



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

HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS
Y APLICACIÓN DE ÍNDICES
DE ACTIVIDAD
ENDOSCÓPICA PARA
PACIENTES PEDIÁTRICOS
LATINOAMERICANOS CON
ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL
Y CORRELACIÓN CON
ACTIVIDAD CLÍNICA

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

GASTROENTEROLOGÍA Y
NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

P R E S E N T A :

Dra. Stefanie Arantxa Leal Cortés

TUTOR:

Dr. Rodrigo Vázquez Frías



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024



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).

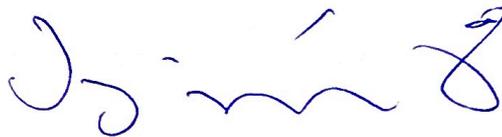
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE FIRMAS

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa

Director de Enseñanza y Desarrollo Académico

Director de Tesis



Dr. Rodrigo Vázquez Frías

Doctor en Ciencias Médicas

Médico adscrito al departamento de Gastroenterología y Nutrición pediátrica

Hospital Infantil de México

ÍNDICE

RESUMEN	2
ANTECEDENTES.....	5
MARCO TEÓRICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	18
JUSTIFICACION	19
HIPOTESIS	19
OBJETIVOS.....	20
MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.....	22
DESCRIPCION DE VARIABLES.....	25
RESULTADOS	30
DISCUSION	34
CONCLUSIONES	46
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	48
BIBLIOGRAFÍA	44
<i>Bibliografía</i>	49
ANEXOS	57

RESUMEN

Marco teórico: La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad inmunomediada crónica del tracto gastrointestinal cuya incidencia va en aumento en la población pediátrica y en Latinoamérica. Se clasifica en tres grandes grupos acorde con el fenotipo, colitis ulcerativa (CU), colitis no clasificada (CNC) y enfermedad de Crohn (EC), aunque puede haber más. El diagnóstico se establece mediante la integración de manifestaciones clínicas, de laboratorio, hallazgos de gabinete, endoscópicos e histológicos. La endoscopia es uno de los pilares para el diagnóstico ya que permite la visualización directa de la mucosa colónica, estimar la extensión de la enfermedad y obtener muestras para el estudio histológico. Existen diferentes escalas de gravedad basados en las manifestaciones clínicas PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) y PCDAI (Pediatric Crohn Disease Activity Index), así como también otras escalas basadas en los hallazgos endoscópicos. Todos estos elementos han sido considerados para construir múltiples escalas de gravedad. Al parecer, los índices de actividad clínica no se correlacionan bien con la actividad endoscópica, al menos en el subtipo de EC. No existen datos publicados con respecto a estos índice en pacientes pediátricos latinoamericanos con EII, por lo que el grupo de endoscopia de LASPGHAN se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Los índices clínicos PUCAI y PCDAI en niños con EII tiene buena correlación con los índices endoscópicos UCEIS (Ulcerative colitis endoscopic index of severity), y SES-CD (Simplified Endoscopic scores for Crohn's disease) en cualquier momento de la evolución de la enfermedad?

Objetivo principal: se compararon los índices de actividad clínica PUCAI y PCDAI y los índices de actividad endoscópica UCEIS y SES-CD en pacientes pediátricos latinoamericanos con EII en cualquier momento de la evolución de la enfermedad.

Metodología: Se trata de un estudio multicéntrico en diferentes países de Latinoamérica, de corte transversal, comparativo, prolectivo. Se incluyeron de forma

prolectiva pacientes pediátricos de 0 a menores de 18 años, que tienen diagnóstico de EII y que se les realizó estudio endoscópico de rutina. Se excluyeron aquellos que tenían antecedente de intervenciones quirúrgicas relacionadas con su patología gastrointestinal. Selección de la muestra: no probabilística, por conveniencia, de casos consecutivos. Aquellos que cumplieron con criterios de inclusión se les invitó a participar a través del proceso de consentimiento informado. El día de la evaluación pre-endoscopia se realizó una valoración clínica del paciente, aplicando el score correspondiente a la patología de base (PUCAI-PCDAI-Mini index). Se revisaron los estudios de laboratorio para el cálculo de los scores clínicos, además se tomó el último resultado de calprotectina en materia fecal (no superior a dos meses de la fecha del procedimiento). Inmediatamente después de la endoscopia, se realizó la puntuación según el score aplicado correspondiente a la patología de base y se calculó el puntaje total del SES-CD o UCEIS según correspondía. Se registró la información en una base de datos elaborada en planilla Google Forms y posteriormente se exportó a tabla Excell.

Análisis estadístico: para las variables continuas se aplicaron medidas de resumen y dispersión según su distribución, para las variables categóricas se resumieron en proporciones o porcentajes. Análisis univariado: análisis descriptivo de todas las variables, en general refiriéndose a Latinoamérica y por país. Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias o proporciones. En las variables cuantitativas se evaluó primero la normalidad de los datos por medio de la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables con distribución normal se presentaron como media y desviación estándar, las variables con distribución no normal se presentaron como medianas y los rangos intercuartílicos (percentil 25-75). Para las variables de laboratorio se tomaron en cuenta los puntos de corte según grupos de edad, y se presentaron como números absolutos y frecuencias. Análisis bivariado: Se analizaron los hallazgos clínicos, score endoscópico y paraclínicos, con el fin de identificar posibles asociaciones, que permitían correlacionar específicamente los score clínicos y paraclínicos con los score endoscópicos. Para la correlación entre las variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y la

prueba chi-2 de diferencia de proporciones en variables cualitativas. Diferencias entre variables cuantitativas con distribución normal se analizaron con la prueba t de student y para las que no tienen distribución normal se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann Whitney.

Se sometió este protocolo de investigación a los comités de investigación, ética y bioseguridad del HIMFG otorgándose el número HIM 2023 002. Este protocolo ya cuenta con la aprobación de varios comités de ética de centros en Latinoamérica. El HIMFG es un hospital de tercer nivel que cuenta con una clínica de atención de este tipo de pacientes y habitualmente realiza todo el abordaje diagnóstico de los mismos.

ANTECEDENTES

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad inmunomediada crónica del tracto gastrointestinal cuya incidencia va en aumento en la población pediátrica y en Latinoamérica. Se clasifica en tres grandes grupos acorde con el fenotipo, colitis ulcerativa (CU), colitis no clasificada (CNC) y enfermedad de Crohn (EC), aunque puede haber más. El diagnóstico se establece mediante la integración de manifestaciones clínicas, de laboratorio, hallazgos de gabinete, endoscópicos e histológicos. La endoscopia es uno de los pilares para el diagnóstico ya que permite la visualización directa de la mucosa colónica, estimar la extensión de la enfermedad y obtener muestras para el estudio histológico. Existen diferentes escalas de gravedad basados en las manifestaciones clínicas PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) y wPCDAI (Pediatric Crohn Disease Activity Index), así como también otras escalas basadas en los hallazgos endoscópicos. Todos estos elementos han sido considerados para construir múltiples escalas de gravedad. Al parecer, los índices de actividad clínica no se correlacionan bien con la actividad endoscópica, al menos en el subtipo de EC. No existen datos publicados con respecto a estos índice en pacientes pediátricos latinoamericanos con EII, por lo que el objetivo de este trabajo es determinar si los índices clínicos PUCAI y PCDAI en niños con EII tiene buena correlación con los índices endoscópicos UCEIS (Ulcerative colitis endoscopic index of severity), y SES-CD / CDEIS (Simplified Endoscopic scores for Crohn's disease) en cualquier momento de la evolución de la enfermedad.

MARCO TEÓRICO

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad inmunomediada crónica del tracto gastrointestinal, que requiere de una alta sospecha diagnóstica en niños. Se presenta con mayor frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes, siendo un 25% de los diagnósticos antes de los 20 años. Del 4 al 15% de los casos se presentaría antes de los 5 años, con una edad promedio de presentación a los 10-12 años. La incidencia va en aumento, y se estima una prevalencia de EII pediátrica en Estados Unidos y Canadá de 10 por cada 100000 niños.

En un estudio realizado por la SLAGHNP en donde se valoró la epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal en América latina, estableció que el diagnóstico de colitis se realizó en 475 pacientes (78.3%), de enfermedad de Crohn en 104 (17.1%) y de enfermedad inflamatoria intestinal no clasificable en 28 (4.6%). La razón CU:EC fue 4.6:1. En el período estudiado la frecuencia anual de colitis ulcerosa aumentó 5.1 veces, mientras que la de enfermedad de Crohn aumentó 3.4 veces; la enfermedad inflamatoria intestinal no clasificable apareció esporádicamente de 2005 a 2010 y tuvo un ligero incremento en 2011. (1)

Los porcentajes se presentan como porcentaje acumulado por variedad de enfermedad inflamatoria intestinal y año; se calcularon como porcentaje de la muestra total (N = 607). En el grupo con colitis ulcerosa se observó una correlación entre los años de estudio y la frecuencia de casos por año, que mostró un coeficiente de correlación de 0.991 ($p < 0.001$) y 0.962 ($p < 0.001$) con las pruebas rho de Spearman y la tau-b de Kendall, respectivamente; los valores de R2 fueron 0.98 y 0.92. Los coeficientes de correlación con ambas pruebas para el grupo con enfermedad de Crohn fueron 0.572 ($p = 0.052$) y 0.420 ($p = 0.067$), respectivamente. Los métodos de diagnóstico utilizados en los 607 pacientes evaluados fueron colonoscopia en todos (100%), ileoscopia en 65 (10.7%) y endoscopia alta en 182 pacientes (30%). En 603/607 casos (99.3%) se realizaron biopsias múltiples en los segmentos explorados; en 4 casos con datos endoscópicos compatibles con colitis ulcerosa no se tomaron biopsias y se utilizó la respuesta al esquema farmacológico

de inducción de remisión como prueba diagnóstica. Los estudios de imagen se obtuvieron en 374 pacientes con CU (78.7%), en 101 con EC (97.1%) y en todos los casos con EIINC. (1)

Sin embargo, este estudio no tuvo un diseño poblacional, no se realizó un muestreo aleatorizado, obteniendo la información por los pediatras gastroenterólogos asociados a la SLAGHPN en relación con los pacientes atendidos en sus respectivos países, lo que pudo implicar un sesgo de información, además de que los datos analizados fueron solo de 9 de los países de América Latina. A pesar de las consideraciones anteriores, los datos presentados son consistentes, en el sentido de que indican la existencia de una tendencia lineal de incremento en la frecuencia anual de colitis ulcerosa en los pacientes pediátricos atendidos por los miembros de la SLAGHNP a lo largo del período interrogado. Estos resultados pueden tener implicaciones epidemiológicas y de capacitación clínica en todos los niveles de atención, así como en la planeación de estudios de investigación.

Los datos reportados en trabajos realizados en el resto del mundo apuntan a que existe un incremento progresivo en la incidencia de EII en niños y adolescentes, particularmente de la enfermedad de Crohn. La tendencia observada en esta encuesta se asemeja a la observada en los países noroccidentales en las últimas 3 décadas. (1)

En pacientes con EII, las interacciones microbianas, ambientales y genéticas del huésped convergen y dan como resultado una respuesta inmunitaria disregulada de la mucosa contra la microbiota intestinal comensal. (2)

Los estudios de asociación genómica han identificado variantes comunes en más de 150 genes que confieren riesgo de EII. (5) Las variantes de riesgo se pueden agrupar en vías biológicas que arrojan luz sobre la patogenia de la EII, incluida la inmunidad innata y adaptativa y la función epitelial. No existe diferencia entre los genes de riesgo asociados a EII de inicio pediátrico y adulto; sin embargo, la EII de inicio temprano puede estar asociada con una mayor carga de variantes de riesgo comunes y variantes más raras con alta penetrancia 6)

Tres observaciones importantes subrayan la importancia del medio ambiente en el desarrollo de la EII. En primer lugar, la tasa de concordancia para EC en gemelos monocigóticos es solo del 50% e incluso menor para CU. (2,7) En segundo lugar, la incidencia creciente de EII durante los últimos 60 años es demasiado rápida para explicarse por cambios en nuestra estructura genética. (2,8,9) Tercero, la EII es menos común en los países en desarrollo, pero, a medida que los países se vuelven más desarrollados, la incidencia de la EII también aumenta. (8) Además, los hijos de quienes emigran de los países en desarrollo a los países occidentales presentan una incidencia de EII similar a la de las poblaciones occidentales. (2,10) Por lo tanto, los factores ambientales en la vida temprana asociados con un estilo de vida occidental pueden predisponer a la EII. De hecho, el parto por cesárea, la falta de exposición a la leche materna, la ingesta de grasas en la dieta y la exposición temprana a antibióticos se han implicado como factores de riesgo para la EII. (2,11-14)

La mayoría de los humanos viven en armonía todos los días con los 10 billones de bacterias y hongos que constituyen nuestro microbioma intestinal, una relación que es bastante notable si se considera que solo una capa de células epiteliales intestinales separa a estos organismos de las células inmunitarias de la mucosa que patrullan. Por lo tanto, los investigadores tienen un gran interés en comprender cómo el microbioma intestinal contribuye a la EII. Los estudios en animales han demostrado el papel fundamental del microbioma en el desarrollo de la EII porque la inflamación intestinal no se desarrolla en la mayoría de los modelos de roedores con EII criados en condiciones libres de gérmenes. Se sabe que los niños y adultos con EII presentan una disbiosis con una restricción general en la diversidad de especies de bacterias intestinales y una sobrerrepresentación o subrepresentación de taxones específicos. (2,4,15)

El diagnóstico se basa en la combinación de la historia, el examen físico, el laboratorio, estudio endoscópico y la histología.

