



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**



**TÍTULO:**

**PERFIL CLINICO EPIDEMIOLOGICO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA  
INTESTINAL EN UN HOSPITAL PEDIATRICO DE REFERENCIA DEL OCCIDENTE  
DE MEXICO**

**PROTOCOLO DE TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO EN:  
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**M.E. TERESA YARED RAMOS LEAL**

**DIRECTOR:**

**M.E. FELIPE DE JESÚS ÁLVAREZ CHÁVEZ**

**INVESTIGADORES ASOCIADOS**

**M en C. YOLANDA A. CASTILLO DE LEÓN**

**MNH. SERGIO PACHECO SOTELO**

**CD. MX. 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.



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
División de Educación en Salud  
UMAE Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional de Occidente

## DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

### AUTORIZACIÓN

### COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**R-2023-1302-047**

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

## GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO.

**DRA. TERESA YARED RAMOS LEAL**

**“PERFIL CLINICO EPIDEMIOLOGICO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA  
INTESTINAL EN UN HOSPITAL PEDIATRICO DE  
REFERENCIA DEL OCCIDENTE DE MEXICO”**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. FELIPE DE JESUS ALVAREZ CHAVEZ**

**ENC. DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**DRA. HORACIA CELINA VELARDE SCULL**

## DATOS DE IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

### ALUMNO

- ME Teresa Yared Ramos Leal  
Residente de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco  
Matricula: 97110717  
Teléfono: 3312234459  
Correo electrónico: tere.yrl@hotmail.com

### DIRECTOR DE TESIS

- ME Felipe de Jesús Álvarez Chávez  
MFN Gastroenterólogo Pediatra. Adscrito al servicio de Gastroenterología y  
Nutrición Pediátrica.  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco  
Matricula: 991431729  
Teléfono: (33)33160060, extensión 31727  
Correo electrónico: [felipe\\_alvarez09@hotmail.com](mailto:felipe_alvarez09@hotmail.com)

## INVESTIGADORES ASOCIADOS

- MC Yolanda A. Castillo de León  
MFN Gastroenteróloga Pediatra. Profesora titular, Adscrita al servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco  
Matricula: 11634758  
Teléfono: (33)33160060, extensión 31727  
Correo electrónico: [yolicastdeleon@hotmail.com](mailto:yolicastdeleon@hotmail.com)
  
- MNH Sergio Pacheco Sotelo  
Jefatura de Endocrinología y Gastroenterología Pediátrica. Maestría en Nutrición Humana  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco  
Matricula: 11634758  
Teléfono: (33) 33160060, extensión 31727 y 31728  
Correo electrónico: [sergio.pachecos@imss.gob.mx](mailto:sergio.pachecos@imss.gob.mx)

## ÍNDICE

RESUMEN .....	6
MARCO TEÓRICO .....	8
JUSTIFICACIÓN .....	60
MAGNITUD.....	61
VULNERABILIDAD.....	61
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	62
OBJETIVOS.....	63
MATERIAL Y MÉTODOS.....	64
ASPECTOS ÉTICOS .....	83
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	85
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	86
RESULTADOS .....	87
DISCUSIÓN .....	100
CONCLUSIÓN.....	107
BIBLIOGRAFÍA.....	108
ANEXOS .....	113

## RESUMEN

**Título:** Perfil clínico epidemiológico de la enfermedad inflamatoria intestinal en un hospital pediátrico de referencia del occidente de México.

**Antecedentes:** Anteriormente la enfermedad inflamatoria intestinal era considerada como una enfermedad con mayor prevalencia en países europeos; se ha observado en las últimas dos décadas que la incidencia en Europa se ha mantenido relativamente estable, mientras que en Asia y Latinoamérica se ha ido incrementando. Lo anterior pudiera atribuirse a cambios ambientales como estilo de vida, urbanización, hábitos alimentarios como mayor consumo de comida rápida, hidratos de carbono y baja ingesta de alimentos con fibra. Al día de hoy existe escasa información epidemiológica de la enfermedad inflamatoria intestinal en México; ante tal circunstancia es necesario conocer la magnitud de la enfermedad inflamatoria intestinal en un hospital de pediatría de referencia nacional.

**Objetivo:** El objetivo fue definir el perfil clínico epidemiológico de la enfermedad inflamatoria intestinal en un hospital pediátrico de referencia del occidente de México.

**Material y métodos:** Diseño del estudio: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo.

Criterios de inclusión: Expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal que fueron atendidos por el servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica de enero 2012 a diciembre del 2022. Criterios de exclusión:

Expedientes de pacientes con los que no se contó de manera física o en electrónica y expedientes con datos o información incompleta. Procedimiento: Se revisaron los

diagnósticos de colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada (CIE-10) en las plataformas electrónicas disponibles en el Archivo Clínico de la Unidad, así como en las bases de datos de hospitalización del servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica; posteriormente se obtuvieron los expedientes clínicos para la obtención de la información. El período de estudio comprendió de enero de 2012 a diciembre del 2022. Tamaño de muestra: No probabilístico de casos consecutivos. Análisis estadístico: Se reportaron frecuencias y porcentajes, así como medias, medianas y rango intercuartílico. Aspectos éticos: De acuerdo con el

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, artículo 17, se consideró un estudio sin riesgo, por lo que no se requirió de carta de

consentimiento informado. Se presentó ante el Comité de Ética para la Investigación en Salud y Comité Local de Investigación para su aprobación con número de registro institucional R-2023-1302-047. **Recursos e infraestructura:** Recursos humanos: Residente y asesores expertos en el tema. Recursos físicos: Archivo clínico de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO. Recursos materiales: Reportes de expedientes clínicos, material de oficina, paquetes estadísticos. Financiamiento: No se requirió de financiamiento, los gastos generados por la investigación fueron cubiertos por los investigadores. Factibilidad: Este estudio fue factible ya que la UMAE Hospital de Pediatría CMNO es un hospital de referencia de pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal, donde se reciben en promedio 3-5 pacientes nuevos por año y se tiene una prevalencia anual de 8-12 pacientes. **Experiencia del grupo:** Los investigadores cuentan con experiencia en el diagnóstico y manejo de esta patología; adicionalmente cuentan con presentaciones en congresos nacionales y publicaciones en revistas indexadas.

## MARCO TEÓRICO

### Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se define como una entidad cuya característica principal es la inflamación crónica en diferentes localizaciones del tubo digestivo; (1) incluye 3 tipos: colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn (EC) y enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada (EII-NC). Estos se diagnostican con mayor frecuencia en la adolescencia y edad adulta temprana con una incidencia creciente en las poblaciones pediátricas. Con base a la edad de presentación, se divide en 3 subtipos: a. infantil, cuando el debut es < 2 años de edad; b. de inicio muy temprano, cuando se presenta entre 2 y <6 años; y c. pediátrica al aparecer entre 6 y 18 años de edad. (2)

La EII es causada por una respuesta inmunitaria desregulada de la mucosa a la microbiota intestinal en huéspedes genéticamente predispuestos. Aunque los niños pueden presentar los síntomas clásicos de pérdida de peso, dolor abdominal y diarrea sanguinolenta, muchos presentan síntomas no clásicos como un crecimiento deficiente, anemia u otras manifestaciones extraintestinales. La EII es una enfermedad que se caracteriza por presentar en su curso clínico periodos de inactividad o remisión, alternando con otros de actividad (brotes) con distintos grados de actividad. (1) Una vez que se establece el diagnóstico de EII, los objetivos del tratamiento consisten en lograr la remisión histológica, eliminar síntomas, normalizar la calidad de vida, restaurar el crecimiento y prevenir complicaciones, minimizando los efectos adversos de los medicamentos. (3)

### Epidemiología

La EII es una entidad principalmente de adultos, donde aproximadamente 15% al 30% se presenta en la edad pediátrica, con edad media al diagnóstico a los 12 años. (1, 3) La incidencia de EII varía de acuerdo con las diferentes áreas geográficas, las tasas más altas están en Europa, el Reino Unido y América del Norte, pero también, la EII puede ocurrir en otras zonas como Asia, México, América Latina y África. La incidencia de la EII en la edad pediátrica se encuentra en ascenso progresivo en los últimos años,

principalmente en países desarrollados, pero también ya en países subdesarrollados. (1-3)

La incidencia global de la EII en la edad pediátrica varía de 5-7 pacientes por cada 100,000 habitantes. La incidencia de la EC ha incrementado de manera significativa en la mayoría de los países, así como la incidencia de la CU, pero en menor grado; aunque globalmente es más prevalente la CU a nivel mundial. (1-5)

En Europa, la incidencia para EC es de 0.53-1.7 por cada 100,000 habitantes y para CU es de 1-4 por cada 100,000 habitantes. La prevalencia para EC es de 1.51-2.00 por cada 100,000 habitantes y para CU de 2.42-3.40 por cada 100,000 habitantes. (1-7)

En América del Norte, la incidencia de EC es de aproximadamente 3.1-14.6 por cada 100,000 habitantes y para CU es de 2.2-14.3 por 100,000 habitantes. La prevalencia de EC es de 26-198.5 por cada 100,000 habitantes y para CU de 37.5-229 por cada 100,000 habitantes. (1-7).

La epidemiología de la EII en México no está completamente documentada, pero se estima que la prevalencia de la EII en México es relativamente baja en comparación con otras regiones del mundo, como Europa y América del Norte. Sin embargo, se ha observado un aumento en los casos de EII en los últimos años, lo que sugiere un posible incremento en su incidencia, pero se carece de estimaciones precisas. (4) En general, en México y América Latina, la incidencia de EII es mucho menor, con reportes recientes de 0.4 por cada 100,000 habitantes en menores de 18 años. (1-3) Una publicación reciente del año 2021, de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP), mostró los resultados de una encuesta en línea, realizada por gastroenterólogos pediatras latinoamericanos de 9 países (Argentina, Bolivia, Brazil, El Salvador, México, Nicaragua, Perú, Uruguay y Venezuela), que siguieron a pacientes con EII entre 2005 y 2016; se encontró que la EII en población pediátrica en esta región parece estar en ascenso con predominio de CU, lo que puede indicar la posibilidad predictiva de incremento gradual en la próxima década; se incluyeron 607 pacientes donde 475 (78.3%) tenían diagnóstico de CU, 104 (17.1%) EC y 28 (4.6%) EII-NC. (5)

Esto es similar con lo reportado en estudios realizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) en la Ciudad de México, sobre la prevalencia de EII en la edad adulta; como lo es el de Yamamoto-Furusho (6), donde se encontró que el número promedio anual de casos nuevos se incrementó de 28.8 (1987-1996) a 76.1 (1997-2006), lo cual significa un incremento en la incidencia promedio anual de 2.6 veces ( $p < 0.00008$ ). Además, en otro estudio más reciente del mismo autor (7), se capturaron los casos registrados en el año 2015 en México, documentando un incremento de la prevalencia de EC del 8.1 al 8.4 y de CUCI del 26.9 al 27.7. En otro estudio multicéntrico de cohorte del mismo autor, sobre la incidencia y prevalencia de EII en México, que se realizó en un periodo de 15 años (2000-2017), se observó una incidencia en la población pediátrica de 0.04 por cada 100,000 niños y una prevalencia de 0.18 por cada 100,000 niños, específicamente durante el año 2015. Se incluyeron 42 clínicas de EII de todo el país, de las cuales al menos 1 se encontraba en cada estado del país, incluyendo entonces los 32 estados de la República Mexicana. (6-7)

La Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAЕ) Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, es un hospital de referencia donde se reciben pacientes con diagnóstico de EII; pero se desconoce de manera precisa la frecuencia de esta enfermedad, sin embargo, se reciben en promedio 3-5 pacientes nuevos por año y se tiene una frecuencia anual de 8-12 pacientes.

La EII en población pediátrica es más frecuente en varones, mientras que en adultos es similar en ambos sexos. Entre los niños con EII, 4% se presenta antes de los 5 años, siendo el factor genético la principal causa en estos pacientes de inicio temprano, y 18% antes de los 10 años, con un inicio máximo en la adolescencia. (1, 3)

## **Patogenia**

En pacientes con EII, las influencias microbianas, ambientales y genéticas del huésped convergen y dan como resultado una respuesta inmunitaria desregulada de la mucosa contra la microbiota intestinal. Estudios recientes han identificado variantes comunes en

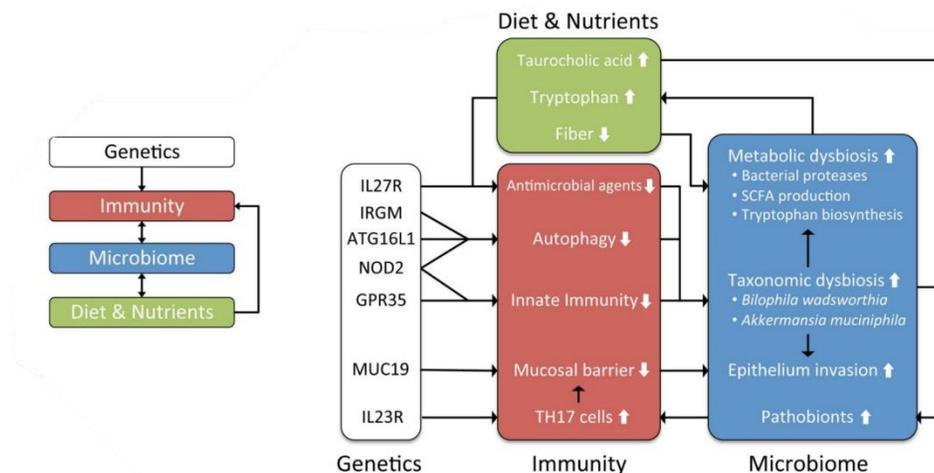
más de 150 genes que confieren riesgo de EII. (3) Hay al menos 94 variaciones en los genes NOD2/CARD15, ATG16L1, IL23R, IL10R, IL10 y XIAP que se correlacionan con la EII tanto en modelos multifactoriales como mendelianos. (2) Las variantes de riesgo se pueden agrupar en vías biológicas que arrojan información sobre la patogenia de la EII, incluida la inmunidad innata y adaptativa y la función epitelial. No existe diferencia en los genes de riesgo comunes entre la 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. (3) El NOD2 es un receptor intracelular que actúa en el reconocimiento y presentación de las bacterias al sistema inmune innato; la presencia de este gen se asocia a un debut más temprano de EC y al desarrollo hacia un fenotipo fibro-estenotante de íleon terminal. El segundo locus susceptible es el IBD5, presente en el cromosoma 5q31. Existen otros locus de susceptibilidad identificados para EII, uno de estos es el gen relacionado a autofagia 16 like1 (ATG16L1). El gen ATG16L1 se localiza en el cromosoma 2, en 2q37.1, y, codifica una proteína que está involucrada en la formación de autofagosomas durante la autofagia. La autofagia es un sistema de degradación no selectiva que tiene un rol en la adaptación e inanición, en el proceso de antienvjecimiento, en la eliminación de microorganismos, en la muerte celular, en la supresión de tumores y en la presentación de antígenos, todo lo cual contribuye a la tolerancia inmunológica intestinal. La autofagia ha sido implicada en respuestas inmunes innatas y adaptativas. El rol específico de ATG16L1 en estos procesos no está claro. Las mutaciones en el receptor de IL23 se han asociado al riesgo de desarrollar tanto EC como CU. La IL23 afecta el camino de la acción de la IL17, secretada por los linfocitos Th17 y que están involucrados en la patogénesis de la EII. (8)

Como factores predisponentes además de la presencia de genes de susceptibilidad, resaltan los factores ambientales como principales factores para las tasas cambiantes de la incidencia de EII. Se ha identificado que la "occidentalización" explica los aumentos recientes en la incidencia en los países asiáticos, donde la EII alguna vez se consideró rara. Del mismo modo, ha aumentado la incidencia de EII en familias que han emigrado de regiones donde la EII es muy rara a áreas de alta incidencia. (4)

Hay especial importancia del medio ambiente en el desarrollo de la EII, esto ya que la tasa de concordancia para la EC en gemelos mono-cigotos es solo del 50% e incluso menor para la CU; además que el aumento de la incidencia de EII durante los últimos 60 años es demasiado rápido para explicarse por cambios en nuestra estructura genética y la EII es menos común en los países en desarrollo, y a medida que los países se vuelven más desarrollados, la incidencia de la EII también aumenta, 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. Por lo tanto, los factores ambientales de 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. (3) La lactancia materna protege contra el desarrollo de EII [odds ratio (OR) 0,69, IC del 95 %: 0,51–0,94], pero hay pocos datos que exploren la duración de la lactancia y el momento de introducir fórmulas lácteas o alimentos sólidos. (2)

Un estudio poblacional en Suecia encontró que la exposición a antibióticos durante el embarazo, pero no durante la infancia, se asocia con un mayor riesgo de EII de inicio muy temprano, posiblemente debido a cambios en la microbiota intestinal. Los anticonceptivos orales y los antiinflamatorios no esteroideos son dos clases de fármacos que se han asociado con la exacerbación de la EII. Los antidepresivos parecen modular parte del aumento del riesgo de EII en pacientes con depresión. El consumo de carne procesada es un factor de riesgo para la EII, mientras que una mayor ingesta de fibra podría ser protectora. Las dietas ricas en grasas animales y bajas en frutas y verduras son las más comúnmente asociadas con un mayor riesgo de EII. Una dieta vegetariana protege contra la CU y es un factor de riesgo para la EC. Los niveles bajos de vitamina D también parecen ser un factor de riesgo para la EII. (2) Se han estudiado otros factores ambientales como la apendicetomía realizada antes de los 20 años, que resulta protectora frente a la CU, no así frente a la EC. Otro de estos factores sería el tabaco, que actuaría como desencadenante de la EC y disminuye el riesgo de CU, aunque la asociación con el tabaquismo varía entre las diferentes regiones del mundo. También se ha postulado la teoría de la higiene que sugiere que la mejora de la higiene en la infancia

se asocia con una reducción de exposición a patógenos, lo que deja al sistema inmunitario de la mucosa insuficientemente preparado y, por lo tanto, propenso a una inflamación incontrolada. (2) 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 exhiben una disbiosis con una restricción general en la diversidad de especies de bacterias intestinales. (3)



**Figura 1.** Factores predisponentes en la EII. Tomada de Rosen M, Dhawan A, Saeed S. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. JAMA Pediatr. 2015;169(11):1053–60.

