



Universidad Nacional Autónoma de México

**Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital Infantil de México Federico Gómez**

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON BOLOS DE
METILPREDNISOLONA EN UNA SERIE DE CASOS DE NIÑOS
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO CON ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL SIN RESPUESTA A
TRATAMIENTO CONVENCIONAL**

T E S I S

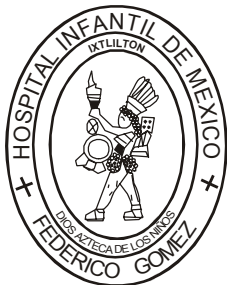
Que presenta la

Dra. Olivia E. Ortíz Ramírez

**Que para obtener el diploma de la especialidad de
Gastroenterología y Nutrición Pediátrica**

Director de Tesis:

Dra. Alejandra Consuelo Sánchez



México, D. F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DIRECTOR DE TESIS
Dra. Alejandra Consuelo Sánchez
Médico Adscrito al Departamento
de Gastroenterología del
Hospital Infantil de México

DEDICATORIAS

A mis padres y hermanos por que aunque están lejos siempre contaré con su apoyo, a ellos les debo lo que soy.

A Miguel por su amor, respeto, confianza, apoyo, comprensión y aguantar mi genio en estos últimos meses.

A la Dra. Consuelo por todas sus enseñanzas y por invertir gran parte de su tiempo conmigo en la realización de este trabajo, muchas gracias.

A todos mis jefes y médicos adscritos del departamento de gastroenterología del Hospital Infantil de México, Dra. Heller, Dra. Worona, Dr. Villalpando y Dr. Miranda, por sus enseñanzas y dedicación, a todos ellos muchas gracias.

A todos mis compañeros residentes de gastroenterología, en especial a Rodrigo que, aunque nos la pasamos peleando, siempre seremos los mejores amigos y a Oscar por su compañerismo, por regalarme su amistad estos dos años y por todos los momentos divertidos, sé que nuestra amistad durará siempre. A todas las nutris, en especial a Marce, Gaby, Lis, Vane y Tere que sufrieron conmigo en las interconsultas el año pasado, por su confianza y amistad.

A todos mis amigos, que aunque ya casi no nos vemos, sé que siempre contaré con ustedes, Dennise, Edurne, Juan, Glenda y los cirujanetes Paco, Sandro, Bernardo y Emilio, los quiero mucho.

ÍNDICE

I. Introducción.....	1
II. Marco Teórico.....	3
II.1 Epidemiología.....	3
II.2 Etiología.....	4
II.3 Fisiopatología.....	5
II.4 Manifestaciones clínicas.....	8
II.5 Diagnóstico.....	14
II.6 Tratamiento.....	19
II.7 Pronóstico.....	48
III. Justificación.....	50
IV. Objetivo.....	51
V. Diseño de estudio.....	51
VI. Resultados.....	54
VII. Discusión.....	62
VIII. Conclusiones.....	64
IX. Anexos.....	65
X. Referencias.....	66

I. INTRODUCCIÓN

El 25% de los casos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se presentan en la infancia, más frecuente en la adolescencia, la constituyen la enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerativa (CU)¹.

Estas suelen presentarse antes de los 20 años en el 25-30% de todos los pacientes con EII. En la edad pediátrica, existen diversos estudios epidemiológicos que demuestran que la incidencia de EII (particularmente EC) se ha ido incrementando en los últimos 10 años. Estudios retrospectivos y prospectivos se han llevado a cabo en Europa, Australia y Estados Unidos. La serie más grande es en Gran Bretaña e Irlanda, representando una cohorte de 739 niños con EII. Estos estudios en resumen demuestran una incidencia de 0.1 (hace 3 décadas) a 4.6 (año 2003) por 100,000 niños por año para EC y 0.5 a 3.2 para CU.

Algunas características de EII son únicas en niños comparados con la presentación en edad adulta. Una característica es la falla de crecimiento, el cual está presente en 10-40% de los niños afectados. Menos obvio pero no menos importante, son las diferencias en la presentación clínica como resultado de la localización diferente de la enfermedad en niños comparados con adultos. En series de adultos la CU está predominantemente confinada al recto o colon izquierdo, pero en niños, la mayoría tienen pancolitis³.

La enfermedad toma un curso crónico de grado significativo particularmente durante el crecimiento de la adolescencia¹.

Se presenta como resultado de la interacción de factores ambientales, genéticos e inmunoreguladores. La enfermedad es multigénica, la EC se relaciona con gen NOD2/CARD15, localizado en cromosoma 16q¹.

El crecimiento y la nutrición son puntos claves en el manejo pues el objetivo del tratamiento inicial es inducir y luego mantener la remisión de la enfermedad con los menores efectos adversos posibles. Por lo tanto la prioridad del tratamiento no sólo es el control de síntomas y mejorar la calidad de vida, sino asegurar el control de la enfermedad para facilitar el crecimiento y desarrollo puberal normal¹.

La corriente en el tratamiento de EEI, involucra la administración de altas dosis de esteroides, inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina), otros inmunomoduladores (infiximab, ciclosporina, ciclofosfamida) y cirugía².

Sin embargo en nuestro medio, los tratamientos con algunos inmunomoduladores se dificultan por su accesibilidad y costo. Es por ello que se ha optado por implementar tratamientos a base de bolos intravenosos de esteroide. Sin embargo no hay literatura que documente al respecto. Es por ello que en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se implementa el uso de bolos intravenosos de metilprednisolona en el manejo agudo de niños con EII resistentes a tratamiento convencional, representando una opción terapéutica en nuestra población.

II. MARCO TEÓRICO

II.1 EPIDEMIOLOGÍA

En regiones con alta prevalencia de EII, como Norte América, la incidencia ha incrementado entre 1960 y 1980. En los Estados Unidos, se estima que 1 millón de personas padecen EII, y cerca de 30mil casos nuevos se reportan por año.

La EII tiene mayor prevalencia en países desarrollados, incluyendo Estados Unidos, Gran Bretaña y Escandinavia.

La incidencia alta en países industrializados y el incremento dramático en casos durante el siglo XX apoya la teoría de que los factores ambientales contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Se ha postulado que esto es resultado de un cambio en el estilo de vida, como cambios en dieta, tabaquismo y la exposición a sol, contaminación y químicos industriales².

La incidencia es dividida entre CU y EC. La edad pico de presentación es entre los 15 y 30 años². Aproximadamente 25-30% de los casos de EII se presentan antes de los 20 años³. Tanto CU como EC tienen una distribución de la edad bimodal, con un segundo pico que ocurre entre los 50 y 70 años. La CU es un poco más frecuente en varones, mientras que EC es más frecuente en mujeres (proporción mujeres-hombres, 1:1 a 1.8:1). Ambas entidades se presentan en grupos de nivel socioeconómico alto. En cuanto a subgrupos raciales y étnicos es más frecuente en caucásicos y ashkenazis².

La prevalencia de EC en Estados Unidos, se estima entre 150 y 200 por 100,000, mientras que para CU se estima entre 150 y 250 por 100,000. la incidencia de EC parece estar incrementando mientras que para CU es estable⁴.

II.2 ETIOLOGÍA

La etiología de la EII es desconocida, sin embargo, se habla de predisposición genética, factores ambientales y disfunción inmune. La base genética de la enfermedad se ha documentado por la prevalencia alta en ciertas familias. La ocurrencia familiar en EII está bien establecida y es explicada por factores genéticos. Ambas enfermedades pueden ocurrir en la misma familia. En EC, gemelos monocigóticos tienen una concordancia de la enfermedad de 44-58%, mientras que sólo 0 a 3.8% de concordancia es vista en gemelos dicigóticos. Estudios genéticos han identificado 7 locus susceptibles para EII, incluyendo cromosomas 16q (IBD1), 21Q (IBD2), 6p (IBD3), 14q (IBD4), 5Q (IBD5), 19p (IBD6) Y 1p (IBD7). Algunos locus son más específicos para CU (IBD2) o para EC (IBD1), aunque se requieren más estudios. Después de la publicación del genoma humano, la EC fue una de las primeras enfermedades en la que se identificaron genes susceptibles. En el 2001 se identificó el gen NOD2, ahora llamado CARD15 y su localización en el cromosoma 16q (locus IBD1)¹.

Existe un aumento en la prevalencia de EII en parientes de primer y segundo grado².

Se han implicado numerosos factores ambientales, que actúan como factores protectores y de riesgo, dentro de los cuales destacan como protectores el tabaquismo, apendicectomía y alimentación al seno materno para CU y como factores de riesgo para EC apendicectomía, dieta (alta en grasa /azúcares), infecciones perinatales o en infancia temprana, infección por sarampión, vacuna triple viral, *Mycobacterium paratuberculosis* y anticonceptivos orales¹.

Se ha dicho que la EEI es una enfermedad de higiene. Así como el asma, esclerosis múltiple, y artritis reumatoide, se ha demostrado una relación inversa con el grado de sanidad. Se ha postulado que el mejorar la higiene altera la flora intestinal por que se disminuye la exposición a otras bacterias, que probablemente

condicione una alteración en la inmunomodulación. Por lo anterior se ha visto una frecuencia alta de CU y EC en medios socioeconómicos altos².

En resumen, los factores desencadenantes en el desarrollo de la EII son los siguientes:

1. Predisposición genética.
2. Factores ambientales (tabaquismo, dieta, apendicectomía, infecciones de la infancia).
3. Trastorno en la inmunomodulación.
4. Interacción entre la flora intestinal y la respuesta inmune a nivel intestinal⁴.

II.3 FISIOPATOLOGÍA

En la EII, se visualiza de manera exagerada la respuesta inflamatoria, siempre presente en la lámina propia normal del intestino y colon. Un defecto en la barrera mucosa, en el procesamiento del antígeno o en la inmunorregulación puede resultar en un estado de inflamación crónica, proliferación de linfocitos, liberación de citocinas y reclutamiento de neutrófilos ocasionando daño tisular.

La amplificación o supresión de la respuesta inflamatoria por las células T y macrófagos depende del balance relativo de células y mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. Estudios clínicos y modelos de experimentación de EII proveen evidencia de que varios defectos en la inmunoregulación determinan la susceptibilidad al huésped a presentar inflamación crónica. La activación de células T ocurre en la presentación del antígeno por el macrófago u otras células presentadoras de antígeno a células TCD4. Las células T activadas secretan IL-2 la cual participa en la expansión clonal. La activación antígeno-específica de las células TCD4 ocurre a través de la unión de la molécula CD4 a la molécula HLA clase II que se procesa en la superficie del macrófago activado. En la EII, la activación de las células TCD4 es central en la patogenia del proceso inmune.

Se han descrito distintos escenarios de las células T CD4 ayudadoras. Las células T ayudadoras 1 (Th1) son características de inmunidad mediada por células, mientras que las células T ayudadoras 2 (Th2) promueven la inmunidad humoral. El predominio de la respuesta de Th1 y Th2 parece depender de una señal química específica de la concentración y naturaleza del antígeno así como de la citocina predominante.

La IL-12 producida por macrófagos activados, inducen a las células TH0 (indiferenciadas) a elaborar todo un espectro de citocinas Th1 dependientes. Las células Th1, a su vez secretan interferón (IFN- γ) que permite la activación de macrófagos. Las células Th0 se diferencian a Th2 en la presencia de IL-4. La IL-10, una citocina anti-inflamatoria, suprime las Th1 inhibiendo la producción de IFN- γ e IL-12. La respuesta Th1 parece predominar en EC, en la que la IL-12 y el IFN- γ se encuentran elevados. Por otro lado aún es controversial que en la CU la respuesta dominante sea Th2 en la cual la IL-4 y la IL-10 son secretadas preferentemente. Los macrófagos activados producen factor de necrosis tumoral (TNF- α), una citosina clave proinflamatoria. La expresión de TNF- α está aumentada en EII. Éste factor tiene muchas funciones, incluyendo inducción de la expresión de adhesión a moléculas, lo cual contribuye al reclutamiento de monocitos, linfocitos y granulocitos. Las células reclutadas a la mucosa liberan un sin número de sustancias con propiedades inflamatorias inespecíficas pero directamente dañinas, como son metabolitos de ácido araquidónico (prostaglandinas, tromboxano y leucotrienos), radicales libres (óxido nítrico), factor activador de plaquetas y algunas proteasas⁵⁹.

La fisiopatología de la inflamación crónica de la enfermedad esta relacionada con el proceso inflamatorio desencadenado por un antígeno el cual se cree que es de origen bacteriano. Los macrófagos procesan el antígeno y lo presentan a las células T CD4 mediante el complejo de histocompatibilidad HLA II. Después de la activación, los macrófagos elaboran citocinas proinflamatorias, TNF- α e IL-12 que inducen la respuesta Th1. De manera alterna, la elaboración de IL-4 promueve la

diferenciación a respuesta Th2 y la expresión de IL-11, una citocina anti-inflamatoria. Las células son reclutadas desde la periferia mediante la expresión de integrinas, quimioquinas y la adhesión molecular como la molécula de adhesión intercelular ICAM -1. La elaboración de neuropéptidos como la sustancia P pueden modificar la respuesta local. Una variedad de mediadores no específicos de la inflamación afectan y destruyen el tejido directamente, incluyéndose metabolitos de oxígeno reactivo, óxido nítrico, leucotrieno B4, factor de activación de plaquetas y prostaglandinas. Finalmente la respuesta del huésped puede inducir mecanismos no específicos de restitución y reparación, los cuales parecen no ser suficientes y por el contrario ocasionar mayor inflamación; los ácidos grasos de cadena corta y factores de crecimiento pueden contribuir a este proceso. Por lo tanto la fisiopatología crónica de la EII se centra en un proceso cíclico o círculo vicioso entre la inflamación y los mecanismos de reparación del huésped⁵⁹.

En condiciones normales en el intestino hay una interacción entre la flora intestinal y la respuesta inmune donde existe cierto grado de tolerancia e inmunoregulación. Cuando esta condición se altera, se desencadena una respuesta inflamatoria que lleva a destrucción e inflamación crónica.

Hay una hipótesis que explica que la exposición a la bacteria comensal regula los genes inflamatorios y bloquea la activación de la vía de NF- κ B, inhibiendo la respuesta inmune del intestino.

Los mecanismos que pudieran explicar el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria son:

1. La interacción bacteriana inicial
2. El incremento en la permeabilidad del intestino
3. Interacción de la bacteria luminal
4. Defectos en las células T maduras².

II.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas varían dependiendo de la severidad y cronicidad de la enfermedad, el segmento de intestino afectado, si la inflamación se localiza a nivel transmural o sólo afecta mucosa y la presencia de complicaciones¹.

La EII envuelve dos grandes enfermedades, distintas pero relacionadas, la Enfermedad de Crohn y la Colitis ulcerativa.

La CU se define como una inflamación difusa, crónica, idiopática del recto que frecuentemente se extiende continuamente de forma proximal a colon con longitud variable. La inflamación usualmente es limitada a la mucosa y submucosa.

La EC se define como una inflamación crónica idiopática, transmural que puede afectar uno o varios segmentos del tracto digestivo. Los sitios predominantes son íleon terminal, colon y región perianal. La inflamación es focal con afección de áreas alternadas con áreas normales (lesiones en parches). En muchos de los casos, éstas dos condiciones pueden ser distinguidas después de una evaluación clínica, endoscópica, histopatológica y radiológica. El término colitis indeterminada se reserva para los casos de colitis con afectación de íleon terminal en el que los hallazgos histológicos no son suficientes para diferenciar entre EC y CU²⁷.

Los síntomas principales se agrupan en el cuadro 1. Hablando de EC, el síntoma más frecuente es dolor abdominal (72%); sólo un 25% se presentan con la tríada clásica de dolor abdominal, pérdida de peso y diarrea. Muchos niños con EC presentan una forma no clásica con síntomas vagos como letargia o anorexia que pueden ser asociados a una molestia abdominal leve. Otros síntomas son fiebre, náusea, vómito, retardo en el crecimiento, desnutrición, pubertad retrasada, síntomas psiquiátricos, artropatías y eritema nodoso. Las manifestaciones extra intestinales se presentan con mayor frecuencia en niños, lo que dificulta y retrasa el diagnóstico. Es esencial que se sospeche en EII en cualquiera de estos

síntomas extra intestinales. En piel hay palidez de tegumentos (por la presencia de anemia), eritema nodoso o Hypoderma gangrenoso, además artritis. A nivel oral hay úlceras orales, hiperplasia gingival y edema de labios. Se puede palpar a nivel abdominal masas o tensión en fosa iliaca derecha. La exploración perineal revela fisuras, fístulas o abscesos.