La enfermedad inflamatoria intestinal se divide en tres subtipos: enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU) y enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada

(EIINC). El último se introdujo después del grupo de trabajo de Montreal en 2005 y se refiere a pacientes con evidencia clínica y endoscópica de EII que afecta el colon, sin compromiso del intestino delgado, y en quienes no es posible un diagnóstico definitivo de EC o CU (16). El mismo grupo de trabajo reservó la definición original de colitis indeterminada (CI) de Ashley Price para aquellos casos que mostraban características macroscópicas y microscópicas superpuestas de EC y CU en especímenes quirúrgicos (17).

En niños la elevada frecuencia de fenotipos atípicos de CU, como la conservación del recto, la ileítis por reflujo, las lesiones intermitentes, el parche cecal y las erosiones gástricas, hace que el diagnóstico de una colitis aislada sin hallazgos histológicos específicos sea a menudo un desafío. Específicamente, la ileítis por repercusión, definida como la extensión de la inflamación macroscópica o histológica desde el ciego hasta el íleon más distal, es un hallazgo relativamente común en la colitis ulcerosa pediátrica, con una prevalencia reportada de 6 a 22% entre los pacientes con pancolitis (16,18).

La presentación clínica de la EII es a menudo una constelación de síntomas heterogéneos. Los niños con colitis ulcerosa frecuentemente presentan diarrea (98%) y sangrado de tubo digestivo bajo (83%), mientras que aquellos con enfermedad de Crohn presentarán con mayor frecuencia pérdida de peso/falla para crecer (55%–90%), dolor abdominal y diarrea (67%–80%) (22,23). La afectación del peso y la talla es un sello particular de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica y puede incluso preceder a los síntomas más comunes. Otros síntomas suelen estar relacionados con la gravedad de la enfermedad, como la anorexia, el retraso de la pubertad, la pérdida de peso, la ansiedad y la depresión (24). La enfermedad perianal se informa en aproximadamente el 15% al 20% de los niños con enfermedad de Crohn con una probabilidad acumulada del 26% a los 5 años y del 42% a los 20 años (25). Hay varios fenotipos, que incluyen fístulas anorrectales/recto vaginales, abscesos perianales, fisuras, papilomas cutáneos y estenosis. La presencia de 2 o más de estos hallazgos debe hacer sospechar una

enfermedad de Crohn subyacente, especialmente en el contexto de una pérdida de peso crónica (21,26).

La colitis ulcerosa se caracteriza por inflamación de la mucosa recurrente y remitente que comienza en el recto y se extiende en forma retrógrada hacia el colon. Desde el punto de vista clínico, los síntomas se correlacionan con la extensión de la enfermedad.

La extensión de la colitis ulcerosa es variable, clasificándose en la edad pediátrica en a) pancolitis, cuyo compromiso es proximal al ángulo hepático; b) colitis extensa, en que su compromiso es distal al ángulo hepático; c) colitis izquierda, cuyo compromiso es distal al ángulo esplénico; y proctitis ulcerosa, en la que la enfermedad se limita al recto, según la clasificación fenotípica de Paris.

En el grupo de estudio de SLAGHPN de los 475 pacientes estudiados con diagnóstico de colitis ulcerosa, 321 (67.6%) tenían pancolitis, 86 (18.1%) colitis izquierda y 68 (14.3%) proctosigmoiditis. (1)

La severidad se clasifica en leve, moderada y severa, lo cual está sistematizado en un score validado de actividad clínica: PUCAI (*Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) (Anexo Ia).

Aunque el PUCAI se diseñó a priori para que no fuera invasivo en virtud de la ausencia de endoscopia, un modelo matemático demostró que los análisis de sangre eran innecesarios y que el examen abdominal podía excluirse. La viabilidad de utilizar este instrumento para evaluaciones repetitivas en ensayos clínicos pediátricos es, por lo tanto, excelente. (27)

La enfermedad de Crohn (EC) puede comprometer cualquier segmento del tracto gastrointestinal, afectando principalmente el íleon terminal y el colon. La inflamación es segmentaria, asimétrica y transmural, donde la mitad de los pacientes desarrollarán con el tiempo complicaciones (estenosis, fístulas, abscesos). La presentación clínica puede ser heterogénea e insidiosa, y dependerá de la localización, severidad de la inflamación y comportamiento de la enfermedad.

En el estudio realizado por las SLAGHNP en los pacientes con EC, 62 (59.6%) tenían participación del colon, 24 (23.1%) del recto y del periné y 20 (19.2%) del intestino delgado; de las 65 ileoscopias realizadas, 39 correspondieron a pacientes con EC; de ellas, en 10 casos se identificó participación inflamatoria del íleon terminal y en 19 se identificó participación del tracto digestivo superior, sin embargo, no se preguntó el segmento específico del tubo digestivo superior afectado. (1)

Clínicamente, se realiza seguimiento con el índice de actividad PCDAI (*Pediatric Crohn's disease activity index*), del cual han surgido versiones abreviadas, incluida el wPCDAI (Anexo Ib).

La escala PCDAI contiene varios apartados sobre actividad de la enfermedad inflamatoria. Los parámetros a evaluar incluyen dolor abdominal, número de deposiciones por día, estado general, hematocrito, velocidad de sedimentación globular, albúmina, peso, velocidad de crecimiento, dolor abdominal, afectación perianal y manifestaciones extraintestinales de la enfermedad. El puntaje total de PCDAI varía de 0 a 100. El wPCDAI se obtuvo al volver a ponderar el PCDAI matemáticamente utilizando datos de 4 grandes estudios prospectivos de niños con enfermedad de Crohn, en los que la evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del médico sirvió como variable dependiente. El hematocrito y la velocidad de crecimiento contribuyeron poco a la reponderación, por lo que estos parámetros fueron excluidos. (28)

El wPCDAI se compone de 3 dominios (síntomas clínicos, examen físico y variables de laboratorio), con elementos individuales ponderados matemáticamente para producir una puntuación general que clasifica a los pacientes en 4 categorías de actividad de la enfermedad: <12,5 puntos como remisión; 12.5 a 40 como actividad leve; >40 a 57.5 como actividad moderada y >57,5 como actividad grave. (28)

La EII de aparición muy temprana, definida como la EII diagnosticada antes de los 6 años, es una variante atípica de la EII que se diagnostica cada vez más en niños (29). Las mutaciones de pérdida de función en la interleucina (IL)-10 y su receptor, y la disregulación en la vía del factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa

de las células B activadas son solo algunas de las cerca de 60 mutaciones monogénicas que se han asociado con el desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano (29–31]. Debe enfatizarse que las causas monogénicas solo representan del 5% al 20% de los casos. (21,32)

La heterogeneidad clínica, endoscópica e histológica de la enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano, especialmente en la primera infancia, dificulta su diferenciación entre enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa (33-35). Aproximadamente el 30% de los casos se clasifican como enfermedad inflamatoria intestinal no clasificable. Se recomienda describir a los pacientes como enfermedad de Crohn-like o colitis ulcerosa-like sin comprometer completamente al paciente con un grupo u otro para permitir un seguimiento más prolongado y caracterizar mejor el proceso de la enfermedad. Además, estos pacientes con frecuencia tienen complicaciones y pueden tener un cambio en su diagnóstico (33). Dado que la identificación de estas mutaciones puede beneficiarse de un trasplante de médula ósea, los niños diagnosticados con enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano deben someterse a pruebas genéticas (21,32).

Aunque la enfermedad inflamatoria intestinal afecta principalmente al tracto gastrointestinal, también pueden ocurrir manifestaciones extraintestinales (36). En contraste con los adultos, hasta el 28% de los niños pueden presentar este tipo de manifestaciones años antes del inicio de los síntomas gastrointestinales. Las manifestaciones pueden ser musculoesqueléticas (artritis, osteopenia), dermatológicas (pioderma granuloso, eritema nudoso), hepatobiliares (pancreatitis, colangitis esclerosante primaria), renales (uveítis, epiescleritis, iritis) y hematológicas (anemia, tromboembolismo venoso profundo). Algunas manifestaciones son paralelas a la actividad de la enfermedad intestinal (episcleritis, eritema nodoso, artritis), mientras que otras (colangitis esclerosante primaria, pioderma granuloso) tienden a ser independientes de la inflamación intestinal (21,37).

Las anomalías de laboratorio en niños con enfermedad inflamatoria intestinal son compatibles con un estado inflamatorio crónico: anemia, hipoalbuminemia y

marcadores inflamatorios elevados. La anemia se debe al sangrado rectal crónico y la hipoalbuminemia a la pérdida continua de proteínas secundario al daño de la mucosa. Sin embargo, cabe resaltar que resultados normales no excluyen el diagnóstico, pues hasta el 33% de los niños no presentan alteraciones. (21,30,38)

Como parte del abordaje inicial se deben descartar causas infecciosas de la diarrea incluyendo *Clostridium difficile* y citomegalovirus.

La calprotectina fecal, una proteína derivada de los neutrófilos, que se encuentra elevada en situaciones donde se presenta inflamación intestinal, está emergiendo como un biomarcador útil, con una sensibilidad del 98 % y una especificidad del 68 % en niños con sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal. (39)

En pacientes con EC, la calprotectina se correlaciona con la actividad endoscópica, siendo útil para monitorear actividad de la enfermedad, evaluar respuesta a tratamiento, predecir recaída y recurrencia post operatoria.

La enterografía por resonancia magnética con contraste oral es la modalidad de imagen actual de elección para el diagnóstico en niños con sospecha de EII. Proporciona una alta precisión diagnóstica en comparación con la endoscopia o el estudio de contraste gastrointestinal superior con tránsito intestinal, además de evitar la exposición a la radiación de la tomografía computarizada. La enterografía por tomografía es equiparable a la enterografía por resonancia magnética, aunque dada la exposición a radiación, no debe usarse para el control regular de la enfermedad. La ecografía es un complemento útil, pero debe complementarse con la resonancia. En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano, la ecografía del intestino delgado debe considerarse de primera línea, ya que la resonancia magnética a menudo requiere anestesia (21,40).

Cuando se sospecha enfermedad inflamatoria intestinal, basado en los datos clínicos y los estudios de laboratorio, es necesario la derivación inmediata a un gastroenterólogo pediátrico para una evaluación endoscópica (41). El estándar de oro para el diagnóstico y la clasificación de la EII es tanto la

esofagogastroduodenoscopia como la colonoscopia con biopsias de íleon y colon. Desde el punto de vista endoscópico, la característica más importante en la colitis ulcerosa es la inflamación continua de la mucosa colónica que comienza distalmente en el recto sin afectación del intestino delgado (aparte de la ileítis por retro lavado).

La endoscopia es extremadamente valiosa para evaluar la eficacia de nuevos tratamientos para pacientes con colitis ulcerosa por lo que se han establecido una gran variedad de clasificaciones endoscópicas. El Índice de Severidad Endoscópico de Colitis Ulcerativa (UCEIS), único índice validado, utiliza el patrón vascular, sangrado y ulceración, cada uno de los parámetros con 3 o 4 niveles de severidad para capturar la variedad de hallazgos endoscópicos. (43-45). Travis et al. demostraron una concordancia interobservador de moderada a muy buena utilizando la clasificación UCEIS, determinando que esta clasificación es confiable para la determinación de actividad de la colitis ulcerosa (42,43). En la escala UCEIS se define como remisión endoscópica UCEIS <1, actividad leve de la enfermedad con puntaje 1-3, UCEIS 4-6 actividad moderada y UCEIS 7-8 como actividad grave.

la enfermedad de Crohn, la primera gran iniciativa fue el CDEIS (Crohn's disease endoscopic index of severity). Esta escala divide la colonoscopia en 5 segmentos (íleon, colon derecho, transverso, izquierdo-sigmoides y recto) y para cada uno evalúa la presencia de úlceras (profundas y superficiales), mide la extensión tanto de las úlceras como de la inflamación y la presencia de estenosis, todo corregido por el número de segmentos examinados. El mismo grupo desarrolló una versión simplificada (SES-CD, Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease). Para el SES-CD, el intestino se divide en 5 segmentos anatómicos: recto, colon descendente y sigmoides, colon transverso, colon ascendente y ciego e íleon. Los elementos de interés incluyen tamaño de las úlceras, extensión de la superficie ulcerada y afectada y la presencia de estenosis. El endoscopista debe registrar cada uno de estos elementos dentro de cada segmento. La puntuación SES-CD se calcula combinando puntuaciones de segmentos individuales; por tanto, la puntuación máxima posible en la enfermedad L1 es 12, 45 en L2 y 56 en L3. Las puntuaciones

generales de SES-CD se clasifican en 4 categorías de la enfermedad: sin actividad de 0 a 2; actividad leve de 2 a 6; actividad moderada de 7 a 15 y actividad grave mayor o igual a 16. Esta nueva versión ha sido validada en varias poblaciones, tiene alta concordancia interobservador ($\kappa > 0,8$) y alta correlación con CDEIS 50. (46,47)

Histológicamente, en la colitis ulcerosa se observa distorsión arquitectónica con linfoplasmocitosis basal sin granulomas. La enfermedad de Crohn, por otro lado, tiene características endoscópicas consistentes con úlceras aftosas mucosas, piedras en empedrado, lesiones saltadas y ulceración lineal o serpiginosa. Histológicamente, los granulomas no caseificantes, la inflamación transmural y la fibrosis submucosa son frecuentes en la EC (41). Al igual que con su presentación clínica, la EII-U puede tener características endoscópicas consistentes con CU o EC, lo que hace que un diagnóstico firme de CD o CU sea incierto a pesar de un estudio completo (41,46,48).