## Clasificación

Existen diferentes formas de clasificar la EII ya sea en base a diferencias clínicas, endoscópicas, histológicas o edad de presentación. (3) De acuerdo con las características clínicas, endoscópicas e histológicas se clasifica en: CU, EII-NC y EC, con sus subtipos clínicos para CU: atípica y atípica, y para EC: colitis de Crohn. En base a la edad de presentación, se encuentra la presentación infantil cuando el debut es antes de los 2 años, de inicio muy temprano cuando es debut es entre los 2 y <6 años y

pediátrica cuando se presenta antes de los 18 años de edad. Incluso se puede clasificar de acuerdo con la afectación intestinal y las características clínicas para estadificar la severidad de la enfermedad (clasificación de Paris y Montreal). Otras clasificaciones utilizadas en los brotes para estadificar la severidad son los índices de actividad clínica modificados para edad pediátrica PUCAI (por sus siglas en inglés: pediatric ulcerative colitis activity index) y el PCDAI (por sus siglas en inglés: pediatric Crohn's disease activity index), así como índices endoscópicos para la EC (CDEIS: The CD Endoscopic Index of Severity) y la puntuación endoscópica simple para la EC (SES-CD: Simple Endoscopic Score for CD), la puntuación endoscópica de Mayo y el índice de gravedad endoscópico de la colitis ulcerosa (UCEIS: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) para la CU. (1, 13)

La CU se caracteriza por una inflamación difusa y continua del colon que se extiende proximalmente desde el recto. Los pacientes con CU pueden presentar una inflamación leve del íleon denominada ileítis por reflujo, además; entre el 40-70% de los pacientes presentan afectación del tracto gastrointestinal superior. Histológicamente la inflamación se limita a la mucosa. (3)

La EC puede afectar cualquier área del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano, pero más comúnmente involucra el íleon terminal y el colon y puede presentarse con un fenotipo inflamatorio, penetrante, estenosante o combinado, la afectación limitada a colon es más común en niños que en adultos. Las características endoscópicas que distinguen a la EC de la CU incluyen inflamación discontinua y ulceración lineal o aftosa discreta, además: el 20% de los niños tendrán afectación perianal que incluye: papilomas cutáneos, fisuras, fístulas y/o abscesos. Histológicamente la inflamación es transmural y hasta en 60% de los pacientes se observan granulomas no caseificantes. (3)

La EII-NC, se reserva para pacientes con colitis o enfermedad que comparte características de ambas y no pueden clasificarse definitivamente. (3)

## **EII de inicio muy temprano**

La EII que se presenta en niños menores de 6 años se conoce como EII de inicio muy temprano. Se han identificado defectos monogénicos, incluidos los genes implicados en la inmunodeficiencia primaria y los procesos de barrera intestinal. Un subconjunto de EII de inicio muy temprano ahora se considera una enfermedad monogénica, que a menudo involucra genes asociados con inmunodeficiencias primarias. Se han detectado defectos monogénicos en aproximadamente el 15% al 20% de los pacientes con EII de inicio muy temprano. (9) En los últimos años, se ha observado un aumento a nivel mundial, de la incidencia de casos de debut en etapas más precoces de la vida. (1) Este grupo de EII de inicio muy temprano ha demostrado tener presentaciones clínicas únicas con mayor duración de la enfermedad, inflamación colónica extensa y respuesta deficiente a las terapias estándar, incluidos los agentes biológicos y se ha asociado con distintas variantes genéticas, que involucran genes asociados con inmunodeficiencias primarias. Se han descubierto varias vías mediante el análisis de loci genéticos implicados en pacientes con EII, que son cruciales para la integridad intestinal y la homeostasis, como la función de barrera epitelial intestinal, la regulación inmunitaria innata y adaptativa, las vías inflamatorias hiperinmunes o autoinmunes, la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la autofagia. (10) Es difícil identificar a los niños con un error congénito de la inmunidad frente a los que tienen una herencia poligénica más típica con un inicio excepcionalmente temprano de la enfermedad. Este grupo de niños con EII de inicio precoz, independientemente de que exista un error congénito de la inmunidad, presenta una morbilidad muy elevada y una carga de enfermedad elevada. (11)

Existe evidencia suficiente para recomendar el uso de tecnologías de secuenciación de ADN de última generación para diagnosticar causas monogénicas conocidas de EII en la práctica clínica habitual. El abordaje diagnóstico implica la evaluación completa del fenotipo clínico del paciente, la historia familiar, los resultados de las pruebas de investigaciones inmunológicas, así como la interpretación de los resultados y hallazgos incidentales y sus implicaciones para el pronóstico y el manejo. Dado que la EII monogénica se asocia con una serie de características demográficas, incluida la edad de inicio, los antecedentes familiares, los fenotipos clínicos (en particular, las

comorbilidades y las manifestaciones extraintestinales), así como los hallazgos de laboratorio, esas características también pueden informar la necesidad de investigaciones genéticas. Las tecnologías como la secuenciación de ARN, la secuenciación de ARN de una sola célula, las tecnologías proteómicas y metabolómicas complementan las tecnologías genómicas clínicas actuales. (12)

### **Cuadro clínico**

La presentación de la EII en niños y adolescentes puede ser variable. Los signos y síntomas de la EII van a depender de la localización y extensión de la afectación intestinal. La EC y la CU tienen manifestaciones comunes, aunque de frecuencia variable, y algunas de ellas que serán exclusivas de la EC. (1, 3) La mayoría de los niños con EII debutan en la adolescencia, pero la afección puede manifestarse en la primera infancia. (2) Los pediatras y médicos de atención primaria deben familiarizarse con las presentaciones atípicas de la EII porque el 22% de los niños presentan retraso del crecimiento, anemia, enfermedad perianal u otras manifestaciones extraintestinales como única característica inicial predominante. Se debe obtener una historia familiar detallada porque hasta el 20% de los niños con EII tienen un familiar afectado o carga genética para otras patologías autoinmunes. (3)

Existen signos y síntomas de alarma denominados “red flags”, útiles para identificar a los pacientes que requieran ampliar el estudio, incluyen: diarrea de más de 14 días de evolución, diarrea con sangre o sangrado rectal, tenesmo y urgencia defecatoria, anemia, fisuras anales o fístulas digestivas, estancamiento o retraso pondo-estatural, pérdida de peso >1 kg y dolor abdominal que persiste más de dos semanas, entre otros síntomas generales (Tabla 1). (1)

Dentro de los síntomas gastrointestinales (Tabla 2), la CU en los niños suele debutar como pancolitis en 70% de los casos, siendo menos frecuentes las colitis izquierdas y las proctitis. Cuando comienza con extensión limitada en corto plazo suele progresar hacia colitis extensa o pancolitis. Los niños con CU experimentan predominantemente

diarrea con sangre y a menudo evacuaciones nocturnas frecuentes. Los síntomas de la CU son generalmente de inicio más agudo y deben distinguirse de la colitis infecciosa (disentería) mediante un cultivo de heces. (2)

La EC en pediatría es preferentemente íleo-colónica y con menor frecuencia se compromete el colon de manera aislada (colitis de Crohn). En pediatría el 50% tiene compromiso proximal (estómago o duodeno) y pueden cursar con disfagia o dolor retroesternal cuando hay compromiso esofágico y náuseas, dolor epigástrico o vómitos cuando hay afectación gástrica. (8) Los niños con EC que afecta el intestino medio (en la mayoría de los casos, el íleon terminal) experimentan dolor abdominal intermitente, anorexia, pérdida de peso o retraso del crecimiento y generalmente diarrea intermitente. Los niños con EC que afecta el colon experimentan síntomas similares a la CU y es más probable que tengan sangrado rectal, pero estos pueden presentar afectación perianal (fisuras, fistulas, abscesos) o manifestaciones de granulomatosis orofacial (úlceras orales, edema y/o grietas en los labios, mejillas induradas). Además, la EC al ser transmural puede fistulizarse y la inflamación crónica puede causar estenosis, produciendo obstrucción intestinal parcial o total. (2)

Las manifestaciones extraintestinales (Tabla 3) se pueden presentar hasta en 35% de los casos de EII. (1) Estas manifestaciones pueden darse en piel (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), ojos (epiescleritis, uveítis), huesos (osteoporosis), articulaciones (artritis, artralgiás, sacroileítis, espondilitis), hígado (hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria en colitis de Crohn) y páncreas (pancreatitis). (8)

Los trastornos hepato-biliares son comunes en pacientes con EII, y las pruebas de enzimas hepáticas anormales persistentes se encuentran en aproximadamente el 20% al 30% de las personas con EII, pueden ser el resultado de manifestaciones extraintestinales del proceso de la enfermedad (colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante autoinmune, trombosis de la vena porta, tromboembolismo venoso, trombosis de la vena hepática), relacionadas con la toxicidad de medicamentos o el resultado de un trastorno hepático primario subyacente no relacionados con EII (colecistitis, hepatitis viral, problemas de trasplante, colangiopatía

IgG4, hepatitis granulomatosa, cirrosis biliar primaria, amiloidosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico/esteatohepatitis), por lo que la elevación crónica de las enzimas hepáticas en presencia de colestasis debe investigarse con ecografía seguida de colangio-pancreatografía por resonancia magnética, además de biopsia hepática cuando esté indicado. (15, 16)

### Manifestaciones generales en EII

Síntomas	EC	CU
Generales	%	%
Pérdida de peso	55-88	31-38
Fiebre	38	NA
Anorexia	2-25	6
Retraso del crecimiento	3-4	0
Letargia	13-27	2-12

Tabla 1. Manifestaciones generales en EII. (1)

### Manifestaciones gastrointestinales en EII

Síntomas	EC	CU
Gastrointestinales	%	%
Dolor abdominal	67-86	43-62
Diarrea	30-78	74-98

<b>Sangrado rectal</b>	22-49	83-84
<b>Náusea/vómito</b>	6	1
<b>Constipación</b>	1	0
<b>Enfermedad perianal</b>	6-15	0
<b>Úlceras orales</b>	5-28	13

**Tabla 2.** Manifestaciones gastrointestinales en EII. (2)

<b>Manifestaciones extraintestinales en EII</b>	
<b>Piel y mucosas</b>	Eritema nodoso
	Pioderma gangrenoso
	Aftas orales
	Glositis
	Vasculitis
	Granulomatosis y pioestomatitis
	Fisuras y fistulas
<b>Musculoesqueléticas</b>	Artritis
	Sacro-ileítis
	Falla de medro
	Osteopenia
	Osteoporosis

	<p>Espondilitis</p> <p>Polimiositis</p> <p>Necrosis aséptica</p>
<b>Hepáticas</b>	<p>Colangitis esclerosante primaria</p> <p>Hepatitis</p> <p>Hígado graso</p> <p>Colelitiasis</p>
<b>Oculares</b>	<p>Epiescleritis</p> <p>Uveítis</p> <p>Iritis</p> <p>Ulceras corneales</p>
<b>Renales</b>	<p>Nefrolitiasis</p> <p>Nefritis intersticial</p>
<b>Pancreáticas</b>	<p>Pancreatitis</p>
<b>Hematológicas</b>	<p>Anemia</p> <p>Trombosis</p>

**Tabla 3.** Manifestaciones extraintestinales en EII. (1)

La EII presenta un curso clínico que alterna brotes con periodos de remisión, inducidos en la mayoría de los casos por el tratamiento establecido; existen índices adaptados a los pacientes pediátricos, tanto para EC como para CU que nos ayudan a identificar los

episodios de brote, así como su severidad, en los que se incluyen datos de la historia clínica, exploración física y parámetros analíticos. (1)

## **Exploración física**

Se debe evaluar en la consulta inicial de un paciente con sospecha de EII lo siguiente: estado nutricional, color de piel (ictericia o palidez) y presencia de lesiones cutáneas (hemangiomas, púrpura, zonas de hiperpigmentación). En la exploración abdominal: distensión abdominal, dolor y localización a la palpación, signos de irritación peritoneal o zonas de empastamiento, sensibilidad focal o plenitud en relación con la distribución de su enfermedad, la sensibilidad de rebote y la resistencia muscular pueden indicar una perforación o un absceso que debe evaluarse de inmediato con estudios de imagen. (1)

La evaluación de las curvas de crecimiento es fundamental; aunque algunos pacientes pueden presentar una pérdida de peso aguda, otros presentarán un aplanamiento crónico más insidioso de sus curvas de peso y talla. (3) El retraso del crecimiento y del desarrollo puberal es frecuente y puede ocurrir entre el 15 y el 40% de los pacientes a lo largo de la evolución de la enfermedad. Se presenta con un enlentecimiento de la velocidad de crecimiento, con caída en los percentiles de talla de una o más DE respecto a la evolución previa, o con nulo crecimiento en un periodo de 6 o más meses, siendo provocado por diversas causas como: la malnutrición, la inflamación o como efecto secundario de la terapia con esteroides. Por el contrario, no se debe descartar la posibilidad de EII en pacientes obesos ya que hasta el 25% de los niños se clasifican con obesidad. (1)

Es imprescindible realizar una exploración anal y perianal en busca de apéndices, fisuras, fístulas o abscesos. El tacto rectal puede proporcionar información sobre estenosis anales, un absceso o sangre oculta. Otros hallazgos pueden incluir úlceras orales aftosas, hipocratismo, lesiones cutáneas como eritema nodoso y pioderma gangrenoso. (1, 3)

## Diagnóstico

Los criterios diagnósticos para la EII en la edad pediátrica y en el adolescente, se basan en los criterios de Oporto, revisados por la ESPGHAN, en el año 2014. (1,3) El diagnóstico requiere de la anamnesis, exploración física, parámetros analíticos en sangre y heces, así como endoscopia y estudio confirmatorio con histología. Cuando existe la sospecha diagnóstica de un paciente con EII, debe realizarse una anamnesis y exploración física detalladas y analítica de sangre. Los hallazgos de laboratorio comunes en niños con EII en el momento del diagnóstico incluyen anemia, trombocitosis, hipoalbuminemia y niveles elevados de marcadores inflamatorios. La evaluación de laboratorio inicial recomendada en un paciente con sospecha de EII debe incluir una biometría hemática completa, marcadores inflamatorios (Proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular), pruebas de funcionamiento hepático, albumina, coprológico, coproparasitoscópico, coprocultivo y calprotectina fecal o lactoferrina. Un resultado normal de laboratorio no excluye un diagnóstico de EII porque aproximadamente del 10% al 20% de los niños con EII tendrán resultados de laboratorio normales. Se deben examinar las heces para detectar sangre oculta, patógenos bacterianos (incluido *Clostridium difficile*), huevos y parásitos. La calprotectina fecal, una proteína derivada de los neutrófilos es un biomarcador útil, con una sensibilidad del 98 % y una especificidad del 68 % en niños con sospecha de EII que indica inflamación intestinal. (3) Son de utilidad los marcadores ASCA (anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*) y pANCA (anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo) para diferenciar la EC o CU de la EII no clasificada. (1) ASCA IgA e IgG tiene especificidad para EC (95% uno de los dos o 100% ambos) y pANCA tiene una especificidad de 92% para CU. (8)

En función de los hallazgos en las exploraciones anteriores, deberá remitirse al paciente, si existe una alta sospecha de EII a Gastroenterología pediátrica; si la sospecha es baja y el estado general del paciente es bueno, puede realizarse seguimiento por pediatría / unidad primaria de atención y valorar remitir en función de la evolución. La aplicación conjunta de criterios clínicos de alarma (red flags) junto con parámetros analíticos y marcadores fecales alterados (PCR, calprotectina fecal), aumentan la fiabilidad diagnóstica en pacientes con sospecha de EII. (1)

El tiempo promedio de diagnóstico de la EC es de 27.5 semanas, desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo de EII, 13.7 semanas para la CU debido a la mayor facilidad para identificar los síntomas de la misma. El 75% de los pacientes acuden inicialmente al pediatra de Atención Primaria. El retraso en el diagnóstico de EII, se ha asociado con mayor riesgo de complicaciones, crecimiento y pubertad retrasada, mayor extensión de la enfermedad, pobre respuesta al tratamiento, necesidad de cirugía y repercusión en la calidad de vida. (1) El retraso en el diagnóstico tiene impacto negativo en el aspecto físico, psicológico, familiar y social. Por estos motivos, se considera que el diagnóstico precoz es un elemento crucial del buen manejo de la EII pediátrica. (14)

Existe un panel diagnóstico de EII, que incluye marcadores serológicos y genéticos disponible comercialmente, pero un número considerable de niños con EII tendrán resultados negativos para estos marcadores, lo que resulta en una sensibilidad modesta del 65 % al 75 %. Estos paneles pueden ser más valiosos como herramientas pronósticas para predecir un curso agresivo de la enfermedad. Una prueba prometedora es el índice CD64 polimorfonuclear, que capta la expresión inducida por la inflamación del receptor Fcγ I (marcadores CD64) en los neutrófilos y tiene una alta sensibilidad y especificidad para la EC en niños. (3)

## **Endoscopia**

Tanto la endoscopia alta como la colonoscopia son las exploraciones fundamentales para el diagnóstico, tanto por la visualización macroscópica como por la posibilidad de toma de biopsias para estudio anatómico-patológico. En cualquier paciente con sospecha de EII, debe realizarse esófago-gastro-duodenoscopia y colonoscopia con ileoscopia, excepto si existe megacolon tóxico o perforación intestinal, obteniéndose múltiples biopsias de todos los tramos explorados incluso aunque el aspecto macroscópico sea normal. (1) Los hallazgos macroscópicos e histopatológicos son cruciales para determinar la gravedad y extensión de la enfermedad y para distinguir la CU de la EC. (3)

En pacientes sin obstrucción intestinal, una alternativa a la enteroscopia es la cápsula endoscópica, un instrumento que puede tener utilidad para evaluar el intestino delgado

proximal cuando existe una alta sospecha de EC y el diagnóstico no puede confirmarse mediante los resultados de la endoscopia convencional y las imágenes, así como para descartar la presencia de pólipos o tumores ocultos. Las principales limitaciones actuales de la cápsula endoscópica es que no puede tomar muestras de tejido, que en niños puede ser dificultoso tragar la cápsula y debe ser colocada mediante endoscopia en el duodeno, y por último, que requiere una limpieza del intestino intensiva. La principal indicación de la capsula endoscópica en pediatría es definir la extensión y la severidad, así como también la mejoría de la mucosa en EC. (8)

En 2005, el Grupo de Trabajo de EII de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) publicó las pautas de los Criterios de Oporto sobre el estudio diagnóstico de EII y se revisaron en 2014. De acuerdo con estas guías, los niños con sospecha de EII deben someterse a una endoscopia alta con colonoscopia ya que hasta el 31% de los pacientes pueden tener una afectación asintomática del tracto gastrointestinal superior en el momento de la presentación, siendo el estómago el órgano más comúnmente afectado. (2)

La lesión macroscópica característica de la CU, en la colonoscopia, será la inflamación mucosa continua con progresión de la afectación desde recto hasta ciego. (8)

La afectación en la EC será parcheada o discontinua, con recto respetado o parcialmente comprometido y con lesiones ulcerosas y aftosas entre mucosa sana con aspecto de “empedrado”, que pueden aparecer a lo largo de todo el tracto digestivo y afectar la totalidad de la pared intestinal. Existe pérdida del patrón vascular, eritema e hiperemia, friabilidad, erosiones, micro ulceraciones, estenosis, exudado purulento y granularidad, y se pueden encontrar pseudopólipos. El íleon distal está involucrado frecuentemente, puede presentar eritema sin erosiones, o edema si existe una pancolitis con compromiso de válvula íleocecal. Los hallazgos dependen de la severidad de la enfermedad y del tiempo de evolución. (8)

Se recomienda, además, la evaluación endoscópica de la mucosa intestinal en las siguientes circunstancias: Antes de cambios importantes de tratamiento (escalada o desescalada). En pacientes sintomáticos cuando no está claro si los síntomas están

relacionados con la inflamación, como cuando se sospecha que el SII explica los síntomas. En EC para asegurar la cicatrización de la mucosa durante la remisión clínica. En CU para asegurar la curación de la mucosa durante la remisión clínica solo si la calprotectina fecal está elevada. (13) Después de la resección intestinal, se debe realizar una evaluación endoscópica de 6 a 12 meses después, con el objetivo de identificar la recurrencia posoperatoria. La reservorioscopia está indicada para confirmar el diagnóstico de sospecha de reservoritis, especialmente en el primer episodio. (13)

