroide y a los 12 meses de seguimiento hasta el 89.13% de los pacientes continuaron con este tratamiento; el 76.08% de los pacientes iniciaron tratamiento con mesalazina oral y rectal y, hasta el 86.95% de los pacientes continuaron con este tratamiento a los 12 meses de seguimiento; en cuanto a la azatioprina, el 63.04% de los pacientes iniciaron tratamiento con este fármaco y 69.56% de los pacientes lo continuaron a 12 meses de tratamiento; solo 2 pacientes iniciaron tratamiento con infliximab y 1 lo continuó a 12 meses de seguimiento.

Tabla 3. Frecuencia de tratamiento al inicio, 6 meses y 12 meses de seguimiento de acuerdo con el diagnóstico (N = 51)

	Inicial		6 meses		12 meses*	
	CUCI n = 46 (%)	Crohn n = 5 (%)	CUCI n = 46 (%)	Crohn n = 5 (%)	CUCI n = 46 (%)	Crohn n = 5 (%)
Prednisona	37 (80.43)	4 (80)	46 (100)	4 (80)	41 (89.13)	4 (80)
Mesalazina oral	35 (76.08)	4 (80)	46 (100)	0	40 (86.95)	0
Mesalazina rectal	35 (76.08)	0	46 (100)	0	40 (86.95)	0
Azatioprina	29 (63.04)	4 (80)	35 (76.08)	4 (80)	32 (69.56)	4 (80)
Infliximab	2 (4.34)	1 (20)	2 (4.34)	1 (20)	1 (2.17)	1 (20)

Tabla 5. Puntajes endoscópicos al inicio y a los 12 meses de seguimiento (N=51)

	Inicial			12 meses		
	Media	Mínimo	Máximo	Media	Mínimo	Máximo
Mayo (n = 46)	3	2	5	2	1	5
Paris (n = 46)	5	5	5	5	5	5
Montreal (n = 46)	3	2	5	3	2	5
UCEIS (n = 46)	6	4	9	6	4	9
CDEIS (n = 5)	3	3	3	2	2	2

Al 88.5% de los pacientes se les realizó panendoscopia inicial y al 96.2% de los pacientes colonoscopia. En cuanto a la actividad de la enfermedad, de forma inicial el 48.1% de los pacientes presentó un score de Mayo leve, el 44.2% moderado y el 3.8% severo y el 51.9% de los pacientes presentó un score de Montreal S2. Del 100% de los pacientes con colitis ulcerativa, hasta el 30.8% de los pacientes presentó un UCEIS de 8. En cuanto a los pacientes con enfermedad de Corhn, el 96% de los pacientes presentó un CDEIS de 3.

Al 80.8% de los pacientes se les realizó panendoscopia de seguimiento y al 96% colonoscopia.

Tabla 6. Actividad histológica al inicio y a los 12 meses de seguimiento (N=51)

	Inicial		12 meses	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Leve	13	25.5	22	43.1
Moderada	33	64.7	5	9.8
Acentuada	10	19.6	28	54.9

En cuanto a las puntuaciones de actividad, a los 12 meses de seguimiento el 65.4% presentó Mayo leve, el 50%

Montreal S1, el 40% Montreal S1 y el 6% Montreal S0.

De los pacientes con colitis ulcerativa, hasta el 38.5% presentaron un UCEIS de 4 y solo el 9.6% se mantuvo con UCEIS de 8. Los 2 pacientes con enfermedad de Crohn presentaron un CDEIS de 2.

Se observó actividad histológica leve en el 25.5%, moderada en el 64.7% y acentuada en el 19.6% de los pacientes. Posterior a 12 meses de seguimiento, el 43.1% de los pacientes presentaron actividad leve, el 9.8% actividad moderada y el 54.9% actividad acentuada.

A 12 meses de seguimiento, el 13.7% de los pacientes presentó recurrencia endoscópica, el 74.5% de los pacientes recurrencia clínica. El 90.2% presentó al menos 1 brote ; sin embargo, observamos que el 66.7% de los pacientes presentó remisión clínica con tratamiento a base de prednisona, mesalazina y azatioprina, durante el seguimiento.