Respecto al tratamiento se cuenta con diversas líneas de manejo

Los corticosteroides orales son eficaces en la inducción de la remisión tanto en la EC como en la CU con una tasa de respuesta esperada del 60 % al 80 % después de aproximadamente 4 semanas. Sin embargo, la mitad de los niños se volverán dependientes de los esteroides o finalmente requerirán cirugía (49). No se usan para la terapia de mantenimiento debido a los efectos secundarios (41)

Los aminosalicilatos proporcionan un efecto antiinflamatorio a la mucosa intestinal ya sea por vía oral a través de una formulación de liberación prolongada o mediante enemas. Son eficaces tanto para inducir la remisión como para la terapia de mantenimiento en pacientes con colitis ulcerosa leve a moderada (50). Aunque se usa con frecuencia en enfémela de Crohn, las revisiones sistemáticas y las guías de consenso no respaldan su eficacia (41,51,52).

Las tiopurinas, como la azatioprina (AZA), la 6-mercaptopurina (6-MP) y el metotrexato son los principales inmunomoduladores que se han utilizado como terapia de mantenimiento durante más de 30 años. Los efectos secundarios de las

tiopurinas, incluida mielotoxicidad, hepatotoxicidad y la reacción alérgica, dependen de la dosis y pueden afectar el cumplimiento del tratamiento. Al tomar azatioprina, se debe medir el metabolito tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) para dosificar el fármaco y minimizar la toxicidad relacionada (53).

El Infliximab, un anticuerpo monoclonal antifactor de necrosis tumoral (TNF), generalmente se recomienda tanto para la inducción como para la remisión de la enfermedad de Crohn. Al neutralizar el receptor TNF-alfa, los pacientes pueden lograr una tasa de respuesta del 83 % y una tasa de remisión del 55 % al año (54,55). Los inmunomoduladores inducen la curación de la mucosa y son los únicos fármacos con capacidad para curar las fístulas perianales en la enfermedad de Crohn [48,49]. Más importante aún, los agentes anti-TNF mejoran el crecimiento lineal en niños con retraso del crecimiento (55). Cuando los pacientes con enfermedad de Crohn desarrollan anticuerpos contra el infliximab, el adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano contra el TNF-a que se considera como segundo paso de la terapia biológica [41,56].

Vedolizumab (VEDO), un anticuerpo monoclonal antiintegrina, es el biológico más nuevo que tiene una tasa de respuesta más lenta en la enfermedad de Crohn comparado con los otros biológicos, pero que es menos eficaz en la colitis ulcerosa (57). Ustekinumab (USTE), un anticuerpo monoclonal IL-23, es otro producto biológico recientemente disponible que se usa para la enfermedad de Crohn refractaria o progresiva. (41)

En un estudio retrospectivo reciente de 502 niños realizado por el Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group Registry, infliximab tomado con un inmunomodulador durante al menos 6 meses aumentó la posibilidad de que el paciente se beneficiara de Infliximab por 5 años (41,58).

En el estudio de la SLAGHNP en los pacientes con CU la frecuencia de la indicación de esteroides orales fue de 428 (90.1%) ; de azatioprina 297 (62.5%); de derivados 5-ASA 267 (56.2%); de corticosteroides intravenosos 190 (40%); de Infliximab 111 (23.4%) y de adalimumab 94 (19.8%). En 98% de los casos el uso de esteroides intravenosos fue seguido por esteroides orales. La tendencia en el tratamiento de la

CU fue la inducción de remisión con corticosteroides orales o intravenosos y el mantenimiento con azatioprina/6-MP; aproximadamente la mitad de los casos con CU recibieron, además, derivados de 5-ASA. (1)

En pacientes con EC, el tratamiento farmacológico fue corticosteroides orales en 58 (55.8%); derivados de 5-ASA en 46 (44.2%); Infliximab en 45 (43.3%); azatioprina en 42 (40.4%); adalimumab en 25 (24%); corticosteroides intravenosos en 19 (18%) y 6-MP en 13 (12.5%). Los corticosteroides se usaron con mayor frecuencia para la inducción de la remisión en EC que en CU. Se prescribieron proporciones similares de azatioprina/6-MP, derivados 5-ASA y agentes biológicos para el mantenimiento en ambas variedades de EII. (1)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe poca información e incluso controvertida sobre la correlación entre los hallazgos clínicos, bioquímicos y endoscópicos de los pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal y sus subtipos. Además, desconocemos cómo se comporta esto y si son válidos en la población pediátrica mexicana con EII.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Los índices clínicos PUCAI y wPCDAI en niños con Enfermedad Inflamatoria Intestinal tienen buena correlación con los índices endoscópicos UCEIS y SES-CD en cualquier momento de la evolución de la enfermedad?

JUSTIFICACION

El HIMFG es un hospital de tercer nivel de atención que es un centro de referencia para este tipo de pacientes, por lo que conocer la mejor forma de valorarlos y darles seguimiento es imperativo para una atención de calidad. Además, corroborar que los parámetros clínicos y bioquímicos son una forma indirecta adecuada de conocer el estado inflamatorio del paciente podría disminuir la necesidad de realizar procedimientos invasivos.

HIPOTESIS

Los índices de actividad clínica aprobados para pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal, PUCAI para colitis ulcerosa y wPCDAI para enfermedad de Crohn, presenta alta correlación estadística positiva con los índices endoscópicos, UCEIS e índice endoscópico Mayo para colitis ulcerosa y SES-CD / CDEIS para enfermedad de Crohn.

OBJETIVOS

Objetivo Principal

Comparar los índices de actividad clínica PUCAI y wPCDAI y los índices de actividad endoscópica UCEIS y SES-CD en pacientes pediátricos latinoamericanos con enfermedad inflamatoria intestinal en cualquier momento de la evolución de la enfermedad.

Objetivos Secundarios

1. Realizar una descripciónn epidemiológica y sociodemográfica de los pacientes participantes.
2. Identificar el tipo de enfermedad inflamatoria que presentan los pacientes participantes.
3. Describir los índices de actividad endoscópica de los pacientes participantes en el momento de realizar su endoscopia, su relación con los índices de actividad clínica y los resultados de sus exámenes de laboratorio (Calprotectina fecal, VSG, albúmina, PCR)
4. Identificar los hallazgos endoscópicos en niños en cualquier momento de su enfermedad en Latinoamérica mediante los índices de actividad que presentan.
5. Relacionar los puntajes del miniindex en los pacientes incluidos en el estudio con los hallazgos endoscópicos UCEIS y SES-CD.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio forma parte de un protocolo latinoamericano multicéntrico, analítico y de corte transversal.

Universo de estudio: pacientes pediátricos con EII.

Población de estudio: pacientes pediátricos con EII, atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), Instituto Nacional de Salud. El HIMFG es un hospital de tercer nivel que cuenta con una clínica de atención de este tipo de pacientes y habitualmente realiza todo el abordaje diagnóstico de los mismos.

Criterios de inclusión:

- Edad: 0 a 18 años
- Confirmación histológica de la EII
- Disponer de parámetros clínicos y/o laboratorios requeridos para la correlación de actividad clínica.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con intervenciones quirúrgicas relacionadas con su patología gastrointestinal
- Pacientes sin confirmación histológica de enfermedad inflamatoria intestinal. Escala de Boston menor de 6
- Cuestionarios incompletos que afecten la correlación endoscópica con la clínica.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Selección de la muestra: no probabilística, por conveniencia, de casos consecutivos.

Tamaño de la muestra : no existe información al respecto sobre la correlación de índices endoscópicos, clínicos y laboratoriales. Se obtuvieron los datos de la mayor cantidad posible de pacientes en los diferentes centros; aquí solo se tomaron los datos de nuestro centro para analizarse.

Descripción general del estudio: se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico de EII, a quienes de forma rutinaria se les realiza estudio endoscópico alto y/o bajo, como parte de su evaluación/seguimiento habitual, que cumplieron los criterios de inclusión establecidos, en el periodo desde 1 de enero del 2022 al 31 marzo del 2023.

Procedentes de centros de salud de países latinoamericanos, públicos y/o privados, que evalúen pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal. Se exigió para la participación de los centros la carta de aprobación por el comité de ética respectivo.

En cada institución se asignaron encargados para cargar los datos, para asegurar el no repetir y darle un código consecutivo a cada estudio se asignó una sigla conformada por las iniciales país, institución, sexo, fecha nacimiento y fecha del estudio.

El día de la evaluación pre-endoscopia se realizó una valoración clínica del paciente, aplicando el score correspondiente a la patología de base (PUCAI-wPCDAI-Mini index). Se revisaron los estudios de laboratorio para el cálculo de los scores clínicos, además de tomar el último resultado de calprotectina en materia fecal (no superior a dos meses de la fecha del procedimiento).

Inmediatamente después de la endoscopia, se realizó la puntuación según el score aplicado correspondiente a la patología de base y se calculó el puntaje total del SES-CD o UCEIS según correspondió.

Se registró la información en una base de datos elaborada en planilla Google Forms y posteriormente se exportó a tabla Excell.

Consideraciones Éticas: Se protegieron los cuatro principios estipulados en la Declaración de Helsinki, beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía, se protegió en todo momento la información de los datos tomados los cuales estuvieron en manos únicamente de los investigadores principales y solo para este trabajo.

La participación de los centros dependió de la aprobación del comité de ética local.

Este estudio se realizó con datos de reportes de historia clínica y endoscópicos, sin incluir datos personales del paciente que permita identificarlo posteriormente, no requirió intervenciones directas ni modificaciones en sus tratamientos habituales, por lo cual se cumple con uno de los casos que permite dispensa de consentimiento informado según la pauta CIOMS No. 4.

En el caso del Hospital Infantil de México Federico Gómez se invitó a participar a los pacientes a través del proceso de consentimiento informado, donde se brindó la información sobre qué consiste el estudio. Aquellos padres/tutores que aceptaron que sus hijos participaran, firmaron la hoja de consentimiento informado. En el caso de los pacientes de 8 años o más, firmaron también la carta de asentimiento.

Análisis estadístico: La base de datos en Microsoft Excel con los datos obtenidos se analizó en Stata 16, para el resumen de la información y elaboración del artículo se utilizó Microsoft Office Word y para la presentación y divulgación de los datos Microsoft Office Power Point con las licencias respectivas.

Para las variables continuas se aplicaron medidas de resumen y dispersión según su distribución, para las variables categóricas se resumieron en proporciones o porcentajes.

Análisis univariado: análisis descriptivo de todas las variables, en general refiriéndose a Latinoamérica y por país. Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias o proporciones. En las variables cuantitativas se evaluó primero la normalidad de los datos por medio de la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables con distribución normal se presentaron como media y desviación estándar, las variables con distribución no normal se presentaron como medianas y los rangos intercuartílicos (percentil 25-75). Para las variables de laboratorio se tuvieron en cuenta los puntos de corte según grupos de edad, y se presentaron como números absolutos y frecuencias.

Análisis bivariado: Se analizaron los hallazgos clínicos, score endoscópico y paraclínicos, con el fin de identificar posibles asociaciones, que permitieron correlacionar específicamente los score clínicos y paraclínicos con los score endoscópicos. Para la correlación entre las variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y la prueba chi-2 de diferencia de proporciones en variables cualitativas.

Diferencias entre variables cuantitativas con distribución normal se analizaron con la prueba t de student y para las que no tienen distribución normal se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann Whitney.