Las puntuaciones recomendadas para la CU son la subpuntuación endoscópica de Mayo (tabla 4), que consiste en una escala de 4 puntos desde enfermedad inactiva (grado 0), hasta gravemente activa (grado 3). Y el índice de gravedad endoscópico de la colitis ulcerosa (UCEIS) (tabla 5), índice validado con menor variabilidad inter observador y utiliza 3 variables: patrón vascular, sangrado y erosiones o úlceras, suficientes para representar el 90% de la evaluación de la gravedad asociada con la CU. (13, 18)

#### **Subpuntuación endoscópica de Mayo**

<b>Hallazgos en la colonoscopia</b>	0: normal o enfermedad inactiva
	1: enfermedad levemente activa (eritema, disminución del patrón vascular y friabilidad leve)
	2: enfermedad moderadamente activa (eritema marcado, ausencia de patrón vascular, friabilidad y erosiones)
	3: enfermedad severa o gravemente activa (sangrado espontáneo y ulceraciones)

**Tabla 4.** Subpuntuación endoscópica de Mayo. (13, 18)

---

**UCEIS** (puntuá el área con mayor gravedad en la rectosigmoidoscopia)

<b>Patrón vascular</b>	
Normal (1)	Patrón vascular normal con arborización de capilares claramente definida o borrosidad o pérdida parcheada de capilares marginales
Obliteración parcheada (2)	Patrón vascular con obliteración parcheada
Obliteración completa (3)	Patrón vascular con obliteración completa
<b>Sangrado</b>	
Ninguno (1)	No sangrado visible
Mucoso (2)	Alguna gota o hebra de sangre coagulada en la superficie de la mucosa, que desaparece con el lavado
Luminal leve (3)	Sangre escasa en la luz intestinal
Luminal moderado-grave (4)	Sangre franca en la luz intestinal, o visión de sangrado activo de mucosa tras lavado, o sangrado activo en mucosa hemorrágica
<b>Erosiones o úlceras</b>	
Ninguna (1)	Normal, no erosiones
Erosiones (2)	Mínimos defectos de la mucosa ( $\leq 5$ mm) o color blanco-amarillo de borde aplanado
Úlceras superficiales (3)	Defectos de la mucosa $\geq 5$ mm, levemente cubiertas de fibrina, pero superficiales

Úlceras profundas (4)	Defectos de mucosa profundos y excavados, con borde ligeramente elevado
<b>Suma total:</b> 0-1 remisión; 2-4 actividad leve; 5-6 actividad moderada; 7-8 actividad grave	

**Tabla 5.** Índice de gravedad endoscópico de la colitis ulcerosa (UCEIS). (13, 18)

Las puntuaciones recomendadas en EII en adultos y niños para la EC, son el índice endoscópico de gravedad de la EC (CDEIS) (tabla 6), puntaje validado y estándar de oro para la puntuación endoscópica de lesiones de EC; pero es complicado y poco adecuado para la práctica clínica, por lo que se desarrolló la puntuación endoscópica simple para la EC (SES-CD) (tabla 7), también validada para su utilización. Otra puntuación es la puntuación de Rutgeerts para evaluar la recurrencia de EC posquirúrgica en el íleon terminal. (13, 18)

**CDEIS** (Otorga puntuación por cada segmento: recto, sigmoides y colon descendente, colon transverso, colon ascendente e íleo)

<b>Úlceraciones profundas</b>	12 puntos si presentes, 0 si ausentes
<b>Úlceraciones superficiales</b>	6 puntos si presentes, 0 si ausentes
<b>Superficie afectada (cm)</b>	0-10 puntos, de acuerdo con la superficie afectada del segmento evaluado
<b>Superficie ulcerada (cm)</b>	0-10 puntos, de acuerdo con la superficie ulcerada del segmento evaluado
<b>Estenosis ulcerada</b>	Sumar 3 puntos si presente, 0 si ausente

<b>Estenosis no ulcerada</b>	Sumar 3 puntos si presente, 0 si ausente
<b>Suma total:</b> 0-2 remisión; 3-8 actividad leve; 9-12 actividad moderada; >13 actividad severa.	

**Tabla 6.** Índice endoscópico de gravedad de la EC (CDEIS). (13, 18)

**SES-CD** (Puntúa de manera conjunta los 5 segmentos: recto, sigmoides y colon descendente, colon transverso, colon ascendente e íleo)

<b>Tamaño de úlceras</b>	<p>0: No úlceras</p> <p>1: Úlceras aftoides (Ø 0.1 a 0.5 cm)</p> <p>2: Úlceras grandes (Ø 0.5 a 2 cm)</p> <p>3: Úlceras muy grandes (Ø &gt; 2 cm)</p>
<b>Superficie ulcerada (%)</b>	<p>0: Ninguna</p> <p>1: &lt; 10%</p> <p>2: 10-30%</p> <p>3: &gt; 30%</p>
<b>Superficie afectada (%)</b>	<p>0: Ausencia de afectación</p> <p>1: &lt; 50%</p> <p>2: 50-75%</p> <p>3: &gt;75%</p>
<b>Estenosis</b>	<p>0: Ninguna</p>

	<p>1: Única, se puede sobrepasar con el endoscopio</p> <p>2: Múltiple, se pueden sobrepasar con el endoscopio</p> <p>3: No se pueden sobrepasar con el endoscopio</p>
<p><b>Suma total:</b> 0-2 remisión; 3-6 actividad leve; 7-15 actividad moderada; &gt;16 actividad severa.</p>	

**Tabla 7.** Puntuación endoscópica simple para la EC (SES-CD). (13, 18)

## Histología

La histología en la población pediátrica suele ser inespecífica, sobre todo, en las fases más iniciales de la enfermedad, dificultando el diagnóstico de estos pacientes, pero es de utilidad en la monitorización de la eficacia del tratamiento para valorar la curación de la mucosa. (1) Los hallazgos endoscópicos descriptivos junto con las biopsias siguen siendo el método definitivo para confirmar la EII. (1)

En la CU la inflamación se limita a la mucosa. A nivel de la lámina propia se puede observar congestión, edema y aumento del número de células plasmáticas. Existe distorsión de las vellosidades y criptas daños sugerentes de cronicidad. Presencia de agregados linfoides basales e infiltrado inflamatorio crónico; depleción de mucina en células caliciformes. Puede observarse criptitis (neutrófilos en pared de la cripta), abscesos crípticos (neutrófilos en interior de la cripta) o destrucción de las criptas. Una característica de la CU es la mayor severidad del compromiso histológico hacia segmentos distales del colon (Tabla 8). (1,8)

Mientras que en la EC los hallazgos histológicos clásicos son la formación de granulomas y la inflamación transmural, alteración focal de la arquitectura de las criptas (segmentaria o discontinua), inflamación crónica focal o en parches y preservación de la mucina en sitios activos. La ausencia de granulomas no descarta la enfermedad de Crohn ya que solo están presentes en un 20-40%. (2,8)

Los pacientes con CU pueden tener características histológicas como gastritis, inflamación microscópica del íleon, inflamación peri apendicular, parches y preservación rectal relativa en el momento del diagnóstico y estos hallazgos no deben llevar a cambiar el diagnóstico de CU a EC. (2)

### Hallazgos histológicos en EI.

	<b>Enfermedad de Crohn</b>	<b>Colitis ulcerosa</b>
<b>Distribución</b>	Discontinua. Transmural	Continua. Mucosa
<b>Distorsión arquitectura</b>	Mínima	Intensa
<b>Metaplasia de células de Paneth</b>	Infrecuente	Frecuente
<b>Edema</b>	Marcado	Mínimo
<b>Hiperplasia linfoide</b>	Frecuente	Infrecuente
<b>Abscesos crípticos</b>	Presentes, escasos	Frecuentes
<b>Granulomas epitelioides</b>	Frecuentes	Ausentes
<b>Úlceras aftosas</b>	Frecuentes	Raras
<b>Submucosa</b>	Normal, inflamada y adelgazada	Normal y adelgazada

<b>Agregados linfoides</b>	Presencia	Ausencia
<b>Hiperplasia neural</b>	Frecuente	Rara
<b>Pseudopólipos</b>	Poco frecuentes	Frecuentes
<b>Inflamación ileal</b>	Frecuente	Mínima
<b>Afectación anal</b>	Granulomas	Inespecífica
<b>Ganglios linfáticos</b>	Granulomas	Hiperplasia reactiva

**Tabla 8.** Hallazgos histológicos en EII. (1,8)

## Imagen

Los estudios de imagen que incluyan el intestino delgado son esenciales para mapear la ubicación de la enfermedad, evaluar la gravedad e identificar complicaciones, como fístulas, abscesos y estenosis intestinales. Deben realizarse después del diagnóstico endoscópico porque las imágenes no son tan sensibles para la enfermedad colónica y leve del intestino delgado. (3) La resonancia magnética se considera la técnica de elección para valoración de intestino delgado en el paciente pediátrico, ya que permite valorar tanto la extensión y gravedad, como la presencia de complicaciones asociadas (estenosis, fístulas). Otras técnicas de imagen que pueden ser útiles en estos pacientes serían: la ecografía abdominal con o sin contraste, la gammagrafía con leucocitos marcados para establecer la localización de la inflamación, tomografía axial computarizada con contraste, el tránsito intestinal o la radiografía simple de abdomen, aunque su rentabilidad diagnóstica es variable en la edad pediátrica. (1) La resonancia magnética pélvica y la ultrasonografía endoscópica rectal son las modalidades preferidas para evaluar abscesos y fístulas perianales. (3)

## **Clasificación de Montreal y de Paris**

Son clasificaciones fenotípicas de la enfermedad, que capturan el tipo de enfermedad y la evolución, esencial para predecir la variabilidad clínica. La Clasificación de Montreal se desarrolló con ese propósito en mente. Sin embargo, la Clasificación de Montreal tiene varias debilidades con respecto a la clasificación de pacientes jóvenes. Las características dinámicas del fenotipo de la enfermedad pediátrica (el cambio en la ubicación de la enfermedad y en el comportamiento de la enfermedad a lo largo del tiempo) no están suficientemente capturadas por la Clasificación de Montreal actual. El deterioro del crecimiento lineal no se considera en absoluto y la edad de inicio solo se categoriza arbitrariamente. Además, recientemente se ha demostrado que la Clasificación de Montreal tiene solo una confiabilidad moderada entre evaluadores cuando se utiliza en la EII pediátrica. (19)

Según la localización y la afectación, la EII se clasifica de acuerdo con la clasificación de París del año 2011. (1) La clasificación de París (Tablas 9 y 10) es la herramienta actualmente aceptada para la clasificación de EII en CU, EC y EII no especificada, y parece haber un aumento con el tiempo en la reclasificación de un diagnóstico de CU y EII no especificada a un diagnóstico de EC. (2) La clasificación de París para la enfermedad inflamatoria intestinal en niños y adolescentes se basa estrechamente en la clasificación de Montreal (tabla 11) para la EII en adultos. Los objetivos de la clasificación de París son: clasificar la edad de inicio en categorías apropiadas; clasificar de manera óptima la ubicación de la EC y la CU pediátricas; otorgar definiciones pediátricas del comportamiento de la enfermedad; incorporar la duración de la enfermedad en las descripciones del comportamiento y la ubicación de la enfermedad; definir y estandarizar la clasificación de enfermedades; clasificar el crecimiento como normal o deteriorado. (19)

---

### **Clasificación de Paris. Colitis ulcerosa**

<b>Extensión</b>	E1: proctitis
------------------	---------------

	E2: colitis izquierda E3: colitis extensa E4: pancolitis
<b>Severidad</b>	S0: nunca severa S1: severa en alguna ocasión
<b>Crecimiento</b>	G0: sin retraso G1: con retraso

**Tabla 9.** Clasificación de Paris para CU en la edad pediátrica. (2)

---

**Clasificación de Paris. Enfermedad de Crohn**

<b>Edad al diagnóstico</b>	A1a: 0-<10 años A1b: 10-17 años A2: 17-40 años A3: >40 años
<b>Localización</b>	L1: 1/3 distal ileal terminal ± cecal aislada L2: cólica L3: íleo-cólica

	<p>L4a: afectación alta proximal a ángulo de Treitz</p> <p>L4b: afectación alta distal a ángulo de Treitz y proximal a 1/3 distal de íleon</p>
<b>Comportamiento</b>	<p>B1: no fistulizante, no estenosante</p> <p>B2: estenosante</p> <p>B3: fistulizante</p> <p>B2B3: estenosante y fistulizante en el mismo o diferente tiempo</p> <p>P: afectación perianal asociada</p>
<b>Crecimiento</b>	<p>G0: sin retraso en el crecimiento</p> <p>G1: retraso en el crecimiento</p>

**Tabla 10.** Clasificación de Paris para EC en la edad pediátrica. (2)

#### Clasificación de Montreal

<b>Edad al diagnóstico</b>	<p>A1: ≤16 años</p> <p>A2: 17-40 años</p> <p>A3: &gt;40 años</p>
<b>Localización</b>	<p>L1: ileal</p> <p>L2: colónica</p>

	L3: ileocolónica
	L4: compromiso alto aislado*
<b>Comportamiento</b>	B1: no penetrante, no estenosante
	B2: estenosante
	B3: penetrante
	P: enfermedad perianal**

**\*L4 puede ser sumado como un modificador a las otras localizaciones cuando coexistan.**

**\*\*P es un modificador que puede sumarse a los otros cuando exista enfermedad perianal concomitante.**

**Tabla 11.** Clasificación de Montreal. (19)

### **Índices de actividad**

Existen índices de actividad de EII que permiten, determinar el tratamiento a seguir, tienen un valor comprobado para evaluar la actividad de la enfermedad y fueron desarrollados específicamente para niños y adolescentes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: PUCAI (por sus siglas en inglés: pediatric ulcerative colitis activity index) y el PCDAI (por sus siglas en inglés: pediatric Crohn's disease activity index). El PCDAI (tabla 12) es el estándar utilizado durante los últimos 20 años de evaluación clínica de la EC, sin embargo, tiene limitaciones debido a incorporación de datos de laboratorio, velocidad de crecimiento (no siempre disponible) y examen perianal. Se han realizado esfuerzos en acortar o simplificar este índice, pero aún no existe una versión abreviada óptima que reemplace el índice original. (8) El PUCAI (tabla 13) se basa únicamente en parámetros clínicos tales como: número de deposiciones al día, consistencia de ellas,

presencia de sangre, deposiciones nocturnas, dolor abdominal y nivel de actividad diaria. Clasifica la enfermedad en leve, moderada y severa.

**PCDAI (Índice de actividad de Crohn pediátrica modificado).**

<b>Historia clínica (7 días)</b>		
<b>Dolor abdominal</b>	-Ninguno	0
	-Leve, no interfiere con actividad	10
		20
	- Intenso, afecta actividad	
<b>Deposiciones/día</b>	-0-1, líquidas, sin sangre	0
	-≤2, semiblandas, con sangre escasa o 2-5 líquidas	7,5
		15
	-Sangrado abundante, o ≥6 deposiciones líquidas o diarrea nocturna	
<b>Estado general</b>	-Bueno, no limitación de actividad	0
		10
	-Regular. Dificultad ocasional para mantener actividad	20
	-Deficiente. Limitación frecuente de actividad	

<b>Exploración física</b>		
<b>Peso</b>	-Ganancia ponderal o pérdida/mantenimiento voluntario	0
		5
	-Mantenimiento involuntario o pérdida 1-9%	10
	-Pérdida de peso >10%	
<b>Afectación perianal</b>	-Ausente, colgajos o mamelones asintomáticos	0
		7,5
	-1-2 fístulas indoloras, drenaje y no dolor	15
	-Fístula activa, drenaje, dolor y absceso	
<b>Manifestaciones extraintestinales</b>	-Ausentes	0
	-Presentes	10
<b>Pruebas complementarias</b>		
<b>VSG (mm/h)</b>	- <20	0
	- 20-50	7,5
	- >50	15
<b>Albúmina (g/dl)</b>	- ≥3,5	0
	- 3,1-3,4	10

	- ≤3	20
<b>Puntuación total (0-120)</b>		
<b>≤12,5: remisión clínica</b>		
<b>12,5-40: enfermedad leve</b>		
<b>40-57,5: enfermedad moderada</b>		
<b>&gt;57,5: enfermedad grave</b>		

**Tabla 12.** Índice de actividad de Crohn pediátrica modificado.

<b>PUCAI (Índice de actividad de colitis ulcerosa pediátrica).</b>		
<b>Dolor abdominal</b>	- No dolor	0
	- Dolor que puede ser ignorado	5
	- Dolor que no puede ser ignorado	10
<b>Sangrado rectal</b>	- Ausente	0
	- Escaso, en < 50% de deposiciones	10
	- Escaso en la mayoría de las deposiciones	20
	- Abundante (>50% del contenido de las deposiciones)	30
<b>Consistencia de las deposiciones</b>	- Formadas	0
	- Parcialmente formadas	5
	- Líquidas	10
<b>Número de deposiciones/día</b>	- 0-2	0

	- 3-5	5
	- 6-8	10
	- >8	15
<b>Deposiciones nocturnas</b>	- No	0
	- Sí	10
<b>Nivel de actividad</b>	- Sin limitación de actividad	0
	- Limitación de actividad ocasional	5
	- Actividad muy restringida	10
<b>Suma total (0-85)</b>		
<b>0-9: remisión</b>		
<b>10-34: actividad leve</b>		
<b>35-64: actividad moderada</b>		
<b>&gt;65: brote grave</b>		

**Tabla 13.** Índice de actividad de colitis ulcerosa pediátrica

## **Tratamiento**

El objetivo del tratamiento de la EII en niños es modificar la historia natural de la enfermedad, además de eliminar los síntomas y restaurar la calidad de vida, eliminar las complicaciones, detener la progresión de la enfermedad, mantener un adecuado estado nutricional, favorecer el adecuado crecimiento y desarrollo sexual, reducir la tasa de cirugías, facilitar el soporte psicológico/educacional y mejorar la calidad de vida. (1, 3) Las terapias para la EII pueden clasificarse según su capacidad para inducir la remisión de la enfermedad activa y mantener la remisión en pacientes con enfermedad inactiva. Algunas terapias son efectivas solo para la inducción o el mantenimiento de la remisión,

mientras que otras son apropiadas para ambas. (3) Para decidir qué tratamiento será más exitoso para un paciente, se debe considerar la gravedad de la enfermedad, la ubicación, el fenotipo, el efecto de la enfermedad sobre el crecimiento y el desarrollo, y el estado psicosocial del paciente. El enfoque para tratar la EII ha sido clásicamente descrito como "escalonado" o también puede ser al contrario: "arriba hacia abajo". El enfoque escalonado usa medicamentos como amino salicilatos, antibióticos o terapia enteral y aumenta a inmunomoduladores, productos biológicos o intervención quirúrgica si la enfermedad empeora. En el enfoque de arriba hacia abajo, el tratamiento comienza con medicamentos como productos biológicos en función de la gravedad de la enfermedad, con la esperanza de que la terapia pueda descender a medicamentos "menos agresivos". (21) En la actualidad, la estrategia recomendada para la EII es el tratamiento por objetivos o "treat to target", persiguiendo no solo el control de los síntomas y la remisión clínica, sino también el control de la inflamación, pretendiendo la curación mucosa y transmural, y así mantener el control de la remisión. (1)