Posterior a 12 meses de tratamiento, 78.8% presentó mejoría clínica, 90.4% presentó mejoría bioquímica, 69.2% mejoría endoscópica.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, no se realizó muestreo aleatorizado, la información fue tomada de los expedientes clínicos disponibles en el Instituto Nacional de Pediatría, de manera retrospectiva (lo que pudo implicar un sesgo de información).

De los 51 pacientes obtenidos, el 90.19% correspondió a colitis ulcerativa y 9.80% a enfermedad de Crohn, tal como se describe en la literatura internacional.

El grupo de edad con mayor incidencia fue el de 10 años o mayores, seguido del grupo de 5 a 9 años, teniendo solo 1 paciente en el grupo de 0 a 5 años, distribución de edad que corresponde con lo descrito en la literatura tanto latinoamericana como internacional. Se encontraron 6 casos de inicio muy temprano (11.7%), incidencia ligeramente elevada con respecto a lo señalado en la literatura.

El género femenino es ligeramente más afectado en nuestra población, presentando una frecuencia mayor a lo publicado, pues en la literatura internacional se describe un leve predominio por el género masculino.

En cuanto al nivel socioeconómico, la mayoría de los casos se presenta en el nivel urbano, seguido del suburbano que, extrapolado a los datos internacionales, corresponde con lo publicado; cobrando vital importancia por el tipo de alimentación de cada grupo. El grupo del nivel urbano se caracteriza por tener una dieta occidental moderna y los grupos suburbano por tener una dieta rural. Se observó que los individuos con dieta occidental presentan abundancia de Bacteroidetes y bacterias del género Prevotella y Xylanibacter, con lo cual se ha establecido la hipótesis que la microbiota intestinal co-evoluciona con la alimentación rica en polisacáridos de los niños. En nuestro trabajo no hemos incluido en su totalidad el contenido de la dieta, pero se abordará en otro estudio.

En cuanto a la evolución clínica de los pacientes diagnosticados con colitis ulcerosa, 17 de ellos presentaron PUCAI menor de 10; posterior a tratamiento de 6 meses, 24 pacientes presentaron un PUCAI en remisión y a los 12 meses de tratamiento 25 pacientes presentaron PUCAI en remisión.

En cuanto a los parámetros bioquímicos, en la valoración inicial la media de hemoglobina inicial fue de 12.8g/dL; el 25% de los pacientes presentaron leucocitosis, 9.6% presentaron trombocitosis, 61.6% elevación de VSG; datos descritos en la literatura. Sin embargo, solo el 34.6% de los paciente presentó elevación de PCR. Un paciente presentó hipoalbuminemia en el momento del diagnóstico y solo se les realizó calprotectina fecal a 11.5% de los pacientes, de los cuales todos presentaron niveles mayores a 220µg/g.

El tratamiento inicial se realizó en su mayoría con prednisona, en conjunto con azatioprina y mesalazina en el caso de pacientes con CUCI y con prednisona y azatioprina en el caso de los pacientes con EC. A los 12 meses de seguimiento, los pacientes con CUCI continuaron tratamiento con prednisona en conjunto con azatioprina, presentando mejoría clínica. Dos pacientes iniciaron tratamiento con infliximab; sin embargo, solo uno continuó este tratamiento a los 12 meses de seguimiento.

Al 88.5% de los pacientes se les realizó panendoscopia inicial y al 96.2% de los pacientes colonoscopia. En cuanto a la actividad de la enfermedad, de forma inicial el 48.1% de los pacientes presentó un score de Mayo leve, el 44.2% moderado y el 3.8% severo y el 51.9% de los pacientes presentó un score de Montreal S2. Del 100% de los pacientes con colitis ulcerativa, hasta el 30.8% de los pacientes presentó un UCEIS de 8. En cuanto a los pacientes con enfermedad de Crohn, el 96% de los pacientes presentó un CDEIS de 3.