DESCRIPCION DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Naturaleza	Escala de medición	Descripción operacional
Edad	Edad del paciente en años al momento de la endoscopia	Cuantitativa discreta	Razón	Número de años cumplidos
Género	Sexo biológico de cada paciente	Cualitativa	Nominal	0. Femenino 1. Masculino
Nacionalidad	País de nacimiento	Cualitativa	Nominal	0. Argentina 1. Colombia 2. Chile 3. Uruguay 4. Paraguay 5. Perú 6. Bolivia 7. Brasil 8. Venezuela 9. Ecuador
Fecha de estudio endoscópico				
Diagnóstico EII	Tipo de enfermedad inflamatoria diagnosticada, puede ser enfermedad de	Cualitativa	Nominal	0. Enfermedad de Crohn 1. Colitis ulcerosa 2. Colitis no clasificada

	Crohn o Colitis ulcerosa			
PUCAI	Score clínico calculado para el paciente que padece de colitis ulcerosa	Cuantitativa, discreta	Razón	puntaje total de score
Hallazgos en VEDA	Hallazgo a nivel esofágico, gástrico y duodenal en la VEDA	Cualitativa	Nominal	Esófago: 0.normal 1. úlceras 2.empedrado 3. estenosis Estómago: 0.normal 1. úlceras 2.empedrado 3. estenosis 4. pseudopólipos Duodeno: 0.normal 1. úlceras 2.empedrado 3. estenosis 4. pseudopólipos
wPCDAI	Score clínico calculado para el paciente que padece de enfermedad de Crohn	Cuantitativa, discreta	Razón	puntaje total de score

SES-CD	Score endoscópico calculado para el paciente que padece de enfermedad de Crohn	Cuantitativa, discreta	Razón	puntaje total de score
UCEIS	Score endoscópico calculado para el paciente que padece de colitis ulcerosa	Cuantitativa, discreta	Razón	puntaje total de score
Calprotectina en MF	Valor de calprotectina previa a estudio endoscópico	Cuantitativa, continua	Razón	Valor de calprotectina (unidades $\mu\text{cg/g}$)
Fecha calprotectina				
PCR	Valor de la proteína C reactiva al momento de la endoscopia o 2 meses previos	Cuantitativa, continua	Razón	Valor de PCR en mg/dL

VSG	Valor de la velocidad de sedimentación globular al momento de la endoscopia o 2 meses previos	Cuantitativa, continua	Razón	Valor de VSG mm/s
Segmento colónico alcanzado	Segmento colónico hasta donde se logró evaluar en la colonoscopia	Cualitativa	Ordinal	0. Íleon 1. Colon derecho 2. Colon transverso 3. Colon izquierdo 4. Recto-sigma
Sangre en las deposiciones	Presencia de sangre en MF	Cualitativa	Ordinal	0. No 1. Sangrado escaso (estrías en las heces, sangre en papel higiénico, goteo en inodoro escaso) 2. Sangrado abundante (sangre rutilante en MF, coágulos francos en MF, tiñe el agua del inodoro de sangre)
Número de deposiciones	Número de deposiciones por día en promedio durante los últimos 7 días	Cuantitativa discreta	Razón	0-1 2-5 >6

Consistencia de las deposiciones	Característica de la forma de las deposiciones	Cualitativa	Ordinal	0. Formada 1. blanda 2. líquida
Deposiciones nocturnas	Cualquier número de deposiciones líquidas durante la noche	Cualitativa	Nominal	0. No 1. Si
Estado de tratamiento	Presencia o ausencia de tratamiento al momento de colonoscopia	Cualitativa	Nominal	0: Con tratamiento 1: Sin tratamiento 2: Abandono de tratamiento
Tipo de tratamiento	Fármaco usado en el último mes. (Puede marcar más de uno)	Cualitativa	Nominal	0: Ninguno a: Corticoides b : 5-ASA c: Inmunomodulador d: Terapia biológica e. Nutrición enteral exclusiva

RESULTADOS

Se analizaron los datos de 33 procedimientos endoscópicos realizados en pacientes con sospecha y/o diagnóstico ya establecido de enfermedad inflamatoria intestinal, en un período comprendido entre 2019 y 2023, de los cuales 27 corresponden a pacientes con fenotipo colitis ulcerosa (81.81%) y 6 corresponden a fenotipo enfermedad de Crohn (18.18%). Con una razón de colitis ulcerosa / enfermedad de Crohn de 4.5:1. Del total de pacientes, cuatro se engloban dentro de enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano. (12.12%)

En el grupo de pacientes con enfermedad de Crohn, la mediana de edad fue de 85 meses, con un rango de edad de 139 meses (min 4, max 143). Cuatro pacientes eran del sexo femenino (66.66%) y 2 del sexo masculino (33.33%). De la muestra total, se realizó el diagnóstico de novo en 3 pacientes, los 3 restantes ya se encontraban en manejo. Respecto a la parte clínica, se identificó que mediante la escala wPCDAI, ninguno se encontraba en remisión, 2 de ellos se clasificaron como brote leve (33.33%), ninguno como moderado y 4 como brote grave (66.66%). Se aplicaron dos escalas endoscópicas, mediante SES CD se identificó 1 paciente como brote leve (16.66%), 1 como moderado (16.66%) y 4 como grave (66.66%); mediante CDEIS, todos los pacientes se clasificaron como brote grave. Se correlacionó wPCDAI con SESCD y se observó una $r = 0.871$ ($p 0.024$). No se pudo correlacionar wPCDAI con CDEIS al no contar con variabilidad.

Se analizaron los parámetros bioquímicos que se consideran como marcadores indirectos de inflamación, encontrando anemia en 5 pacientes, trombocitosis en 3 e hipoalbuminemia en 4. De los pacientes clasificados como brote grave, todos contaban con alteración en estos 3 parámetros. Cinco de ellos con elevación de velocidad de sedimentación globular y 4 con calprotectina mayor de 250 mcg/g.

Al correlacionar las variables clínicas, bioquímicas y endoscópicas entre ellas, en los pacientes con enfermedad de Crohn, encontramos las siguientes correlaciones estadísticamente significativas:

Comparando los distintos valores bioquímicos entre sí, encontramos que la calprotectina correlaciona con hemoglobina $r = -0.900$ ($p 0.037$) y que los niveles de VSG correlacionan con los niveles de plaquetas $r = 0.886$ ($p 0.019$)

Al comparar la escala clínica wPCDAI con los parámetros bioquímicos observamos las siguientes correlaciones: hemoglobina $r = -0.808$ ($p 0.052$), albúmina $r = -0.927$ ($p 0.008$) y calprotectina $r = 0.930$ ($p 0.022$)

Al comparar la escala endoscópica SES-CD con la parte bioquímica, encontramos que guarda correlación con hemoglobina $r = -0.845$ ($p 0.034$) y con albúmina $r = -0.845$ ($p 0.34$)

No hubo correlación estadísticamente significativa entre la velocidad de sedimentación globular con otros parámetros bioquímicos, las escalas clínicas ni con los scores endoscópicos en pacientes con enfermedad de Crohn.

Respecto al tratamiento, en los pacientes con diagnóstico de Novo, se inició manejo con mesalazina en 2 pacientes y en uno de ellos se inició tratamiento inmunosupresor con azatioprina y esteroide. De los pacientes con diagnóstico previo ya establecido, en el momento de la endoscopia uno de ellos se encontraba en manejo con azatioprina y otro con 5-ASA y azatioprina, en este último ante la gravedad del brote al momento del estudio, se añadió manejo con esteroide.

En los pacientes con colitis ulcerosa, la mediana de edad fue de 169 meses, con un rango de edad de 196 meses (min 14, max 210). Diecisiete pacientes corresponden al sexo femenino (62.96%) y 10 al sexo masculino (37.03%)

De la muestra total, se realizó el diagnóstico de novo en 5 pacientes, los 22 restantes ya se encontraban en manejo. Respecto a la parte clínica, se identificó que mediante la escala PUCAI, 9 de ellos se encontraban en remisión (33.33%), 7 se clasificaron como brote leve (25.92%), 8 como moderado (29.62) y 3 como brote grave

(11.11%). Se aplicaron dos escalas endoscópicas, mediante UCEIS no se identificaron pacientes con remisión. Se clasificaron 12 pacientes como brote leve (44.44%), 12 como moderado (44.44%) y 3 como grave (11.11%); mediante la clasificación Mayo, todos los pacientes se clasificaron como brote grave. Se correlacionó PUCAI con UCEIS y se observó una $r=0.648$ ($p 0.000$), incluimos además la escala endoscópica de Mayo observando $r= 0.534$ ($p 0.004$). Al comparar ambas escalas endoscópicas encontramos $r= 0.864$ ($p 0.000$).

Respecto a los parámetros bioquímicos que se consideran como marcadores indirectos de inflamación, se encontró anemia en 11 pacientes, trombocitosis en 11 e hipoalbuminemia en 11. De los 3 pacientes clasificados como brote grave, solo 1 contaba con alteración en estos tres parámetros, 1 de ellos sólo con trombocitosis y anemia y el paciente restante no mostraba alteración en ningún parámetro. Se identificaron 18 pacientes con elevación de velocidad de sedimentación globular y 20 con calprotectina mayor de 250 mcg/g.

Al correlacionar las variables clínicas, bioquímicas y endoscópicas entre ellas, en pacientes con colitis ulcerosa, encontramos las siguientes correlaciones estadísticamente significativas:

Comparando los distintos valores bioquímicos entre sí, encontramos que la hemoglobina correlaciona con albúmina $r=0.740$ ($p 0.000$), y que los niveles de plaquetas correlacionan con los niveles de calprotectina $r=0.573$ ($p 0.004$)

Al comparar la escala clínica PUCAI con los parámetros bioquímicos observamos las siguientes correlaciones: hemoglobina $r=-0.572$ ($p 0.002$), albúmina $r= -0.441$ ($p 0.021$), plaquetas $r=0.468$ ($p 0.014$)

Al comparar la escala endoscópica UCEIS con la parte bioquímica, encontramos que guarda correlación con hemoglobina $r=-0.387$ ($p 0.051$)

No hubo correlación estadísticamente significativa entre los niveles de velocidad de sedimentación globular con otros parámetros bioquímicos, con las escalas clínicas ni con los índices endoscópicos en pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa.

La escala Mayo no correlaciona significativamente con ningún parámetro bioquímico

Correlacionando la hemoglobina con albúmina encontramos una $r=0.740$ ($p 0.000$). Al correlacionarla con PUCAI se observó y al correlacionarla con el parámetro endoscópico UCEIS resultó una

Los niveles de plaquetas se correlacionaron con calprotectina, se observó y con PUCAI

Respecto a la albúmina se encontró correlación con hemoglobina y con PUCAI

Respecto al tratamiento, en los pacientes con diagnóstico de Novo, se inició manejo con mesalazina en 1 paciente, en 1 azatioprina y esteroide, en 2 Infliximab con esteroide y en 1 se inicio manejo con inmunoglobulina al encontrarse con diagnóstico asociado de error innato de la inmunidad. De los pacientes con diagnóstico previo ya establecido, en el momento de la endoscopia 13 de ellos se encontraba en manejo con mesalazina, 7 de los anteriores con azatioprina asociada y uno con Infliximab asociado. Ocho pacientes recibían azatioprina, de los cuales 1 se encontraba también con Infliximab y 1 con adalimumab. Tres pacientes recibían Infliximab, dos de los cuales recibían también esteroide. Al momento de realizar el procedimiento endoscópico y de acuerdo con los resultados mostrados, se añadió esteroides en 2 pacientes e Infliximab en 2 más.

DISCUSION

En el presente protocolo de investigación se tenía como objetivo determinar si existía buena correlación entre los índices clínicos, PUCAI y wPCDAI, con los índices endoscópicos más utilizados en población pediátrica. Sin embargo, se incluyeron otras variables que nos aportan más información acerca de nuestra población con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal.

Respecto a la epidemiología nuestro estudio se correlaciona con lo reportado en la literatura y sobre todo en lo descrito en América latina. En un estudio realizado por la SLAGHNP en donde se valoró este aspecto, con una muestra que incluía 607 pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal en América latina, estableció que el diagnóstico de colitis se realizó en 475 pacientes (78.3%), de enfermedad de Crohn en 104 (17.1%) y de enfermedad inflamatoria intestinal no clasificable en 28 (4.6%). La razón CU:EC fue 4.6:1. En nuestro estudio encontramos reporte de 33 pacientes en un período comprendido entre 2019 y 2023, de los cuales 27 corresponden a pacientes con fenotipo colitis ulcerosa (81.81%) y 6 corresponden a fenotipo enfermedad de Crohn (18.18%), con una razón CU:EC de 4.5:1, resultado igual a lo mostrado.

Tomando en cuenta los parámetros bioquímicos, está bien descrito que este tipo de pacientes presentan alteraciones que traducen un estado inflamatorio crónico: anemia (por el sangrado crónico), hipoalbuminemia (por la pérdida de proteínas) y marcadores inflamatorios elevados.