## **Nutrición enteral**

El tratamiento con nutrición enteral exclusiva (NEE), definida como la provisión de esencialmente el 100% de las necesidades calóricas mediante una fórmula líquida, es tan efectiva como la terapia con esteroides para inducir la remisión clínica en niños con EC. (3) Se recomienda como primera línea para la inducción de la remisión en EC. (21) En la EC, existe una fuerte recomendación en las guías europeas para iniciar nutrición enteral exclusiva como puente a la terapia con inmunomodulador. (24)

Se utilizan fórmulas líquidas (elementales, semi-elementales o poliméricas) en el tratamiento de la EC y esta terapia se suele administrar de 2 formas: como NEE, la cual se proporciona como la única fuente dietética y se utiliza como tratamiento médico primario para inducir la remisión. También como nutrición enteral parcial (NEP): administrada como complemento a una dieta normal, con el objetivo principal de mejorar el estado nutricional o mantener la remisión. (25)

Esta terapia como inducción a la remisión para la EC pediátrica, requiere de una reevaluación y, por lo tanto, podría ser necesario continuar o cambiar el enfoque terapéutico. (2) Se basa en una alimentación líquida con fórmula polimérica completa exclusiva, durante un periodo de tiempo entre 6-8 semanas o de 8 a 12 semanas. (1,3) Las ventajas de este enfoque en comparación con los esteroides incluyen el apoyo del crecimiento mediante la NEE, la evitación de los efectos adversos asociados con los esteroides y una cicatrización más eficaz de la mucosa. Este tratamiento tiene ventajas en cuanto a la mejoría del estado nutricional del paciente, la ausencia de efectos secundarios y la capacidad de curación mucosa en comparación con los esteroides. La indicación de esta terapia sería para brote leve-moderado de EC no fistulizante ni con afectación perianal. (1) La principal desventaja es la estricta dieta de fórmula líquida, que requiere que muchos pacientes coloquen sonda nasogástrica cada noche para alimentación nocturna continua o durante todo el día. La nutrición enteral exclusiva se usa ampliamente como terapia de inducción de primera línea en Europa y está ganando cada vez más fuerza en los Estados Unidos. La inflamación y los síntomas regresarán con la interrupción de la terapia de NEE; por lo tanto, se usa en combinación con terapia médica de mantenimiento. Se ha informado cierto éxito usando varios regímenes de nutrición enteral parcial como terapia de mantenimiento, como alimentación nocturna con una dieta diurna normal. (3) Se ha documentado la cicatrización de la mucosa en niños tratados con terapia de NEE independientemente del tipo de fórmula. Aunque la fórmula elemental o semi-elemental se ha utilizado en la NEE, los datos disponibles no muestran ninguna diferencia significativa en el resultado según el tipo de fórmula utilizada o alguna ventaja de los aditivos como la glutamina. Un metaanálisis de 10 ensayos (334 pacientes adultos) no reveló ninguna diferencia en la eficacia entre las formulaciones elementales y no elementales (odds ratio 1,10; IC del 95 %: 0,69 %–1,75 %). Las fórmulas poliméricas son generalmente menos costosas y tienen mejores características de sabor, lo que permite la administración oral en muchos niños. Además, el uso de fórmula polimérica puede estar asociado con una mejor ganancia de peso que una dieta elemental. Debido a que el uso de una sonda nasogástrica (SNG) para administrar alimentos puede estar asociado con sentimientos negativos percibidos hacia la NEE, la fórmula polimérica puede facilitar una mayor aceptación y uso de la terapia enteral. (25) Los estudios han

demostrado que la NEE induce la remisión en hasta el 85% de los niños con EC recién diagnosticada. Una revisión en Cochrane comparó la eficacia de la inducción entre los esteroides y la NEE, metaanálisis de 6 ensayos (192 pacientes recibieron NEE y 160 pacientes recibieron esteroides) arrojaron un cociente de probabilidades combinado de 0,33 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,21 %– 0,53%) a favor de la terapia con corticoides. (25) El mecanismo de acción de la NEE para la inducción de la remisión sigue siendo una conjetura. Las hipótesis han incluido la eliminación de la absorción de antígenos en la dieta, la reposición nutricional general, la corrección de la permeabilidad intestinal, la disminución de la síntesis intestinal de mediadores inflamatorios a través de la reducción de la grasa en la dieta y la provisión de micronutrientes importantes para el intestino enfermo. La microbiota intestinal alterada es un mecanismo patógeno putativo para la inflamación de la mucosa en la EC. Se ha demostrado que la NEE ejerce tanto un cambio en la microbiota intestinal como un efecto antiinflamatorio. Los niños tratados con una dieta polimérica enteral revelaron una modificación profunda de la microbiota fecal durante y después de la NEE, lo que sugiere que esto es un mecanismo putativo para la inducción de la remisión como consecuencia de la NEE. (25) Varios estudios han estudiado el efecto de la NEE en el control de las exacerbaciones de la enfermedad y al menos la mitad de los niños que recibieron NEE entraron en remisión. Además, se observó que muchos de los niños que no habían logrado la remisión tenían una actividad de la enfermedad disminuida y un estado nutricional mejorado. Aunque el efecto de NEE sobre el aumento de peso parece ser variable, está claramente establecido que el efecto positivo de NEE en comparación con los esteroides sobre el crecimiento lineal ocurre incluso dentro de las 10 semanas a los 6 meses. (25)

No está claro si la administración de NEE mejora por vía oral o por sonda. La alimentación oral generalmente se toma en al menos 3 o 4 porciones a lo largo del día, y se ofrece agua adicional según se desee. Se puede utilizar la alimentación por SNG, con la ventaja de que los pacientes no desarrollan fatiga gustativa. Las opciones para las SNG incluyen que el paciente o el cuidador aprendan a colocar la sonda todas las noches o que se coloque una sonda a largo plazo durante varias semanas. La alimentación por SNG se puede administrar en gran parte durante la noche para minimizar el efecto en la rutina diaria del paciente, aunque es común que la infusión se extienda hasta las horas

de vigilia. Además, hay bombas disponibles que se pueden llevar en una mochila para permitir la movilidad durante la administración diurna. Por lo general, al iniciar la alimentación por sonda, se comienza con la mitad del volumen y se aumenta hasta el volumen completo durante 1 o 2 días. Para los pacientes que usan alimentación por SNG que deciden continuar con su uso a largo plazo, la inserción de una sonda de gastrostomía es una opción. (25)

Otro aspecto de NEE es la reanudación de la dieta normal al final del período de fórmula exclusiva. Los diferentes enfoques para la reintroducción de la dieta normal incluyen la introducción gradual de la cantidad de alimentos mientras el volumen de la fórmula disminuye hasta el uso de una dieta baja en alérgenos en la que se introducen nuevos alimentos cada 2 días. El enfoque de introducir una comida cada 2 o 3 días mientras se reduce gradualmente el volumen de fórmula parece ser un compromiso razonable entre el cumplimiento, la eficacia y la tolerancia por parte de niños y adolescentes. (25)

### **Nutrición Parenteral Total (NPT)**

Conceptualmente, la NPT se ha propuesto como una modalidad terapéutica para la EII bajo la hipótesis de suplir todos los requerimientos nutricionales diarios al tiempo que proporciona reposo intestinal, minimiza los procesos secretores digestivos y elimina los estímulos antigénicos de la mucosa, minimizando así la inflamación, sin embargo se ha visto que no hay un beneficio adicional con la NPT y algunos otros estudios han sugerido beneficios en la EC colónica con inflamación luminal, fistulas o estenosis y para la CU aún no se logra respaldar el papel de la NPT en el tratamiento. (26, 27)

### **Dietas de eliminación**

En general, se ha observado en pacientes en edad pediátrica, que una dieta rica en frutas y verduras, rica en ácidos grasos omega 3 y baja en ácidos grasos omega 6, se asocia a una disminución del riesgo de desarrollar EC o CU y, por lo tanto, se recomienda. (16,

22) Sin embargo, existen otros tipos de dietas, como lo son las dietas de eliminación o exclusión, actualmente la dieta de exclusión de la enfermedad de Crohn es una dieta que permite frutas, verduras, carnes y carbohidratos simples y complejos, pero tiene como objetivo eliminar los componentes dietéticos específicos que interrumpen la capa mucosa intestinal o inducir disbiosis. Más concretamente elimina ciertas grasas animales, ciertos tipos de carnes y reduce la exposición a aditivos alimentarios como emulsionantes y maltodextrinas. La curcumina se puede considerar como una terapia complementaria para inducir y mantener la remisión clínica de la CU leve a moderada. (16, 22) En un estudio prospectivo de 10 niños y adultos tratados con una combinación de esta dieta de eliminación y nutrición enteral parcial, se observó una respuesta clínica en el 90% de los pacientes y remisión en el 62%. También se ha visto una reducción en el PCDAI, PCR y calprotectina, colocando la eficacia de esta dieta en conjunto con la nutrición enteral parcial como comparable a la NEE y superior a estudios históricos de nutrición enteral parcial con una dieta sin restricciones. (26, 28)

### **Dieta baja en FODMAP (Fermentables, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles)**

Muchas personas con EII experimentan síntomas funcionales similares a los del síndrome del intestino irritable (SII). La dieta baja en FODMAP se ha promovido para el SII, ya que trata de excluir los carbohidratos de cadena corta que se absorben mal, que luego pueden ser fermentados por las bacterias intestinales y producir síntomas. Se ha observado en algunos estudios una mejoría de los síntomas y una mejora en la calidad de vida con esta dieta; sin embargo, en otros estudios no hay un efecto significativo ni en los marcadores inflamatorios, además de que compromete en la edad pediátrica el estado nutricional al tener una restricción importante de nutrientes. Por lo que aún son necesarios más estudios a largo plazo para evaluar su perfil de seguridad en la ingesta de nutrientes dada su naturaleza restrictiva. (26, 28)

## **Corticoides**

Los corticoides son efectivos para la inducción de la remisión clínica en EC y CU en niños; sin embargo, aproximadamente la mitad de los pacientes se volverán dependientes de los esteroides o requerirán cirugía. (3) Cuando la NEE no es una opción, se pueden considerar los esteroides para inducir la remisión en EC. (23) La terapia con esteroides a dosis altas (1.5 - 2 mg/kg/día de prednisolona/prednisona máx. 40 mg una vez al día), durante 2 a 3 semanas, seguido de un período de disminución gradual de hasta 8 a 10 semanas, es el medio preferido para inducir la remisión en la CU y una alternativa a la NEE en la EC. (2, 16) Están indicados en inducción de remisión en brote moderado-severo y no son apropiados como terapia de mantenimiento debido a los efectos adversos bien establecidos con el uso a largo plazo. (3) Los corticoides orales de acción local (budesonida, beclometasona) presentan menor biodisponibilidad, con menor efecto antiinflamatorio y efectos adversos. (3) El término "dependencia a esteroides" se aplica a pacientes que no pueden suspender los esteroides dentro de los 3 meses sin enfermedad activa recurrente, o que tienen una recaída que requiere esteroides dentro de los 3 meses posteriores a la suspensión. Las dosis altas de glucocorticoides y la duración prolongada de la terapia (> 3 meses) se han asociado con la supresión suprarrenal en el 20 % de los niños con EII. (16)

## **Amino salicilatos**

Los amino salicilatos ejercen un efecto antiinflamatorio tópico sobre la mucosa intestinal, mediante la inhibición de mediadores proinflamatorios (interleucinas, prostaglandinas). (1,3) Se pueden administrar por vía oral formulaciones que liberan la fracción activa ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) en el íleon y el colon o vía tópica mediante enema o supositorio. La sulfasalazina se ha utilizado durante más de 40 años para tratar la EII, pero muchos pacientes no pueden tolerar los efectos adversos relacionados con la sulfa (náuseas, dolor de cabeza, fiebre y sarpullido). Por lo tanto, se han desarrollado fármacos 5-ASA sin sulfa más nuevos (mesalamina, balsalazida disódica y osalazina sódica) que administran altas concentraciones de 5-ASA a la mucosa intestinal con menos efectos

adversos. Los fármacos 5-ASA son eficaces para la inducción y el mantenimiento de la remisión en adultos con CU leve o moderadamente activa, pero se han realizado pocos ensayos clínicos en niños. La balsalazida, el único agente 5-ASA con indicación de la FDA (por sus siglas en inglés: Food and Drug Administration), su administración induce una respuesta clínica a las 8 semanas en el 45% de los niños con CU leve a moderadamente activa y la remisión en el 12%. El 30% de los niños con CU mantendrán la remisión con la administración de 5-ASA en monoterapia. Aunque los medicamentos 5-ASA todavía se prescriben comúnmente para la EC, las revisiones sistemáticas no respaldan su eficacia. En la EC, falta evidencia de que los 5-aminosalicilatos sean efectivos. (24) La dosis sugerida de mesalamina oral es de 60 a 80 mg/kg/día a 4.8 g al día; mesalamina rectal 25 mg/kg hasta 1 g al día; sulfasalazina 40 a 70 mg/kg/día hasta 4 g al día. Se están utilizando dosis rectales más altas de hasta 4 g, pero la evidencia sugiere que no es más eficaz que 1 g. Se puede considerar la reducción de la dosis, dentro del rango de dosis sugerido, después de varios meses de remisión sostenida. La mayoría de los niños con CU leve a moderada no lograrán la remisión con la monoterapia oral con mesalamina sola, por lo que se debe considerar la modificación del tratamiento en aquellos que no muestran una respuesta significativa inicial dentro de las 2 a 3 semanas de terapia. (16)

## **Inmunomoduladores**

Las tiopurinas, incluida la azatioprina sódica y su metabolito activo mercaptopurina (6-MP), se han utilizado para el tratamiento de la EII durante más de 30 años. (3) Inhiben la proliferación de linfocitos T y B. Indicados para el mantenimiento ya que su efecto máximo puede requerir 8-12 semanas de tratamiento. (1, 23) Las tiopurinas se recomiendan para mantener la remisión en niños cortico-dependientes o con recaídas frecuentes (recaídas por año) a pesar del tratamiento óptimo con 5-ASA y en pacientes intolerantes a 5-ASA. (16) Se administra azatioprina a dosis de 2 mg/kg/día para mantener la remisión. (2) Los efectos adversos asociados con las tiopurinas incluyen mielo-supresión, niveles elevados de transaminasas y pancreatitis. Se ha observado un

pequeño aumento del riesgo de linfoma asociado con las tiopurinas, con un riesgo absoluto de 4,5 por 10 000 años-paciente en niños que reciben tiopurinas en comparación con 0,6 por 10 000 años-paciente en la población pediátrica general. (3) El metotrexato es otro inmunomodulador que se usa con mayor frecuencia debido al riesgo de linfoma con las tiopurinas. Es un inmunomodulador con efecto antiproliferativo y citotóxico, a través de la inhibición de la síntesis de ADN y ARN. Indicado en el mantenimiento de remisión en EC en pacientes con riesgo de mal pronóstico o en falla con tiopurinas. (1) Grandes estudios retrospectivos de cohortes respaldan el uso de metotrexato para mantener la remisión clínica en aproximadamente un tercio de los niños con EC y CU. Los efectos adversos del metotrexato incluyen náuseas, hepatotoxicidad y mielosupresión. Los pacientes deben tomar suplemento diario de ácido fólico cuando reciben metotrexato. (3, 23) La ciclosporina y tacrolimus están indicados en CU grave refractaria a otros tratamientos, como medida temporal. Estos tratamientos tienen efectos adversos frecuentes y potencialmente graves, por lo que no son de uso como terapia inicial en estos pacientes. (1)

## **Terapia biológica**

Son fármacos derivados de fuentes biológicas que regulan el sistema inmune del individuo, ejerciendo efecto antiinflamatorio a través de la inhibición selectiva de distintos pasos de la cascada inflamatoria. Existen, en la actualidad, dos fármacos biológicos, anti-TNF $\alpha$  (factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ), aprobados para el uso en niños a partir de 6 años: Infliximab, que es de administración intravenosa y tiene indicación en EC y CU pediátricas en brotes graves que no responden a otros tratamientos; y el Adalimumab, de administración subcutánea, que tiene indicación en EC pediátrica en brote grave, que no ha respondido a otros tratamientos. (1) Los medicamentos anti-TNF generalmente se usan en niños con EII refractaria a los esteroides o en aquellos que son dependientes de los esteroides a pesar de la terapia con inmunomodulador. El infliximab debe considerarse en la CU crónicamente activa o dependiente de esteroides, no controlada por 5-ASA y tiopurinas, tanto para la inducción como para el mantenimiento de la

remisión. (16) Se podría considerar adalimumab o golimumab en aquellos que inicialmente responden, pero luego pierden la respuesta o son intolerantes a infliximab, según los niveles séricos y los anticuerpos. (16) En niños con EC, el 88% responde a infliximab con un 56% en remisión al año. Para la CU, el 73% responde con un 39% en remisión al año. (3, 23) Los agentes anti-TNF son superiores a las tiopurinas para inducir la cicatrización completa de la mucosa del intestino y son la única clase de fármacos con capacidad demostrada para curar completamente las fístulas perianales en EC. Además, se ha demostrado que infliximab mejora el crecimiento lineal en niños con crecimiento asociado. Por estas razones, los agentes anti-TNF se pueden prescribir como terapia de primera línea para la EC en niños con ulceraciones mucosas profundas severas, fístulas perianales y/o falla significativa del crecimiento. (3) En pacientes de inicio reciente con alto riesgo de evolución complicada de la enfermedad, se recomienda la terapia anti-TNF para inducir la remisión. (23) Los principales efectos secundarios de estos fármacos son: las reacciones alérgicas en el momento de la infusión, erupción, el riesgo de linfoma (linfoma hepato-esplénico de células T) que podría estar aumentado en varones jóvenes con EC en tratamiento combinado con tiopurínicos, y el aumento del riesgo de infecciones, en particular infecciones por hongos, virus y micobacterias. Todos los pacientes deben someterse a pruebas de detección de infección tuberculosa latente antes de iniciar la terapia anti-TNF, además, chequeo de inmunidad a virus varicela y hepatitis B, hepatitis A, hepatitis C, HIV, Epstein-Barr. (1, 3, 8)

En pacientes que no logran o mantienen la remisión clínica con agentes anti-TNF, a pesar de la optimización de la dosis de anti-TNF y el uso de inmunomoduladores, se puede considerar ustekinumab o vedolizumab. Ustekinumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la interleucina 12 y 23, ha demostrado eficacia para la inducción y el mantenimiento, pero los datos sobre la eficacia de ustekinumab en la EC pediátrica aún son limitados. (23) El ustekinumab recibió aprobación para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a grave en adultos en el 2017. (30) Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado selectivo del intestino dirigido a la integrina  $\alpha 4\beta 7$  que es eficaz en pacientes con EII refractarios o intolerantes a los esteroides sistémicos, inmunomoduladores o agentes anti-TNF. Vedolizumab es eficaz tanto en la EC como en la colitis ulcerosa, pero es probable que sea más eficaz en la CU. (23)