Al 80.8% de los pacientes se les realizó panendoscopia de seguimiento y al 96% colonoscopia.

En cuanto a las puntuaciones de actividad, a los 12 meses de seguimiento el 65.4% presentó Mayo leve, el 50% Montreal S1, el 40% Montreal S1 y el 6% Montreal S0.

De los pacientes con colitis ulcerativa, hasta el 38.5% presentaron un UCEIS de 4 y solo el 9.6% se mantuvo con UCEIS de 8. Los 2 pacientes con enfermedad de Crohn presentaron un CDEIS de 2.

La actividad histológica no se relacionó con la actividad clínica ni endoscópica, tal como está descrito en la literatura; actualmente no contamos con una escala histológica de actividad, por lo que aún no es un objetivo de remisión.

CONCLUSIONES

Concluimos que si bien nuestra población es semejante a la descrita en la bibliografía internacional, presenta mayor prevalencia en edades tempranas y en el género femenino y, responde adecuadamente a tratamiento con esteroide e inmunomodulador. No obstante, consideramos necesario continuar con esta cohorte de casos para obtener una muestra más representativa de la población mexicana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gonzalez YM, Ossa JC, Canales RP, Alliende GF, Cofre DC, Faundez R, et al. Enfermedad Inflamatoria Intestinal en pediatría (EII): revisión. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2018; 48 (3): 226-241.
2. Yi-Zhen Z, Yong-Yu L. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. 2014; 20 (1): 91-99.
3. You-You L, Jin-Dan Y, Jin-Gan L, Jie C. Phenotypic and genotypic characterization of inflammatory bowel disease in children under six years of age in China. *World J Gastroenterol*. 2018; 24 (9): 1035-1045.
4. Vicentína R, Wagenera M, Paisa BA, Contrerasb M, Orsic M. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115 (6): 533-540.
5. Dhaliwal J, Tuna M, Shah BR, Murthy S, Herrett E, Griffiths AM, et al. Incidence of Inflammatory Bowel Disease in South Asian and Chinese People: A Population-Based Cohort Study from Ontario, Canada. *Clinical Epidemiology*. 2021; 13: 1109–1118.
6. Dhaliwal J, Carroll MW, deBruyn JC, et al. The phenotypic spectrum of new onset IBD in Canadian children of South Asian ethnicity: a prospective multi-centre comparative study. *J Crohns Colitis*. 2021.
7. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019; 157 (3):647–659.
8. Larrosa-Haro A, Abundis-Castro L, Contrerasc MB, Gallod MJ, Peña-Quintanae L, Targa-Ferreiraf CH, et al. Tendencia epidemiológica de la enfermedad intestinal inflamatoria en pacientes pediátricos en América Latina: Grupo de Trabajo en Enfermedad Intestinal Inflamatoria, Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Revista de Gastroenterología de México*. 2021; 86: 328-334.
9. Silva F, Gatica T, Pavez C. Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Med Clin Condes*. 2019; 30 (4): 262-272
10. Ananthkrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2015; 12: 205–217.
11. Mahid SS. et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81: 1462–1471.
12. Higuchi LM. et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am. J. Gastroenterol*. 2012; 107: 1399–1406.
13. Mahid SS. et al. Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13, 431–438.
14. Odes HS. et al. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2001; 46: 1717–1721.
15. Cosnes J. et al. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2: 41-48.
16. Tumani MF, Pavez C, Parada A. Microbiota, hábitos alimentarios y dieta en enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Chil Nutr*. 2020; 47 (5): 822-829.
17. Reimer RA. Establishing the role of diet in the microbiota-disease axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16: 86-87.
18. Arie L, Rotem SB, Eytan W. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2018; 66: 1-13.
19. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107: 14691-14606.