Síntoma	Enf. de Crohn (%)	Colitis ulcerativa (%)
Dolor abdominal	62-95	54-76
Diarrea	52-78	67-93
Hematoquezia	14-60	52-97
Pérdida de peso	43-92	22-55

Cuadro 1. Frecuencia de los síntomas de EII más comunes⁴⁴.

En niños con CU los síntomas más frecuentes son sangrado (84%), diarrea (74%) y dolor abdominal (62%). Es menos frecuente la pérdida de peso en CU (35%) que en EC (58%), y hay otros síntomas que sugieren afección sistémica como anorexia o letargia. El síntoma extra intestinal más frecuente es la artropatía (10%). La exploración física de los niños con CU es inespecífica. Hay una molestia abdominal generalmente en fosa iliaca izquierda con signos de anemia o artritis (clásicamente sacroileitis). Cuando el dolor es más prominente y se acompaña de signos sistémicos de inflamación, debe sospecharse en megacolon tóxico. Esto representa una urgencia que frecuentemente amerita tratamiento quirúrgico con colectomía¹.

Casi 35% de los pacientes pediátricos con EII tienen al menos una manifestación extraintestinal al momento del diagnóstico siendo los órganos más afectados articulaciones, ojos, piel, y el tracto biliar⁴⁴.

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

Las manifestaciones extraintestinales se resumen en el cuadro 2, siendo las más relevantes las que describimos a continuación.

Artropatía axial y periférica: las articulaciones es el órgano más afectado en EII, con mayor frecuencia en EC en un 25-35%. La artropatía periférica o artritis enteropática es una artritis seronegativa (factor reumatoide negativo) que usualmente es no erosiva, transitoria, asimétrica y raramente deformante. Se manifiesta después de la aparición de síntomas de EII, aunque puede presentarse meses antes de los síntomas intestinales. El manejo de la artritis periférica mejora al dar tratamiento de EII, principalmente con esteroides. La artropatía axial se observa en el 3 – 10% de los casos de EII y más frecuentemente en EC con predominio en hombres. Incluye una sacroilitis y espondilitis anquilosante. Se presenta con dolor dorsal asociado con rigidez matutina. El tratamiento es limitar la deformidad; puede ser útil un plan de ejercicios, el metrotexate se recomienda aunque sin evidencia de representar algún beneficio. El infliximab y etanercept han sido efectivos aunque sólo a largo plazo³².

Osteoporosis: se presenta en el 15% de los pacientes con riesgo de fractura de 40-60% (32). Niños con EC tienen una disminución de la densidad ósea comparados con CU y niños controles. La prevalencia puede variar de 11-50%. La etiología es multifactorial pero influye el uso de corticosteroides, la liberación de citocinas (IL6) y falta de aporte de calcio y vitamina D¹.

Epiescleritis: es la inflamación de la episclera con hiperemia de la esclera y conjuntiva que generalmente es dolorosa y no ocasiona pérdida de la visión. Son efectivos los anti- inflamatorios no esteroideos o esteroides tópicos.

Uveitis: ocurre independientemente de la actividad de EII, se presenta como ojo rojo, visión borrosa, fotofobia, cefalea e iridoespasma. En el manejo se recomiendan corticosteroides tópicos o sistémicos.

Estomatitis: es la lesión oral más frecuente, presentándose en un 11%, que se caracteriza por úlceras pequeñas, superficiales en cavidad oral, que frecuentemente se presenta durante la EII activa.

Colangitis esclerosante: la colangitis esclerosante primaria se caracteriza por una inflamación difusa y fibrosis de los conductos biliares intra y extrahepáticos. Cerca del 75% de los pacientes con colangitis esclerosante, tienen EII, predominando CU. Aunque los mecanismos patogénicos son inciertos, la evidencia implica uno o más de los siguientes puntos: susceptibilidad genética, disfunción inmunológica, daño por endotoxinas bacterianas, infección viral y la isquemia biliar arteriolar. Los síntomas aparecen con la progresión de la enfermedad e incluyen prurito, ictericia, fatiga, pérdida de peso y esteatorrea. Hay elevación leve de aminotransferasas en la mayoría de los pacientes y los niveles de bilirrubina aumentan gradualmente con la progresión de la enfermedad. Otras anomalías de laboratorio incluyen hiperglobulinemia en 30% de los pacientes, y p-ANCA positivos en 60-72%. La colangiografía es el standard de oro para su diagnóstico. Los hallazgos típicos incluyen estenosis o dilatación de los ductos intra y extrahepáticos. La biopsia hepática muestra fibrosis periductal, proliferación ductal biliar e inflamación portal. En muchos casos progresa a cirrosis y falla hepática que amerita trasplante de hígado.

Anemia: Se observa desde un 8.8% hasta 72% de los pacientes con CU o EC, dependiendo de la población estudiada. Se presentan dos tipos de anemia, por deficiencia de hierro y la presentada por la enfermedad crónica. La anemia puede resultar de múltiples factores incluyendo pérdida crónica de sangre, desnutrición, hemólisis, absorción disminuida de vitamina B12, eritropoyesis ineficiente y vida media de los eritrocitos baja. El suplemento con hierro es efectiva y si no responde, se puede usar la eritropoyetina recombinante³².

Cuadro 2. Manifestaciones extraintestinales de EII

Músculo-esqueléticas: artropatía periférica y axial, osteoporosis, osteonecrosis, osteoartropatía hipertrófica, policondritis

Oculares: epiescleritis, uveitis, conjuntivitis, queratitis, retinitis

Dermatológicas: eritema nodoso, pioderma gangrenoso, eritema multiforme

Orales: estomatitis aftosa, granulomatosis orofacial.

Hepatobiliares: colangitis esclerosante primaria, colelitiasis, esteatosis hepática, hepatitis granulomatosa.

Hematológicas: anemia por deficiencia de hierro, tromboembolismo, síndrome mielodisplásico, anemia hemolítica autoinmune, trombocitosis.

Renales: nefrolitiasis, uropatía obstructiva, fístula enterovesical, nefritis intersticial

Pulmonares: bronquiectasias, pleuritis, fibrosis intersticial, bronquiolitis

Neurológicas: neuropatía periférica, miopatía, mielopatía.

Cardiológicas: miocarditis, pericarditis, endocarditis.

COMPLICACIONES

Desnutrición: La pérdida de peso y la emaciación son los desórdenes nutricionales más frecuentes en niños con EII. Al momento del diagnóstico, aproximadamente 85% y 65% de los niños con EC y CU tienen pérdida de peso, respectivamente. Hay muchos factores que contribuyen a la desnutrición. De cualquier manera la disminución de la ingesta es la mayor causa de la insuficiencia calórica. El niño deja de comer para evitar dolor abdominal y la diarrea. Así mismo las citocinas producidas por el intestino inflamado como TNF- α pueden producir anorexia. El gasto energético aumentado asociado a inflamación activa se ha sugerido como un mecanismo para la desnutrición. La deficiencia de vitaminas, minerales y elementos traza puede resultar de una ingesta inadecuada o pérdidas incrementadas. La mayoría de los estudios de micronutrición han sido

en adultos. Además de la deficiencia de vitaminas hidrosolubles, ácido fólico y vitamina B12 otras deficiencias más raras se pueden presentar, tales como deficiencia de vitamina D, y de los elementos traza, el zinc ocupa un lugar importante. Los mecanismos de desnutrición en EII se engloban en el cuadro 3^{29,59}.

Cuadro 3. Mecanismos de desnutrición en niños con EII (29)

- Reducción ingesta: anorexia, dolor abdominal, diarrea, saciedad temprana.
- Pérdidas excesivas: enteropatía perdedora proteínas, pérdidas de elementos traza y minerales.
- Malabsorción: carbohidratos, proteínas, grasas, minerales, vitaminas liposolubles.
- Factores hormonales: aumento niveles hormona crecimiento, disminución de niveles de factor crecimiento similar a insulina (IGF-1), resistencia periférica a hormona crecimiento.
- Interacción con drogas: sulfasalazina interfiere con absorción de folatos, interacción calcio-hierro.
- Factores psicológicos: depresión, fatiga, alteración en la imagen corporal, presión de los padres, desorden en alimentación concomitante.

Retardo en crecimiento: la desnutrición crónica afecta el crecimiento lineal y el desarrollo puberal en la EII pediátrica⁵⁹.

El retardo en el crecimiento es una de las complicaciones más importantes en niños. La falta de ganancia ponderal y la afección al crecimiento lineal y el desarrollo óseo retardado se ha reportado en 10-40% de los niños afectados. No es infrecuente encontrar falla del crecimiento precediendo la evidencia clínica de EII. En cerca del 15% de los niños, la disminución de la velocidad de crecimiento se observa antes de cualquier pérdida de peso. Los pacientes con EC son más susceptibles ha tener falla de crecimiento permanente en comparación con los

niños con CU. Éste retardo en el crecimiento es consecuencia de factores nutricionales, hormonales y relacionados a la enfermedad. Debido a que la respuesta al tratamiento da como resultado la normalización de la velocidad de crecimiento, la inflamación ha sido vista como causa principal de la falla en crecimiento en niños con EII. La fisiopatología aún no es bien conocida, aunque varias citocinas proinflamatorias se han implicado como mediadoras, entre ellas el TNF- α considerado como factor en la supresión de crecimiento en CU y EC. Por último el tratamiento con esteroides también contribuye en el retardo del crecimiento, lo cual siempre hay que tomar en cuenta durante el manejo del paciente pediátrico con EII.

Osteopenia: la prevalencia de osteopenia o disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en población pediátrica es bien conocida. La patogénesis de la disminución de DMO es multifactorial y algunos señalan que es diferente para EC y CU. Los factores importantes son el retraso en la pubertad, desnutrición, malabsorción de nutrientes, retardo en el crecimiento, efectos directos de citocinas en la formación de hueso y el uso de corticosteroides. Estudios en niños determinan que los predictores para la disminución de DMO es la exposición a esteroides, hipoalbuminemia, alimentación por sonda nasogástrica, NPT y 6-MP. Los niños y adolescentes con EII deben ser escaneados para buscar de depleción mineral ósea usando absorciometría dual- photon y deben ser suplementados con calcio y vitamina D²⁹.

II.5. DIAGNÓSTICO

No existe una prueba diagnóstica ideal que pueda confirmar el diagnóstico de EC o CU. El diagnóstico de EII se hace en base a datos clínicos al momento de su presentación, una exploración radiológica intestinal adecuada y complementados con estudios endoscópicos con toma de biopsias. La endoscopia y la radiología se usan para definir la naturaleza y extensión de la inflamación intestinal y para distinguir entre CU y EC⁵⁹. El abordaje inicial debe incluir biometría hemática completa con velocidad de sedimentación globular (VSG) y reticulocitos, proteína

C reactiva (PCR), ya que frecuentemente se observa anemia, reticulocitosis y elevación de los reactantes de fase aguda. También se solicita urea, creatinina, albúmina y pruebas de función hepática, esto porque muchos pacientes debutan con complicaciones como colangitis esclerosante. Estos hallazgos no siempre están presentes. Los anticuerpos anti *saccharomyces cerevisiae* (ASCA) y anti citoplasma de neutrófilo (p-ANCA) pueden elevarse en EC y CU respectivamente con una sensibilidad diagnóstica entre 60-80%¹.

Recientemente se han recomendado el uso de p-ANCA y ASCA como herramientas para facilitar el diagnóstico en niños con síntomas sugestivos y para diferenciar entre CU y EC. Los p-ANCA son inmunoglobulinas de tipo IgG contra componentes de citoplasma de neutrófilo, originalmente descritos en la granulomatosis de Wegener y la vasculitis necrozante. Por otro lado los ASCA no son auto anticuerpos, son inmunoglobulinas IgG e IgA que reconocen secuencias en la pared celular de *Saccharomyces cerevisiae*. Estudios tanto en niños como en adultos han apoyado la especificidad de pANCA para EII, sin embargo la sensibilidad es pobre, pues pANCA es positivo en sólo 50 a 65% de los pacientes pediátricos. ASCA es detectado en 55-60% de los niños y adultos con EC y en 5-10% de los controles con otras enfermedades gastrointestinales. Sin embargo el uso combinado de pANCA/ ASCA se ha recomendado para ayudar a diferenciar entre EC y CU. La diferenciación es problemática sólo cuando la inflamación es confinada al colon. Los hallazgos sugieren que pacientes con EC con inflamación colónica se asocian con pANCA positivo en comparación con aquellos con enfermedad confinada a intestino delgado. De forma similar ASCA se detecta menos en pacientes con EC limitada a colon que aquellos con inflamación de intestino delgado. En resumen la determinación conjunta mejora la sensibilidad y la especificidad⁵⁹.

En un estudio de 90 niños con EII que contaban con estas dos determinaciones de anticuerpos, se encontró que p-ANCA tuvo una sensibilidad de 73% y especificidad del 84% para CU, pero sólo 16% y 35% para EC respectivamente.

Por otro lado ASCA tuvo una sensibilidad el 58% y especificidad del 92% para EC, pero sólo 7% y 49% para CU respectivamente (77). En otro estudio se evaluó el valor de ASCA/pANCA para colitis indeterminada y se encontró que ASCA(-) con pANCA(+) es predictor para CU en un 63%, mientras que ASCA(+) con pANCA(-) predice EC en un 80%⁷⁸.

Debe realizarse una colonoscopia completa que incluya intubación de íleon terminal con múltiples biopsias de todos los segmentos de colon y del íleon terminal. La realización de endoscopia alta permite identificar si existe también daño en el tubo digestivo alto como se espera ocurre en la EC. La endoscopia alta se realiza en todos los niños independientemente de la presencia de síntomas gastrointestinales altos. De esta manera las úlceras gástricas o duodenales pueden ser identificadas en biopsias.

Los cambios histológicos y macroscópicos en tubo digestivo alto (por ejemplo úlceras o granulomas de células gigantes), pueden confirmar el diagnóstico de EC en un 25% de los casos.

La EC afecta cualquier parte del tracto gastrointestinal y el proceso inflamatorio en parches es común, mientras que en CU se localiza en colon con inflamación que típicamente se extiende proximal a recto^{1,3}.

En el cuadro 4 se resumen los hallazgos macroscópicos y de histopatología tanto para EC como CU. En la EC la inflamación es panentérica, con lesiones en parche. Adelgazamiento de pared intestinal, presencia de úlceras, estenosis, fístulas con anomalías orales y/o perianales y con distribución segmentaria.

En CU la enfermedad es localizada a colon con inflamación que se extiende del recto al colon proximal, aunque recientemente se ha descrito afección rectal en niños con CU intratable. La inflamación es confinada a mucosa colónica. La superficie externa puede ser normal. El grosor de la mucosa depende del grado de

inflamación. La enfermedad leve se caracteriza por eritema difuso y pérdida del patrón vascular normal, puede haber granularidad. La inflamación moderada presenta numerosas ulceraciones, exudado y sangrado espontáneo en la mucosa. La enfermedad severa consiste en ulceraciones profundas, largas y aumento del exudado.

La colitis indeterminada sólo puede diagnosticarse después de un trabajo diagnóstico completo, que incluya colonos copia, endoscopia y tránsito intestinal. La colitis indeterminada se sugiere histológicamente por la presencia de inflamación aguda y crónica con cambios en la arquitectura confinada a colon, ausencia de cambios que sugieran colitis alérgica, EC, tránsito intestinal normal y que no se pueda clasificar histológicamente como CU o EC³.