El adalimumab debe comenzar con 160 mg, seguido de 80 mg después de 2 semanas y luego 40 mg cada dos semanas en adolescentes con peso > 40 kg. La dosificación óptima en niños más pequeños no ha sido bien definida, pero se podría considerar una dosificación basada en superficie corporal, tomando como base al de adulto de 1,73 m<sup>2</sup> (es decir, inducción con 92 mg/m<sup>2</sup> seguido de 46 mg/m<sup>2</sup> seguido de 23 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas para mantenimiento). Las dosis recomendadas de golimumab para la inducción son 200 mg en la semana 0 seguidos de 100 mg en la semana 2 para aquellos que pesan 45 kg. Los niños con bajo peso deben recibir dosis según el área de superficie corporal (115 y 60 mg/m<sup>2</sup> en las semanas 0 y 2). Las dosis de mantenimiento cada 4 semanas son de 60 mg/m<sup>2</sup> si pesa <45 kg y de 100 mg si pesa 45 kg. (16) La dosificación estándar de vedolizumab en adultos se ha adaptado en estudios pediátricos (5 mg/kg hasta 300 mg por dosis en las semanas 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas). Para aquellos que pesan <30 kg, se requiere una dosis más alta por kg, pero se puede preferir el cálculo basado en la superficie corporal (es decir, 177 mg/m<sup>2</sup>). Se ha descrito que el efecto de vedolizumab en la CU se produce en la semana 6 de tratamiento, pero es posible que la respuesta completa no sea evidente hasta la semana 14. (16)

Los niveles objetivo de adalimumab durante el mantenimiento se informan en diferentes estudios como niveles de >5 a 8 mg/ml después de la inducción (es decir, en la infusión de la semana 14 para IFX y en la semana 8-10 para adalimumab). La medición de los niveles del fármaco es útil en la evaluación de la respuesta insatisfactoria al anti-TNF para guiar el aumento de la dosis o el cambio a otro biológico. (16) No se recomiendan cambios múltiples (>1 cambio) entre terapias biológicas o el uso de varios en niños con EII, ya que los datos sobre intercambiabilidad son limitados y la trazabilidad de los fármacos en caso de pérdida de eficacia y/o señales de seguridad puede verse comprometida. (31)

### **Manejo del brote grave en CU**

Se recomienda la metilprednisolona intravenosa 1 mg/k/día (hasta 40 mg/día) una vez al día por la mañana como tratamiento inicial al ingreso; una dosis más alta de 1,5 mg/k/día

(hasta 60 mg/día) en 1 o 2 dosis diarias divididas debe reservarse para casos más graves y para los niños que han fracasado con los esteroides orales antes del ingreso. La terapia de segunda línea debe iniciarse el quinto día de tratamiento con esteroide intravenoso en niños con un PUCAI > 65 puntos y debe continuarse la metilprednisona durante 2 a 5 días adicionales en niños con un PUCAI de 35 a 65 en el día 5; se recomienda un control diario para confirmar la respuesta gradual antes de tomar una decisión sobre el tratamiento de segunda línea, en la mayoría de los casos, en un total de 7 a 10 días de tratamiento. La planificación recomendada para el tratamiento de segunda línea entre los días 3 y 5 en pacientes que no responden, incluye sigmoidoscopia para detectar colitis infecciosa (principalmente CMV), granulomas y grado de inflamación, valoración quirúrgica, exclusión de tuberculosis latente, toma de serología para VHB y VHC y/o análisis de sangre necesarios antes del tratamiento con inhibidores de la calcineurina (creatinina, lípidos y magnesio). El infliximab se recomienda como tratamiento médico de segunda línea para los niños que no han recibido tratamiento anti-TNF y que fracasan con el esteroide intravenoso. Los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) se pueden considerar como una terapia médica alternativa de segunda línea. Al introducir la terapia de segunda línea, siempre se debe discutir la posibilidad de no respuesta y, por lo tanto, la necesidad de una colectomía. Estos pacientes que desarrollan colitis aguda severa resistente a los esteroides tienen un riesgo particular de colectomía dentro de 1 año. Por lo tanto, se recomienda la adición de un inmunomodulador en respondedores a infliximab durante al menos 6 meses. (34) Los niños no deben ser dados de alta del hospital en un brote grave de CU, a menos que la enfermedad sea leve (es decir, PUCAI <35 puntos), preferiblemente más cerca de la remisión (es decir, PUCAI <10 puntos). En general, se recomienda el mantenimiento con tiopurina, pero se podría considerar la terapia de mantenimiento exclusiva con mesalamina si la respuesta a los esteroides ha sido rápida y el paciente no había recibido mesalamina antes de la admisión. Los pacientes que responden a infliximab deben continuar con este fármaco como tratamiento de mantenimiento después del alta. (34)

## **Antibióticos**

Los antibióticos en la EC tienen su indicación frente a la enfermedad fistulizante severa (metronidazol y ciprofloxacino), generalmente como puente al uso de biológicos. El uso de azitromicina y rifaximina se puede considerar para la inducción de la remisión en la EC luminal de actividad leve a moderada. En la CU los antibióticos no están indicados de rutina, con excepción de su uso en la reservoritis. El uso de probióticos (p. ej., VSL#3, Escherichia coli Nissle 917) se puede considerar en la CU leve como terapia adyuvante, en aquellos que no toleran los salicilatos o con actividad residual mínima. (8, 16, 22)

## **Cirugía**

La cirugía se reserva para aquellos pacientes que no responden a los tratamientos anteriormente citados, con retraso del crecimiento, megacolon tóxico que es raro en los niños, la enfermedad fistulizante, perforante o estenosante y la enfermedad perianal grave que requiere una colostomía de derivación temporal o procedimientos de alivio localizados (p. ej., drenaje de abscesos y colocación de sedal). (1, 2) Las opciones quirúrgicas en CU incluyen colectomía total o subtotal con anastomosis íleo-rectal y posterior vigilancia de por vida de la bolsa rectal. Si se va a realizar una colectomía total con mucosectomía rectal, entonces las opciones de reconstrucción incluyen anastomosis íleo-anal e ileostomía permanente que generalmente es necesaria en aproximadamente el 10% de los pacientes. En el megacolon tóxico, la colostomía (construcción de un orificio lateral a través de la pared de colon que se sutura a la piel y permite que el colon descomprima, evitando así la perforación) podría ser una opción si un paciente está demasiado enfermo para tolerar un más extenso procedimiento. (2) La procto-colectomía restauradora con anastomosis íleo-anal con reservorio (reservorio en J) y una ileostomía en asa, es la cirugía electiva recomendada para CU pediátrica. Se recomienda el procedimiento en tres etapas (colectomía subtotal con ileostomía primero) para pacientes con colitis aguda grave, tratados con esteroides en dosis altas o tratamiento anti-TNF $\alpha$  reciente o desnutrición grave; sin embargo, la elección final del abordaje quirúrgico debe ser de acuerdo con la experiencia del médico tratante y a las condiciones de cada

paciente. Se recomienda un abordaje laparoscópico mínimamente invasivo en niños ya que hay resultados equivalentes a la cirugía abierta tanto para casos urgentes como electivos. (16) La colectomía resulta curativa en los pacientes con CU refractaria a tratamiento y está indicada en la EC para el tratamiento de complicaciones (fístulas, abscesos o cuadros de estenosis que produzcan cuadros obstructivos). (33) La EC es un factor de riesgo bien reconocido de falla y fuga de la anastomosis. (2)

### **Asistencia nutricional**

Inicialmente en todo paciente se debe realizar una evaluación nutricional que consiste en: evaluación de la duración y severidad de la enfermedad, presencia de resección intestinal y ostomías, evaluación de la ingesta, cantidad y calidad de alimentos y presencia de intolerancia. Se recomienda el uso de los estándares para niños normales, peso, talla, índice de masa corporal (IMC) expresados en desviaciones estándar o percentiles. Estas evaluaciones deben ser seriadas con registro de peso y talla en cada visita, con cálculo de Z score que refleja con mayor exactitud el deterioro del crecimiento. No se recomienda el uso rutinario del IMC ya que puede subestimar la desnutrición. Se debe evaluar también el desarrollo puberal de acuerdo con el estadio de Tanner y además, se recomienda la evaluación del estado de nutrición a través de la determinación de albumina y prealbúmina. El objetivo primario es restablecer y mantener el estado nutricional, ayudar a controlar síntomas y disminuir la inflamación. Una inadecuada ingesta de energía, proteínas y micronutrientes puede inducir cambios en las propiedades de barrera y alterar la respuesta inmune intestinal, teniendo en cuenta que la ingesta está deteriorada en el 54% de niños con EC. Deben evitarse alimentos que exacerban síntomas como: lactosa, alcohol, condimentos y sal, especialmente en aquellos con tratamiento con esteroides. (8) Las intolerancias habitualmente son individuales y deben ser determinadas caso a caso, por lo que las estrategias incluyen desde ingesta oral con suplementos de proteínas, energía y micronutrientes hasta nutrición enteral y/o nutrición parenteral. No existe una correlación directa entre el gasto energético y la actividad de enfermedad, y se recomienda para cálculo de necesidades

energéticas el uso de fórmulas de Schofield según la edad y el sexo. Se recomienda la ingesta adecuada de micronutrientes, uso de fórmulas vitamínicas y suplementación de vitamina D considerando la realización de densitometría ósea. (8) La densitometría ósea es la herramienta de detección preferida para niños y adolescentes con EII y las bases de datos de referencia pediátrica deben usarse para informar la densidad mineral ósea subóptima de un niño o adolescente con EII en comparación con controles sanos de la misma edad y sexo con una puntuación Z, y considerar una puntuación  $Z < -1,0$  DE como umbral de densidad mineral ósea subóptima. Se recomienda realizar cada 1 o 2 años en niños y adolescentes con EII y puntuación Z de todo el cuerpo o columna  $\leq -1.0$  DE en cualquier punto de la enfermedad. (32) Los suplementos orales de hierro deben iniciarse en casos de anemia con hemoglobina de 10 g/dl y enfermedad inactiva. Se debe considerar el hierro intravenoso en casos de anemia grave (es decir,  $<10$  g/dl), enfermedad activa o si no se toleran los suplementos orales. (22, 34) Los niños y adolescentes con EII requieren suplementos regulares de vitamina D y calcio, ya que la alimentación familiar regular a menudo no cumple con estas recomendaciones. Se recomienda una ingesta diaria de vitamina D de 800 a 1000 UI para niños y adolescentes con EII. La vitamina D debe administrarse a dosis de dosis acumulativas de al menos 400,000 UI si el nivel de 25 hidroxivitamina D (25OHD) es  $<20$  ng/ml. Para niveles  $>20$  ng/ml pero inferiores a 32 ng/ml, sería razonable una dosis acumulativa de al menos 250,000 UI. La concentración sérica objetivo de 25-OHD es superior a 30 ng/ml. (20,32) La ingesta recomendada de calcio es de 1000 mg/día para niños de 4 a 8 años y de 1300 mg/día para niños de 9 a 18 años.

### **Trasplante fecal**

Dado el papel que desempeña el microbioma intestinal en la etiología de la EII, se ha probado el trasplante de microbiota fecal en una serie de estudios con éxito variable en la inducción de la remisión clínica. Si bien la mayoría de los gastroenterólogos del Reino Unido reconocen el trasplante fecal como un tratamiento potencial para la EII, la aceptación ha sido limitada. (2) En pacientes con EC, no se debe utilizar el trasplante de

microbiota fecal para inducir o mantener la remisión. (23) Se requieren más estudios para establecer el papel de este tratamiento emergente. (2)

### **Medición de la respuesta y puntuación de la gravedad**

Las herramientas de puntuación de la gravedad de la actividad permiten una evaluación longitudinal. El índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica y el índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica se utilizan para evaluar objetivamente la gravedad de la enfermedad. (11) Los marcadores bioquímicos se pueden utilizar como indicadores indirectos de la gravedad de la enfermedad. Estos incluyen el recuento plaquetario, la PCR y VSG. La PCR puede ser un indicador indirecto de inflamación más confiable que la VSG, ya que algunos niños que toman azatioprina o 6-mercaptopurina pueden tener una elevación persistente de la VSG con una PCR normal y sin evidencia clínica de enfermedad activa. (2)

### **Seguimiento por gastroenterología pediátrica**

Los controles posteriores realizados por un gastroenterólogo pediátrico suelen ser necesarios al menos cada 3 meses (más frecuentemente en casos complicados o refractarios al tratamiento). Estos son particularmente importantes para permitir el tratamiento oportuno de las alteraciones del crecimiento, la pubertad retrasada, las deficiencias nutricionales, los efectos secundarios de los medicamentos, las infecciones oportunistas y de otro tipo y las manifestaciones extraintestinales. La reevaluación endoscópica o histológica está indicada antes de cambios importantes en el tratamiento y cuando la respuesta al tratamiento es incierta. Los cánceres asociados con la colitis pueden ocurrir en pacientes con EII incluso antes de los 18 años y requieren una evaluación adecuada. (20)

La respuesta clínicamente significativa se define por un cambio de PUCAI de al menos 20 puntos o entrar en remisión. El pronóstico a largo plazo es mejor en pacientes que

logran una remisión clínica completa (PUCAI < 10) durante los primeros 3 meses después del diagnóstico. (16) Actualmente no hay evidencia de que medir la calprotectina en un niño que se encuentra en una remisión definida por PUCAI, tenga un valor agregado para predecir el curso de la enfermedad. Sin embargo, dado que la enfermedad endoscópica significativa puede estar presente en el 20% de los niños con PUCAI < 10, es razonable medir la calprotectina una vez que se haya logrado la remisión clínica sostenida para verificar la cicatrización de la mucosa y seleccionar aquellos que requieren evaluación endoscópica. Otros marcadores fecales (p. ej., lactoferrina) pueden tener un valor diagnóstico comparable, pero se dispone de menos datos de apoyo. No existe un valor de corte ideal de calprotectina fecal para reflejar la inflamación de la mucosa y predecir el resultado de la enfermedad. Los valores difieren sustancialmente en los diferentes estudios que utilizan diferentes estándares de referencia. El valor de corte <100 mg/g generalmente refleja la remisión, mientras que >250 mg/g predice con mayor precisión la inflamación de la mucosa. Por lo tanto, el valor que debe desencadenar una evaluación endoscópica o un cambio de tratamiento debe individualizarse en función de estos valores, especialmente cuando los valores aumentan con el tiempo. (16) En pacientes con EC luminal después de la terapia de inducción, una disminución de la calprotectina fecal en el contexto de una mejoría clínica se puede utilizar como marcador de la respuesta al tratamiento. Y un aumento significativo de la calprotectina fecal debe desencadenar más investigaciones y considerar escalar el tratamiento. (23)

Los análisis de sangre (biometría hemática, albúmina, pruebas de función hepática y reactantes de fase aguda) deben realizarse regularmente según los síntomas y la terapia y al menos cada 3 meses mientras se toman medicamentos inmunosupresores y al menos cada 6 a 12 meses en caso contrario. Es una práctica común incluir pruebas de función renal en pacientes que toman mesalamina y análisis de orina anual; sin embargo, no hay evidencia de que esto prevenga los resultados adversos. (16)

Antes de modificar el tratamiento, es fundamental considerar otras condiciones clínicas como la falta de adherencia, el síndrome del intestino irritable, la enfermedad celíaca, los eventos adversos relacionados con la medicación y las infecciones (especialmente

*Clostridium difficile*, que debe excluirse en cualquier exacerbación aguda, pero también bacterias). (16) En pacientes con EC activa que reciben tratamiento con agentes anti-TNF, se recomienda utilizar la monitorización terapéutica del fármaco para guiar los cambios de tratamiento sobre el aumento empírico de la dosis o el cambio a otras terapias. (23) Se recomienda realizar mediciones de los metabolitos de tiopurina metiltransferasa (TPMT) y tiopurina, nucleótidos de 6-tioguanina (6-TGN) y 6-MMP, antes de iniciar las tiopurinas, para identificar a las personas que son homocigóticas recesivas o tienen baja actividad de TPMT, teniendo este último más confiabilidad que el primero. Las personas que son homocigóticas recesivas o tienen una actividad de TPMT extremadamente baja deben evitar el uso de tiopurinas debido a la preocupación por una leucopenia significativa. La prueba de TPMT no predice todos los casos de leucopenia y no tiene valor para predecir los efectos adversos de hipersensibilidad, como la pancreatitis. La medición de metabolitos también se puede usar para determinar la adherencia a la terapia y para guiar los aumentos o modificaciones de la dosis en pacientes con enfermedad activa; y con esto valorar aumentar la dosis, cambiar la terapia o, para aquellos con transaminasas elevadas o 6-MP elevadas, usar alopurinol adyuvante para ayudar a elevar los metabolitos de 6-tioguanina y suprimir la formación de 6-MP. (29)

Los pacientes con EII deben someterse a exámenes colonoscópicos con biopsias de vigilancia cada 1 a 2 años, comenzando aproximadamente 7 a 10 años después de su diagnóstico inicial. (35) La vigilancia puede comenzar tan pronto como a los 8 años en niños mayores (>16 años) si está presente cualquiera de los siguientes factores de riesgo: colitis extensa; alta carga de la colitis a lo largo del tiempo (un factor de gravedad y cronicidad); y antecedentes familiares de cáncer colorrectal en un pariente de primer grado en <50 años. Los intervalos de vigilancia deben individualizarse de acuerdo con una estratificación de riesgo (colitis extensa; alta carga de colitis a lo largo del tiempo; y antecedentes familiares de cáncer colorrectal): anualmente en aquellos con alto riesgo (> 2 factores); cada 3 años en aquellos con riesgo intermedio (>1 factor); y cada 5 años en aquellos sin factores de riesgo. (13) Se debe utilizar un índice de actividad endoscópica estandarizado, que incluya la subpuntuación endoscópica de Mayo o el Índice de gravedad endoscópica de colitis ulcerosa (UCEIS), durante los exámenes

colonoscópicos. (16) Los pacientes con colangitis esclerosante primaria concomitante tienen mayor riesgo de desarrollar colangiocarcinoma y cáncer de colon. Por tanto, estos pacientes deben iniciar un programa de cribado colonoscópico, con estudios realizados cada 1 o 2 años, a partir del momento del diagnóstico. (35)

Existe en general, un aumento del riesgo de cáncer tanto de adenocarcinomas colorrectales como de cánceres de hígado, cánceres de piel y linfomas, y la mediana de edad del diagnóstico de cáncer es de 25 años. Las tres causas más comunes de muerte son el cáncer, el suicidio y las infecciones, la mediana de edad de mortalidad es de 22 años. (36)

### **Seguimiento en atención primaria**

El papel del pediatra es fundamental, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de estos pacientes. Una vez confirmado el diagnóstico y pautado el tratamiento, el pediatra deberá conocer el mismo, así como identificar los posibles efectos adversos (cefalea, náuseas o vómitos, hipertensión, reacciones alérgicas) que pueden ocasionar los medicamentos, así como favorecer la autonomía del paciente y su autocuidado. En cualquier paciente con EII, que acuda para valoración con sintomatología aguda como: fiebre, dolor abdominal, rectorragia o diarrea, deberán descartarse, en primer lugar, los cuadros clínicos más frecuentes propios de la edad, como la patología infecciosa intercurrente y en el caso de que se descartaran y persistiera la sospecha de brote agudo o efectos relacionados con la medicación de base, deberá ponerse en contacto al paciente con Gastroenterología pediátrica. Hay que tener en cuenta que el paciente puede estar en tratamiento con fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores que pueden producir mayor riesgo de infecciones. En cuanto a las vacunaciones, debe revisarse el esquema de vacunación de todos los pacientes antes del inicio de cualquier fármaco inmunosupresor y completarse en el caso de que se encontrara incompleto. Las pautas de inmunización actuales para pacientes con EII recomiendan que los pacientes con sean inmunizados con vacunas inactivadas. Esto incluye las vacunas contra la difteria, la tos ferina acelular (Tdap), el tétanos acelular, contra la hepatitis B, influenza,

la vacuna inactivada contra la poliomielitis, la influenza, el neumococo y el virus de la hepatitis A en la primera infancia, así como las vacunas contra el virus del papiloma humano y las enfermedades meningocócicas durante la edad escolar y la adolescencia. Idealmente, se debe hacer un esfuerzo para inmunizar a los pacientes pediátricos con EII con cualquier vacuna viral viva (p.ej., varicela) que puedan necesitar antes de que surja la necesidad de que reciban una terapia inmunosupresora. (35, 37) Está recomendada la vacunación anual de gripe en todos los pacientes en tratamiento inmunosupresor. (20)