En el estudio de Nicholas C. Et al en pacientes con enfermedad de Crohn se realizó correlación entre las variables de laboratorio y el SES-CD, encontrando que esta asociación fue débil, no así con el puntaje de actividad clínica. La proteína C reactiva, mejoró marginalmente el ajuste del modelo cuando se agregó a las subpuntuaciones de wPCDAI en el análisis de regresión lineal, pero la relación general fue aún deficiente. Esto sugiere que los reactantes de fase aguda no necesariamente pueden usarse en lugar de la evaluación endoscópica y, de hecho, son un componente que debe considerarse junto con la evaluación endoscópica y

los síntomas clínicos. Varios estudios en adultos han demostrado que las mejoras en los marcadores de laboratorio predicen mejores resultados clínicos. (64,65)

En un estudio realizado por Barbara I. Et al, mostró que la actividad clínica de la enfermedad, valorada mediante PUCAI, fue estadísticamente significativa en niños con proceso inflamatorio activo confirmado por colonoscopia en comparación con la remisión endoscópica. Aquí la actividad clínica de la enfermedad incrementó en conjunto con la gravedad de las lesiones inflamatorias en el intestino grueso. Se estudiaron diversos marcadores inflamatorios como calprotectina fecal, oromucoside (α 1-glicoproteína ácida) y MMP-3 (metaloproteinasa 3), los cuales también mostraron correlación positiva estadísticamente significativa con la actividad endoscópica de la CU. Los valores de dichos parámetros bioquímicos incrementaron conforme se intensificaban los cambios inflamatorios en el intestino grueso. (70)

Daniluk et al. (71) estudiaron la utilidad diagnóstica de los marcadores inflamatorios en niños con EII y observaron que las mediciones combinadas de calprotectina, VSG, PCR y albúmina pueden distinguir con mayor precisión a los pacientes con enfermedad de Crohn. En el caso de la CU solo se observó una ligera mejoría de valor diagnóstico.

En los pacientes con colitis ulcerosa, se encontró anemia en 11 pacientes, trombocitosis en 11 e hipoalbuminemia en 11. De los 3 pacientes clasificados como brote grave, solo 1 contaba con alteración en estos tres parámetros, 1 de ellos sólo con trombocitosis y anemia y el paciente restante no mostraba alteración en ningún parámetro. Sin embargo, al valorar la parte estadística, se demuestra que estos tres parámetros descritos, correlacionan de forma positiva con la escala clínica, infiriendo que el contar con niveles bajos de hemoglobina y albúmina, así como niveles elevados de plaquetas traducen una puntuación mayor en las escalas clínicas y a su vez, un proceso inflamatorio mayor. Si bien lo que esperamos al tratar de encontrar una relación positiva entre estas variables, debemos recordar que

hasta el 33% de los pacientes suelen mostrar estudios de laboratorio normales (21,30,38).

Respecto a los marcadores directos de inflamación, se identificaron 18 pacientes con elevación de velocidad de sedimentación globular y 20 con calprotectina mayor de 250 mcg/g. Si bien la velocidad de sedimentación globular se encontraba elevada en más de la mitad de los pacientes, al momento de la valoración estadística, podemos percatarnos que no guarda relación significativa con ningún otro parámetro evaluado. Con la calprotectina pasa algo similar, pues, aunque se encontró correlación con los niveles de plaquetas, no se mostró asociación con los parámetros clínicos ni endoscópicos, lo cual es de sorprender, pues de acuerdo con diversos estudios, cuenta con una sensibilidad del 98 % y especificidad del 68 % en niños con sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal. (39)

En nuestros pacientes con enfermedad de Crohn clasificados como brote grave, todos contaban con alteración en marcadores indirectos de inflamación, mostrando anemia, trombocitosis e hipoalbuminemia. Estos hallazgos tienen alta significancia estadística según nuestro estudio, observando que la hemoglobina y los niveles de plaquetas son directamente proporcionales y que los niveles de albúmina son inversamente proporcionales a la gravedad clínica proporcionada por el resultado de las escalas

Todos los pacientes presentaban elevación de velocidad de sedimentación globular, sin embargo, este parámetro no se correlacionó positivamente con algún otro parámetro a evaluar, por lo que debemos replantearnos el uso de este parámetro de laboratorio como factor determinante dentro de nuestro actuar respecto a la toma de decisiones. Como se ha visto en otros estudios, se encuentran en estudio otros marcadores inflamatorios que se ha visto correlacionan de mejor manera, de igual forma, los estudios en niños son limitados.

Todos los pacientes presentaron calprotectina mayor de 250 mcg/g. En pacientes con EC, la calprotectina se correlaciona con la actividad endoscópica, siendo útil para monitorear actividad de la enfermedad, evaluar respuesta a tratamiento, predecir recaída y recurrencia post operatoria. En nuestro estudio identificamos que los niveles de calprotectina presentan gran significancia estadística en relación con la escala clínica, con $r= 0.930$, lo que quiere decir que los niveles de calprotectina son directamente proporcionales a la clasificación clínica otorgada en el momento de la valoración. Así que, a mayor gravedad, se esperaría que los niveles de calprotectina fueran más elevados.

La calprotectina puede ser útil no solo para evaluar la actividad clínica de la enfermedad, sino también para evaluar el tratamiento, la cicatrización de la mucosa y predecir la recaída (73).

Aomatsu et al. (72) señalaron que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la calprotectina dependía de los valores de "corte". Fagerberg et al. (74) demostraron que el uso de un valor de corte de calprotectina de 85,7 $\mu\text{g/g}$ dio como resultado una sensibilidad del 93 %, una especificidad del 82 %, un VPP del 93 % y un VPN del 82 % para la identificación de la curación de la mucosa en niños. En el estudio de Barbara et al. el valor de corte óptimo para calprotectina se calculó en 272 $\mu\text{g/g}$, lo que resultó en una especificidad del 87,10 % y una sensibilidad del 75,01 %. Ellos sugieren que la concentración de calprotectina por debajo de 50 μg sería un buen indicador de la cicatrización de la mucosa evitando realizar colonoscopías, ya que podría predecir la curación de la mucosa con alta probabilidad. La sensibilidad aumenta al 93,5%, pero se sacrifica la especificidad (83%)

D'Haens et al. (75) investigaron la utilidad de la calprotectina como marcador sustituto de las lesiones endoscópicas en adultos con EI y encontraron que el valor de corte $> 250 \mu\text{g/g}$ produjo una sensibilidad del 71 % y una especificidad del 100 % para distinguir la enfermedad mucosa endoscópica activa de la no activa.

El valor de corte ideal de este marcador para monitorear la EII sería difícil de identificar debido al número limitado de estudios y la heterogeneidad entre los estudios seleccionados.

En algunos estudios se ha valorado otro marcador inflamatorio, el oromucosoide, el cual correlaciona de forma positiva con la actividad clínica evaluada por PUCAI, sin embargo, todos estos datos están descritos en adultos, hasta el momento no se han publicado estudios que predigan cambios endoscópicos en la CU en niños.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn (EC) puede comprometer cualquier segmento del tracto gastrointestinal, afectando principalmente el íleon terminal y el colon. La inflamación es segmentaria, asimétrica y transmural, donde la mitad de los pacientes desarrollarán con el tiempo complicaciones (estenosis, fístulas, abscesos). Clínicamente, se realiza seguimiento con el índice de actividad PCDAI.

La escala PCDAI contiene varios apartados sobre actividad de la enfermedad inflamatoria. Los parámetros a evaluar incluyen dolor abdominal, número de deposiciones por día, estado general, hematocrito, velocidad de sedimentación globular, albúmina, peso, velocidad de crecimiento, dolor abdominal, afectación perianal y manifestaciones extraintestinales de la enfermedad. El puntaje total de PCDAI varía de 0 a 100. El wPCDAI se obtuvo al volver a ponderar el PCDAI matemáticamente utilizando datos de 4 grandes estudios prospectivos de niños con enfermedad de Crohn, en los que la evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del médico sirvió como variable dependiente. El hematocrito y la velocidad de crecimiento contribuyeron poco a la reponderación, por lo que estos parámetros fueron excluidos. (28)

Se ha sugerido que la gravedad endoscópica de la enfermedad en el momento del diagnóstico, específicamente la presencia de úlceras profundas, a pesar de los

datos limitados en adultos, es un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad y un indicador de necesidad de tratamiento agresivo.

El SES-CD es la herramienta endoscópica más utilizada en la enfermedad de Crohn pediátrica, pero su utilidad en pediatría no ha sido completamente evaluada. El SES-CD fue originalmente desarrollado y validado por Daperno et al en 2004, utilizando el índice de gravedad endoscópica de la enfermedad de Crohn como estándar de referencia. Los pacientes inscritos en el estudio eran pacientes adultos ya con diagnóstico de enfermedad de Crohn que necesitaban una colonoscopia, sin estratificación de la gravedad de la enfermedad antes de asegurar el espectro de gravedad (es decir, leve, moderada, grave). La puntuación total está fuertemente influenciada por el número de segmentos afectados, porque la puntuación total se calcula mediante la suma de las puntuaciones individuales de cada segmento. A pesar de los buenos datos de confiabilidad para pacientes adultos en manos de expertos en EII, los gastroenterólogos pediátricos no han realizado evaluaciones de confiabilidad. (47)

El SES-CD se calcula mediante la suma de puntajes en los segmentos involucrados. En los casos de enfermedad ileal aislada grave, la puntuación máxima posible es 12, que solo corresponde a una gravedad endoscópica moderada. Por lo tanto, definir la gravedad de la enfermedad en la enfermedad ileal aislada es difícil cuando se utiliza el SES-CD, lo que plantea la cuestión de si se debe seguir utilizando el mismo sistema de puntuación tanto para la enfermedad ileal aislada como para la enfermedad más extensa. Los 2 subgrupos de ubicación a menudo se presentan con sintomatología diferente, tienen una historia natural diferente e incluso pueden requerir un tratamiento distinto. (46)

Hasta la fecha, existen pocos datos acerca de la relación entre la apariencia de la mucosa observada mediante endoscopia y los índices de actividad clínica en niños con enfermedad de Crohn.

En el estudio de Nicholas C. Et al, se valoraron los componentes del wPCDAI y el SES-CD para determinar la contribución de cada una de las variables al puntaje

general utilizando una serie de modelos de regresión lineal. Al examinar cada categoría del wPCDAI, el modelo de regresión demostró que la variación en la puntuación está determinada en gran medida por los síntomas y su efecto, pues el dolor abdominal, las características de las evacuaciones, así como el estado general en conjunto aportan el 70% de la variación en el puntaje total. Las variables más objetivas en el wPCDAI (examen físico, pruebas de laboratorio) contribuyeron mínimamente a la puntuación global. Al examinar la relación entre las variables wPCDAI y SES-CD, las características de las evacuaciones mostraron la mejor relación en los pacientes con afectación colónica ($r=0.50$, $P < 0.001$)

En un estudio realizado por Nicolas C. Et al, se demostró una correlación débil entre el wPCDAI y la apariencia endoscópica en el momento del diagnóstico según lo descrito por el SES-CD ($r=0.39$; $P < .001$). (46)

En un estudio más reciente que incluyó a 100 niños con enfermedad de Crohn con tiempo de evolución variable, se examinó la relación entre el SES-CD y los índices clínicos, revelando una asociación ligeramente mejor (wPCDAI $r=0.43$, $P < 0,001$; PCDAI $r =0.45$, $P < 0.001$). Sin embargo, 19 de estos pacientes (19 %) ya contaban con diagnóstico y tratamiento previos, por lo que se esperaría una mejor relación entre los 2 índices. Estos resultados son similares a los datos de estudios realizados en adultos (60)

Un estudio pediátrico pequeño ($n=24$) demostró previamente también una correlación pobre entre PCDAI y SES-CD al momento del diagnóstico ($r=0.33$, $P > 0.05$) (59)

En nuestro estudio se correlacionó wPCDAI con SESCO y se observó una $r = 0.926$ ($p 0-008$), lo cual es altamente significativo y que, a diferencia de lo descrito en la literatura, en donde las correlaciones son débiles, nosotros pudimos observar una muy buena correlación entre el índice clínico y este índice endoscópico. Valoramos también la escala endoscópica CDEIS, sin embargo, no fue posible correlacionarla con la escala clínica al no contar con variabilidad dentro de los parámetros arrojados

en cada procedimiento endoscópico realizado, pues de acuerdo a lo reportado, todos los resultados arrojaban que el paciente se encontraba en brote grave. (46)

La discrepancia entre los síntomas clínicos y la apariencia endoscópica demostrada en un estudio por Peyrin et al. estudio contrasta con la relación observada en la colitis ulcerosa pediátrica, donde existe una buena correlación entre el índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica y la evaluación endoscópica ($r=0.77$, $P < 0,001$). Es probable que esta discrepancia en la variabilidad clínica y endoscópica sea multifactorial, pero es posible que se deba en parte a la variabilidad en la ubicación y extensión de la enfermedad en la EC pediátrica. Mientras que la colitis ulcerosa pediátrica es continua y generalmente uniforme en todo el colon, los pacientes pediátricos con EC tienen una enfermedad segmentaria mucho más variada. La inflamación de la mucosa colónica se correlacionó más con la puntuación clínica de la enfermedad en este estudio, y la relación general SES-CD y wPCDAI mostró el mejor coeficiente de correlación ($r=0.49$, $P < .001$), las deposiciones fueron la variable que impulsó la relación. ($r=0.50$, $P < .001$). La diarrea sanguinolenta es un síntoma constante en la colitis ulcerosa pediátrica, y los síntomas relacionados con la defecación constituyen una gran proporción del índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica. Además, el tamaño de la úlcera ($r=0.60$, $P < 0,001$) fue la variable endoscópica que más contribuyó a la relación con la puntuación clínica. Por lo tanto, parece que la frecuencia de defecación/sangrado refleja más la ulceración de la mucosa en la inflamación del colon. (27,46,66,67)

COLITIS ULCEROSA

La colitis ulcerosa se caracteriza por inflamación de la mucosa recurrente y remitente que comienza en el recto y se extiende en forma retrógrada hacia el colon. La severidad se clasifica en leve, moderada y severa, lo cual está sistematizado en un score validado de actividad clínica: PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (Anexo Ia). Aunque el PUCAI se diseñó a priori para que no fuera invasivo en virtud de la ausencia de endoscopia, un modelo matemático demostró que los análisis de sangre eran innecesarios y que el examen abdominal podía excluirse.