	Enfermedad Crohn	Colitis Ulcerativa
Endoscopia (con visualización de región oral y perianal.)	Úlceras (aftosas, lineales o estelares) Lesiones en parche Estenosis Fístulas Cambios en regiones oral y perianal Distribución segmentaria	Úlceras Eritema Pérdida de vascularidad Friabilidad Sangrado espontáneo Pseudopólipos Continuidad, con extensión proximal desde recto
Histología	Afección submucosa o trasmural Úlceras, distorsión de criptas. Granulomas Cambios focales Distribución en parche	Afección a mucosa Distorsión de criptas Abscesos crípticos Disminución de células caliciformes Granulomas mucinosos (raros) Distribución continua

Cuadro 4. Histología de EC y CU incluyendo inflamación aguda y crónica con cambios en la arquitectura, pérdida de glándulas y de criptas. Las anomalías orales en EC incluyen hiperplasia gingival, úlceras aftosas, fisuras; las perianales incluyen fisuras, fístulas y abscesos³.

Dado que los pacientes con EII tienen un curso crónico y se caracteriza por tener exacerbaciones y remisiones, la evaluación de la actividad de la enfermedad se torna en ocasiones complicada, por lo que se han desarrollado diversas escalas en adultos y recientemente en niños. Tales escalas se han desarrollado con mayor frecuencia en EC sin embargo en la cuadro 5 se muestra el criterio utilizado para clasificar la colitis ulcerativa en leve, moderada y severa⁵⁹.

	LEVE	SEVERA	FULMINANTE
Evacuaciones por día	< 4	> 6	> 10
Sangre en evacuaciones	Intermitente	Frecuente	Continuo
Dolor abdominal	Ausente	Presente	Presente con distensión
Temperatura corporal	Normal	> 37.5	> 37.5
Hemoglobina	Normal	< 75% de normal	Transfusión requerida
VSG	< / = 30	> 30	> 30
Hallazgos radiográficos	Normal	Edema de pared	Dilatación

Cuadro 5. Criterios para evaluación de la severidad de colitis ulcerativa⁵⁹.

La evaluación de la enfermedad en los niños requiere el desarrollo de mejores medidas para evaluar la actividad de la enfermedad utilizando tanto puntos clínicos y de laboratorio. Estudios han demandado escalas de evaluación de actividad de la enfermedad objetivos con mínima variabilidad ínter observador. El índice de actividad de EC pediátrica (PCDAI) ha demostrado ser reproducible, pero su utilidad fuera de Norte América necesita ser evaluada. También los cuestionarios de calidad de vida de enfermedades específicas deben ser evaluados y validados en ensayos clínicos pediátricos²⁷.

II.6 TRATAMIENTO

El tratamiento ha sido extensamente revisado tanto en adultos como en niños. La información es pobre en cuanto a población pediátrica; la práctica se basa en tratamientos llevados a cabo en adultos, estudios pediátricos pequeños y la experiencia anecdótica de gastroenterólogos pediatras. Ahora se reconoce que niños con EII deben ser manejados en centros especializados y cumplir con los siguientes principios:

1. Proveer un servicio diagnóstico experto, rápido y exacto.
2. Dar información sensible al paciente acerca de su enfermedad
3. Establecer cuidado tanto quirúrgico, dietético y de enfermería
4. Dar tratamiento efectivo, alcanzando una remisión rápida de la enfermedad.
5. Minimizar los efectos adversos y optimizar el estado nutricional
6. Mantener una remisión efectiva con el objetivo de alcanzar efecto curativo de la mucosa intestinal.
7. Monitorizar crecimiento y desarrollo puberal
8. Facilitar apoyo psicosocial-educacional
9. Preparar para canalizar al paciente a un especialista de adultos en el momento adecuado³.

La EII afecta de manera importante la calidad de vida de un paciente, debido a la edad de aparición, la morbilidad y los efectos adversos del tratamiento convencional. La EII afecta al paciente tanto físicamente como social, emocional y en sus actividades diarias¹². El tratamiento de elección para un paciente en particular, involucra la consideración de diversos factores tales como edad, diagnóstico, severidad de síntomas, respuesta inicial a tratamiento, habilidad para apearse a tratamiento inicial y de mantenimiento, presencia de otras enfermedades y distribución de la enfermedad. Son características importantes del medicamento el mecanismo de acción, índice terapéutico, efecto máximo, absorción, distribución, pico máximo, metabolismo y su excreción. De forma histórica, la meta del tratamiento es aminorar los signos y síntomas de la

enfermedad, hablando de enfermedad activa. El alivio completo de los síntomas inflamatorios se le ha llamado incluso, remisión clínica¹¹.

5- AMINOSALICILATOS (5-ASA)

Los amino salicilatos representan tratamiento de primera elección para CU leve a moderada y para prevención de recaídas. La sulfasalazina y los derivados de 5-ASA (mesalamina o mesalazina) han sido utilizados por casi 50 años. Las presentaciones existentes son las siguientes, conjugados azo-bond (sulfasalazina, olsalazina, balsalazida); mesalazina pH-dependiente (asacol, salofalk, claversal) y formulaciones de liberación prolongada encapsulada (pentasa). Todas han sido comparadas con sulfasalazina en ensayos clínicos y son igualmente efectivos¹².

El efecto dominante parece ser la inhibición de la vía de ciclooxigenasa y lipoxigenasa del metabolismo de ácido araquidónico, en particular la producción de leucotrieno B₄, el cual es un factor quimiotáctico potente^{10,37}.

Las guías para adultos sugieren que los derivados de 5-ASA son apropiados como monoterapia inicial en enfermedad leve a moderada⁴. En adultos, la mesalazina no juega un papel importante en el mantenimiento de la remisión pero si disminuye la frecuencia de recaídas, aunque esto en comparación con placebo⁵¹.

Para minimizar los efectos adversos la dosis inicial de sulfasalazina es 25-40mg/kg/día incrementándose a 50-75mg/kg/día (máx. 4g/d) según las necesidades. Se debe recordar que las preparaciones de 5-ASA pueden ser efectivas en algunos pacientes con colitis que no responden o no son sensibles a sulfasalazina (45). En la cooperativa nacional de EC (NCCDS) la sulfasalazina demostró ser efectiva a dosis de 1gr/15kg comparados con placebo para EC activa⁴. Existen diferentes preparaciones y regímenes de dosificación disponibles. La sulfasalazina se asocia más con efectos adversos que mesalazina, la cual es preferible en muchos casos. Los 5-ASA siguen siendo utilizados como terapia de mantenimiento aunque la evidencia en EC es pobre y las dosis son inciertas¹.

En CU son apropiados como tratamiento inicial en enfermedad leve y pueden ser efectivos como monoterapia. La eficacia es mayor con altas dosis. Son utilizados como terapia de mantenimiento a largo plazo con buena evidencia de eficacia¹.

Al menos en adultos se ha observado que la remisión de la enfermedad y la dosis de mesalazina se asocian de forma independiente con la disminución de la extensión de la enfermedad¹⁵.

El tratamiento con sulfasalazina se acompaña de una incidencia alta de efectos adversos de 10-45%. Los más comunes están relacionados con intolerancia, incluyendo náusea, dispepsia, mialgias, artralgias y cefalea. La hipersensibilidad ocurre como reacción del componente de sulfapiridina en la mayoría de los casos¹⁰.

Los efectos adversos de agentes de mesalazina y balsalazida son similares. Todos los agentes causan una nefritis intersticial idiosincrática que no es dosis dependiente. Aunque raros, también hay riesgo de nefropatía, hepatotoxicidad, pancreatitis y pericarditis que ameritan monitorización terapéutica anual.

Los amino salicilatos tópicos son útiles y muchas veces son olvidados como terapia adicional. En casos de colitis distal, la terapia tópica es más efectiva que oral en la inducción y el mantenimiento de la remisión. La terapia combinada, oral y tópica es más efectiva. Pacientes que requieren terapia tópica para entrar en remisión requieren intervalos de tratamiento de hasta 2 veces por semana para mantener la remisión. Amino salicilatos administrados vía rectal son más efectivos que hidrocortisona o budesonida tópica en el tratamiento de colitis distal. La administración oral no ha demostrado la prevención de la progresión proximal de la enfermedad¹².

Su uso a largo plazo protege probablemente contra el desarrollo de cáncer de colon¹.

Experiencia en niños

En niños la severidad de la enfermedad suele ser mayor y no es raro el uso combinado de esteroides y 5-ASA¹.

En niños con CU activa leve generalmente responden a sulfasalazina oral o mesalazina, sola o combinada con esteroides. Goldstein et al. Midió niveles de sulfapiridina en 15 niños con EII, tratados con sulfasalazina y concluyó que dosis de 1.5 a 2gr/m²sc de sulfasalazina puede ser administrada de forma segura¹⁰.

En contraste con la literatura que existe en adultos de la eficacia de la mesalazina, en la población pediátrica solo hay dos ensayos reportados.

En niños con colitis ulcerativa moderada, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego comparó la seguridad y eficacia de olsalazina (30mg/kgd) contra sulfasalazina (60mg/kgd) y la remisión clínica se observó en cerca de 80% de los pacientes tratados con sulfasalazina a 1, 2 y 3 meses, mientras que la respuesta fue de 45% en grupo de olsalazina⁶⁰. Un ensayo clínico doble ciego controlado en 14 niños, entre 9 y 16 años con EC activa limitada a intestino delgado, se aleatorizaron para recibir 5-ASA (pentasa) 50mg/kgdia o placebo por 8 semanas, seguido de un periodo de 4 semanas sin tratamiento y luego otras 8 semanas con el otro tratamiento en estudio. Sólo 6 pacientes completaron las 20 semanas, pues los niños que recibieron placebo suspendieron el estudio por falta de respuesta, demostrándose el beneficio clínico oral de mesalazina (pentasa), pero solo en los pacientes que completaron las 20 semanas de tratamiento⁶¹.

Sólo se ha recomendado para mantener la remisión en pacientes con EC con ileítis y en estados postquirúrgicos⁵³. En población pediátrica no existen ensayos clínicos controlados de eficacia de mesalazina en el tratamiento de mantenimiento.

La tendencia actual es utilizar altas dosis de mesalamina (50-100mg/kg/d) en niños, esto en base a estudios que demuestran beneficios del uso de altas dosis de 5-ASA en adultos sin un incremento significativo de sus efectos adversos^{61,62}.

Los niños parecen tolerar la mesalazina mejor que la sulfasalazina; los síntomas de náusea y vómito ocurren más frecuentemente durante el tratamiento con sulfasalazina comparado con mesalazina. En 153 niños tratados con 5-ASA por 14.5 meses, no se reportaron efectos adversos. En otro estudio de 26 niños con íleo colitis por EC, la función renal no fue diferente en niños recibiendo sulfasalazina comparados con controles. Hay casos reportados en niños con efectos secundarios raros como pancreatitis, hepatotoxicidad, nefritis intersticial y pericarditis; así mismo también se reporta hipersensibilidad a sulfasalazina con síntomas como rash, fiebre, artralgias o hepatitis^{62,10}.

CORTICOSTEROIDES

Los corticosteroides fueron de los primeros medicamentos en ser estudiados sistemáticamente en pacientes con EII y han sido utilizados por muchos años.

Ningún medicamento produce un beneficio tan rápido y consistente tanto en CU como en EC.

A pesar de sus efectos potencialmente dañinos, los corticosteroides continúan utilizándose y sigue siendo uno de los tratamientos importantes para EII.

Los corticosteroides tienen dos grandes efectos, glucocorticoide o mineralocorticoide. Para fines de esta tesis, el efecto glucocorticoide nos es de mayor interés pues es el que se considera como efecto antiinflamatorio.

Las preparaciones de corticosteroides disponibles difieren en su potencia y sus efectos adversos. La prednisona es un glucocorticoide sintético que se hidroliza a nivel hepático a prednisolona. La modificación de hidrocortisona a prednisolona aumenta su actividad glucocorticoide y disminuye su actividad mineralocorticoide.

La modificación a metilprednisolona, aumenta su actividad glucocorticoide otro 20%. Otros glucocorticoides sintéticos como dexametasona son aún más potentes. Los corticosteroides pueden ser administrados de manera tópica (supositorios, enemas), vía oral o intravenosos (cuadro 6).

	Vía administración	Potencia
Hidrocortisona	IV, VO, supositorio, enema	1x
Prednisona	IV, VO	4x
Metilprednisolona	IV, VO	5x
Dexametasona	IV, VO	10x
Budesonida	VO, enema	16x

Cuadro 6. Presentaciones de los glucocorticoides más comunes. IV, intravenoso; VO, vía oral¹³.

La acción de glucocorticoides, ambos, naturales o sintéticos es mediada por receptores específicos intra citoplásmicos. Estos receptores están presentes en casi todas las células. El glucocorticoide se difunde desde el plasma al intersticio por la membrana celular y hacia el citoplasma a la célula blanco y unirse al receptor citosólico. El complejo hormona- receptor es rápidamente transportando al núcleo, donde se une a elementos de genes inducibles específicos. El complejo hormona – receptor se une al DNA permitiendo la activación y expresión de genes que estimula un efecto anti-inflamatorio. Los glucocorticoides mejoran reacciones inmunes específicas e inespecíficas afectando eventos inflamatorios tempranos y tardíos. Inhiben eventos tempranos como vasodilatación, infiltración de leucocitos, aumento de permeabilidad vascular y la liberación de citocinas inflamatorias y también actúan suprimiendo procesos tardíos incluyendo activación de fibroblastos y proliferación vascular. Estas acciones están mediadas en gran parte por efectos directos a linfocitos, monocitos, macrófagos y neutrófilos. La administración de glucocorticoides desencadena una linfopenia transitoria causada por la redistribución de linfocitos de la sangre a otros órganos linfoides. Este efecto dura 4 a 6 horas, involucra todas las subpoblaciones de linfocitos y regresa a niveles normales después de 24 horas. Inhiben la activación de linfocitos y su

proliferación mediante la inhibición de IL-2. La liberación de metabolitos de ácido araquidónico y la síntesis de elastasa, colagenasa, citocinas como IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral están disminuidas. Esto mejora mucho la función de monocitos y macrófagos. El efecto agudo de los glucocorticoides en neutrófilos circulantes es opuesto al efecto en linfocitos y monocitos, existe una leucocitosis neutrofílica transitoria causada por aumento de la liberación de neutrófilos de la médula ósea y la disminución su la migración de la sangre. La disminución de migración de neutrófilos al sitio de inflamación es un factor importante para reducir la inflamación en EII^{13,11,16}.

Los corticosteroides pueden administrarse de forma oral, intravenosos en enfermedad severa o rectal como tratamiento tópico de colitis distal. Aunque son altamente efectivos como tratamiento a corto plazo en EII aguda, su respuesta como mantenimiento no está bien demostrada^{11,16}.

Existe un fenómeno dosis-respuesta, sin embargo, no hay efecto benéfico arriba de 60mg diarios de prednisona. En adultos, ésta dosis debe mantenerse hasta que los síntomas desaparezcan. No hay un esquema de reducción ideal, pero se recomienda disminuir 10mg por semana hasta alcanzar 30mg y después 5mg por semana. En pacientes que el tratamiento con prednisona oral falla, deben ser hospitalizado y administrar corticosteroides intravenosos en la forma de metilprednisolona (48-60mg/día) o hidrocortisona (300-400mg/día) ya sea en infusión continua o en bolo. No existen estudios que demuestren superioridad en cuanto a la vía de administración¹².

En CU leve a moderada se ha documentado respuesta a una dosis de 20 – 60mg de prednisona al día, sin beneficios importantes a dosis más altas. No hay diferencia significativa si la dosis es una vez al día o cada 6hrs. Una vez que se ha decidido iniciar esteroide oral como tratamiento de CU no se justifica iniciar a bajas dosis para prevenir efectos adversos.