Debe controlarse en las visitas de seguimiento, que los pacientes tengan adecuada ingesta de calcio y vitamina D o una pauta correcta de suplementos, ya que en ellos se incrementa el riesgo de osteoporosis y con ello de fracturas, por lo que habrá que valorar la realización de densitometrías durante el seguimiento. Hay que recordar que existe un aumento no bien establecido del riesgo de linfoma en los pacientes con estos tratamientos y que debe recomendarse protección solar para evitar tumores cutáneos. Se debe insistir, tanto por la evolución de la enfermedad como para asegurar un adecuado crecimiento de estos pacientes, en la necesidad de realizar una alimentación equilibrada, evitando productos manufacturados y realizando ejercicio de forma frecuente, así como favorecer hábitos de vida saludables. Es fundamental el papel del pediatra en la monitorización del cumplimiento del tratamiento pautado para su enfermedad, ya que la falta de adhesión es una de las principales causas de recaída en estos pacientes, especialmente en la adolescencia. (20) Es importante alentar a los pacientes y sus familias a asumir progresivamente más responsabilidad por su propio cuidado a medida que pasan de la niñez a la edad adulta. (38)

### **Calidad de vida (CV)**

La CV de un niño o adolescente con EII no solo tiene implicancias a nivel físico, sino también a nivel emocional y psicosocial dado que la enfermedad afecta tanto a los padres como al paciente. La CV es un concepto amplio que incluye el estándar de vida del propio paciente y de la familia entera en la comunidad. Estudios demuestran que la imagen

corporal (ej.: talla baja, ganancia de peso), síntomas físicos (p.ej.: diarrea) y acudir constantemente al baño son hechos muy relevantes entre niños y adolescentes con EII. Los adolescentes específicamente manifiestan una menor CV en actividad física y psicosocial como también en su autonomía. (8) Los niños y adolescentes con EII tienen un mayor riesgo de enfermedades psiquiátricas (particularmente depresión). (20) Los síntomas depresivos se han asociado con la falta de adherencia en jóvenes con EII. Además, se ha informado que el comportamiento de oposición infantil es una barrera para la adherencia en adolescentes con EII. (39) Estos pueden tener efectos adversos sobre la asistencia a la escuela, la educación, las actividades de ocio, la adherencia a la medicación y la calidad de vida. Estudios sugieren que del 25 al 40% de los pacientes con EII, generalmente adolescentes, muestran signos de depresión clínica. Por lo tanto, se recomienda el tratamiento concomitante en forma de asesoramiento/evaluación psicológica inicial y, si es necesario, psicoterapia para niños y adolescentes con EII. (20)

## JUSTIFICACIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal inicialmente considerada como una enfermedad prevalente mayormente en países europeos; se ha observado que en las últimas dos décadas ha incrementado su incidencia de manera global y en la población pediátrica. La incidencia en Europa se ha mantenido relativamente estable, mientras que en Asia y Latinoamérica se ha ido incrementando. En México y América Latina, se ha reportado en estudios previos una incidencia de EII de 0.4/100,000 en pacientes < 18 años.

Esto se podría atribuir a cambios ambientales: en el estilo de vida, la urbanización, cambios en los hábitos alimentarios, como el mayor consumo de comida rápida, carbohidratos y una baja ingesta diaria de alimentos con fibra.

Existen a la fecha pocos datos epidemiológicos publicados sobre la enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes pediátricos en México. Es necesario conocer la magnitud de la enfermedad inflamatoria intestinal en un hospital pediátrico de referencia a nivel nacional.

## **MAGNITUD**

Se reporta un aumento mundial de la prevalencia y la incidencia en la población general de la enfermedad inflamatoria intestinal, así como en la población pediátrica. Y en América Latina no existen publicaciones recientes sobre el tema, especialmente en México; por lo que se necesitan un mayor número de estudios epidemiológicos que documenten la tendencia de la EII pediátrica en nuestro medio.

## **VULNERABILIDAD**

Una limitación de este estudio es el tamaño de la muestra, aunque se incluirá la totalidad de los pacientes en seguimiento en esta unidad que es un hospital de concentración a nivel occidente del país.

Se debe mejorar el algoritmo diagnóstico-terapéutico en el servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica, para la adecuada sistematización en el protocolo de estudio de todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de EII.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el perfil clínico epidemiológico de la enfermedad inflamatoria intestinal en un hospital pediátrico de referencia del occidente de México?

## OBJETIVOS

### **General:**

Describir el perfil clínico epidemiológico de la enfermedad inflamatoria intestinal en un hospital pediátrico de referencia del occidente de México.

### **Específicos:**

Acorde a lo que se buscó en los expedientes clínicos:

- a) Conocer las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal al integrar el diagnóstico.
- b) Identificar las características bioquímicas, endoscópicas e histológicas de los pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal al integrar al diagnóstico.
- c) Describir el tratamiento de inducción a la remisión y de mantenimiento empleado en los pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio.**

Estudio descriptivo, de tipo retrospectivo.

### **Universo del estudio.**

Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal atendidos por el servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica.

### **Lugar donde se desarrolló el estudio.**

En la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco.

### **Temporalidad.**

Este estudio se desarrolló posterior a la aprobación por el Comité de Ética para la Investigación en Salud y Comité Local de Investigación en Salud: de agosto 2023 a diciembre 2023. Se estudiaron pacientes dentro del periodo de enero 2012 a diciembre 2022.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión.**

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal atendidos por el servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica de enero 2012 a diciembre del 2022.
- Contar con expediente clínico o electrónico.

### **Criterios de exclusión.**

- Expedientes clínicos o electrónicos incompletos de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal atendidos por el servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica.

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Al contar con la aprobación del Comité de Ética para la Investigación en Salud y Comité Local de Investigación en Salud, la tesista, residente de segundo año de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, revisó el censo de pacientes de niños con EII que fueron hospitalizados o aquellos a quienes se les haya realizado un procedimiento endoscópico; posteriormente se buscaron los expedientes clínicos o electrónicos de donde se obtuvo la información para finalmente alimentar la base de datos.

Se revisaron los diagnósticos de colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada (buscados según CIE-10 en el sistema de estadística del hospital) en las historias clínicas, y se obtuvieron datos de todos los pacientes con dichos diagnósticos. El período de estudio comprendió desde enero de 2012 hasta diciembre de 2022.

El diagnóstico de EII contenido en los expedientes fue basado en los criterios aceptados internacionalmente; como lo son los criterios de Oporto y realizado por un gastroenterólogo pediatra con experiencia en el diagnóstico y manejo de EII; estos criterios comprenden datos clínicos, de laboratorio, endoscópicos (íleo-colonoscopía y esófago-gastro-duodenoscopia), histológicos y estudios de imagen (ultrasonido abdominal, estudios radiológicos contrastados, entero-tomografía y entero-grafía por resonancia magnética); los pacientes que no cumplían los criterios estrictos para enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa o EII no clasificada, no fueron incluidos en el estudio.

Se revisó el expediente clínico, el sistema de reporte de laboratorios e imagen del hospital, así como reportes histopatológicos. Se registraron las características demográficas y clínicas de los pacientes y los siguientes datos:

- Edad, género, peso, talla, IMC, estado nutricional mediante índices antropométricos de la OMS (P/E, T/E, P/T e IMC para la edad) al integrarse el diagnóstico de EII..
- Edad al inicio de los síntomas.
- Tipo de enfermedad intestinal inflamatoria.

- Comorbilidades, tiempo total de seguimiento en el servicio desde que se realizó el diagnóstico de EII, número de hospitalizaciones desde el diagnóstico de EII..
- Antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal y/o patologías autoinmunes.
- Manifestaciones clínicas gastrointestinales y extraintestinales.
- Hallazgos macroscópicos del primer estudio endoscópico y colonoscópico, así como los hallazgos histopatológicos.
- Extensión de la enfermedad.
- Estudios de imagen empleados.
- Datos bioquímicos al momento del diagnóstico: hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), leucocitos, plaquetas, albúmina, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, pruebas de funcionamiento hepático, coprológico, coproparasitoscópico y coprocultivo. Anticuerpos pANCA (anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo).
- Índices de actividad: PUCAI (pediatric ulcerative colitis activity index) y el PCDAI (pediatric Crohn´s disease activity index).
- Tratamiento de inducción y mantenimiento empleados.
- Manejo antimicrobiano y esquemas.

## **VARIABLES**

### **Variable independiente.**

Enfermedad inflamatoria intestinal.

### **Variables dependientes.**

Edad al diagnóstico, tiempo de evolución al diagnóstico, sexo, tipo de enfermedad inflamatoria intestinal, manifestaciones clínicas, estado nutricional al diagnóstico mediante índices antropométricos de la OMS (P/E, T/E, P/T e IMC para la edad).

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	PRUEBA ESTADÍSTICA	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Media y DE o mediana	Cuantitativa	Razón	Años
<b>Sexo</b>	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética	Frecuencias y porcentajes	Cualitativa	Nominal	H: hombres, M: mujeres
<b>Peso</b>	Peso en kilogramos de una persona	Frecuencias y porcentajes	Cuantitativa	Continua	Kilogramos

<b>Talla</b>	Talla en centímetros de una persona	Frecuencias y porcentajes	Cuantitativa	Continua	Centímetros
<b>Índice de masa corporal</b>	Índice que da una relación del peso con la talla de un individuo	Frecuencias y porcentajes	Cuantitativa	Razón	Kg/m <sup>2</sup>
<b>Índices nutricionales</b>	<p>Índices que reflejan el estado nutricional mediante una relación entre el peso ideal para la edad, talla ideal para la edad y el peso ideal para la talla de un individuo.</p> <p>Se utilizaron los siguientes índices:  Relación peso/talla: P &lt; 10 riesgo de malnutrición; P &lt; 3 malnutrición; P &gt; 90 riesgo sobrepeso; P &gt; 97 obesidad.</p>	Frecuencias y porcentajes	Cuantitativa	Razón	Porcentajes, percentiles (P) y desviación estándar (DE).

	<p>Porcentaje de estatura real para la estatura que debería tener (P50) para la edad (T/E): normal &gt; 95; leve 90-94; moderada 85-89; grave &lt; 85.</p> <p>Porcentaje de peso real para el peso que debería tener (P50) para la estatura actual (P/E): normal &gt; 90; leve 80-89; moderada 70-79; severa &lt; 70.</p> <p>Se clasificaron de acuerdo con la clasificación según la OMS (ICD-11 modificado).</p> <p>Menores de 2 años de acuerdo con el P/T:</p>				
--	--	--	--	--	--

	<p>normal (P2.3 a P85),  desnutrición aguda moderada (P&lt;2.3 a &gt; P0.1),  desnutrición aguda grave (P&lt;0.1),  desnutrición crónica moderada (P &lt;2.3 a &gt; P0.1),  desnutrición crónica grave (P&lt;P0.1).</p> <p>Mayores de 2 años de acuerdo con el índice de masa corporal para edad (IMC/E): normal (P2 a P85),  desnutrición aguda moderada (P &lt;2.3 a &gt;P0.1),  desnutrición aguda grave (P&lt;</p>				
--	--	--	--	--	--

	0.1), sobrepeso (P>85) y obesidad (P>95).				
<b>Tipo de EII</b>	Enfermedad inflamatoria intestinal crónica que puede ser tipo enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria intestinal no especificada	Frecuencias y porcentajes	Cualitativa	Nominal	EC: enfermedad de Crohn, CU: colitis ulcerativa, EII-NC: enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada
<b>Comorbilidades</b>	Presencia de dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona.	Frecuencias y porcentajes	Cualitativa	Nominal	COA: comorbilidad asociada (respiratorias, metabólicas, autoinmunes, reumatológicas, etc.)
<b>Tiempo de seguimiento</b>	Tiempo que llevó	Media y DE o mediana	Discreta	Cuantitativa	Años y meses

	seguimiento un individuo dentro del servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica posterior al diagnóstico de EII y hasta su egreso, defunción o pérdida de seguimiento.				
<b>Número de hospitalizaciones</b>	Cantidad de veces que un individuo fue hospitalizado dentro de su seguimiento posterior al diagnóstico de EII	Media y DE o mediana	Discreta	Cuantitativa	Número
<b>Edad al inicio de los síntomas</b>	Edad cronológica en la que el individuo inició con la sintomatología	Media y DE o mediana	Discreta	Cuantitativa	Años
<b>Edad al diagnóstico de la EII</b>	Tiempo que ha transcurrido desde el	Media y DE o mediana	Discreta	Cuantitativa	Años

	comienzo de la enfermedad hasta el diagnóstico				
<b>Antecedentes familiares de EII y/o patologías autoinmunes</b>	Historia familiar de enfermedades autoinmunes o de enfermedad inflamatoria intestinal	Frecuencias y porcentajes	Cualitativa	Nominal	AFA: antecedente familiar
<b>Manifestaciones gastrointestinales</b>	Datos clínicos gastrointestinales	Frecuencias y porcentajes	Cualitativa	Nominal	DO: dolor abdominal, DI: diarrea, SA: sangrado de tubo digestivo, NA: náusea/vómito, CO: constipación, EA: enfermedad perianal
<b>Manifestaciones extraintestinales</b>	Datos clínicos extraintestinales	Frecuencias y porcentajes	Cualitativa	Nominal	PE: pérdida de peso, FI: fiebre, AN: anorexia, RE: retraso

					<p>en el crecimiento, VS: vasculitis, GR: granulomas, AR: artritis, CE: colangitis esclerosante primaria, HG: hígado graso, PN: pancreatitis, UV: uveítis, EP: epiescleritis</p>
<p><b>Hallazgos endoscópicos y colonoscópicos</b></p>	<p>Características macroscópicas encontradas en los procedimientos endoscópicos del tracto digestivo superior e inferior</p>	<p>Frecuencias y porcentajes</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>NL: normal, PEA: pérdida de la arquitectura, APV: alteración del patrón vascular, EYE: edema y</p>

					eritema, ULC: ulceraciones, FRI: friabilidad, PSE: pseudopólipos, IL: ileítis, GE: gastritis eritematosa, DU: duodenitis
<b>Hallazgos histopatológicos</b>	Características histopatológicas observada de las biopsias obtenidas de los estudios endoscópicos	Frecuencias y porcentajes	Cualitativa	Nominal	ILP: infiltrado linfoplasmocitario, CR: criptitis, MIA: microabscesos, HIL: hiperplasia linfoide, ULC: ulceraciones, MU: mucopenia, DUO: duodenitis, ILE: ileítis

<b>Extensión de la enfermedad</b>	Áreas del tracto digestivo afectadas por la enfermedad	Frecuencias y porcentajes	Cualitativa	Nominal	COD: colon derecho, COI: colon izquierdo, PAN: pancolitis, PROC: proctocolitis
<b>Estudios de imagen</b>	Estudios de gabinete no invasivos realizados directamente al individuo	Frecuencias y porcentajes	Cualitativa	Nominal	RX: radiografía, RM: resonancia magnética, US: ultrasonido abdominal, SEG: serie esófago gastro duodenal, TRI: tránsito intestinal
<b>Niveles de hemoglobina sérica</b>	Proteína del interior de los glóbulos rojos que transporta oxígeno y	Frecuencias y porcentajes	Cuantitativa	Continua	g/dL

	dióxido de carbono				
<b>Hematocrito</b>	Porcentaje que ocupa la fracción sólida de una muestra de sangre anticoagulada al separarse del plasma	Frecuencias y porcentajes	Cuantitativa	Continua	%
<b>Hemoglobina corpuscular media</b>	Cantidad promedio de hemoglobina en un solo glóbulo rojo	Frecuencias y porcentajes	Cuantitativa	Continua	Pg
<b>Volumen corpuscular medio</b>	Tamaño promedio de los glóbulos rojos en sangre	Frecuencias y porcentajes	Cuantitativa	Continua	Fl
<b>Conteo de leucocitos</b>	Células sanguíneas ejecutoras de la respuesta inmunitaria y que se originan en la médula ósea y tejido linfático	Frecuencias y porcentajes	Cuantitativa	Continua	$10^3/\text{mm}^3$
<b>Conteo de plaquetas</b>	Fragmentos citoplasmáticos irregulares que	Frecuencias y porcentajes	Cuantitativa	Continua	$10^3/\text{mm}^3$

	desempeñan un papel fundamental en la hemostasia				
<b>Albúmina sérica</b>	Principal proteína de la sangre que se sintetiza en el hígado necesaria para el mantenimiento de la presión oncótica	Frecuencias y porcentajes	Cuantitativa	Continua	gr/dL
<b>Proteína C reactiva</b>	Proteína plasmática que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación	Frecuencias y porcentajes	Cuantitativa	Continua	mg/L
<b>Velocidad de sedimentación globular</b>	Medición de la velocidad con la que sedimentan los glóbulos rojos de la sangre y que aumenta con los procesos inflamatorios	Frecuencias y porcentajes	Cuantitativa	Continua	mm/h
<b>Alanino aminotransferasa</b>	Enzima que se encuentra	Frecuencias y porcentajes	Cuantitativa	Continua	U/L

	principalmente en el hígado y que su elevación puede indicar lesión hepática por destrucción de hepatocitos				
<b>Aspartato aminotransferasa</b>	Enzima que se encuentra en varios tejidos del organismo y su elevación puede indicar lesión hepática por destrucción de hepatocitos	Frecuencias y porcentajes	Cuantitativa	Continua	U/L
<b>Gamma glutamil transferasa</b>	Enzima que predomina a nivel de los hepatocitos siendo un marcador de enfermedad hepática	Frecuencias y porcentajes	Cuantitativa	Continua	U/L
<b>Bilirrubina total</b>	Pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina	Frecuencias y porcentajes	Cuantitativa	Continua	mg/dl
<b>Coprológico</b>	Estudio que comprende el examen	Frecuencias y porcentajes	Cualitativa	Nominal	P: positivo a sangre, N: negativo

		macroscópico y microscópico de las heces y que puede detectar sangre oculta en heces, presencia de leucocitos y porcentajes entre polimorfonucleares y mononucleares				a sangre, L: presencia de leucocitos o moco
<b>Coproparasitoscópico</b>		Estudio de heces para la detección de parásitos intestinales	Frecuencias y porcentajes	Cualitativa	Nominal	POP: positivo, NEP: negativo
<b>Coprocultivo</b>		Estudio de heces para la detección de bacterias que pueden causar enfermedad	Frecuencias y porcentajes	Cualitativa	Nominal	COP: positivo, CON: negativo
<b>Anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo</b>		Autoanticuerpos del sistema inmunitario que se dirigen contra las proteínas de los neutrófilos	Frecuencias y porcentajes	Cualitativa	Nominal	AAP: positivos, AAN: negativos

<b>Índice PUCAI</b>	Índice que evalúa la actividad clínica de la enfermedad inflamatoria intestinal tipo CU	Frecuencias y porcentajes	Cualitativa	Ordinal	0-85 puntos 0-9: remisión, 10-34: enfermedad leve, 35-64: moderada, >65: severa
<b>Índice PCDAI</b>	Índice que evalúa la actividad clínica de la enfermedad inflamatoria intestinal tipo EC	Frecuencias y porcentajes	Cualitativa	Ordinal	0-125 puntos <12.5: remisión, 12.5-40: leve, 40-57.5: moderada, >57.5: severa
<b>Tratamiento de inducción a la remisión</b>	Conjunto de medios que se ponen en práctica para la remisión inicial de la enfermedad	Frecuencias y porcentajes	Cualitativa	Nominal	TX: tratamiento de remisión
<b>Tratamiento de mantenimiento</b>	Conjunto de medios que se ponen en	Frecuencias y porcentajes	Cualitativa	Nominal	TXM: tratamiento de

	práctica para mantener la remisión de la enfermedad posterior a lograr la remisión de la enfermedad				mantenimiento que se inicia posterior a lograr la remisión de la enfermedad
--	---	--	--	--	---

## **MUESTREO**

No probabilístico de casos consecutivos, se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, atendidos por el servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica de enero del 2012 a diciembre del 2022.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó estadística descriptiva, se reportaron frecuencias y porcentajes para variables cualitativas y medias, medianas y rango intercuartílico para variables cuantitativas. Los cálculos estadísticos se realizaron con los programas Microsoft Excel y SPSS versión 22.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El protocolo de investigación se realizó una vez aceptado por el Comité de ética en Investigación y el Comité Local de Investigación en Salud 1302 UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.