La viabilidad de utilizar este instrumento para evaluaciones repetitivas en ensayos clínicos pediátricos es, por lo tanto, excelente.

El Índice de Severidad Endoscópico de Colitis Ulcerativa (UCEIS), único índice validado, utiliza el patrón vascular, sangrado y ulceración, cada uno de los parámetros con 3 o 4 niveles de severidad para capturar la variedad de hallazgos endoscópicos. (43-45). Se determinó que el patrón vascular, sangrado, erosiones y úlceras eran suficientes para crear un modelo que representara el rango completo de gravedad endoscópica asociada con la colitis ulcerosa. El estudio encargado de valorar la utilidad del UCEIS, se dividió en fases. La Fase 1 del estudio evaluó la variabilidad en la interpretación endoscópica entre especialistas en enfermedad inflamatoria intestinal y estableció definiciones de términos descriptivos. La fase 2 definió la variación interobservador e intraobservador, para construir un modelo comparativo con una evaluación general de la gravedad endoscópica, estableciendo que existe una amplia variabilidad entre los especialistas en la evaluación de la gravedad. El desacuerdo en la fase 1 fue mayor para los videos categorizados como "normales" o "moderados", con solo un 27 % de acuerdo para apariencia normal y un 37 % para gravedad moderada, y en el mejor de los casos un 76 % de acuerdo para actividad "grave". La fase 2 involucró a 30 investigadores de Europa, EE. UU. y Canadá. El tamaño de la muestra fue grande: para la variación intraobservador se utilizaron 60 pares repetidos de 36 videos. Para la variación interobservador, hubo 630 evaluaciones de 60 videos. El diseño de la evaluación fue sólido: los videos se estratificaron por gravedad clínica, lo que permitió una mayor variabilidad en el rango medio de gravedad desconocido para los investigadores, luego se asignaron aleatoriamente con un orden aleatorio para calificar los descriptores. Los valores pueden parecer pobres, pero el nivel de concordancia es típico de los procesos de evaluación clínica. Por ejemplo, la evaluación de la actividad microscópica de la enfermedad en la CU reportó un estadístico k de 0.20 e 0.42, mejorando a 0.59 e 0.70 con una escala pictórica. (43)

Un consenso internacional ha definido que usando este índice, la remisión endoscópica se define como un UCEIS de 0, y la respuesta como una disminución

del UCEIS ≥ 2 puntos. (67) Un estudio de CU severa sugirió una fuerte probabilidad de requerir terapia de rescate con ciclosporina o infliximab en el 79% de los casos para scores ≥ 7 y una asociación con colectomía ($\geq 5,33\%$ vs. 9% con UCEIS ≤ 4 ; $p = 0,037$).

En un estudio realizado por Kerur B et al. En donde se comparó la escala clínica Mayo con el PUCAI, se observó una variabilidad significativa, especialmente con inflamación leve a moderada (puntuaciones de Mayo de 1 y 2). La concordancia mejoró en pacientes en remisión endoscópica (puntuación de Mayo 0) o colitis grave (puntuación de Mayo 3). Se demostró también que algunos aspectos de la puntuación PUCAI (por ejemplo, sangrado rectal) se correlacionan mejor con la gravedad endoscópica que otros componentes más subjetivos (dolor abdominal). (75)

Este estudio establece que existe una fuerte correlación entre la gravedad de la enfermedad endoscópica y la puntuación PUCAI. Sin embargo, refieren que aproximadamente el 20 % de los pacientes que se sentían "bien" en el estudio (es decir, con PUCAI <10 que traduciría remisión endoscópica), tenían inflamación de la mucosa. Beattie y sus colegas notaron una discrepancia similar entre la gravedad clínica y endoscópica en pacientes tratados con corticosteroides (68). Dichos pacientes (en remisión clínica pero con inflamación endoscópica) pueden tener más probabilidades de reagudizarse que aquellos en remisión endoscópica completa según los datos de adultos (69). Sin embargo, no está claro si los beneficios de intensificar la terapia (también conocido como "pasar a los inmunomoduladores o productos biológicos) superan los riesgos de la inmunosupresión adicional. Otra pregunta es si agregar inmunosupresores en pacientes en remisión, pero con actividad de la enfermedad endoscópica puede reducir el riesgo de cáncer colorrectal, pero las pautas actuales no recomiendan agregar tiopurinas o productos biológicos únicamente para la prevención del cáncer. De acuerdo con lo anterior, nosotros pudimos determinar a la aplicación de la escala Mayo, que esta correlaciona de manera estadísticamente significativa y directamente proporcional con el índice clínico PUCAI, además de correlacionar de la misma manera con el

otro índice endoscópico utilizado en nuestro estudio, el UCEIS. Con lo anterior se infiere que la concordancia que tienen ambos índices endoscópicos y con la escala clínica es alta.

Lo anterior concuerda con lo descrito en la literatura, en donde las correlaciones son fuertes, a diferencia de lo observado en enfermedad de Crohn, aunque a diferencia de lo descrito, en nuestro estudio la correlación es fuerte.

Si bien en nuestro estudio los índices clínicos y endoscópicos tienen una correlación estadísticamente significativa, debemos tomar en cuenta que nuestra muestra es pequeña en comparación con los estudios que existen en la literatura acerca de este tema.

Algo a destacar en este estudio es que, respecto a la enfermedad de Crohn, nuestros resultados difieren por completo de lo reportado en la literatura, en donde la correlación de dichas variables muestra resultados débiles. En nuestro caso la correlación es fuerte, inclusive mayor que lo encontrado en colitis ulcerosa, a diferencia también de lo reportado en la literatura. Pueden existir otros factores asociados que modifiquen dichos valores, pues en nuestra muestra de pacientes con enfermedad de Crohn, se clasificaron como brote grave, por lo que los hallazgos endoscópicos eran muy evidentes. Si bien esto pudiera condicionar algún sesgo, cabe destacar que como bien dicen muchos estudios, el hecho de que los pacientes no hayan recibido tratamiento previo a esta evaluación da una visión mucho más objetiva, tanto de los datos clínicos como de los hallazgos endoscópicos.

Esta correlación nos ayuda a establecer que, en el caso de la población pediátrica, en donde los procedimientos implican riesgos asociados al manejo anestésico, este tipo de valoraciones clínicas demuestran de manera estrecha los hallazgos que se podrían esperar a nivel endoscópico, por lo que el seguimiento de los pacientes podría limitarse a utilizar escalas clínicas, tanto en enfermedad de Crohn como en colitis ulcerosa.

Otra implicación de nuestros resultados es reconocer que, como Gastroenterólogos pediatras, requerimos de mayor capacitación y trabajo en este tipo de escalas, por lo que al menos en nuestro centro, se comenzó a trabajar de manera rutinaria con gráficos visuales que ayudarán en un futuro a reconocer más fácilmente hasta los cambios más sutiles y que a su vez ayudarán a tomar decisiones respecto a nuevos estudios y/o cambios de tratamiento.

Esperemos que esto ayude a tomar decisiones respecto a la ruta diagnóstica - terapéutica en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal

CONCLUSIONES

Nuestro estudio concuerda con los datos epidemiológicos reportados en la literatura, sobre todo en pacientes latinoamericanos, con mayor prevalencia de pacientes con colitis ulcerosa que con enfermedad de Crohn.

Pudimos establecer respecto a los parámetros de laboratorio que denominamos marcadores indirectos de inflamación (hemoglobina, albúmina, plaquetas) presentan una correlación estadísticamente significativa con las escalas clínicas, tanto PUCAI como wPCDAI, por lo que son una parte fundamental dentro del seguimiento de los pacientes, siempre acompañados de un interrogatorio enfocado a determinar los componentes de cada escala. El utilizar ambos parámetros mejora la posibilidad de aproximarse al estado en el que se encuentra la mucosa colónica.

La calprotectina es el único marcador inflamatorio que muestra correlación con el índice clínico en enfermedad de Crohn, a diferencia de lo descrito en artículos previos, en donde se hace referencia a que este marcador cuenta con una amplia sensibilidad y especificidad en este tipo de pacientes. No se encontró correlación con la colitis ulcerosa

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre la velocidad de sedimentación globular con los parámetros clínicos ni endoscópicos, por lo que debería replantearse su uso en el seguimiento de los pacientes.

A diferencia de lo descrito en la literatura, encontramos que en los pacientes con enfermedad de Crohn, el índice clínico tiene correlación estadísticamente significativa con la escala endoscópica.

Concordando con la literatura, en los pacientes con colitis ulcerosa, el índice clínico PUCAI tiene una correlación estadísticamente significativa con el score endoscópico UCEIS. Se observó también este tipo de correlación con el score endoscópico de Mayo, no avalado aún por completo su uso en niños, pero que

debería considerarse ya que entre ambos scores endoscópicos esta correlación se replica.

Al encontrar que estas relaciones son estadísticamente significativas, se podrían reducir los procedimientos endoscópicos utilizados en el seguimiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Este fue un estudio retrospectivo en donde se obtuvieron datos reportados en expediente, por lo que no podemos asegurar la fiabilidad de los datos por completo. Además de contar con una muestra pequeña de pacientes, sobre todo en el contexto de enfermedad de Crohn.

A pesar de las limitaciones, creemos que nuestro estudio aporta un conocimiento valioso sobre la asociación entre la gravedad de la enfermedad clínica y endoscópica en los niños. Planeamos hacer un seguimiento de esto con estudios prospectivos adicionales, que con suerte abordarán más la relación entre la actividad de la enfermedad endoscópica y clínica en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal.

Bibliografía

1. *Tendencia epidemiológica de la enfermedad intestinal inflamatoria en pacientes pediátricos en América Latina: Grupo de Trabajo en Enfermedad Intestinal Inflamatoria, Sociedad Latinoamericana.* **HARO, LARROSA.** 2020, Revista de Gastroenterología de México, págs. 325-327.
2. *The age of gene discovery in very early onset inflammatory bowel disease.* **Muise AM, Snapper SB, Kugathasan S.** 2012 Aug, Gastroenterology, pág. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.025. Epub 2012 Jun 21. PMID: 22727850.
3. *Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease.* **Khor B, Gardet A, Xavier RJ.** doi: 10.1038/nature10209. PMID: 21677747, s.l. : Nature, 2011 Jun 15, Vols. 474(7351):307-17. PMCID: PMC3204665..
4. *Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome .* **Knights D, Lassen KG, Xavier RJ.** 2013 Oct, Gut, págs. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303954. PMID: 24037875; PMCID: PMC3822528.
5. *Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. .* **Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B.** 1988 Jul, Gut, pág. doi: 10.1136/gut.29.
6. *Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. .* **Jr, Loftus EV.** 2004 May, Gastroenterology, pág. doi: 10.1053/j.gastro.2004.01.063. PMID: 15168363.
7. *Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends.* **Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM.** 2011 Jan, Inflamm Bowel Dis, pág. doi: 10.1002/ibd.21349. PM.
8. *The effects of migration on ulcerative colitis: a three-year prospective study among Europeans and first- and second- generation South Asians in Leicester (1991-1994).* **Carr I, Mayberry JF.** 1999 Oct, Am J Gastroenterol, págs. doi: 10.1111/j.1572-0.
9. *Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study. .* **Bager P, Simonsen J, Nielsen NM, Frisch M.** 2012 May, Inflamm Bowel Dis., pág. doi: 10.1002/ibd.21805. Epub 2011 Jul 7. PMID: 21739532.
10. *Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis.* **Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S.** 2004 Nov, Am J Clin Nutr., pág. doi: 10.1093/ajcn/80.5.1342. PMID: 15531685.