20. Devkota S, Chang EB. Interactions between diet, bile acid metabolism, gut microbiota and inflammatory bowel diseases. *Dig Dis*. 2015; 33: 351-356.
21. Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Diseases Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN*. 2018; 66: 687-708.
22. Kane S. What physicians don't know about patient dietary beliefs and behavior can make a difference. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 6: 545-547.
23. Cohen AB, Lee D, Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Sandler RS, et al. Dietary patterns and self-reported associations of diet with symptoms of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2013; 58: 1322-1328.
24. Zallot C, Quilliot D, Chevaux JB, Peyrin-Biroulet C, Guéant-Rodriguez RM, Freling E, et al. Dietary beliefs and behavior among inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 66-72.
25. Rocha R, Sousa UH, Reis TLM, Santana GO. Nutritional status as a predictor of hospitalization in inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2019; 10: 50-56.
26. Dhaliwal J, Martincevic I, Williams B, Frost K, Uusoue K, Arpino V, et al. Body Composition Using Air Displacement Plethysmography in Children With Inflammatory Bowel Disease. *JPGN*. 2020; 71: 52-58.
27. Harper JW, Sinanan MN, Zisman TL. Increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19: 2118-24.
28. Ordas I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10: 1079–1087.
29. Medina, E. Enfermedad inflamatoria intestinal: clasificación, etiología y clínica. *Anal de Ped Cont*. 2013; 11 (2): 59-67.
30. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ*. 2017; 357: j2083.
31. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Wisconsin Pediatric Inflammatory Bowel Disease Alliance. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr*. 2003; 143: 525-31.
32. Dignassa A, Eliakimb R, Magroa F, Maasera C, Chowersa Y, Geboesa K, et al. Segundo Consenso Europeo basado en evidencia sobre el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática Parte 1: Definiciones y diagnóstico (versión española). *Revista de Gastroenterología de México*. 2014; 79 (4): 263-289.
33. Ribes KC, Donat E, Benninga MA, Broekaert IJ, Gottrand F, Kolho KL, et al. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. *JPGN*. 2021; 72: 617-640.
34. Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2007; 119 (6): 1113-1119.
35. Heida A, Van de Vijver E, van Ravenzwaaij D, Van Biervliet S, Hummel TZ, Yuksel Z, et al. Predicting inflammatory bowel disease in children with abdominal pain and diarrhoea: calgranulin-C versus calprotectin stool tests. *Arch Dis Child*. 2018;103 (6): 565-571.
36. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 827-851.

37. Lee SS, Kim AY, Yang S-K, Chung J-W, Kim SY, Park SH, et al. Crohn disease of the small bowel: comparison of CT enterography, MR enterography, and small-bowel follow-through as diagnostic techniques. *Radiology*. 2009; 251 (3): 751-761.
38. Hummel TZ, ten Kate FJ, Reitsma JB, et al. Additional value of upper GI tract endoscopy in the diagnostic assessment of childhood IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54: 753-757.
39. Kovacs M, Muller KE, Arato A, et al., Hungarian IBD Registry Group (HUPIR). Diagnostic yield of upper endoscopy in paediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Subanalysis of the HUPIR registry. *J Crohns Colitis*. 2012; 6: 86-94.
40. Yamamoto-Furusho J.K. Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Revista de Gastroenterología de México*. 2017; 82 (1): 46-84.
41. Cohen SA. The potential applications of capsule endoscopy in pediatric patients compared with adult patients. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 9: 92-97.
42. Cohen SA, Gralnek IM, Ephrath H, et al. Capsule endoscopy may reclassify pediatric inflammatory bowel disease: a historical analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47: 31-36.
43. Di Nardo G, Oliva S, Ferrari F, et al. Usefulness of wireless capsule endoscopy in paediatric inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2011; 43: 220-224.
44. Gralnek IM, Cohen SA, Ephrath H, et al. Small bowel capsule endoscopy impacts diagnosis and management of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective study. *Dig Dis Sci*. 2012; 57: 465-471.
45. Aloï M, Di Nardo G, Romano G, et al. Magnetic resonance enterography, small-intestine contrast US, and capsule endoscopy to evaluate the small bowel in pediatric Crohn's disease: a prospective, blinded, comparison study. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 420-427.
46. Jensen MD, Nathan T, Rafaelsen SR, et al. Diagnostic accuracy of capsule endoscopy for small bowel Crohn's disease is superior to that of MR enterography or CT enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 124-130.
47. Di Nardo G, Oliva S, Aloï M, et al. Usefulness of single-balloon enteroscopy in pediatric Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 2012; 75: 80-86.
48. De Ridder L, Mensink PB, Lequin MH, et al. Single-balloon enteroscopy, magnetic resonance enterography, and abdominal US useful for evaluation of small-bowel disease in children with (suspected) Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 2012; 75: 87-94.
49. Bourreille A, Ignjatovic A, Aabakken L, et al. Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy*. 2009; 41: 618-637.
50. Thomson M, Venkatesh K, Elmalik K, et al. Double balloon enteroscopy in children: diagnosis, treatment, and safety. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 56-62.
51. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: The Ulcerative Colitis Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2012; 61: 535-4.
52. Thia KT, Loftus EV, Pardi DS, Kane SV, Faubion WA, Tremaine WJ, et al. Measurement of disease activity in ulcerative colitis: Interobserver agreement and predictors of severity. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 17(6): 1257-64.
53. Samuel S, Bruining DH, Loftus EV, Thia KT, Schroeder KW, Tremaine WJ, et al. Validation of the Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity and its correlation with activity measures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(1): 49-54.
54. Grezab C, Ossa JC. Enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría, una revisión. *Rev Med Clin Condes*. 2019; 30 (5): 372-382.