Este estudio se realizó bajo las normas éticas del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su actualización del 2014, respetó las pautas internacionales, así como códigos y normas Internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica. Se apegó a las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud de seres humanos elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su actualización de 2016, con cumplimiento de sus pautas generales.

De acuerdo a los artículos 13 y 16, se protegió la privacidad del individuo sujeto a investigación, ya que se identificó a través de la asignación de un folio consecutivo conforme se fueron incluyendo en el estudio; de esta forma la información de la relación de dicho número con sus datos generales se anotó en una base datos a la cual únicamente tuvo acceso el investigador principal y el director de Tesis; así mismo se elaboraron los informes preliminares necesarios que el Comité Local de Ética en Investigación, cuando así se solicitó para su verificación, además toda la información se conservará por un lapso de 5 años, tras lo cual se eliminará dicha investigación del disco duro de la computadora. De igual forma acorde al Artículo 17 se consideró una investigación sin riesgo al tratarse de un estudio retrospectivo, en el cual no realizó ninguna intervención o modificación intencionada, ya que únicamente se tomaron los datos del expediente electrónico (se revisaron expedientes y no pacientes), con la finalidad de determinar el comportamiento sociodemográfico, analizar hallazgos de laboratorio, de imagen, características y evolución clínica, así como complicaciones, y con esto poder evaluar de manera precisa las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes pediátricos con EII, por lo cual no fue necesario el contacto directo con el paciente o tutor.

Se realizó conforme a los artículos 113, 114, 115, en los cuales la conducción de esta investigación fue a cargo de un profesional de la salud, siendo el investigador principal un médico certificado, con especialidad en pediatría y subespecialidad en gastroenterología, el cual por su grado académico, experiencia, pericia y grado de conocimiento en el tema principal, permitió guiar la dirección del trabajo, además de cumplir con el apartado de ser miembro activo como médico de base en el Hospital de Pediatría CMNO, donde se llevó a cabo dicha investigación.

Acorde al Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2016, con base a la pauta 1, se considera que este estudio cuenta con valor social y científico. De igual manera, basándonos en la pauta número 10, acorde al formato actualmente vigente, se solicitó de forma cordial al Comité de Ética en Investigación, la dispensa del consentimiento informado, esto al tratarse de un estudio retrospectivo, lo cual involucra la dificultad de obtener el consentimiento informado de los pacientes debido a los lugares de procedencia de los mismos (muchos no viven en el estado de Jalisco), a que puede existir la pérdida de derechohabencia o del seguimiento del paciente en tercer nivel. Así mismo, la información de la población estudiada se obtuvo del expediente electrónico/físico y los resultados de laboratorio y de imagen se obtuvieron de los programas institucionales, así como los reportes histopatológicos, sin contener datos de carácter personal que permitan identificar a los pacientes o que pongan en riesgo su integridad.

Finalmente, la investigación se inició al obtener el dictamen de aprobación por parte de los comités locales de investigación y de ética de investigación en Salud.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

### **Recursos humanos**

La Dra. Teresa Yared Ramos Leal, residente de segundo año de gastroenterología y nutrición pediátrica, quien llevó a cabo la recolección de información. Asesores: Dr. Felipe de Jesús Álvarez Chávez, Dr. Sergio Pacheco Sotelo y Dra. Yolanda Alicia Castillo de León, médicos gastroenterólogos pediatras adscritos, quienes apoyaron en la redacción del protocolo de investigación, supervisión de la captura de datos, análisis estadístico, reporte de resultados y discusión.

### **Recursos físicos**

La investigación se llevó a cabo en la UMAE Hospital de Pediatría de CMNO del IMSS.

### **Recursos materiales**

Expedientes clínicos, computadoras, material de oficina, paquetes estadísticos.

### **Financiamiento**

No se requirió de financiamiento, los gastos generados por la investigación fueron cubiertos por los investigadores.

### **Factibilidad**

Este estudio fue factible ya que en el hospital se atiende a una muestra representativa de pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	NOVIEMB RE 2022	DICIEMB RE 2022	ENERO - JULIO 2023	AGOSTO - NOVIEMB RE 2023	DICIEMBR E 2023 - FEBRERO 2024
Realización del protocolo	X	X			
Presentación del protocolo al Comité Local de Ética para la Investigación en Salud y Comité Local de Investigación en Salud			X		
Recolección de datos				X	
Análisis de la información				X	
Entrega de resultados					X

## RESULTADOS

Se incluyeron 30 pacientes, 23 (76.6%) hombres y 7 (23.3%) mujeres, con edad promedio de 15.43 años (DE 3.88). Veinticinco (83.3%) casos correspondieron a CU, 4 (13.3%) a EC y 1 (3.3%) a EII-NC. Dos (6.6%) pacientes fueron clasificados como EII de inicio infantil, 4 (13.3%) de inicio muy temprano, mientras que 24 (80%) fueron de edad pediátrica.

El promedio de edad del inicio de los síntomas fue de 9.48 años (DE +/- 4.84) y el diagnóstico fue realizado a los 10.57 años (DE +/- 4.48). La media del tiempo del inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de EII fue de 12.8 meses (1-96 meses).

El promedio de peso fue 39.19 kg (+/- 17.94 DE) mientras que para la talla fue 140 cm (+/- 27.87 cm). En la tabla 1 se mencionan las características generales población.

	Edad			Peso			Talla			Sig nif.
	Nú m.	Prome dio (años)	DE	Sig nif.	Prom edio (kg)	DE	Sig nif.	Prome dio (cm)	DE	
<b>Hombres</b>	23	15.39	4.31	0.91	37.53	18.89	0.36	137.57	29.55	0.27
<b>Mujeres</b>	7	15.57	2.14	*	44.62	14.23	*	148.57	21.07	*
<b>General</b>	30	15.43	3.88	*	39.19	17.94	*	140.13	21.87	*

**Tabla 1.** Características generales de la población. Prueba t de student para muestras independientes.

En relación con el estado nutricional al momento del diagnóstico de EII, se utilizó la clasificación del estado nutricional en niños y adolescentes según la OMS: ICD-11 modificado (en inglés: International Classification of Diseases, 11th ed.). Para la

definición de obesidad y sobrepeso se utilizaron los percentiles del IMC/edad. Se encontraban con estado nutricional normal: 20 (80%) pacientes con CU, 2 (50%) con EC y 1 (100%) con EII-NC; se encontró sobrepeso en 3 (12%) pacientes con CU y 1 (25%) con EC. Un paciente (4%) con CU presentó obesidad. Un paciente (4%) con CU presentó desnutrición aguda moderada y 1 (25%) con EC presentó desnutrición crónica grave al diagnóstico de EC. Tabla 2.

<b>Estado nutricional</b>	<b>CU</b> <b>n=25</b> <b>(n%)</b>	<b>EC</b> <b>n=4</b> <b>(n%)</b>	<b>EII-NC</b> <b>n=1</b> <b>(n%)</b>	<b>Total</b> <b>n=30</b> <b>(n%)</b>
<b>Normal</b>	20 (80)	2 (50)	1 (100)	24 (80)
<b>Desnutrición aguda moderada</b>	1 (4)	-	-	1 (3.3)
<b>Desnutrición aguda grave</b>	-	-	-	-
<b>Desnutrición crónica moderada</b>	-	-	-	-
<b>Desnutrición crónica grave</b>	-	1 (25)	-	1 (3.3)
<b>Sobrepeso</b>	3 (12)	1 (25)	-	4 (13.3)
<b>Obesidad</b>	1 (4)	-	-	1 (3.3)

**Tabla 2.** Estado nutricional al diagnóstico de EII de acuerdo con la clasificación del estado nutricional en niños y adolescentes según la OMS: ICD-11 modificado.

Dentro de los antecedentes heredofamiliares de los pacientes, 5 pacientes (16.6%) presentaron familiares en línea directa afectados con alguna enfermedad autoinmune: 1 padre con EII, 1 madre con esclerosis múltiple, 1 madre con enfermedad de Graves y 1 madre con vitíligo, todos familiares de pacientes con CU; 1 padre con enfermedad de Hashimoto, familiar de paciente con EII-NC y ningún paciente con EC presentó antecedentes heredofamiliares de importancia.

### **Manifestaciones clínicas**

Todos los pacientes presentaron manifestaciones propias de la enfermedad al diagnóstico de EII como lo son: 28 (93.3%) diarrea, 26 (86.6%) evacuaciones sanguinolentas; 23 (76.6%) pacientes dolor abdominal; 19 (63.3%) evacuaciones

nocturnas; 5 (16.6%) náuseas; 5 (16.6%) vómito; 2 (6.6%) fístula perianal; 2 (6.6%) úlcera perianal; 1 (3.3%) repliegues cutáneos perianales; 1 (3.3%) fisura perianal. Todos los pacientes con EC presentaron afectación perianal. Otras manifestaciones frecuentes de la EII fueron la pérdida de peso en 21 pacientes (70%), después anorexia en 10 pacientes (33.3%), fiebre en 7 pacientes (23.3%) y fatiga en 5 pacientes (16.6%). Tabla 3.

	CU (núm / %)	EC (núm / %)	EII-NC (núm / %)	Total (núm / %)
<b>#</b>	<b>25</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>30</b>
<b>Diarrea</b>	24 (96)	3 (75)	1 (100)	28 (93.3)
<b>Evacuaciones sanguinolentas</b>	24 (96)	1 (25)	1 (100)	26 (86.6)
<b>Dolor abdominal</b>	20 (80)	2 (50)	1 (100)	23 (76.6)
<b>Evacuaciones nocturnas</b>	17 (68)	1 (25)	1 (100)	19 (63.3)
<b>Vómito</b>	1 (4)	3 (75)	1 (100)	5 (16.6)
<b>Fístula perianal</b>	-	2 (50)	-	2 (6.6)
<b>Úlcera perianal</b>	-	2 (50)	-	2 (6.6)
<b>Fisura perianal</b>	-	1 (25)	-	1 (3.3)
<b>Repliegues cutáneos perianales</b>	-	1 (25)	-	1 (3.3)
<b>Náuseas</b>	1 (4)	3 (75)	1 (100)	5 (16.6)
<b>Pérdida de peso</b>	17 (68)	3 (75)	1 (100)	21 (70)
<b>Anorexia</b>	9 (36)	1 (25)	-	10 (33.3)
<b>Fiebre</b>	5 (20)	2 (50)	-	7 (23.3)
<b>Fatiga</b>	5 (20)	-	-	5 (16.6)

**Tabla 3.** Manifestaciones de la EII.

### Índices de actividad

Se realizó a todos los pacientes al momento del diagnóstico el índice de actividad de acuerdo con la clasificación de EII, según lo recomendado por la ESPGHAN (abreviatura en inglés: *European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*), con los índices de actividad clínica modificados para edad pediátrica PUCAI (por sus siglas en inglés: *pediatric ulcerative colitis activity index*) y el PCDAI (por sus siglas en inglés: *pediatric Crohn's disease activity index*).

De los pacientes con CU presentaron, 17 (68%) presentaron un índice de actividad leve, 6 (24%) moderado, 2 (8%) severo y ninguno se encontraba en remisión. Respecto a los niños con EC 2 (50%) presentaron PCDAI leve, 2 (50%) severo y ninguno se encontraba en remisión. Tablas 4 y 5.

<b>PUCAI</b>	<b>n=25</b> <b>(%)</b>
Leve	17 (68)
Moderado	6 (24)
Severo	2 (8)
Remisión	-

**Tabla 4.** PUCAI al diagnóstico de la EII tipo CU.

<b>PCDAI</b>	<b>n=4</b> <b>(%)</b>
Leve	2 (50)
Moderado	-
Severo	2 (50)
Remisión	-

**Tabla 5.** PCDAI al diagnóstico de la EII tipo EC

### **Estudios de laboratorio**

Dentro de los estudios de laboratorio, la anemia microcítica hipocrómica fue el hallazgo más frecuente en 20 (66.6%), después la trombocitosis en 18 (60%), hipoalbuminemia en 12 (40%), leucocitosis 4 (13.3%) y transaminasemia en 5 (16.6%). Veintidós (73.3%) pacientes presentaron elevación de la proteína C reactiva (PCR) y 21 (70%) elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) al momento del diagnóstico de la EII.

Catorce (46.6%) presentaron anticuerpos positivos para pANCA (anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo), 2 (6.6%) tuvieron negatividad para anticuerpos ASCA (anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae) y el resto no contaron con este estudio.

Tabla 6.

Hallazgos de laboratorio	CU n=25 (n%)	EC n=4 (n%)	EII-NC n=1 (n%)	Total n=30 (n%)
Anemia	16 (64)	3 (75)	1 (100)	20 (66.6)
Trombocitosis	16 (64)	2 (50)	-	18 (60)
Hipoalbuminemia	9 (36)	3 (75)	-	12 (40)
Leucocitosis	4 (16)	-	-	4 (13.3)
Transaminasemia	5 (20)	-	-	5 (16.6)
Elevación PCR	19 (76)	3 (75)	-	22 (73.3)
Elevación VSG	16 (64)	4 (100)	1 (100)	21 (70)
pANCA positivo	13 (52)	1 (25)	-	14 (46.6)
ASCA positivo	-	-	-	-

Tabla 6. Hallazgos en estudios de laboratorio.

A todos los pacientes se les solicitó estudios de heces completos, 17 pacientes (56.6%) presentaron sangre oculta en heces en el coprológico y todos tuvieron coproparasitoscópico dentro de la normalidad y coprocultivo sin desarrollo de bacterias.

Durante el seguimiento a 15 pacientes (50%) se les solicitaron niveles de vitamina D, de los cuales 12 (40%) presentaron insuficiencia y 3 (10%) suficiencia (valores de 25 OH

vitamina D >30 ng/ml), al resto no se les solicitó por no haber disponibilidad del estudio en la unidad o por pérdida del seguimiento. Tabla 7.

<b>Niveles de vitamina D</b>	<b>CU</b> <b>n=25</b> <b>(n%)</b>	<b>EC</b> <b>n=4</b> <b>(n%)</b>	<b>EII-NC</b> <b>n=1</b> <b>(n%)</b>	<b>Total</b> <b>n=30</b> <b>(n%)</b>
<b>Suficiencia (25 OH vitamina D &gt;30 ng/ml)</b>	3 (12)	-	-	3 (10)
<b>Insuficiencia (25 OH vitamina D &lt;30 ng/ml)</b>	8 (32)	3 (75)	1 (100)	12 (40)

**Tabla 7.** Niveles de vitamina D.

### **Estudios de imagen**

En diecinueve pacientes (63.3%) se encontraron reportes de estudios de imagen, en el resto de los pacientes no se encontró el reporte por actualización del sistema de imagen del hospital o debido a que iniciaron abordaje en otra unidad. A 8 pacientes se les realizó tránsito intestinal (26.6%), a 8 (26.6%) ultrasonido abdominal (USG), a 1 (3.3%) USG abdominal y resonancia magnética (RM) abdominal, a 1 (3.3%) RM abdominal y colon por enema y a 1 paciente (3.3%) serie esófago gastroduodenal (SEGD) y tránsito intestinal. Encontrando en el paciente con EII-NC datos relacionados a disminución del calibre en colon transversal y descendente en el colon por enema y en la RM un segmento de colon transversal atrófico y engrosamiento de la pared en yeyuno. Y en 1 paciente con EC se encontró en la RM engrosamiento de la pared duodenal. El resto de los estudios se reportaron normales. Tabla 8.

<b>Estudio de imagen</b>	<b>n=30</b> <b>(%)</b>
Tránsito intestinal	8 (26.6)
USG abdominal	8 (26.6)
USG abdominal y RM abdominal	1 (3.3)

RM abdominal y colon por enema	1 (3.3)
SEGD y tránsito intestinal	1 (3.3)
No contaron con estudios de imagen	11 (36.6)

**Tabla 8.** Estudios de imagen

### Endoscopia y colonoscopia

A todos los pacientes se les realizó panendoscopia y colonoscopia para realizar el diagnóstico definitivo de EII.

En relación con el estudio del tracto digestivo superior, los hallazgos más frecuentes fueron gastritis eritematosa en 12 pacientes (40%) y duodenitis en 3 (10%), encontrando que en 3 pacientes (75%) con EC presentaron afectación superior.

Observándose como hallazgos más frecuentes en la colonoscopia: distorsión de la arquitectura en todos los pacientes (100%), ulceraciones en 27 pacientes (90%), alteración del patrón vascular en 26 pacientes (86.6%), edema y eritema en 25 pacientes (83.3%), pseudo pólipos en 8 pacientes (26.6%), friabilidad en 13 (43.3%) e ileítis en 6 (20%).

En cuanto a la extensión de la enfermedad, la afectación más frecuente fue la de pancolitis en 18 pacientes (60%), después la de colon izquierdo en 8 pacientes (26.6%), proctocolitis en 2 (6.6%) y colon derecho en 2 (6.6%). Tablas 9, 10 y 11.