11. *Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature.* . **Hou JK, Abraham B, El-Serag H.** 2011 Apr, *Am J Gastroenterol*, pág. doi: 10.1038/ajg.2011.44. PMID: 21468064.
12. *Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease.* A. **Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN.** 2010 Dec, *m J Gastroenterol.* , pág. doi: 10.1038/ajg.2010.398. Epub 2010 Oct 12. PMID: 20940708.
13. *The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease.* **Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, Song SJ, Yassour M, Morgan XC, Kostic AD, Luo C, González A, McDonald D, Haberman Y, Walters T, Baker S, Rosh J, Stephens M, Heyman M, Markowitz J, Baldassano.** 2014 Mar 12, *Cell Host Microbe.*, pág. doi: 10.1016/j.chom.2014.02.005. PMID: 24629344; PMCID: PMC4059512.
14. *Inflammatory Bowel Disease-Unclassified in Children: Diagnosis and Pharmacological Management.* **D'Arcangelo G, Aloï M.** 2017 Apr, *Paediatr Drugs*, págs. doi: 10.1007/s40272-017-0213-9. PMID: 28150131.
15. *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology.* . **Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF.** 2005 Sep, *Can J Gastroenterol.* , pág. doi: 10.1155/2005/26.
16. *EUROKIDS Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry.* **Levine A, de Bie CI, Turner D, Cucchiara S, Sladek M, Murphy MS, Escher JC.** 2013 Feb, *Inflamm Bowel Dis*, pág. doi: 10.1002/ibd.23013. PMID: 22570259.
17. *Indeterminate colitis: a distinctive clinical pattern of inflammatory bowel disease in children.* **Romano C, Famiani A, Gallizzi R, Comito D, Ferrau' V, Rossi P.** 2008 Dec, *Pediatrics*, págs. doi: 10.1542/peds.2008-2306. PMID: 19047226.
18. *European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents.* **Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, Kolho KL, Veres G, Russell RK, Paerregaard A, Buderus S, Greer ML, Dias JA, Veereman-Wauters G, Lionetti P, Sladek M, Martin de Carpi J, Staiano A, Ruemmele FM, Wilson DC.** 2014 Jun, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, pág. doi: 10.1097/MPG.0.
19. *Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents.* **Rubalcava NS, Gadepalli SK.** 2021 Aug, *Adv Pediatr.*, pág. doi: 10.1016/j.yapd.2021.05.005. Epub 2021 Jun 17. PMID: 34243849.

20. *Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases.* . **Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Carroll MW, Singh H, Otley AR, Vutcovici M, El-Matary W, Nguyen GC, Griffiths AM, Mack DR, Jacobson K, Mojaverian N, Tanyingoh D, Cui Y, Nugent ZJ, Coulombe J, Targownik LE, Jones JL, Leddin D, Murthy SK, Kaplan GG.** T. 2017 Jul, *Am J Gastroenterol.* , pág. doi: 10.1038/ajg.2017.97. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28417994; PMCID: PMC5527278.
21. *Wisconsin Pediatric Inflammatory Bowel Disease Alliance. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study.* **Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, Weisdorf-Schindele S, San Pablo W Jr, Perrault J, Park R, Yaffe M, Brown C, Rivera-Bennett MT, Halabi I, Martinez A, Blank E, Werlin SL, Rudolph CD, Binion DG.** 2003 Oct, *Pediatr*, págs. doi: 10.1067/s0022-3476(03)00444-x. PMID: 14571234.
22. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Special Considerations.* . **MK., Fuller.** 2019 Dec, *Surg Clin North Am.* , pág. doi: 10.1016/j.suc.2019.08.008. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31676056.
23. *ImproveCareNow Pediatric IBD Learning Health System. Perianal Crohn Disease in a Large Multicenter Pediatric Collaborative.* . **Adler J, Dong S, Eder SJ, Dombkowski KJ.** 2017 May, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, pág. doi: 10.1097/MPG.0000000000001447.
24. *Fistulizing Crohn's Disease Presenting After Surgery on a Perianal Lesion.* . **Singer AA, Gadepalli SK, Eder SJ, Adler.** 2016 Mar, *J. Pediatrics.*, págs. doi: 10.1542/peds.2015-2878. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26908665.
25. *Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study.* . **Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, Walters TD, Zachos M, Mamula P, Beaton DE, Steinhart AH, Griffiths AM.** 2007 Aug, *Gastroenterology*, pág. doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.029. Epub 2007 May 21. PMID: 17681163.
26. *Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index.* . **Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, Griffiths AM, Katz AJ, Grand RJ, Boyle JT, et al.** 1991 May, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, pág. PMID: 1678008.
27. *Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Challenging Field for Pediatric Gastroenterologists.* . **K., Arai.** 2020 Sep, *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, pág. doi: 10.5223/pghn.2020.23.5.411. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32953636; PMCID: PMC7481055.
28. *Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy.* . **Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, Jensen O, Boztug K, Pfeifer D, Kreipe H, Pfister ED, Baumann U, Puchalka J, Bohne J, Egritas O, Dalgic B, Kolho KL, Sauerbrey A, Buderus S, Güngör T, Enninger A, Koda YK, Guariso G, Weiss B, Corbacioglu S, So.** 2012 Aug, *Gastroenterology.* 2012 , pág. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.045. Epub 2012 Apr 28. PMID: 22549091.

29. *Regulation of Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells (NF- κ B) in Inflammatory Bowel Diseases.* **Zaidi D, Wine E.** 2018 Oct, *Front Pediatr.*, pág. doi: 10.3389/fped.2018.00317. PMID: 30425977; PMCID: PMC6218406.
30. *Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies.* . **Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, Shouval DS, Kowalik M, Peng K, Field M, Grushkin-Lerner L, Pai SY, Bousvaros A, Cho J, Argmann C, Schadt E, MCGovern DPB, Mokry M, Nieuwenhuis E, Clevers H, Powrie F, Uhlig H, Klein C, Muise A, Dubinsky M, Snapper SB.** 2020 May, *Inflamm Bowel Dis*, pág. doi: 10.1093/ibd/izz259. PMID: 31833544; PMCID: PMC7216773.
31. *Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease.* . **HH., Uhlig.** 2013 Dec, *Gut*. 2013, págs. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303956. PMID: 24203055. .
32. *Early-Onset Inflammatory Bowel Disease.* **Kelsen JR, Russo P, Sullivan KE.** 2019 Feb, *Immunol Allergy Clin North Am*, pág. doi: 10.1016/j.iac.2018.08.008. PMID: 30466773; PMCID: PMC6954002.
33. *Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents.* . **Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA.** 2015 Nov, *JAMA Pediatr.* , pág. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.1982. PMID: 26414706; PMCID: PMC4702263.
34. *Extraintestinal Manifestations Associated with Inflammatory Bowel Disease.* . **Brown SR, Coviello LC.** 2015 Dec, *Surg Clin North Am.* , pág. doi: 10.1016/j.suc.2015.08.002. PMID: 26596925.
35. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease.* . **Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, Evans J, Kugathasan S, Otley A, Pfefferkorn M, Rosh J, Mezoff A, Moyer S, Oliva-Hemker M, Rothbaum R, Wyllie R, delRosario JF, Keljo D, Lerer T, Hyams J.** 2007 Jun, *Pediatrics.* , págs. doi: 10.1542/peds.2006-1865. PMID: 17545378.
36. *The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis.* . **Henderson P, Anderson NH, Wilson DC.** 2014 May, *Am J Gastroenterol.* , pág. doi: 10.1038/ajg.2013.131. Epub 2013 May 14. PMID: 23670113.
37. *European Society of Paediatric Radiology abdominal imaging task force: statement on imaging in very early onset inflammatory bowel disease.* . **Watson TA, Petit P, Augdal TA, Avni EF, Bruno C, Damasio MB, Darge K, Kjucevsek D, Franchi-Abella S, Ibe D, Littooij A, Lobo L, Mentzel HJ, Napolitano M, Ntoulia A, Riccabona M, Stafrace S, Wozniak M, Ording Müller LS.** 2019 May, *Pediatr Radiol.*, págs. 10.1007/s00247-019-04375-8. Erratum in: *Pediatr Radiol.* 2019 May 10; PMID: 30915515.

38. *Validación del Índice de Severidad Endoscópico de Colitis Ulcerativa para la población mexicana.* **Morales Polanco, Waller Gonzalez.** 20016, Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal, pág. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endomx.2016.02.003>.
39. *Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity.* . **Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, Feagan BG, Hanauer SB, Lichtenstein GR, Marteau PR, Reinisch W, Sands BE, Yacyshyn BR, Schnell P, Bernhardt CA, Mary JY, Sandborn WJ.** 2013 Nov, Gastroenterology. , pág. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.024. Epub 2013 Jul 25. PMID: 23891974.
40. *Comparison of several activity indices for the evaluation of endoscopic activity in UC: inter- and intraobserver consistency.* . **Osada T, Ohkusa T, Yokoyama T, Shibuya T, Sakamoto N, Beppu K, Nagahara A, Otaka M, Ogihara T, Watanabe S.** 2010 Feb, Inflamm Bowel Dis, pág. doi: 10.1002/ibd.21000. PMID: 19575359.
41. *Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis.* . **Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH.** 2008 Dec, Inflamm Bowel Dis. , pág. doi: 10.1002/ibd.20520. PMID: 18623174; PMCID: PMC2597552.
42. *Canadian Children Inflammatory Bowel Disease Network: A Joint Partnership of Canadian Institutes of Health Research and the Children with Intestinal and Liver Disorders Foundation. Clinical disease activity and endoscopic severity correlate poorly in chil.* **Carman N, Tomalty D, Church PC, Mack DR, Benchimol EI, Otley AR, Jacobson K, Huynh HQ, DeBruyn JC, El-Matary W, Sherlock M, Van Limbergen J, Griffiths AM, Walters TD.** 2019 Feb, Gastrointest Endosc. , pág. doi: 10.1016/j.gie.2018.09.025. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30273592.
43. *Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD.* **Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, Sostegni R, Rocca R, Pera A, Gevers A, Mary JY, Colombel JF, Rutgeerts P.** 2004 Oct, Gastrointest Endosc. , págs. doi: 10.1016/s0016-5107(04)01878-4. PMID: 15472670.
44. *Natural history of inflammatory bowel disease.* **T., Matsui.** 2007 Aug, Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi., pág. PMID: 17675819.
45. *A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis.* . **Tung J, Loftus EV Jr, Freese DK, El-Youssef M, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Harmsen WS, Sandborn WJ, Faubion WA Jr.** 2006 Dec, Inflamm Bowel Dis. , pág. doi: 10.1097/01.mib.0000235835.32176.85. PMID: 17119382.
46. *Safety, efficacy, and pharmacokinetics of balsalazide in pediatric patients with mild-to-moderate active ulcerative colitis: results of a randomized, double-blind study.* . **Quiros JA, Heyman MB, Pohl JF, Attard TM, Pieniaszek HJ, Bortey E, Walker K, Forbes WP.** 2009 Nov, J Pediatr Gastroenterol Nutr., pág. doi: 10.1097/MPG.0b013e31819bcac4. PMID: 19633577; PMCID: PMC3258511.

47. *European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease.* Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Pa. 2014 Oct, J Crohns Colitis., pág. doi: 10.1016/j.crohns.2014.04.005. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24909831.
48. *Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease.* . Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. 2016 Jul, Cochrane Database Syst Rev, pág. doi: 10.1002/14651858.CD008870.pub2. PMID: 27372735; PMCID: PMC6457996.
49. *Relationship between azathioprine dosage, 6-thioguanine nucleotide levels, and therapeutic response in pediatric patients with IBD treated with azathioprine.* . Lee MN, Kang B, Choi SY, Kim MJ, Woo SY, Kim JW, Choe YH, Lee SY. 2015 May, Inflamm Bowel Dis, pág. 10.1097/MIB.0000000000000347. PMID: 25851563.
50. *ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial.* . Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. 2002 May, Lancet., págs. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08512-4. PMID: 12047962.
51. *REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children.* Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R. 2007 Mar, Gastroenterology. , pág. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.003. Epub 2006 Dec 3. PMID: 17324398.
52. *Biological Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review.* Corica D, Romano C. 2017 Feb, J Clin Gastroenterol. 2017 Feb;51(2):100-110. , pág. doi: 10.1097/MCG.0000000000000696. PMID: 27636407.
53. *Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Multi-Centre Experience From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN.* Ledder O, Assa A, Levine A, Escher JC, de Ridder L, Ruemmele F, Shah N, Shaoul R, Wolters VM, Rodrigues A, Uhlig HH, Posovszky C, Kolho KL, Jakobsen C, Cohen S, Shouval DS, de Meij T, Martin-de-Carpi J, Richmond L, Bronsky J, Friedman M, Turner D. 2017 Oct, J Crohns Colitis. , págs. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx082. Erratum in: J Crohns Colitis. 2018 Apr 27;12(5):630. PMID: 28605483.
54. *Concomitant Use of Immunomodulators Affects the Durability of Infliximab Therapy in Children With Crohn's Disease.* . Grossi V, Lerer T, Griffiths A, LeLeiko N, Cabrera J, Otlej A, Rick J, Mack D, Bousvaros A, Rosh J, Grossman A, Saeed S, Kay M, Boyle B, Oliva-Hemker M, Keljo D, Pfefferkorn M, Faubion W, Kappelman MD, Sudel B., 2015 Oct, Clin Gastroenterol Hepatol. , pág. doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.010. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25911120.