Los corticosteroides deben continuarse a dosis plenas hasta lograr remisión clínica, típicamente a las 2 semanas, seguido de un esquema de reducción. Los corticosteroides parenterales son el tratamiento de elección para pacientes hospitalizados con CU severa. Estudios han comparado ciclosporina intravenosa con metilprednisolona intravenosa para CU severa, demostrando eficacia y seguridad similar. La dosis óptima para esteroides parenterales en el tratamiento de CU severa no se ha determinado. Muchos regímenes usan metilprednisolona a 60mg/d o su equivalente y hay poca evidencia que apoya el uso de altas dosis. En comparación con otros equivalentes de hidrocortisona intravenosa, metilprednisolona tiene menos pérdida renal de potasio. No queda muy claro la similitud en cuanto a efectividad de los esteroides parenterales cuando se administran en bolo o en infusión continua. La administración rectal de corticosteroides es un componente importante en el tratamiento de colitis distal en CU. Existen una variedad de presentaciones que incluyen hidrocortisona, prednisolona y betametasona, en forma de supositorios, gel y enemas. El general los supositorios son más útiles en proctitis, mientras que enemas y geles son útiles en enfermedad de extensión izquierda. En cuanto a EC, en 1979 el Estudio Nacional Cooperativo de Enfermedad de Crohn (NCCDS) mostró beneficio de prednisona a dosis de 0.25- 0.75mg/kgd. En un ensayo clínico controlado doble ciego, aleatorizado de 569 pacientes, se demostró remisión del 60% a 17 semanas de pacientes tratados con prednisona en comparación con 30% de los tratados con placebo. Más recientemente, estudios controlados muestran que metilprednisolona o prednisona a dosis de 48mg y 40 mg respectivamente, logran tasas de remisión de 60% a 73% a 8-10 semanas de tratamiento. Pacientes con EC incapaces de discontinuar corticosteroides después de algunos meses, deben ser considerados para tratamientos alternativos como azatioprina, 6-Mercaptopurina, metrotexate o infliximab^{4,13}.

Aunque los esteroides causan alivio de los síntomas, no existe una mejoría endoscópica en muchos pacientes. Existen series en las que pacientes con remisión clínica de la enfermedad (después de 3-7 semanas de Prednisona 1-2mg/kgd), no presentan remisión endoscópica hasta un 29%. En un estudio

multicéntrico prospectivo se demostró que la prednisona a dosis de 1mg/kg/día induce la remisión clínica en 92% de los pacientes en 7 semanas y solo el 29% tuvieron remisión endoscópica también⁴⁰.

Aunque tienen efectos adversos significativos, los corticosteroides son efectivos para inducir remisión en EC activa. Representan una alternativa apropiada y son el tratamiento de elección en pancolitis severa. La prednisona oral se administra 1-2 mg/kg con dosis máxima de 60mg por 2-4 semanas y después se disminuye 5mg/día cada semana hasta que haya remisión de la enfermedad. Los esteroides intravenosos se requieren si existe una pancolitis severa con implicación sistémica.

El suplemento de calcio y vitamina D se considera durante el tratamiento esteroide¹.

La toxicidad (cuadro 7) de los corticosteroides es importante; cerca de 20-36% de los pacientes con EC se vuelven dependientes y 20% desarrollan resistencia¹⁰. Aunque el tratamiento con corticosteroides en niños es similar que en adultos, los efectos adversos son más dañinos en edad pediátrica. La ganancia de peso, el acné están presentes, pero el más preocupante es el retardo en el crecimiento.

La administración de corticosteroides en días alternos ha mostrado reducir esta complicación, siempre y cuando haya un aporte calórico adecuado. Los efectos cosméticos de los esteroides se resuelven después de 1 a 2 meses de iniciado el esquema de días alternos¹³.

Cada paciente que es sometido a tratamiento con esteroide debe conocer sus riesgos y efectos adversos que se incluyen, hipertensión, infección, ganancia de peso, acné, cataratas, labilidad emocional, miopatía y retención hídrica (tabla 7). El más significativo a largo plazo es la pérdida de densidad ósea. La pérdida de masa ósea ocurre en 31- 59% de los pacientes con EII tratados con esteroides, aunque en relación con la dosis y duración de tratamiento. La profilaxis de osteoporosis se da con calcio y vitamina D, las cuales deben incluirse una vez

iniciada la administración de esteroides. La osteonecrosis se desarrolla en 4% de los pacientes, y también representa un punto preocupante. La supresión del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, también es una complicación y se observa hasta en un 30-100% de los pacientes tratados con enemas de corticoesteroides debido a la absorción de mucosa, esto por la hidrocortisona, betametasona y prednisolona, de 2-8 semanas. Sólo los enemas de budesonida no producen esta complicación¹².

Cuadro 7. Efectos adversos de corticosteroides

Metabólicos: hiperglicemia, diabetes mellitus, hipertensión, hipercolesterolemia, hipocalcemia, supresión adrenal.

Músculo esqueléticos: osteoporosis, necrosis aséptica ósea, miopatía proximal, retardo en el crecimiento.

Dermatológicos: acné, plétora, estrías.

Oculares: catarata, glaucoma.

Neuropsiquiátricos: neuropatía, insomnio, psicosis.

Inmunológicos: infección

Misceláneos: cara luna llena, ganancia peso, enfermedad ulcerosa.

La budesonida se ha convertido en una opción por ser una alternativa menos tóxica, aunque no se ha confirmado en series pediátricas largas¹.

En una serie de 225 pacientes, de manera retrospectiva se estudió la efectividad de la budesonida en pacientes con EC y se encontró que resulta efectiva en la mayoría de pacientes con EC ileocolónica y colitis microscópica; de igual manera los pacientes con pouchitis se ven beneficiados, sin embargo es necesario contar con estudios prospectivos controlados⁷.

Experiencia en niños

Algunos de los ensayos clínicos del uso de esteroides en niños se resumen en el cuadro 8. En un ensayo clínico abierto de prednisona oral a dosis de 1mg/kg/día (máx. 40mg) combinado con mesalazina en 20 niños con CU activa, la remisión clínica se observó en el 85% de los pacientes. La colonoscopia se realizó a las 8 semanas mostrando remisión endoscópica en 8 (40%) pacientes y la remisión histológica completa en sólo 3 pacientes (15%)⁵⁵.

La eficacia de esteroides comparados con nutrición enteral en niños con EC ha sido estudiado en muchos ensayos. En un estudio de 19 niños de reciente diagnóstico de EC se aleatorizaron para recibir prednisona a 1mg/kg/d por 3 semanas o dieta elemental (vivotex 1ml/1kcal) a 50-80kcal/kg/d en infusión por sonda nasogástrica por 3 semanas. Al terminar las 3 semanas, 6 de 9 pacientes con prednisona y 8 de 10 pacientes con dieta elemental tuvieron remisión clínica. A 9 semanas todos los niños tratados con prednisona tuvieron remisión, mientras que sólo 6 de 10 niños con dieta elemental la tuvieron. A largo plazo el tiempo en presentarse la primera recaída fue significativamente menor en el grupo de dieta elemental 0.7 años contra 1.1 años del grupo de esteroide; el número de recaídas por año en el grupo de dieta elemental fue 1.25 contra 0.88 del grupo de prednisona. Este estudio sugiere que el manejo con dieta elemental es igual de efectivo que el tratamiento con esteroide para inducir la remisión, pero que requerirá de manejo esteroide subsecuentemente para mantener tal remisión⁶⁴.

Otro estudio de 67 niños prepúberes con diagnóstico de EC ya sea reciente o recaída se aleatorizaron para recibir prednisona a 1mg/kg/d o dieta semielemental (vital) 100-140% de los requerimientos. El tratamiento se continuo mientras se mantuviera la remisión por 4 semanas consecutivas, encontrándose un porcentaje de éxito de 90% en el grupo de prednisona, contra 75% en el grupo de dieta semielemental⁶⁵. Un último estudio de 19 niños con diagnóstico reciente o recurrente de EC se aleatorizaron para recibir alimentación enteral (nutricia) o prednisona 1.5mg/kg/d por al menos 11 semanas. En ambos grupos hubo una

recaída a las 8 semanas de suspender el tratamiento y durante el seguimiento 5 de los niños del grupo de esteroide tuvieron recaída, mientras que solo 1 del grupo de la alimentación enteral recayó. Esto demostró que la alimentación enteral con fórmula a base de proteína entera es efectiva de igual manera que altas dosis de corticoesteroides en el tratamiento de EC aguda⁶⁶.

La hipokalemia severa y la hipertensión intracraneal benigna han sido descritos en niños con tratamiento de budesonida⁶⁷. En niños, los efectos adversos a largo plazo de glucocorticoides como desmineralización y retardo en el crecimiento son particulares. Al menos 15% de los niños con EI tienen disminución de la densidad mineral ósea y la dosis acumulativa de corticosteroides es un predictor importante para reducir la masa ósea en estos pacientes^{68,10}.

Para evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento corticoesteroide sistémico convencional para mantener la remisión clínica en la enfermedad de Crohn se realizó una revisión de cochrane en la que se incluyeron ensayos a doble ciego, con asignación al azar, controlados con placebo que involucraran pacientes con enfermedad de Crohn en remisión clínica. El tratamiento experimental consistió en corticoesteroide oral convencional (excluyendo budesonida, fluticasona).

De 4 estudios elegidos, después de obtener información adicional acerca de uno de los estudios, éste fue excluido porque no era a doble ciego. El número total de sujetos incluidos en el análisis en los puntos de 6, 12 y 24 meses fue 142, 131 y 95 para el grupo con corticosteroides y 161, 138 y 87 para el grupo control con placebo.

Estudio	Fármaco	Vs	Tiempo admón..	Núm.	% remisión	Seguim.	% recaídas
Faubion et al	PDN 40-60 mg/día	--	3-6 meses	74 EC 63 CU	Remisión 58% RC 54% RC	Remisión prolongada 32% 49%	Dependencia Esteroides 28% 22%
Markowitz et al	PDN 40mg/día 6-MP 1.5mgkgdía	PLB	4 sem 18 mes	55 EC	89% RC	--	9%
D'haens et al	MPD 40mg/día	CLP	12 mes 3sem MPD	30 CU	53% (MPD) 64% (CLP)	37% (MPD) 78% (CLP)	40% (MPD) 36% (CLP)
Modigliani et al	PDN 1mgkgdía	--	3-7 sem	142 EC	92% RC 27% RE	--	--
Chopra et al	BDN 9 mgdía	--	6 mes	170 EC	46% RC	--	--
Rutgeerts et al	BDN 9mgdía	PD N	8 sem	176 EC	53% RC (BDN) 66% RC (PDN)	--	--
Miller John MD	MPD 30mgkgdo	--	c/ 4días hasta por 3 años	19 ER	100% alivio de síntomas	--	--
Deslandre et al	MPD 700mgm2	--	Por días	3 15 AR	80% RC	--	--

Cuadro 8. Uso de esteroides en diferentes ensayos clínicos. Prednisona (PDN), remisión clínica (RC), remisión endoscópica (RE), metilprednisolona (MPD), ciclosporina (CLP), budesonida (BDN), enfermedades reumáticas (ER), enfermedad Crohn (EC), colitis ulcerativa (CU).

La razón de momios para la recaída en el grupo con tratamiento activo y los correspondientes intervalos de confianza del 95% fueron 0.71 (0.39, 1.31), 0.82 (0.47, 1.43) y 0.72 (0.38, 1.35) a los 6, 12 y 24 meses respectivamente. Se concluyó que el uso de corticosteroides convencionales sistémicos en pacientes con enfermedad de Crohn en remisión clínica no parece reducir el riesgo de recaída durante un período de 24 meses de seguimiento. Esta revisión actualiza la revisión existente de corticosteroides para mantener la remisión de la enfermedad de Crohn que se publicó en la Cochrane Library (Número 2, 2003)⁸⁴.

Más recientemente dos ensayos clínicos aleatorizados controlados de budesonida versus prednisolona en niños con EC activa han sido completados. En ambos estudios no ha sido posible demostrar una diferencia significativa en la eficacia de budesonida (tasa remisión 47-55%), en comparación con prednisolona (tasa remisión 50-71%), sin embargo los efectos adversos de glucocorticoides, fueron menores en el grupo de niños con budesonida^{54,69}.

El uso de esteroides en pulsos intravenosos no está documentado en niños con EII, no así en otras enfermedades autoinmunes. Los pulsos intravenosos de glucocorticoides es utilizado en ocasiones para tratar enfermedades de tejido conectivo sistémicas tales como Lupus Eritematosos Sistémico (LES) o artritis reumatoide juvenil (ARJ) refractaria. El razonamiento para ello es dar un efecto antiinflamatorio inmediato y potente, minimizando la toxicidad relacionada a tratamiento continuo a largo plazo. El beneficio mayor y la mejoría clínica aparecen en al menos 3 semanas después del primer bolo. La metilprednisolona (MPD) ha sido el medicamento de elección a dosis de 10-30mg/kg/pulso con dosis máxima de 1gr en esquemas de acuerdo a diferentes protocolos (cuadro 9). Generalmente se administran dosis repetidas de acuerdo a la clínica del paciente; puede ser pulsos diarios por 3-5 días o pulsos en días alternos por 3 dosis^{80,81}.

Cuadro 9. Protocolo sugerido para administración intravenosa de MPD^{80,81}

DOSIS

- MPD 30mg/kg/pulso (máximo 1gr)

PREPARACIÓN

- La dosis calculada se agrega a 100ml de Sol. Gluc 5% y la infusión es en 1-3hr

MONITORIZACIÓN

- Temperatura, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial antes de iniciar la infusión
- Pulso y presión arterial cada 15 minutos durante la primera hora, posteriormente cada 30 minutos
- Disminuir y/o suspender la infusión o aumentar la frecuencia de la monitorización en caso de haber algún cambio en el pulso o la presión arterial

EFFECTOS ADVERSOS

- Hipertensión, hipotensión, taquicardia, visión borrosa, sudoración, sabor metálico.

Finalmente en los niños que desarrollen dependencia a esteroides, se debe considerar agregar inmunosupresión¹.

AZATIOPRINA (AZA) y 6- MERCAPTOPURINA (6-MP)

Aunque los corticosteroides son efectivos como tratamiento agudo para CU, no todos los pacientes responden al tratamiento (resistencia a esteroides) y otros que respondieron recaen poco tiempo después de haber discontinuado el tratamiento esteroideo (dependencia a esteroides). El resultado del seguimiento después del primer curso de corticosteroides ha sido reportado en un grupo de 185 pacientes con CU tratados en la clínica Mayo entre 1970 y 1993. 63% pacientes con CU tratados con esteroides tuvieron remisión a corto plazo en 54%, respuesta parcial en 30% y sin respuesta 16%. A un año se observó respuesta prolongada en 49%, dependencia a esteroides 22% y colectomía en 29%⁴⁹. El porqué algunos pacientes no responden a tratamiento con esteroides aún no queda claro.

Algunos pacientes con enfermedad leve fallan a tratamiento esteroideo, existen estudios que muestran pequeñas diferencias en la severidad de la enfermedad entre pacientes que respondedores y los que no responden a tratamiento¹³.

AZA y su metabolito, 6-MP han sido utilizados tanto como en EC como en CU, sobretodo en aquellos que manifestaron resistencia o dependencia a corticosteroides. Estas drogas son inmunomoduladoras utilizadas en EII que tienen eficacia y efectos adversos similares. La AZA una vez absorbida al plasma, 88% se convierte a 6-MP. Es por ello que para tener dosis equivalente de AZA, la 6-MP debe ser multiplicada por un factor de conversión de 1.5 a 2. Por razones no bien conocidas la AZA es más popular en Europa, mientras que 6-MP es más conocida en Estados Unidos. La AZA es rápidamente absorbida y convertida a a6-MP la cual se transforma a nivel intracelular en su metabolito activo, 6- tioguanina. Una segunda vía mediada por la enzima tiopurina metil transferasa acorta el metabolismo de 6-MP de la producción de 6-tioguanina produciendo 6-metil mercaptopurina. Las diferencias farmacogenéticas en la actividad de tiopurina metil transferasa pueden explicar porque algunos pacientes están predispuestos a inducir citotoxicidad por AZA/6-MP mientras que en otros, la enfermedad es refractaria a tratamiento¹⁰.

Como resultado de sus características farmacocinéticas, la dosis ha sido empírica. Los esquemas han sido basados en evitar toxicidad. En dosis bajas, éstas drogas tienen efecto antiinflamatorio, mientras que a dosis mayores son inmunosupresoras. Para EII la dosis recomendada ha sido 1mg/kgd de 6-MP o 2mg/kgdía de AZA³⁷.

Aunque la experiencia clínica demuestra su utilidad en el mantenimiento de la remisión, existe poca información como uso inmunomodulador en CU.

Debido a que alcanza su eficacia terapéutica después de algunos meses, no debe ser utilizado como inducción a la remisión, sino para mantenimiento¹².