55. Segarra CO, Infante PD, Tormo CR. Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab: 7 años de experiencia. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67 (4): 344-351.
56. van Rhee PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerbeg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020; 1: 1–24
57. Moon JS. Clinical Aspects and Treatments for Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019; 22 (1): 50-56.
58. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007;132: 863–73
59. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2012; 143: 365-374.
60. Walters TD, Kim MO, Denson LA, et al.; PRO-KIIDS Research Group. Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor- α vs an immunomodulator in children with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014; 146: 383-391.
61. Kang B, Choi SY, Kim HS, Kim K, Lee YM, Choe YH. Mucosal healing in paediatric patients with moderate-to-severe luminal Crohn's disease under combined immunosuppression: escalation versus early treatment. *J Crohns Colitis*. 2016;10: 1279-1286.
62. Lee YM, Kang B, Lee Y, Kim MJ, Choe YH. Infliximab "top-down" strategy is superior to "step-up" in maintaining long-term remission in the treatment of pediatric Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60: 737-743.
63. Cozijnsen MA, van Pieterse M, Samsom JN, Escher JC, de Ridder L. Top-down Infliximab Study in Kids with Crohn's disease [TISKids]: an international multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open. Gastroenterol*. 2016; 3: e000123.
64. Chapuis-Biron C, Bourrier A, Nachury M, et al.; GETAID BioLAP Study Group. Vedolizumab for perianal Crohn's disease: a multicentre cohort study in 151 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51: 719-727.
65. Ruffolo C, Scarpa M, Bassi N. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1086-1087.
66. Colombel JF, Adedokun OJ, Gasink C, et al. combination therapy with infliximab and azathioprine improves infliximab pharmacokinetic features and efficacy: a post hoc analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17: 1525-1532.
67. Bhattacharya A, Tomislav MO. Biologic Therapy for Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin N Am*. 2020; 49: 717–729.
68. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, openlabel randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380 (9857):1909–1915.
69. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroidresistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, openlabel, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1): 15–24.
70. Nalagatla N, Falloon K, Tran G, et al. Effect of accelerated infliximab induction on short- and long-term outcomes of acute severe ulcerative colitis: a retrospective multicenter study and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(3): 502–509.e1.
71. Frank MN. Características clínicas, bioquímicas, radiológicas, endoscópicas e histológicas al diagnósticos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en el Instituto Nacional de Pediatría del 2001 al 2011 [tesis de subespecialidad]. Ciudad de México: UNAM – Dirección General de Bibliotecas; 2015.