55. *Predicting Endoscopic Crohn's Disease Activity Before and After Induction Therapy in Children: A Comprehensive Assessment of PCDAI, CRP, and Fecal Calprotectin.* . **Zubin G, Peter L.** 2015 Jun, *Inflamm Bowel Dis*, pág. doi: 10.1097/MIB.0000000000000388. PMID: 25851564; PMCID: PMC4450968.
56. *Version Best Reflects Intestinal Inflammation in Pediatric Crohn Disease?* **Turner D, Levine A, Walters TD, Focht G, Otley A, López VN, Koletzko S, Baldassano R, Mack D, Hyams J, Griffiths AM.** *Which PCDAI.* 2017 Feb, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, pág. doi: 10.1097/MPG.0000000000001227. PMID: 27050050.
57. *Reliability among central readers in the evaluation of endoscopic findings from patients with Crohn's disease.* **Khanna R, Zou G, D'Haens G, Rutgeerts P, McDonald JW, Daperno M, Feagan BG, Sandborn WJ, Dubcenco E, Stitt L.** 2016 Jul, *Gut.* , págs. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308973. Epub 2015 May 2. PMID: 25935574.
58. *Quality of life in inflammatory bowel disease: a cross-cultural comparison of English and Canadian children.* . **Richardson G, Griffiths AM, Miller V, Thomas AG.** 2001 May, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* , págs. doi: 10.1097/00005176-200105000-00016. PMID: 11429519.
59. *Health-related quality of life and psychosocial functioning of adolescents with inflammatory bowel disease.* . **De Boer M, Grootenhuys M, Derkx B, Last B.** 2005 Apr, *Inflamm Bowel Dis*, pág. doi: 10.1097/01.mib.0000164024.10848.0a. PMID: 15803032.
60. *Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort.* . **Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P.** 2009 Apr, *Gut*, pág. doi: 10.1136/gut.2008.155812. Epub 2008 Oct 2. PMID: 18832518.
61. *Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease.* . **Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, Palatka K, Barta Z, Gasztonyi B, Salamon A, Horvath G, Tóth GT, Farkas K, Banai J, Tulassay Z, Nagy F, Szenes M, Veres G, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Szathmari M, Papp M, Lakatos PL.** 2011 Oct, *Aliment Pharmacol Ther.*, págs. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04827.x. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21883326.
62. *Pediatric IBD Collaborative Research Group. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI).* . **Turner D, Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Mack DR, Evans J, Pfefferkorn M, Rosh J, Kay M, Crandall W, Keljo D, Otley AR, Kugathasan S, Carvalho R, Oliva-Hemker M, Langton C, Mamula P, Bousvaros A, LeLeiko N, Griffiths AM.** 2009 Aug, *Inflamm Bowel Dis*, pág. doi: 10.1002/ibd.20867. PMID: 19161178.
63. *Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target.* . **Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Geary R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV Jr,**

Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel. 2015 Sep, *Am J Gastroenterol.* , pág. doi: 10.1038/ajg.2015.233. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26303131.

64. *Endoscopic assessment of the colonic response to corticosteroids in children with ulcerative colitis.* . **Beattie RM, Nicholls SW, Domizio P, Williams CB, Walker-Smith JA.** 1996 May, *J Pediatr Gastroenterol* , págs. doi: 10.1097/00005176-199605000-00006. PMID: 8732900.

65. *Mucosal healing in inflammatory bowel disease.* . **MT., Osterman.** 2013 Mar, *J Clin Gastroenterol.* , pág. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182732ff5. PMID: 23340060.

66. *Correlation between biomarkers (calprotectin, seromuroid, metalloproteinase-3 and CRP) and clinical and endoscopic activity of ulcerative colitis in children.* **Iwańczak B, Ruczka M, Matusiewicz M, Pytrus T, Matusiewicz K, Krzesiek E.** 2020 Sep, *Adv Med Sci*, pág. doi: 10.1016/j.advms.2020.03.004. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32361483.

67. *The combination of fecal calprotectin with ESR, CRP and albumin discriminates more accurately children with Crohn's disease.* **Daniluk U, Daniluk J, Krasnodebska M, Lotowska JM, Sobaniec-Lotowska ME, Lebensztejn DM.** 2019 Mar, *Adv Med Sci*, pág. doi: 10.1016/j.advms.2018.08.001. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30237086.

68. *Fecal calprotectin is a useful marker for disease activity in pediatric patients with inflammatory bowel disease.* . **Aomatsu T, Yoden A, Matsumoto K, Kimura E, Inoue K, Andoh A, Tamai H.** 2011 Aug, *Dig Dis Sci.* , págs. doi: 10.1007/s10620-011-1633-y. Epub 2011 Mar 11. PMID: 21394462.

69. *Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms.* **Fagerberg UL, Löf L, Myrdal U, Hansson LO, Finkel Y.** 2005 Apr, *Pediatr Gastroenterol Nutr.* , pág. doi: 10.1097/01.mpg.0000154657.08994.94. PMID: 15795593.

70. *Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease.* . **Fagerberg UL, Löf L, Lindholm J, Hansson LO, Finkel Y.** 2007 Oct, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* , pág. doi: 10.1097/MPG.0b013e31810e75a9. PMID: 18030206.

71. *Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease.* . **D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, Geens P, Iwens D, Aerden I, Van Assche G, Van Olmen G.** 2012 Dec, *Inflamm Bowel Dis.* , pág. doi: 10.1002/ibd.22917. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22344983.

ANEXOS

I) ANEXOS ÍNDICES CLÍNICOS.

a) Índice pediátrico de actividad en colitis ulcerosa (PUCAI)

Síntoma		Puntaje
Dolor abdominal	Sin dolor	0
	Dolor se puede ignorar	5
	Dolor no se puede ignorar	10
Sangrado rectal	No	0
	Pequeña cantidad, <50% deposiciones	10
	Pequeña cantidad en mayoría de las deposiciones	20
	Gran cantidad, >50% de las deposiciones	30
Consistencia mayoría deposiciones	Formadas	0
	Parcialmente formadas	5
	Blandas	10
Número deposiciones en 24 horas	0-2	0
	3-5	5
	6-8	10
	>8	15
Deposiciones nocturnas	No	0
	Si	10
Nivel de actividad	Sin limitación de actividad	0
	Limitación ocasional actividad	5
	Restricción severa de actividad	10
Total Puntaje		0-85
Actividad leve		10-34 puntos
Actividad moderada		35-64 puntos
Actividad severa		>65 puntos
Remisión		<10

b) Índice pediátrico abreviado para enfermedad de Crohn: PCDAI

Parámetro	Definición	Puntaje
Historia		
Dolor abdominal	Ninguno	0
	Leve - breve, no interfiere con la actividad	10
	Moderado a severo - diario, mayor duración, afecta la actividad, es nocturno	20
Funcionamiento del paciente/bienestar general	Sin limitación de la actividad/bien	0
	Dificultad ocasional para mantener actividad apropiada para la edad	10
	Limitación frecuente/muy pobre	20
Deposiciones	0-1 líquidas, sin sangre	0
	>2 semiformadas con pequeña cantidad de sangre o 2-5 líquidas	7.5
	Sangrado abundante, >6 líquidas o diarrea nocturna	15
Laboratorio		
VHS (mm/hr)	<20	0
	20-50	7.5
	>50	15
Albúmina (g/dL)	>3.5	0
	3.1-3.4	10
Examen físico		
Peso	Aumento, o mantención o pérdida voluntaria	0
	Mantención o pérdida involuntaria de 1-9%	5
	Baja de peso >10%	10
Enfermedad perirrectal	Ninguna/pliegue asintomático	0
	1-2 fistulas indolentes/drenaje escaso/sin sensibilidad	7.5
	Fístula activa/drenaje/sensibilidad/absceso	15
Manifestaciones extraintestinales Fiebre > 38.5°C por 3 días en la última semana, artritis, uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso)	Ninguno	0
	>1	10
Total Puntaje		0-125
Remisión		<12.5

Leve	12.5 - 40
Moderada	>40
Severa	>57.5
Una disminución de 17.5 puntos muestra mejoría	

c) Índice no invasivo de inflamación mucosal para EC pediátrico. MINI index:

Ítem	Puntaje
1. Deposiciones:	
• 0-1 Normal o líquidas, sin sangre	0
• >2 semiformadas con pequeña cantidad de sangre o 2-5 líquidas	4
• Sangrado mayor o > 6 líquidas o diarrea nocturna	8
2. Calprotectina fecal	
• <50 ug/g	-3
• 50-99.9 ug/g	0
• 100-299.9 ug/g	5
• 300-599.9 ug/g	7
• 600-899.9 ug/g	9
• >900 ug/g	12
3. VHS y PCR	
• VHS < 10 mm/hr y PCR < 5 mg/L	0
• VHS 10 a 30 mm/hr o PCR 5 a 10 mg/L	1
• VHS 30 a 50 mm/hr o PCR 10 a 30 mg/L	2
• VHS > 50 mm/hr o PCR > 30 mg/L	5
Suma de MINI	-3 a 25

Guía:

1. Es posible calcular MINI index con PCR o VHS, sin embargo se prefieren ambos.
2. El puntaje lo da el más alto de VHS o PCR
3. Ítem deposiciones: se prefiere dar el puntaje en base a las deposiciones durante la semana previa. Primero categorizar según si hay o no sangre en las deposiciones.
 - Si no hay sangrado en deposiciones, otorgar el siguiente puntaje:
 - Deposiciones formadas o hasta una líquida al día = 0
 - 2-5 líquidas o muy disgregadas en 1 ó más días = 4
 - 6 ó más líquidas o muy disgregadas en 1 ó más días o cualquier deposición nocturna = 8
 - Si hay sangre en deposiciones, otorgar el siguiente puntaje:
 - Pequeña cantidad de sangre (en papel higiénico o gotas de sangre en deposiciones) = 4
 - Sangrado evidente (grandes cantidades en deposiciones o cambia el color del agua) = 8

II ANEXO ÍNDICES ENDOSCÓPICOS

a) Puntajes y definiciones para UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity)

Parámetro		Definición	Puntaje
Patrón vascular	Normal	Patrón vascular normal con arborización de capilares cuyos bordes están claramente definidos o levemente borrosos	0
	Pérdida del patrón en parches	Pérdida irregular o en parches de la visualización del patrón vascular	1
	Pérdida completa del patrón	Pérdida completa de la visualización del patrón vascular	2
Sangrado	Sin sangrado	No hay sangre visible	0
	Mucoso	Algunos puntos o líneas de sangre coagulada sobre la mucosa, la que puede ser lavada	1
	Luminal leve	Escasa sangre líquida en el lumen	2
	Luminal moderado o grave	Sangre líquida franca en el lumen o sangrado espontáneo desde una mucosa hemorrágica después de lavar el lumen	3
Erosiones y úlceras	Sin lesiones	Mucosa normal	0
	Erosiones	Pequeños defectos de continuidad de la mucosa (<5mm) de color blanco o amarillo, de bordes planos	1
	Úlcera superficial	Defectos de continuidad de la mucosa (>5mm) correspondientes a pequeñas úlceras cubiertas por fibrina	2
	Úlcera profunda	Defectos excavados de continuidad de la mucosa, correspondientes a úlceras más profundas y de bordes levemente elevados	3
Remisión endoscópica	0-1		

b) Score endoscópico simple para enfermedad de Crohn. SES-CD

	Puntaje = 0	Puntaje = 1	Puntaje = 2	Puntaje = 3
Tamaño de las úlceras	Ninguna	Úlceras aftosas (0.1 - 0.5 cm)	Úlcera grande (0.5 - 2 cm)	Úlceras muy grandes (> 2cm)

Superficie ulcerada	Ninguna	< 10%	10 - 30%	> 30%
Superficie afectada	Segmento sin afectación	< 50%	50 - 75%	> 75%
Estrechez	Ninguna	Única, permite paso	Múltiples, permite paso	No permite paso

	Recto	Sigmoides y colon izquierdo	Colon transverso	Colon derecho	Ileon terminal	Total	
Tamaño de las úlceras							Total 1
Superficie ulcerada							Total 2
Superficie afectada							Total 3
Estrechez							Total 4
				Total 1 +2 +3 +4			SES-CD