AZA o 6MP son agentes efectivos para tratamiento de mantenimiento para EC moderada. Están indicados en recaídas y dependencia a esteroides sobre todo si existe toxicidad significativa. Deben ser considerados al diagnóstico en niños con enfermedad pancreática severa.

Su eficacia se mantiene hasta la semana 12-16 después de iniciado el tratamiento¹.

Los efectos adversos incluyen pancreatitis, fiebre, leucopenia, hepatotoxicidad, náusea y vómito. Se debe monitorizar con biometría hemática las semanas 2, 4 y 8 después de iniciado el tratamiento. Así mismo deben monitorizarse enzimas pancreáticas y hepáticas. La biometría hemática completa debe repetirse cada 3 meses o 15 días después de un ajuste de la dosis^{1,12}.

La 6MP es de utilidad en niños que son intolerantes a AZA. La necesidad de tratamiento de mantenimiento debe ser revaluada cada año y debe ser suspendida durante el desarrollo puberal¹.

Existe evidencia limitada en cuanto al uso de AZA en CU. Se realizó un estudio para comparar la eficacia de AZA y ácido 5-aminosalicílico en la inducción de remisión de CU dependiente de esteroides. Se evaluaron 72 pacientes de forma aleatoria y controlada y se concluyó que la AZA es significativamente más efectiva que el ácido 5-aminosalicílico en la inducción a la remisión clínica y endoscópica, evitando así el uso de esteroides en el tratamiento de CU dependientes de esteroides, se presentaron efectos adversos en un 25% de los cuales el principal fue leucopenia seguido de dolor epigástrico, fiebre, cefalea, trombocitopenia y elevación de aminotransferasas⁸.

La náusea es común durante el primer mes de tratamiento y debe ser diferenciada de un cuadro de pancreatitis, el cual puede estar presente en un 3-15%. La supresión de la médula ósea (particularmente leucopenia), es una complicación

importante y potencialmente letal, puede presentarse en un rango de 2 semanas hasta 11 años de iniciado el tratamiento. La reintroducción de una dosis baja es exitosa en un 50% de los pacientes. La preocupación más importante del personal médico es el hecho de que pueda inducir malignidad, sin embargo no hay datos o estudios al respecto¹⁰. Se ha demostrado que pacientes con EC tienen un riesgo incrementado para linfoma no Hodgkin. En series largas incluyendo más de 1300 pacientes tratados con AZA o 6-MP para EII, se reportaron 2 casos de linfoma, uno de los cuales fue fatal. El riesgo de neoplasia se estudió en 755 pacientes tratados con AZA que recibieron dosis de 2mg/kg/día por un promedio de 12.5 meses entre 1962 y 1991; a un seguimiento de 9 años no se encontró un incremento de cáncer comparados con la población general⁷⁰.

Experiencia en niños

La experiencia clínica sugiere que 6-MP es un tratamiento efectivo para niños con EC dependiente de esteroides, en un estudio prospectivo, placebo controlado y multicéntrico se evaluó la combinación de 6-MP y prednisona como tratamiento para niños con diagnóstico reciente de EC moderada a severa. 55 niños se aleatorizaron para recibir 6-MP (1.5mg/kg/di) o placebo por 8 semanas después de iniciado el diagnóstico; ambos recibieron prednisona 40mg/día y se encontró una disminución en la duración del uso de esteroide en el grupo de 6-MP sugiriendo que ésta debe ser agregada al régimen de corticosteroides pues disminuye significativamente la necesidad de prednisona y mejora el mantenimiento de la remisión⁴². En niños la seguridad y eficacia de AZA y 6-MP en EC y CU ha sido estudiada solo en estudios retrospectivos. Verhave et al., mostró que el 75% de los pacientes pediátricos con EII tuvieron mejoría clínica y bioquímica parcial y completa en un tiempo promedio de 3 meses en CU y 4m en EC y muchos de estos pacientes pudieron discontinuar los corticosteroides en un promedio de 6 meses de haber empezado AZA, ésta última utilizada a dosis de 2mg/kg/día (39). Otro estudio pediátrico mostró que la remisión clínica es de 70% en niños con EC; más de la mitad pudieron suspender prednisona durante los primeros 6 meses del

uso de 6-MP⁵⁰. La recurrencia de la enfermedad después de la cirugía, incluso se puede prevenir con 6-MP⁷¹. En un ensayo no controlado, AZA o 6-MP se inició al tiempo de conversión de Ciclosporina iV a administración oral en 8 niños con EII resistentes a esteroides. 3 de 8 que tomaron AZA o 6-MP después de la remisión inducida por ciclosporina, tuvieron remisión a largo plazo (2-5 años) sin requerir cirugía⁵⁶. En un estudio de 20 niños con CU severa, 70% se beneficiaron del uso de 6-MP o AZA dejando por completo el esteroide in 75% con una respuesta en promedio de 9 meses⁵⁷. Otro estudio prospectivo, placebo controlado y multicéntrico se evaluó la combinación de 6-MP y prednisona como tratamiento para niños con diagnóstico reciente de EC moderada a severa. 55 niños se aleatorizaron para recibir 6-MP (1.5mg/kg/día) o placebo por 8 semanas después de iniciado el diagnóstico; ambos recibieron prednisona 40mg/día y se encontró una disminución en la duración del uso de esteroide en el grupo de 6-MP sugiriendo que ésta debe ser agregada al régimen de corticosteroides pues disminuye significativamente la necesidad de prednisona y mejora el mantenimiento de la remisión^{10,42}. La seguridad en niños fue revisada en 95 pacientes por Kirschner, demostrando efectos adversos en 28%. En 18% se ameritó la suspensión de AZA o 6-MP debido a hipersensibilidad o infección. La pancreatitis se observó en el 4%, intolerancia gastrointestinal en 5% y complicaciones infecciosas en 8%. La anormalidad serológica más frecuente fue elevación de aminotransferasas (más del doble) en un 15%. La leucopenia se observó en el 10% y se resolvió espontáneamente o después de reducción de la dosis³⁸. En otro estudio retrospectivo de 45 niños con EII, se observaron menores efectos adversos como elevación de las pruebas de función hepática y leucopenia en cerca del 40% de los casos⁴⁸.

En el cuadro 10 se describe el uso de AZA/6MP en niños con EII.

Cuadro 10. Uso de AZA / 6-MP en niños con EII

INDICACIÓN

- Tratamiento inicial de EC (con esteroides)
- Tratamiento de mantenimiento de EC y CU si los esteroides no pueden ser suspendidos o se presentan 1-2 recaídas
- Profilaxis después de cirugía en EC
- EC perianal

DOSIS

- AZA: 2-2.5mg/kg/día, una vez al día
- 6-MP: 1.5mg/kg/día, una vez al día
- ambas: suspender si no hay respuesta después de un año. Si hay respuesta, continuar tratamiento por más de 4 años, ajustando a dosis ponderal.

INMUNOSUPRESORES DE SEGUNDA LINEA

En niños que no responden a tratamientos antes mencionados, se debe considerar otras alternativas inmunosupresoras. Esto incluyen metotrexate, ciclosporina, tacrolimus y el infliximab.

Ciclosporina

La ciclosporina es un agente inmunosupresor que originalmente fue desarrollado para prevenir rechazo a órganos post transplantados. Pacientes con EII (especialmente CU) que son refractarios a tratamiento de primera línea (sulfasalazina, mesalazina y corticosteroides) y que ha fallado tratamiento con AZA o 6-MP son candidatos para tratamiento con ciclosporina. Ésta puede usarse de forma intravenosa (para inducir remisión) o vía oral por períodos breves una vez que se haya presentado remisión. Durante el tratamiento los niveles de ciclosporina deben ser monitorizados¹⁰.

La ciclosporina es un polipéptido cíclico lipofílico que se extrae de un hongo llamado *Tolypocladium inflatum* Gams. Su efecto inmunosupresor es directamente contra las células T. Los leucocitos polimorfonucleares, monocitos, macrófagos y células NK son inhibidas en forma mínima. El efecto inmunosupresor más importante es en la producción de linfocinas que son importantes en la amplificación de la respuesta inmune. Especialmente, se inhibe la producción de IL-1 e INF- γ por células T ayudadoras³⁷.

Los efectos adversos como hipertrichosis y parestesias son frecuentes, especialmente a altas dosis orales e intravenosas. El riesgo de daño renal limita su uso a largo plazo.

Evidencia en niños

Muchos estudios no controlados han evaluado la eficacia de la ciclosporina en niños con CU severa aguda que no responden a tratamiento convencional. En un estudio de 5 niños con CU para los que se recomendó cirugía, recibieron ciclosporina. Los 5 recibieron corticosteroides por 1-24 meses y de éstos 3 eran dependientes de esteroides. Encontraron que de los 5 niños, 3 ameritaron colectomía finalmente, concluyendo que la ciclosporina no fue efectiva como alternativa en pacientes en los que se recomienda cirugía⁵². Otro estudio sugiere que el uso combinado de ciclosporina y AZA/6-MP es útil y seguro para mantener la remisión inducida por ciclosporina en niños con EII⁵⁶.

En muchos protocolos la ciclosporina se agregó a dosis altas de esteroides cuando la enfermedad fue refractaria a esteroides y NPT. En más del 80% de los niños, la ciclosporina fue efectiva induciendo remisión pero muchos respondedores necesitaron colectomía a 1 año⁷². En 24 niños con diagnóstico reciente de EC en recaída, el tratamiento inicial con ciclosporina oral no fue significativamente mejor (clínica, endoscópica e histológicamente) que el tratamiento convencional con esteroides o nutrición enteral⁷³. La ciclosporina puede ser útil en pacientes con CU severa refractaria para evitar colectomía de

emergencia. El tiempo de respuesta es significativamente menor que AZA, pero, en muchos casos la colectomía sólo se pospone. Se ha visto que la respuesta inicial de la ciclosporina es muy alta, pero en el momento de suspender el medicamento, hay recurrencia de los síntomas.

Se han investigado los efectos de ciclosporina como tratamiento único (sin glucocorticoides) para CU severa comparándose con tratamiento con glucocorticoides. Pacientes con ataque severo de CU se aleatorizaron para recibir ciclosporina 4mg/kg/día o metilprednisolona 40mg/día en un ensayo doble ciego controlado. Después de 8 días a los pacientes que tuvieron respuesta se les agregó AZA. El 53% que recibió MPD respondió contra 64% del grupo de ciclosporina y a un año, el 37% y 78% respectivamente mantuvieron su remisión concluyendo que la ciclosporina puede ser una monoterapia efectiva y segura en pacientes con CU aguda⁴¹.

De acuerdo en la evidencia de algunos estudios en niños en el cuadro 11 se resume el manejo y uso de la ciclosporina en pacientes pediátricos¹⁰.

Cuadro 11. Uso de ciclosporina en niños con colitis ulcerativa

INDICACIÓN

- Tratamiento de rescate en CU severa
- Realizar sólo en centros especializados, donde se puedan monitorizar niveles de ciclosporina.
- De no haber mejoría clínica o empeorar durante tratamiento IV, remitir a cirugía.

DOSIS

- Temporalmente suspender AZA o 6-MP; si se están usando
- Empezar con 2-4mg/kg/día en infusión IV continua (en adición con altas dosis de esteroides) por al menos 7-10 días, incrementar dosis si los niveles sanguíneos lo permiten
- Antes de cambiar a dosis oral, reiniciar AZA o 6-MP
- Después de 7-10 días IV, cambiar a ciclosporina oral 8mg/kg/día en 2 dosis, continuar 1-3 meses
- Profilaxis: TMP/SMX para *Pneumocystis carinii* y Mycostatin para candida.

Metrotexate

El metrotexate (MTX) es un antagonista del ácido fólico que tiene propiedades antimetabolito y antiinflamatorias que ha sido utilizada ampliamente en el tratamiento de psoriasis y artritis reumatoide desde los principios de 1950^{10,37}.

Posterior al estudio de Kozarek et al. Donde se mostró la utilidad en EII, el MTX ha sido estudiado en adultos con EC activa, dependiente de esteroides. En contraste con artritis reumatoide, su administración parenteral (IM o SC) parece ser importante en EC, particularmente en pacientes con enfermedad de intestino delgado y quienes la absorción puede estar dañada¹⁰.

A altas dosis, inhibe la proliferación celular mediante la inhibición de síntesis de DNA.

Primero inhibe la enzima dihidrofolato reductasa que es importante en la síntesis de purinas y pirimidinas, luego inhibe la timidilato sintetasa que resulta en la inhibición directa de síntesis de novo de timidina pirimidina. Sin embargo para EII se utilizan dosis más bajas para inhibir la proliferación de células T²⁰.

El efecto adverso más común son toxicidad gastrointestinal, incluyendo náusea, anorexia, estomatitis, diarrea. La cefalea, mareos, fatiga también pueden presentarse. Muchas de estas manifestaciones se pueden reducir con la administración de ácido fólico. La toxicidad hematológica como leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia no es frecuente con dosis bajas. El MTX es teratogénico y también tiene toxicidad pulmonar causando neumonitis intersticial. Las infecciones oportunistas son raras pero incluyen herpes zoster diseminado, *Pneumocystis carinii* e infección por hongos. No se ha demostrado efecto carcinogénico a dosis bajas de MTX. La hepatotoxicidad es la principal preocupación sobre todo en pacientes con artritis reumatoide, donde la dosis es mucho más alta. En un estudio de 49 pacientes con EC que mantuvieron

tratamiento con MTX en promedio 18 meses, la biopsia hepática fue realizado en 11 pacientes y se encontró esteatosis leve en 5 pacientes, leve dilatación de los sinusoides en un paciente, hepatitis granulomatosa con fibrosis portal leve en otro y fibrosis periportal leve en el último paciente.

Experiencia en niños

Hay varios estudios que demuestran su eficacia en niños con artritis reumatoide juvenil. Esta población puede ser comparada con los niños con EII, sobre todo en cuanto a su seguridad. Los efectos adversos durante el tratamiento de 6 meses se observaron en 4% de los pacientes y ninguno fue severo.

En un estudio retrospectivo de 62 pacientes con artritis reumatoide poliarticular tratados por 84-296 semanas con MTX oral semanal, no se observó rash, estomatitis y no se reportaron efectos adversos serios. Las anomalías en pruebas de función hepática fueron transitorias sólo en 9 pacientes. En los niños con EII sólo un estudio ha sido publicado, en el que 14 niños con EC activa dependiente de esteroides en los que falló o no podía administrarse 6-MP se les dio MTX 15mg/m² SC semanalmente y todos los niños recibieron ácido fólico diario para minimizar los efectos secundarios. La mejoría se observó en el 64% de los niños en 4 semanas (mejoría en el índice de actividad de enfermedad PCDAI y disminución de VSG y dosis de prednisona).

En niños con EC la experiencia con MTX es limitada por lo que debe ser considerado su uso sólo en niños y adolescentes con EC con falla a tratamiento convencional (corticosteroides y AZA/6-MP) o en aquellos con complicaciones por otros tratamientos. En base a esto, en el cuadro 12 se describe el manejo del MTX en niños¹⁰.

Cuadro 12. Uso de MTX en niños con Enfermedad de Crohn

INDICACIÓN

- Tratamiento de EC activa crónica, dependiente de esteroides cuando falla AZA/6-MP (>4m) o cuando el paciente no tolera AZA/6-MP.

DOSIS

- Suspender AZA y 6-MP justo antes de iniciar
- Dosis: 15mg/m² SC una vez por semana
Semana 1: 50% de dosis
Semana 2: 75% de dosis
Semana 3: 100% de dosis
- Iniciar ácido fólico 1-2mg para minimizar efectos adversos
- Después de suspender esteroides, cuando la actividad de la enfermedad es estable (6-9m), disminuir dosis un 20%; 3-6 meses después, cuando la enfermedad continúe estable, disminuir otro 20% y mantener esa dosis.
- Precaución con TMP/SMX por depresión de la médula ósea.

Infliximab

El infliximab se ha convertido en un avance para el manejo de EC y ha resultado eficaz para inducir y mantener remisión¹. Fue creado a finales de 1980 y aprobado por la FDA en octubre de 1998.

El TNF- α es una citocina proinflamatoria pivote que se conoce juega un papel importante en la patogénesis de EC. Las células que expresan TNF pueden encontrarse en la mucosa intestinal y la lámina propia de pacientes con EC. El infliximab es un anticuerpo quimérico monoclonal anti TNF (IgG) que inhibe la actividad de TNF- α modificando activando el sistema de complemento y promoviendo la apoptosis celular, lo que disminuye la actividad de la enfermedad^{10,11,31}. Se necesitan dosis repetidas frecuentemente con infusiones cada 8 semanas para estar libre de síntomas. Sus indicaciones en adultos, actualmente han incluido a niños. Su principal limitante es la disponibilidad y costo¹.

La primera de 3 dosis a 5mg/kg es efectiva para inducir remisión en pacientes con EC activa, y 3 dosis de infliximab 5mg/kg en esquema 0,2 y 6 semanas es efectiva para cierre de fístulas en pacientes con EC fistulizante. En dosis de 5-10mg/kg cada 8 semanas es efectiva para mantener remisión en pacientes que previamente ya habían respondido a infliximab⁴.

Se debe considerar su uso en enfermedad activa que no responde a terapia inmunosupresora y que no aminora con cirugía, así como enfermedad con fístulas resistentes. Otra indicación pediátrica es falla de crecimiento importante con compromiso puberal en el contexto de enfermedad resistente a tratamiento médico. El infliximab que es altamente efectivo en EC activa, su papel exacto en CU refractaria no está bien definido¹, aunque en adultos con colitis moderada a severa, el tratamiento con infliximab a las semanas 0, 2, 6 y cada 8 semanas, mejora el estado clínico que aquellos recibiendo placebo⁵⁸. Sin embargo ha demostrado incrementar significativamente la calidad de vida en pacientes con EC activa, reincorporando a los pacientes a sus actividades diarias, y disminuyendo síntomas como fatiga, depresión y angustia²².

Aun existen dudas acerca de la seguridad y la toxicidad del infliximab. Actualmente el medicamento solo debe ser administrado dentro de un protocolo estricto¹.

Las reacciones durante la infusión ocurren en cerca del 6% de los pacientes y usualmente no son severas (náusea, mareo, cefalea, irritación en el sitio de aplicación, dolor torácico, disnea y prurito²⁵. Actualmente existe evidencia de un aumento de la frecuencia de tuberculosis activa después de iniciado el tratamiento con infliximab pero no de otras infecciones oportunistas²⁵. El desarrollo de malignidad es preocupante y la relación entre el tratamiento y desarrollo de linfoma está en debate. En 1999, 7 pacientes tratados con infliximab (de un total de 913) desarrollaron problemas linfoproliferativos^{10,18}.

Experiencia en niños

El primer estudio multicéntrico en niños se realizó en 1999 con 21 niños con EC severa refractaria los cuales se aleatorizaron para recibir infusión simple de infliximab 1mgkg, 5mgkg o 10mgkgd. A 4 semana 86% de los niños que recibieron 5mgkg tuvieron respuesta clínica (reducción del PCDAI por más de 10 puntos), con remisión en un 14%. Los niños que recibieron dosis de 10mgkg tuvieron respuesta clínica en 57% con remisión en 43%. A 12 semana y a 20 semanas la remisión fue de 14% y 50% respectivamente en el grupo de 5mgkg , mientras que en el grupo de 10mgkg fue de 33% y 33% respectivamente. Estos resultados, de cualquier forma son influenciados de manera positiva con el tratamiento concomitante de glucocorticoides⁷⁴. Otros estudios no controlados son prometedores en niños con EC refractaria⁷⁵.

En CU, un estudio abierto de tratamiento con infliximab en enfermedad moderada a severa ha demostrado buenos resultados, disminuyendo el índice de actividad de colitis en 7 de 9 pacientes a 2 semanas de la infusión⁷⁶.

De acuerdo a experiencias en niños la dosis utilizada de infliximab se muestra en la Cuadro 13¹⁰.

Cuadro 13 Uso de infliximab en niños con Enfermedad de Crohn
INDICACIÓN
<ul style="list-style-type: none">• Resistencia a tratamiento de EC activa moderada a severa en pacientes que reciben inmunomoduladores• Mantenimiento de remisión inducida por infliximab• EC fistulizante
DOSIS
<ul style="list-style-type: none">• Continuar tratamiento inmunomodulador con AZA/6-MP• Inffliximab 5mgkg IV en 250ml NaCl para pasar en 2hrs.• Infusión cada 8 semanas o de acuerdo a respuesta individual.• Primeras 3 infusiones: calcular PCDAI antes y 2,4 y 8 semanas después de la infusión para evaluar respuesta.

Cirugía

La cirugía está indicada para enfermedad localizada, abscesos, o enfermedad resistente a tratamiento médico. Los factores de riesgo para cirugía son: sexo femenino, leucocitosis en el momento del diagnóstico, retraso en el crecimiento, tratamiento con ciclosporina, cálculos renales, abscesos, estenosis y fístulas. La cirugía solo debe ser considerada si el tratamiento convencional falla. Usualmente consiste en una resección de intestino delgado, hemicolectomía derecha o colectomía subtotal con ileostomía. El riesgo postoperatorio de recurrencia es alto pero puede reducirse utilizando antiinflamatorios o inmunosupresores continuamente¹. Los factores de riesgo considerados para recurrencia postoperatoria son: ausencia de tratamiento profiláctico, tabaquismo, localización de la enfermedad y extensión. La terapia profiláctica se recomienda después de una resección de intestino delgado. El medicamento de elección es mesalazina >2gr por día. Antibióticos como imidazol pueden ser efectivos después de una resección ileocólica. Medicamentos como AZA y 6MP deben ser considerados como tratamiento de primer línea en pacientes de alto riesgo. El inicio de profilaxis se recomienda 2 semanas previas a la cirugía y ésta debe continuarse por lo menos 2 años. El riesgo de recaídas no parece estar correlacionada con el tipo de cirugía, por lo que los pacientes sometidos a cirugía conservadora deben ser tratados del mismo modo que aquellos con resección extensa⁹.

Se sabe que casi un tercio de los pacientes con EII tratados previamente con esteroides, terminan en cirugía. Hay estudios que examinan el riesgo de complicaciones asociadas con el uso de esteroides en pacientes con EII. En un meta análisis se encontró que hay un aumento del riesgo de complicaciones infecciosas posterior al uso preoperatorio de esteroides⁴⁷. En CU la colectomía subtotal y la ileostomía se realiza en casos de falla a tratamiento médico. La enfermedad activa persistente amerita mayor uso de esteroides y con ello mayor toxicidad, falla de crecimiento y retraso puberal. El deterioro de la calidad de vida

puede ser una indicación para la cirugía ya que frecuentemente provee alivio de los síntomas¹.

NUTRICIÓN ENTERAL

En EC la nutrición enteral exclusiva es una terapia inicial apropiada en la mayoría de los casos. Dependiendo de la selección de los casos, el manejo con dieta polimérica exclusiva por 6-8 semanas, induce la remisión de la enfermedad en 60-80%. La colitis sin afección ileal responde de igual manera. Su administración requiere del apoyo multidisciplinario. La alimentación por sonda nasogástrica puede evitarse en la mayoría de los casos. Se requiere entre el 110% y 120% de las calorías recomendadas. La comida se reintroduce lenta y paulatinamente¹.

Se han propuesto diferentes mecanismos de acción como disminución de la motilidad intestinal y cambios en la microflora intestinal.

Evidencia en niños

La falla en el crecimiento representa una complicación seria y común en los niños con EII. Las deficiencias de nutrientes, causados por una baja ingesta parecen ser lo más relacionado en niños y adolescentes con EC.

El tratamiento óptimo de EC aguda en niños resulta controversial, al menos en adultos el tratamiento con esteroides ha mostrado ser superior que la nutrición enteral exclusiva con dieta polimérica. Sin embargo la nutrición enteral es efectiva induciendo remisión en muchos niños con EC aguda. Existen ensayos clínicos aleatorizados comparando nutrición enteral exclusiva con tratamiento con esteroides. Y no se han encontrado diferencias en eficacia entre nutrición enteral y corticosteroides para el tratamiento de EC aguda en niños, sugiriendo que la

nutrición enteral es mejor opción como tratamiento de primera línea considerando los efectos adversos de los esteroides¹⁷.

ANTIBIÓTICOS

Ciprofloxacino y metronidazol son indicados en enfermedad fulminante, particularmente si se sospecha megacolon tóxico. Metronidazol vía oral, sólo o combinado con ciprofloxacino también es útil en enfermedad perianal, que muchas veces amerita tratamiento por meses. El metronidazol también puede usarse como manejo de la neuropatía periférica.

II.7. PRONÓSTICO

La preocupación más importante en niños con EEI es el tener una bolsa de colostomía, el desarrollo de cáncer, los efectos adversos de medicamentos, la naturaleza incierta de la enfermedad y la necesidad de cirugía¹².

No existen estudios prospectivos que nos hablen del pronóstico de EI en pacientes pediátricos. Mientras que la CU se “cura” removiendo el colon, en la EC no sucede lo mismo. Ambas cursan con una enfermedad crónica con alta morbilidad. No existe una cura conocida para la EC y cursa con tasas elevadas de recaídas después de una intervención quirúrgica. La mayoría de los niños con EC tienen una calidad de vida relativamente buena.

En 1984 Puntis et al reportó que el 83% de los niños con EC requirieron cirugía a 4 años del diagnóstico. Freeman en el 2004 reportó que el 56.3% a 4.2 años. Esto ha disminuido después de la introducción de terapias inmunosupresoras como azatioprina e infliximab en los últimos 5-10 años. Los factores genéticos pueden ayudar a predecir la severidad de la enfermedad y así introducir terapias inmunosupresoras más agresivas. Polito et al de manera retrospectiva estudió 552

adultos y encontró afección de intestino delgado (88% vs 57%), mayor estenosis (45% vs 28%), y mayor frecuencia de cirugía (70% vs 55%) asociado a menor edad al momento del diagnóstico. Más recientemente Freeman revisó 224 pacientes y atribuyó un incremento en las complicaciones en el grupo más joven.

En un estudio retrospectivo de 171 niños con CU, Hymans et al en 1996 encontró una tasa de colectomía del 25% a 5 años en aquellos con enfermedad moderada a severa. La severidad de la enfermedad al momento del diagnóstico también se considera factor predictivo de alto riesgo a largo plazo¹.

III. JUSTIFICACIÓN

La corriente en el tratamiento de EEI, involucra la administración de dosis de prednisona para inducción a la remisión que puede ir en un periodo de 4-8 semanas, generalmente acompañados de inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina)². Existe una proporción de pacientes que no responden a este tratamiento convencional, siendo las nuevas corrientes el uso de nuevos inmunomoduladores como el infliximab, sin embargo éste tipo de medicamentos son poco accesibles y de costo elevado. Desafortunadamente en países subdesarrollados como el nuestro los pacientes que no responden al tratamiento convencional difícilmente tienen la posibilidad de acceder a la administración de estos inmunomoduladores debido a su alto costo. El Hospital Infantil de México es un hospital de tercer nivel, que atiende a población de muy bajos recursos económicos. En el departamento de Gastroenterología se han visto en los últimos diez años a algunos niños con EII que no han tenido respuesta al tratamiento convencional o bien dependientes de altas dosis de esteroides por lo que requieren de algún tratamiento de rescate. Ante la imposibilidad de poder administrar el infliximab por ser inaccesible para ellos por su costo elevado, se ha tenido que buscar otras alternativas más económicas como la administración de bolos intravenosos de MPD, los cuales han demostrado que pueden controlar la actividad inflamatoria en otras enfermedades autoinmunes y al mismo tiempo permiten la disminución de la dosis de mantenimiento de prednisona con la consiguiente disminución de los efectos secundarios. Es importante dar a conocer la experiencia obtenida con el uso de este tratamiento de rescate en los pacientes con EII, ya que hasta el momento actual no se conoce claramente el efecto de los bolos de MPD en estos pacientes.

IV. OBJETIVO

Evaluar la experiencia obtenida con los bolos de metilprednisolona para inducir la remisión de la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños resistentes a tratamiento convencional.

V. DISEÑO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo de una serie de casos. Se estudiaron todos los niños con diagnóstico de EII en el Hospital Infantil de México. La recolección de datos se llevó a cabo mediante la revisión de expedientes clínicos de niños con diagnóstico de EII (anexo 1). Se realizó una hoja de captura de datos y se incluyeron todos los niños que cumplieron con los criterios de selección al estudio.

Universo

Pacientes pediátricos con diagnóstico de EII, ya sea EC o CU.

Muestra

Pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México con EII que no hayan respondido a tratamiento convencional.

Criterios de selección

Criterios de Inclusión

1. Pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa que hayan sido resistentes a tratamiento convencional (anexo 2).
2. Que hayan recibido bolos intravenosos de MPD

Criterios de exclusión

1. Pacientes pediátricos que no cuenten con seguimiento temprano dentro de las 2-4 semanas posteriores a la administración del bolo de MPD.
2. Pacientes sin apego al tratamiento posterior a la administración del bolo.

Variables

1. Variable independiente: de bolo de MPD

Definición: administración intravenosa de metilprednisolona.

- **Forma de administración inicial:**
- Único. Administración de una dosis única de metilprednisolona por vía intravenosa
- Múltiple : Administración de 3 dosis totales de metilprednisolona con intervalo de cada 24 horas entre cada una
- **Intervalo de administración:** tiempo que transcurre entre la administración de cada bolo se expresará en días
- Número de bolos totales por paciente.

2. Variable dependiente: Inducción a la remisión en pacientes con EII resistentes a tratamiento convencional. La evaluación de la respuesta a la administración de bolo de MPD se realizará en un período de 1 a 4 semanas.

- Remisión total: desaparición de datos clínicos y bioquímicos de actividad de EII posterior a administración de bolo de MPD.
- Remisión parcial: desaparición de datos clínicos y persistencia de datos bioquímicos de actividad de EII o viceversa, posterior a administración de bolo de MPD.
- Falta de respuesta: sin cambios en los datos clínicos y bioquímicos de actividad de EII posterior a administración de bolo de MPD.

Datos clínicos de actividad de EII

- Evacuaciones
 - Diarreicas (S/N)
 - Sanguinolentas (S/N)
 - Nocturnas (S/N)
- Dolor abdominal (S/N)
- Pérdida de peso (S/N)

Datos bioquímicos de actividad de EII

- Velocidad de sedimentación globular (VSG): >10 mm/hr
- Proteína C reactiva (PCR): > 0.3 mg/dl
- Albúmina < 3
- Hemoglobina: <10 gr/dl
- Alanino aminotransferasa (ALT) > 45U/L

VI. RESULTADOS

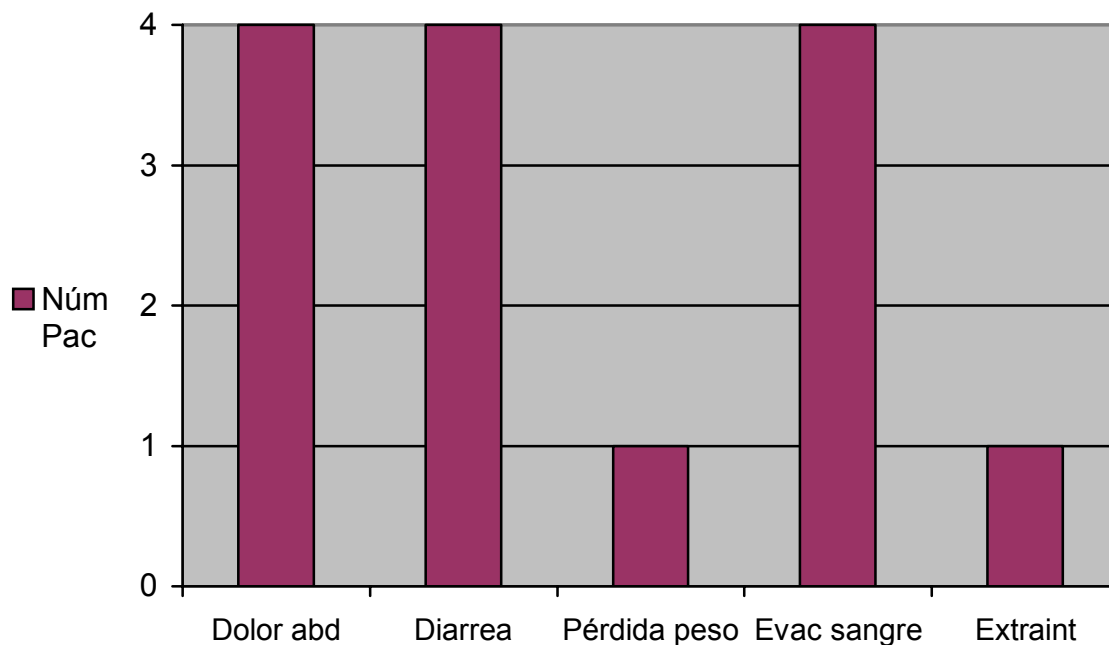
De los 27 niños con EII que se trataron en el departamento de Gastroenterología del HIM FG en los últimos 10 años, sólo 6 se encontraban recibiendo bolos de MPD, de éstos 2 no tenían apego a tratamiento de mantenimiento adecuado por lo que no se incluyeron en el estudio. Las características de la población se describen en el cuadro 11. Se evaluaron un total de 4 niños (2 niñas y 2 niños), todos con diagnóstico de CU, con edades entre 31 y 128 meses y promedio de 58 meses.

En cuanto al estado nutricional, todos los niños tuvieron alguna alteración en el crecimiento ya sea desnutrición o retardo en el crecimiento o ambas condiciones. Histológicamente todos los pacientes tuvieron colitis ulcerativa crónica idiopática de intensidad moderada a severa de acuerdo a los criterios ya establecidos.

Paciente	Diagnóstico	Edad	Género	PT(%)	TE (%)	Estado nutricional
1	CU	107 m	F	92	86.5	Eutrófico con retardo en crecimiento I
2	CU	31 m	F	84	91.8	Desnutrición crónica agudizada I
3	CU	128 m	M	88	84	Desnutrición crónica agudizada I
4	CU	58 m	M	88	99	Desnutrición aguda I

Cuadro 11. Características de la población estudiada

Los síntomas que más predominaron fueron diarrea, evacuaciones con sangre y dolor abdominal en el 100% de los casos, un paciente reportó pérdida de peso y otro niño manifestó artralgias como manifestación extraintestinal (Gráfica 1).



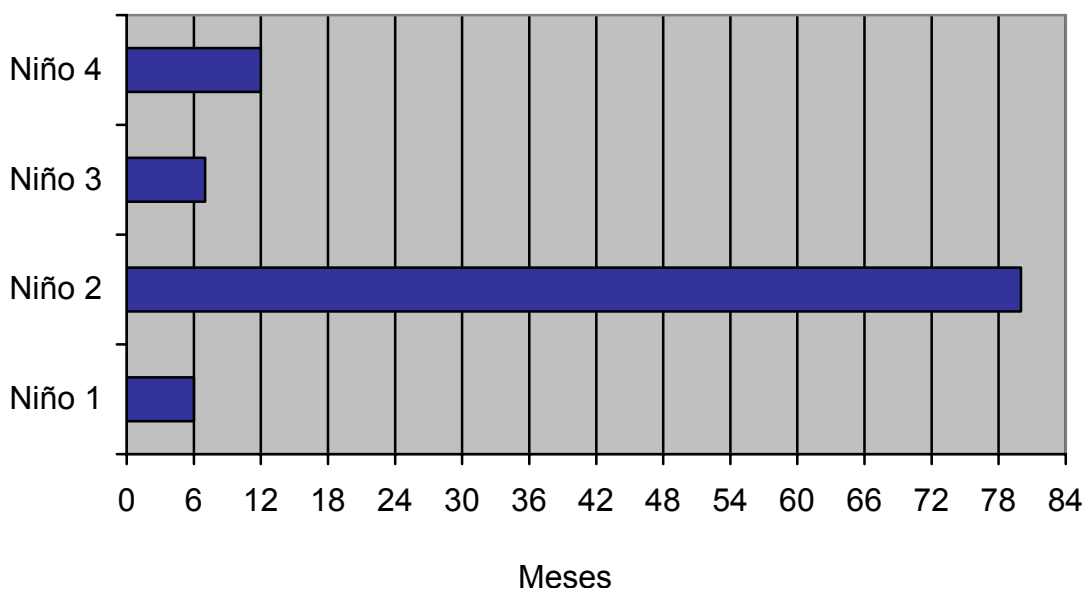
Gráfica 1. Frecuencia de síntomas en la población estudiada al momento del diagnóstico

En el cuadro 12 se describe la condición bioquímica al momento del diagnóstico; predominó la anemia y la elevación de reactantes de fase aguda. Cabe mencionar hubo elevación de IgG en un paciente y en 2 se encontraron los ANA positivos. Una paciente reportó elevación de la gama glutamil transpeptidasa (GGT) de forma importante.

Condición bioquímica al diagnóstico	Rango (promedio)
Hemoglobina	6.4 – 13.8 (9.7)
Leucocitos	7900 – 12200 (10525)
Plaquetas	315 000– 880 000 (653 000)
VSG	32 – 70 (51.7)
PCR	0.31 – 3.1 (1.4)
ALT	22 – 62 (40.2)
Albúmina	3 - 3.6 (3.17)
Fosfatasa alcalina	174 – 218 (328)
GGT	26 –4656

Cuadro 12. Condición bioquímica al momento del diagnóstico

Todos los pacientes contaban previamente con tratamiento a base de Prednisona, Azatioprina y mesalazina, y el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y el primer bolo de MPD fue de 6 meses en el menor de los casos y hasta 6 años 8 meses en el extremo opuesto (Gráfica 2).



Gráfica 2. Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y el primer bolo de MPD en una serie de casos de niños con EII resistentes al tratamiento

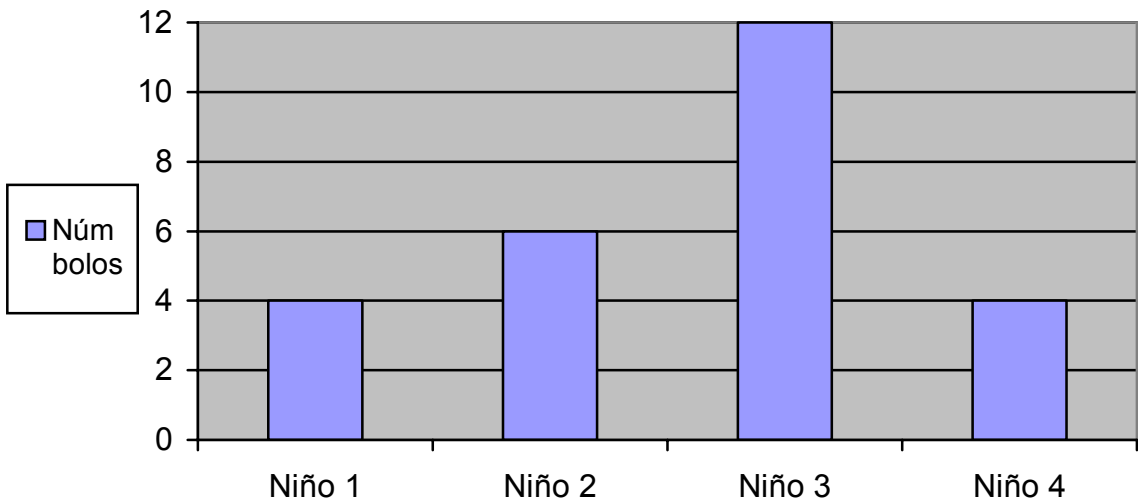
En el cuadro 13 se describen las características de la administración de los bolos de MPD. Se administraron un total de 25 bolos de MPD, la forma de inicio fue múltiple en 3 pacientes y solo en 1 paciente fue único, sin embargo se consideraron 5 esquemas de bolos iniciales dado que una paciente tuvo un espacio de administración inter bolo de 18 meses.

El mayor número de bolos administrados por paciente fue de 12. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento inmediato promedio de 20 días y un seguimiento a largo plazo promedio de 240 días a partir del primer bolo de MPD. Posterior al último bolo el seguimiento en 2 pacientes fue al mes, en un paciente fue de 7 meses y en una paciente hasta un año, en éstos últimos persistiendo con actividad bioquímica.

ADMINISTRACIÓN BOLOS MPD	Total
Dosis bolo MPD (mg/kg)	15-50 (X 30)
Dosis total bolo MPD (mg)	210 – 1000 (X 615)
Forma inicio de bolos	Múltiple 4 Único 1
Núm. Bolos/ paciente	4 –12
Total bolos administrados	25
Seguimiento inicial (días)	7 – 41 (x 20)
Efectos adversos	HAS (1)

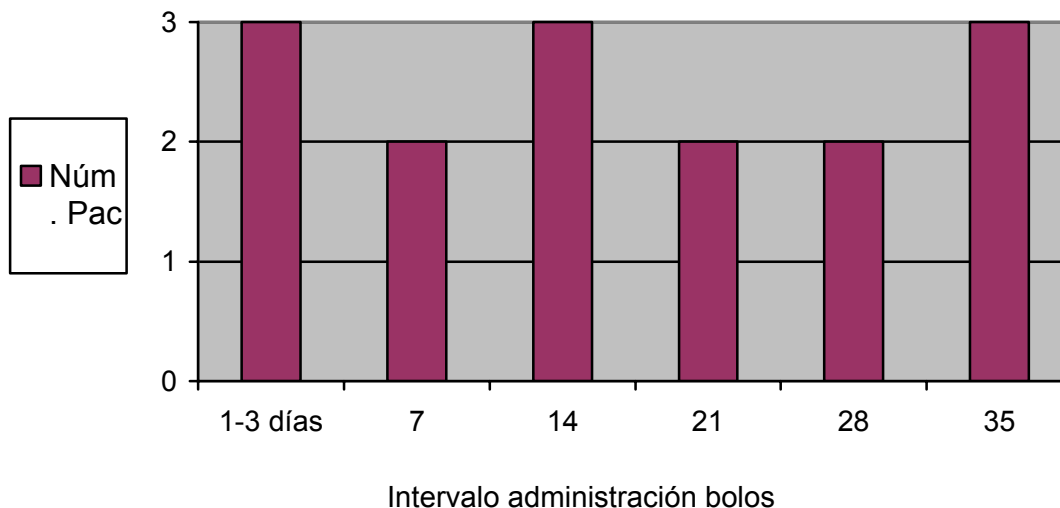
Cuadro 13. Características generales de la administración de bolos de MPD en una Serie de casos de niños con EII resistentes al tratamiento

El número mínimo de bolos de MPD recibidos en todos los pacientes fue de 4 y el máximo de 12 y el total de bolos administrados por paciente se describen en la gráfica 3.



Gráfica 3. Número de bolos de MPD recibidos por paciente

El intervalo de administración entre cada bolo se describe en la gráfica 4.



Gráfica 4. Intervalo de administración entre cada bolo de MPD

CONDICIÓN CLÍNICA Y BIOQUÍMICA PRE BOLO MPD

Antes de cada administración del bolo de MPD, los pacientes fueron evaluados tanto clínica como bioquímicamente. Clínicamente al inicio del primer bolo 3 pacientes reportaron evacuaciones con sangre, 2 diarrea, 2 dolor abdominal y 1 pérdida de peso. En la evaluación del segundo bolo, solo 1 paciente presentaba evacuaciones con sangre, para los 2 pacientes que continuaron con administración de bolos permanecieron asintomáticos.

Bioquímicamente, la VSG y la PCR estaban elevadas antes de todos los bolos iniciales, la VSG aunque disminuyó persistió elevada en todos los pacientes y la PCR permaneció elevada en 3 de las 5 evaluaciones. El único paciente que presentó hipoalbuminemia y anemia se recuperó después de la administración del bolo inicial.

Las alteraciones plaquetarias se encontraban en 4 de las 5 evaluaciones previas a todos los bolos iniciales y persistieron en todos los pacientes.

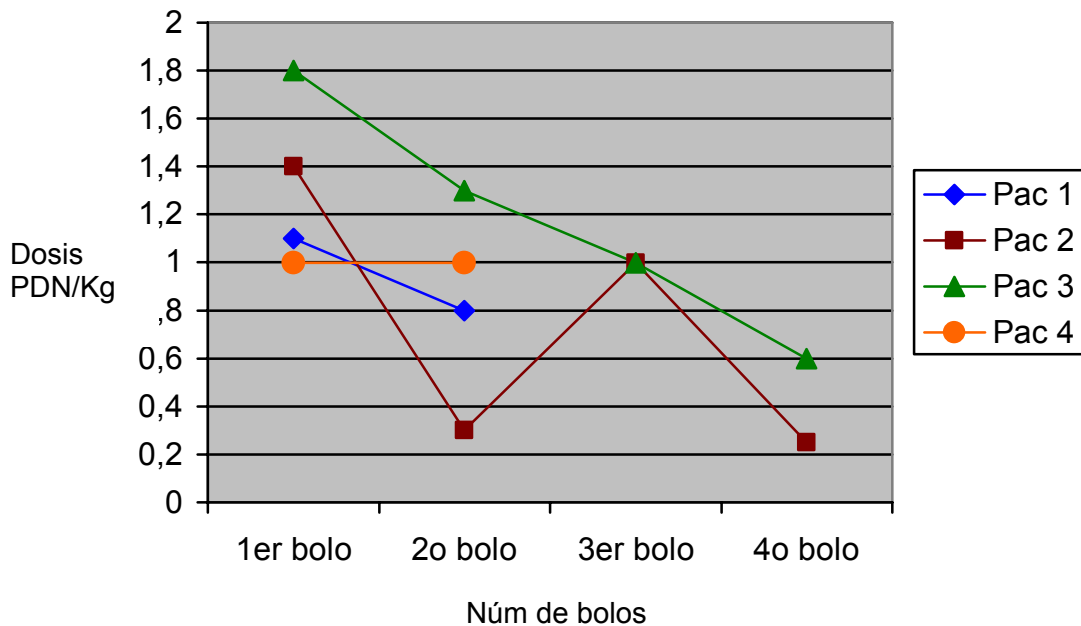
La elevación de ALT no se modificó con la administración de los bolos de MPD en los 2 pacientes que se presentó.

El efecto en la modificación del Cushing solo pudo observarse en el único caso que recibió más de 4 bolos y que tuvo un seguimiento a partir del primer bolo de 7 meses con lo que se obtuvo un descenso en la relación peso /talla del 127% al 97%. En 2 casos esta variable no pudo evaluarse ya sea por falta de seguimiento a largo plazo o bien porque no presentaban Cushing como efecto adverso de esteroides. Finalmente en el último caso dado que solo se administraron 2 esquemas múltiples de bolos de MPD con diferencia de 18 meses entre cada uno no fue posible observar este efecto.

MEDICAMENTOS POST BOLO

Como se observa en la gráfica 5, los 4 pacientes tenían una dosis de prednisona \geq a 1 mg/K/ día (máx 1.7mg/K/ día) y posterior al bolo se logró disminuir paulatinamente la dosis en 2 pacientes hasta un 88% (mínimo 71%) de la que tenían después del inicio con los bolos de MPD. En uno de estos pacientes al suspender la administración de los bolos, después del 4º y último recibido, requirió un incremento en la dosis cotidiana de prednisona de 0.2mg/K a 0.5 mg/K por presentar nuevo incremento de reactantes de fase aguda (VSG y PCR).

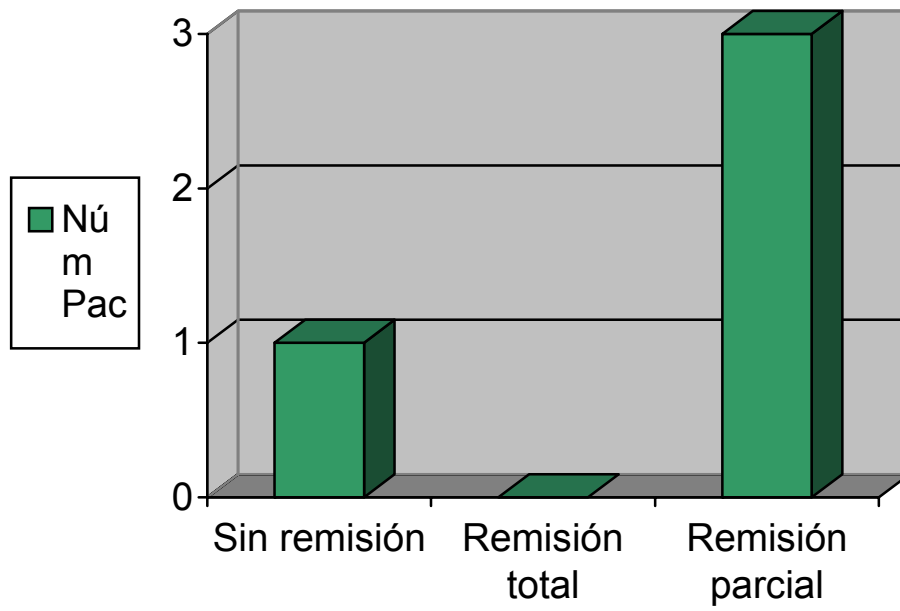
En relación a la Azatioprina no se modificaron las dosis post administración de bolos.



Gráfica 5. Dosis de prednisona/kg posterior a la administración de bolo MPD.

RESPUESTA POST BOLO MPD

En 3 pacientes se obtuvo una remisión parcial de la actividad inflamatoria evidenciada por desaparición de los síntomas pero persistencia de la elevación de los reactantes de fase aguda elevados. Un paciente no presentó modificación de la actividad de la enfermedad, éste tenía solo alteraciones bioquímicas como dato de actividad y estas persistieron a pesar de la administración de los bolos (gráfica 6).



Gráfica 6. Respuesta al tratamiento con bolos de MPD. en una serie de pacientes con EII resistentes al tratamiento convencional

VII. DISCUSIÓN

El tratamiento tradicional de la EII ha sido a base de esteroides, primordialmente de prednisona, la cual se utiliza a dosis plenas o a 2mg/kg/día por 4 a 8 semanas, generalmente acompañada de mesalazina y algún inmunomodulador, de tipo azatioprina.

Algunos pacientes crean una dependencia a la prednisona y requieren de dosis de elevadas de mantenimiento o bien incrementos frecuentes de los mismos por presentar reactivación de la inflamación, es así como el tratamiento prolongado con esteroides provoca un sin número de efectos adversos, dentro de los cuales los de mayor preocupación en la edad pediátrica, son el retardo en el crecimiento, retraso puberal, y el síndrome de Cushing. En estos pacientes idealmente se han empleado nuevos inmunomoduladores, los cuales son inaccesibles para aquellos con muy bajos recursos económicos, como los que acuden al departamento de Gastroenterología del HIM FG, dado su alto costo. Es por ello que en estos pacientes se ha intentado el uso de bolos de MPD por vía intravenosa los cuales son mucho más económicos y por tanto accesibles para estos pacientes, con el objetivo de controlar la actividad inflamatoria rápidamente y poder disminuir las dosis altas de mantenimiento de prednisona que reciben y consecuentemente sus efectos adversos.

Esta tesis evalúa la experiencia obtenida en el departamento de gastroenterología del Hospital Infantil de México con la administración de bolos de MPD en niños con EII resistentes a tratamiento convencional. Dado que es un trabajo retrospectivo y se incluyeron solo 4 casos y hubo una gran variabilidad en la forma de administración y seguimiento de estos pacientes difícilmente puede darse una conclusión clara del efecto de los bolos de MPD en la inducción de la remisión de la actividad inflamatoria en pacientes. Por otro lado no existen antecedentes en la literatura que indiquen cual es la dosis ideal, el tiempo que debe transcurrir entre cada bolo administrado y el número total de bolos. De igual forma no se conoce

cual es el esquema ideal de reducción de la prednisona, por lo que todas las decisiones terapéuticas se llevaron a cabo considerando la condición clínica y social de cada paciente, es importante mencionar que en todos los casos fue difícil dar un seguimiento posterior a la administración de los bolos ya que esto dependía de la facilidad que ellos tuvieran para acudir a sus citas al hospital, tanto para su evaluación clínica como para la toma de exámenes de laboratorio, pues todos radican fuera del Distrito Federal. Con los resultados obtenidos solo puede sugerirse que tal vez la administración de bolos de MPD pueda ser una alternativa en la inducción de la remisión de la actividad inflamatoria en pacientes con EII y que en consecuencia, sea un recurso terapéutico que permita la disminución de las altas dosis de mantenimiento de esteroides en aquellos pacientes que han demostrado ser corticodependientes o bien que funcionen como soporte de mantenimiento y de este modo sea posible ofrecer dosis bajas de prednisona como mantenimiento o incluso hasta llegar a suspenderla y solo continuar con azatioprina y mesalazina en la fase de mantenimiento, para ello se requiere de un estudio prospectivo idealmente controlado y aleatorizado con un número mayor de pacientes que permita realmente contestar estas interrogantes

VIII. CONCLUSIONES

En esta serie de casos de pacientes con colitis ulcerativa resistentes al tratamiento convencional con prednisona, azatioprina y mesalazina, la administración intravenosa de bolos de MPD indujo remisión parcial en 3/ 4 casos y permitió disminuir más del 50% la dosis de PDN que recibían en n 2 de los pacientes, sin embargo se desconoce si estos efectos se mantuvieron por un tiempo prolongado debido a que no se cuenta con un seguimiento a largo plazo después del último bolo recibido. En esta serie de casos no se reportaron efectos adversos serios después de la administración de los bolos de MPD.

IX. ANEXOS

Anexo 1

Para el diagnóstico de EII, se tomaron en cuenta los siguientes puntos:

1. Datos clínicos (dolor abdominal, diarrea, evacuaciones sanguinolentas y pérdida de peso).
2. Datos de laboratorio (presencia de anemia, elevación de VSG, elevación de PCR, IgG, ANA, Anti DNA, AML)
3. Datos histopatológicos:
 - a. CU: limitado a mucosa, infiltrado con neutrófilos en la mucosa, disminución de células caliciformes y cúmulos de neutrófilos en las criptas (abscesos crípticos); como datos de cronicidad hay infiltrado linfoide, células plasmáticas y eosinófilos en la lámina propia, las criptas se acortan y reducen su número.
 - b. EC: inflamación panentérica, la afección es submucosa o transmural, presencia de úlceras, distorsión de las criptas, abscesos crípticos, presencia de granulomas no caseosos y no mucinosos con una distribución segmentaria.

Anexo 2

Se definió respuesta a tratamiento convencional a los pacientes que recibieron prednisona a dosis de 2mgkgd + azatioprina y/o mesalazina por 4 semanas, con desaparición de signos clínicos y de laboratorio de actividad de la enfermedad.

Como resistencia a tratamiento convencional se definió a los pacientes que recibieron prednisona a dosis 2mgkgdia de 4 a 8 semanas y/o mesalazina 60-80mgkgdia/ azatioprina 1mgkgdia y que persistieron síntomas clínicos y/o de laboratorio de actividad de la enfermedad (presencia de diarrea, evacuaciones con sangre, elevación de VSG, PCR, anemia).

X. REFERENCIAS

1. Beattie RM, et al. Inflammatory bowel disease. Arch Dis Child 2006; 91:426-432
2. Hanauer Stephen MD. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, pathogenesis, and Therapeutic Opportunities. Inflamm Bowel Dis. Enero 2006; 12: S3-S9.
3. IBD working group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recomendations for diagnosis- the Porto Criteria. J of Pediatr Gastroenterol and Nutr. Julio 2005; 41:1-7.
4. Isaacs K et al. State of the Art: IBD Therapy and clinical Trials in IBD. Inflamm Bowel Dis. Noviembre 2005; 11: S3-S11.
5. Assche, Gert et al. Medical treatment of inflammatory bowel diseases. Curr opinion in Gastroenterology 2005; 21:443-7.
6. Green et al. Re-introduction of azathioprine in previously intolerant patients. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006; 18:17-19.
7. Ashish et al. Budesonide in the treatment of inflammatory Bowel Disease : The first Year of Experience in clinical Practice. Inflamm Bowel Dis. 2006; 12:29-32.
8. Ardizzone et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. Gut 2006; 55:47-53.
9. Caprilli et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn´s disease: special situations. Gut 2006; 55 (supl I): i36- i58.
10. Escher et al. Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Childhood : Best Available Evidence. Inflammatory Bowel Disease. 2003; 9:34-58.
11. Sands Bruce. Therapy of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2000; 118:s68-s82.

12. Friedman Sonia, MD. General principles of medical therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am.* 2004; 33:191-208.
13. Katz Jeffry, MD. Treatment of inflammatory bowel disease with corticosteroids. *Gastroenterol Clin N Am.* 2004;33: 171-189.
14. Solen et al. Management of refractory inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am.* 2004; 33: 319-334.
15. Picco et al. Oral Mesalamine and Clinical Remission are associated with a decrease in the extent of Long-Standing Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* Julio 2006; 12(7): 537-542.
16. Boumpas et al. Glucocorticoid Therapy for immune-mediated Diseases: Basic and clinical correlates. *Ann Intern Med.* 1993; 119(2): 1198-1208.
17. Heuschkel et al. Enteral Nutrition and corticosteroid in the treatment of acute crohn's disease in childre. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Julio 2000; 31(1):8-15.
18. Assche et al. Satefy issues with biological therapies for inflammatory bowel disease. *Curr opin Gastroenterol.* 2006; 22:370-376
19. Bernklev et al. Course of disease, drug treatment and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease 5 years after initial diagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:1037-1045.
20. Van Dieren et al. Revisiting the immunomodulators Tacrolimus, Methotrexate, and Mycophenolate Mofetil: Their mechanisms of action and role in the treatment of IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:311-327.
21. Bamba et al. Dietary fat attenuates the benefits of an elemental diet in active Crohn's disease: a randomized, controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15:151-157.
22. Lichtenstein et al. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8(4):237-243.
23. Griffiths et al. A review of Activity Indices and End Points for Clinical Trials in Children with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:185-196.

24. Kenedy et al. A randomised controlled trial to assess the effectiveness and cost of a patient orientated self management approach to chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 2004;53:1639-45
25. Wojciech et al. Complications of biological therapy for inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22:30-43.
26. Bamias et al. New Concepts in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Ann Intern Med* 2005;143:895-904.
27. Buller et al. Inflammatory Bowel Disease in Children and adolescents: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:151-158.
28. Levine et al. Consensus and Controversy in the management of Pediatric Crohn Disease : An international survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 36:464-469.
29. Hait et al. Pediatric Inflammatory Bowel Disease : What children can teach adults. *Inflamm Bowel Dis.* Jun 2005; 11(6):519-527.
30. Hawart et al. Outcome of childhood ulcerative colitis at 2 years. *Arch Dis Child.* 2006; 91(suppl I):A12-A16.
31. De la Rue et al. Evidence-based medications for the treatment of the inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:365-369.
32. Kethu, Sripathi MD. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:467-475.
33. Maunder et al. Comparison of a Disease Activity Index and Patients Self-Reported Symptom Severity in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2004; 10:632-636.
34. Walmsley et al. A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998;43:29-32.
35. Hyams et al. Development and validation of a Pediatric Crohn's Disease Activity Index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12:439-447.
36. Hyams et al. Relationship of Common Laboratory Parameters to the activity of Crohn's Disease in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992; 14:216-222.

37. Markowitz et al. Immunology of Inflammatory Bowel Disease: summary of the proceedings of the subcommittee on immunosuppressive use in IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12:411-423.
38. Kirschner Barbara. Safety of Azathioprine and 6-Mercaptopurine in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 1998; 115:813-821.
39. Verhave et al. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1990; 117:809-14.
40. Modigliani et al. Clinical, Biological, and Endoscopic Picture of attacks of Crohn's Disease. *Gastroenterology* 1990;98:811-818.
41. Haens et al. Intravenous Cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-1329.
42. Markowitz et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2000; 119:895-902.
43. Kruis et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut.* 2004;53:1617-1623.
44. Mamula et al. Inflammatory Bowel Disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin N Am* 2003;32:967-995.
45. Kirschner Barbara MD. Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in Children. *Gastroenterol Clin N Am* 1995;24(1):99-117.
46. Rutgeerts et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *NEJM* 2005; 353(23): 2462-2476.
47. Subramanian et al. 305 preoperative steroid use in patients with inflammatory bowel disease: meta-analysis of observational studies. *Gut* 2006;55(supl 2):A80

48. Integlia et al. Immunosuppressive therapy for children with inflammatory bowel disease: a retrospective study with long term follow up. *Gastroenterology* 1997;112:A1079.
49. Faubion et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-266.
50. Markowitz et al. Long term 6-mercaptopurine treatment in adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:1347-1351.
51. Sutherland et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of mesalamine in the maintenance of remission of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112:1069-1077.
52. Benkov et al. Cyclosporine as an alternative to surgery in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;19:290-294
53. Camma et al. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997; 113:1465-1473.
54. Rutgeerts et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Eng J Med* 1994;331:842-5.
55. Beattie et al. Endoscopic assessment of the colonic response to corticosteroids in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22(4):373-379.
56. Ramakrishna et al. Combined use of cyclosporine and azathioprine in 6-mercaptopurine pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996; 22(3): 296-302.
57. Kader et al. Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28(1) 54-58.
58. Rutgeerts et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Eng J Med* 2005;353:2462-76.
59. Walker et al. *Pediatric Gastroenterology*. Tomo 2. 4a edición. 2003. 613-645pp.

60. Ferry et al. Olsalazine versus sulfasalazine in mild to moderate childhood ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:32-8.
61. Griffiths et al. Slow release 5-aminosalicylic acid therapy in children with small intestinal Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:186-92.
62. D'Agata et al. Mesalamine in pediatric inflammatory bowel disease: a ten year experience. *Inflamm Bowel Dis*. 1996;2:229-35.
63. Thomas AG et al. Dietary intake and nutritional treatment in childhood Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993;17:75-81.
64. Seidman et al. Elemental diet versus prednisone as initial therapy in Crohn disease. *Gastroenterology* 1991;100:250.
65. Seidman et al. Stal diet versus prednisone in the treatment of acute Crohn's disease in children and adolescents. *Gastroenterology* 1993;104:778.
66. Ruuska et al. Exclusive whole protein enteral diet versus prednisolone in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:175-80.
67. Rosenbach et al. Severe hypokalemia after budesonide treatment for Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:352-5.
68. Boot et al. Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1998;42:188-194.
69. Escher JC et al. European collaborative research group on budesonide for treatment of mild and moderate exacerbations of Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2001;120 (supl 1): A 1114.
70. Connell et al. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in Inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;343:1249-52.
71. Kader et al. Introduction of 6-MP in Crohn's disease patients during the perioperative period: a preliminary evaluation of recurrence of disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:93-7.
72. Treem et al. Cyclosporine for the treatment of fulminant ulcerative colitis in children. Immediate response, long-term results and impact of surgery. *Dis Colon Rectum* 1995;38:474-9.

73. Nicholls et al. Cyclosporine as initial treatment of Crohn's disease. *Arch Dis Child* 1994;71:243-247.
74. Baldassano et al. A multicenter study of infliximab in the treatment of children with acute Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;116:A665.
75. Hyams et al. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(52):S225.
76. Mumula et al. Infliximab as a novel therapy for pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:307-11.
77. Yoram et al. The diagnostic accuracy of serologic markers in children with IBD. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:670-73.
78. Joossens et al. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow up study. *Gastroenterology*. 2002;122:1242-1247.
79. Karsten et al. Serological differentiation of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 14(2):129-135.
80. Casiddi. *Pediatric rheumatology*. 4^a ed. 2000. pp 114-123.
81. Miller John MD. Prolonged use of large intravenous steroid pulses in the rheumatic diseases of children. 1980;65(5):989-994.
82. Griffiths et al. Slow release 5-aminosalicylic acid therapy in children with small intestinal crohn's disease. *J Pediatr Gastroentrol Nutr* 1993;17:186-192.
83. Deslandre et al. Administration of methylprednisolone pulse in chronic arthritis in children. *Clin Exp Rheumatol*. 1991;9(supl 6):15-18.
84. Steinhart et al. Corticosteroides para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn. *Revisión Cochrane*. Biblioteca Cochrane plus. Núm 2.2006. Oxford.