Hallazgos endoscópicos	CU n=25 (n%)	EC n=4 (n%)	EII-NC n=1 (n%)	Total n=30 (%)
Gastritis eritematosa	9 (36)	2 (50)	1 (100)	12 (40)
Duodenitis	1 (4)	1 (25)	1 (100)	3 (10)
Normal	15 (60)	1 (25)	-	16 (53.3)

**Tabla 9.** Hallazgos en la endoscopia alta.

Hallazgos colonoscópicos	CU n=25 (n%)	EC n=4 (n%)	EII-NC n=1 (n%)	Total n=30 (%)
--------------------------	--------------------	-------------------	-----------------------	----------------------

Distorsión de la arquitectura	25 (100)	4 (100)	1 (100)	30 (100)
Ulceraciones	22 (88)	4 (100)	1 (100)	27 (90)
Alteración del patrón vascular	21 (84)	4 (100)	1 (100)	26 (86.6)
Edema y eritema	21 (84)	4 (100)	-	25 (83.3)
Pseudopólipos	7 (28)	1 (25)	-	8 (26.6)
Friabilidad	9 (36)	3 (75)	1 (100)	13 (43.3)
Ileítis	3 (12)	3 (75)	-	6 (20)

**Tabla 10.** Hallazgos en la colonoscopia.

<b>Extensión de la enfermedad</b>	<b>CU n=25 (n%)</b>	<b>EC n=4 (n%)</b>	<b>EII-NC n=1 (n%)</b>	<b>Total n=30 (%)</b>
Pancolitis	16 (64)	2 (50)	-	18 (60)
Colon izquierdo	7 (28)	1 (25)	-	8 (26.6)
Proctocolitis	1 (4)	-	1 (100)	2 (6.6)
Colon derecho	1 (4)	1 (25)	-	2 (6.6)

**Tabla 11.** Extensión de la enfermedad.

### Índices endoscópicos de severidad

En cuanto los índices endoscópicos de severidad, para la CU se utilizó el índice endoscópico de severidad para colitis ulcerosa (UCEIS: *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*) y para la EC la puntuación endoscópica simple para la EC (*SES-CD: Simple Endoscopic Score for CD*). Doce pacientes (48%) con CU presentaron un UCEIS moderado, 11 pacientes (44%) leve y 2 pacientes (8%) severo. En los pacientes con EC, 3 pacientes (75%) tenían un SES-CD leve y 1 paciente (25%) moderado. Tablas 12 y 13.

<b>UCEIS</b>	<b>n=25 (%)</b>
--------------	---------------------

Remisión	-
Leve	11 (44)
Moderado	12 (48)
Severo	2 (8)

**Tabla 12.** Puntuación UCEIS en pacientes con CU.

<b>SES-CD</b>	<b>n=4 (%)</b>
Remisión	-
Leve	3 (75)
Moderado	1 (25)
Severo	-

**Tabla 13.** Puntuación SES-CD en pacientes con EC

### Histopatología

En cuanto a los hallazgos histopatológicos, los descritos con mayor frecuencia fueron 29 (96.6%) con criptitis, 28 (93.3%) ulceraciones, 27 (90%) infiltrado linfoplasmocitario, 20 (66.6%) microabscesos, 9 (30%) hiperplasia linfoide, 6 (20%) ileítis, 5 (16.6%) mucopenia, 4 (13.3%) granulomas no caseificantes, 3 (10%) gastritis y 2 (6.6%) duodenitis. Tabla 14.

Ningún paciente con CU presentó afectación del tracto digestivo superior, solo 2 pacientes (8%) con datos de ileítis por rebosamiento, confirmándose histopatológicamente en los pacientes con EC la afectación del tracto digestivo superior en 3 pacientes (75%). El paciente con EII-NC presentó datos de duodenitis y gastritis.

En cuanto a la localización de la afectación, 19 (76%) pacientes con CU presentaron una afectación continua en la mucosa y 3 (75%) con EC afectación transmural, en el resto no se reportó la distribución de la afectación.

<b>Hallazgos histopatológicos</b>	<b>CU n=25 (n%)</b>	<b>EC n=4 (n%)</b>	<b>EII-NC n=1 (n%)</b>	<b>Total n=30 (n%)</b>
-----------------------------------	-----------------------------	----------------------------	--------------------------------	--------------------------------

<b>Criptitis</b>	24 (96)	4 (100)	1 (100)	29 (96.6)
<b>Ulceraciones</b>	23 (92)	4 (100)	1 (100)	28 (93.3)
<b>Infiltrado linfoplasmocitario</b>	23 (92)	3 (75)	1 (100)	27 (90)
<b>Microabscesos</b>	16 (64)	3 (75)	1 (100)	20 (66.6)
<b>Granulomas no caseificantes</b>	1 (4)	3 (75)	-	4 (13.3)
<b>Hiperplasia linfoide</b>	5 (20)	3 (75)	1 (100)	9 (30)
<b>Mucopenia</b>	3 (12)	1 (25)	1 (100)	5 (16.6)
<b>Ileítis</b>	2 (8)	3 (75)	1 (100)	6 (20)
<b>Duodenitis</b>	-	1 (25)	1 (100)	2 (6.6)
<b>Gastritis</b>	-	2 (50)	1 (100)	3 (10)

**Tabla 14.** Hallazgos histopatológicos por tipo de EII.

### **Comorbilidades y enfermedades asociadas en EII**

Se encontró que 6 pacientes (20%), presentaron enfermedades autoinmunes asociadas las cuales fueron de la siguiente manera: tres pacientes (10%) presentaron diagnóstico de sobreposición EII, hepatitis autoinmune (HAI) y colangitis esclerosante (CE), 2 pacientes (6.6%) HAI y 1 paciente (3.3%) artritis idiopática juvenil (AIJ), todos con diagnóstico de CU.

De los tres pacientes con sobreposición EII, HAI y CE: un paciente (33.3%) debutó con HAI y CE previo al diagnóstico de EII, los otros dos pacientes presentaron una mediana del diagnóstico de EII al diagnóstico de la enfermedad asociada de 4 años (3-5 años); diagnóstico corroborado según los criterios modificados de la ESPGHAN incluido biopsia hepática y colangio-resonancia.

De los dos pacientes con HAI, 1 paciente (50%) debutó con HAI al mismo tiempo que se le realizó el diagnóstico de EII.

Los pacientes que presentaron afectación hepática en total fueron 5 (16.6%), todos con CU y 2 de ellos (40%) desarrollaron complicaciones de la cirrosis como son: hipertensión portal en un paciente (20%) y síndrome hepatopulmonar y hepatorenal en otro paciente (20%).

Las comorbilidades que se encontraron fueron: asma en 1 paciente (3.3%) con CU y glucogenosis 1b en 1 paciente (3.3%) con EC. Tablas 15 y 16.

A todos los pacientes se les investigó de manera intencionada la asociación con HAI, pero se desconoce si a todos se les investigó sobreposición con CE y si se investigaron

otras posibles enfermedades asociadas, esto por pérdida del seguimiento o alta del servicio por edad.

<b>Enfermedad asociada</b>	<b>CU</b> n=25 (n%)	<b>EC</b> n=4 (n%)	<b>EII-NC</b> n=1 (n%)	<b>Total</b> n=30 (n%)
HAI	2 (8)	-	-	2 (6.6)
Sobreposición HAI+CE	3 (12)	-	-	3 (10)
Artritis idiopática juvenil	1 (4)	-	-	1 (3.3)
No enfermedad asociada	19 (76)	-	-	19 (63.3)

**Tabla 15.** Enfermedades asociadas a EII.

<b>Complicaciones</b>	<b>HAI</b> n=2 (n%)	<b>HAI+CE</b> n=3 (n%)	<b>Total</b> n=5 (%)
Hipertensión portal	1 (50)	-	1 (20)
Síndrome hepatopulmonar y hepatorrenal	-	1 (33.3)	1 (20)
No complicaciones	1 (50)	2 (66.6)	3 (60)

**Tabla 16.** Complicaciones de la cirrosis.

### Tratamiento

Todos los pacientes recibieron tratamiento de inducción a la remisión para la EII, 16 pacientes recibieron prednisona (53.3%), 10 prednisona y mesalazina (33.3%) y 4 (13.3%) recibieron bolos de metilprednisolona, de los cuales 2 pacientes (50%) tenían EC y 2 pacientes (8%) CU. Tabla 17.

<b>Tratamiento de inducción a la remisión</b>	<b>CU</b> n=25 (n%)	<b>EC</b> n=4 (n%)	<b>EII-NC</b> n=1 (n%)	<b>Total</b> n=30 (n%)
---	---------------------------	--------------------------	------------------------------	------------------------------

Prednisona	14 (56)	1 (25)	1 (100)	16 (53.3)
Prednisona y mesalazina	9 (36)	1 (25)	-	10 (33.3)
Metilprednisolona	2 (8)	2 (50)	-	4 (13.3)

**Tabla 17.** Tratamiento para inducción a la remisión.

En cuanto al tratamiento de mantenimiento, 27 pacientes (90%) recibieron azatioprina y mesalazina, 1 (3.3%) azatioprina y 1 (3.3%) mesalazina en monoterapia. Los pacientes presentaron una media de tiempo de mantenimiento de 32.3 meses (5-120 meses) hasta el egreso del servicio por edad o por pérdida del seguimiento, y todos cursaron con recaídas dentro de su evolución. Tabla 18.

Tratamiento de mantenimiento	CU n=25 (n%)	EC n=4 (n%)	EII-NC n=1 (n%)	Total n=30 (%)
Azatioprina	-	1 (25)	-	1 (3.3)
Azatioprina y mesalazina	24 (96)	2 (50)	1 (100)	27 (90)
Mesalazina	1 (4)	-	-	1 (3.3)

**Tabla 18.** Tratamiento de mantenimiento.

Seis pacientes (20%) requirieron terapia biológica con infliximab, de los cuales 2 (33.3%) presentaron reacciones adversas como angioedema y urticaria. De los seis pacientes que recibieron infliximab, 4 pacientes (13.3%) ameritaron de un segundo biológico con adalimumab.

Dos pacientes (6.6%) que recibieron infliximab y adalimumab, ameritaron posteriormente terapia con un segundo inmunomodulador, 1 (3.3%) con metotrexato, 1 (3.3%) con tacrolimus y un paciente (3.3%) recibió terapia inmunomoduladora con ácido micofenólico. (tablas 19 y 20). Además, estos 2 pacientes (6.6%), uno con EC y otro con CU recibieron esquema antimicrobiano a base de amoxicilina-clavulanato, metronidazol y ciprofloxacino durante 21 y 84 días respectivamente, ante la falta de respuesta a la terapia con biológico y con inmunomodulador.

<b>Terapia biológica</b>	<b>CU</b> n=25 (n%)	<b>EC</b> n=4 (n%)	<b>EII-NC</b> n=1 (n%)	<b>Total</b> n=30 (%)
Infliximab	4 (16)	2 (50)	-	6 (20)
Adalimumab	2 (8)	2 (50)	-	4 (13.3)

**Tabla 19.** Terapia biológica.

<b>Terapia con inmunomodulador</b>	<b>CU</b> n=25 (n%)	<b>EC</b> n=4 (n%)	<b>EII-NC</b> n=1 (n%)	<b>Total</b> n=30 (%)
Ácido micofenólico	1 (4)	-	-	1 (3.3)
Metotrexato	-	1 (25)	-	1 (3.3)
Tacrolimus	1 (4)	-	-	1 (3.3)

**Tabla 20.** Terapia con un segundo inmunomodulador.

El paciente con EC (3.3%) y con poca respuesta a la terapia biológica, al inmunomodulador y al esquema antimicrobiano, ameritó reinducción a la remisión con alimentación enteral exclusiva durante 8 semanas. Durante el seguimiento a ningún paciente se le realizó cirugía.

### **Seguimiento**

Los pacientes durante su seguimiento tuvieron una media de hospitalizaciones de 4.7 (0-18) y la media de tiempo de seguimiento fue de 36.9 meses (5-103 meses).

Durante el seguimiento dos pacientes (6.6%) fallecieron por complicaciones asociadas a cirrosis, 1 paciente (3.3%) con diagnóstico de HAI y 1 paciente (3.3%) con sobreposición HAI y CE. El resto de los pacientes se dieron de alta del servicio por mayoría de edad y otros perdieron seguimiento en la unidad.

## DISCUSIÓN

La incidencia global de la enfermedad inflamatoria intestinal varía de gran manera de acuerdo con las diferentes áreas geográficas, con la mayor incidencia reportada en Europa y Norte América, observándose, además, un incremento en el tiempo de la prevalencia e incidencia en la población general, así como en la población pediátrica. (4) La epidemiología de la EII en México no está completamente documentada, pero se estima que la prevalencia de la EII en México es relativamente baja en comparación con Europa y América del Norte, aunque se ha observado un aumento en los casos de EII en los últimos años. (1-3) En este estudio, encontramos que el 83.3% de los casos correspondieron a CU, el 13.3% a EC y 3.3% a EII-NC, similar con lo reportado por la publicación reciente del 2021 de la SLAGHNP, que encontró que la EII en población pediátrica en esta región parece estar en ascenso con predominio de CU en un 78.3%, EC en 17.1% y 4.6% EII-NC. Así mismo, la CU sigue siendo el tipo de EII más común, de acuerdo con publicaciones de Latinoamérica (González, et al. 2018), que hacen énfasis en que la CU es más común en hispanicos, a diferencia de la EC que es más prevalente en europeos. (5, 8)

En cuanto al género, se encontró una predominancia significativa del género masculino, tanto en CU como EC, hallazgo que es similar de acuerdo con lo reportado en publicaciones (Arucci, et al. 2022) de diferentes países, donde el ratio masculino:femenino es de 1.5:1 para EC y cercano a 1 para CU en población pediátrica (5), mientras que en adultos es similar en ambos sexos. (1, 3)

En este estudio el debut de la enfermedad fue en edades muy tempranas, dos pacientes (6.6%) de inicio infantil, 4 (13.3%) de inicio muy temprano y 24 (80%) fueron de edad pediátrica, en comparación con lo reportado en la literatura donde el 4% se presenta antes de los 5 años y 18% antes de los 10 años, con un inicio máximo en la adolescencia, por lo que se observa un incremento de los casos de EII de inicio muy temprano, siendo posiblemente los factores genéticos los implicados, aunque las diferencias fenotípicas entre las regiones continúan siendo de origen multifactorial, principalmente secundario a

los cambios ambientales como la dieta y el microbioma, lo que hace necesario más estudios en estos campos, principalmente en las bases genéticas, similar a lo que refiere Dubinsky, et al 2022. (1, 3, 6, 40)

El diagnóstico de la EII fue realizado dentro de la primera década (promedio de 10.57 años), similar con lo reportado en estudios americanos y europeos realizados en la población pediátrica (Kelsen, et al. 2020), por lo que continúa siendo una enfermedad en la que predomina el debut y el diagnóstico en la edad pediátrica. (7)

Al igual que otros estudios recientes en población argentina (Arucci, et al. 2022), se encontró una proporción muy baja de antecedentes familiares con EII y enfermedades autoinmunes, esto en un 3.3% en pacientes con CU y ninguno para EC, en comparación con otras poblaciones europeas donde se describe que hasta el 20% presentan un familiar afectado o carga genética para otras patologías autoinmunes, y en EC es 12 a 15 veces mayor el riesgo de desarrollar la enfermedad al tener un familiar de primer grado afectado, lo que podría traducirse en la mayor participación de factores ambientales en nuestra población. (3, 5)

En cuanto a la presentación clínica, comparando con lo reportado en la literatura, no se encontraron grandes diferencias, la mayoría presentaron manifestaciones gastrointestinales y extraintestinales típicas de la enfermedad, entre las que destacan la diarrea, evacuaciones sanguinolentas, dolor abdominal, evacuaciones nocturnas y pérdida de peso. En este estudio se observó que hasta el 80% de los pacientes con CU se encontraban eutróficos al momento del diagnóstico de la EII, siendo que la falla de medro suele ser una de las principales manifestaciones de la EII en pediatría hasta en un 22% (Rosen, et al. 2015), sin embargo, en los pacientes con EC si se observó afectación severa del estado nutricional en un 25%. (3) Todos los pacientes con EC presentaron afectación perianal (fisuras, fistulas, abscesos), similar con lo reportado en la literatura, pero ninguno presentó manifestaciones de granulomatosis orofacial (úlceras orales, edema y/o grietas en los labios, mejillas induradas) que también son relativamente frecuente en estos pacientes, lo cual podría tratarse de variaciones

fenotípicas de la enfermedad en las diferentes regiones, además la artritis es generalmente la manifestación extraintestinal más frecuente en la literatura y en este estudio no se encontraron pacientes con esta manifestación. (2, 8)

Se encontró asociación de otras enfermedades autoinmunes en los pacientes hasta en un 20%, principalmente HAI, sobreposición EII, HAI y CE, y AIJ, similar con lo reportado por Rosen, et al. 2015, lo que podría estar justificado por el papel de autoinmunidad de la enfermedad. A todos los pacientes se les investigó de manera intencionada la asociación con HAI, pero se desconoce si a todos se les investigó sobreposición con CE y si se investigaron otras posibles enfermedades asociadas por pérdida del seguimiento o alta del servicio por edad, por lo que incluso podrían estar presentes otras enfermedades autoinmunes asociadas con mayor frecuencia. (3, 15, 16).

Es de resaltar de este estudio, la mayor proporción de pacientes con afectación hepática autoinmune a diferencia de lo reportado en otros estudios en población pediátrica (Arucci, et al. 2022), la cual se reporta usualmente hasta en un 7.8% de los casos y en este estudio fueron 5 pacientes los afectados (16.6%), así mismo es de importancia la frecuencia de complicaciones derivadas de la enfermedad hepática que podrían cambiar el curso de la EII, como hipertensión portal, síndrome hepatopulmonar y hepatorrenal, las cuales se encontraron en 2 de ellos (40%), como lo son la hipertensión portal, síndrome hepatopulmonar y hepatorrenal, complicaciones las cuales contribuyeron con el fallecimiento de los pacientes. (5)

Se encontraron los hallazgos de laboratorio típicos de la enfermedad reportados en la literatura en el momento del diagnóstico como lo son la anemia, trombocitosis, hipoalbuminemia y elevación de los reactantes de fase aguda, similar con lo reportado por Tolín, et al. 2019. (1, 3) La alteración más frecuente en las pruebas de funcionamiento hepático fue la transaminasemia en 5 pacientes (16.6%), los cuales todos presentaron dentro de su evolución afectación hepática, esto fue similar a lo reportado en estudios norteamericanos en población pediátrica (Saubermann, et al. 2017), que han observado que los trastornos hepato-biliares son comunes en pacientes con EII, y las pruebas de

enzimas hepáticas anormales persistentes se encuentran en aproximadamente el 20% al 30%. (15) La positividad a anticuerpos pANCA se observó en el 46.6%, la mayoría eran pacientes con CU (43.3%), similar con lo que se reporta en la literatura, que se puede llegar a presentar en pacientes con EII principalmente en CU hasta en un 45-80%, teniendo este marcador una especificidad de hasta el 92% para CU. (1, 8) Todos los pacientes contaron con estudios de heces completos y hasta 17 pacientes (56.7%) presentaron sangre oculta en heces en el coprológico, lo que demuestra la sensibilidad de este estudio para el tamizaje de EII, además todos contaron con coproparasitoscópico y coprocultivos negativos, excluyéndose causas infecciosas que llegan a ser el principal diagnóstico diferencial. A la mitad de los pacientes (50%) se les solicitaron niveles de vitamina D, de los cuales 12 (40%) presentaron insuficiencia, principalmente en pacientes con EC (75%), que a pesar de que se considera una consecuencia de la enfermedad, los niveles bajos de vitamina D también parecen ser un factor de riesgo para la EII, acorde con lo reportado por Dalzell, et al. 2019. (2)

Se encontraron en diecinueve pacientes (63.3%) reportes de estudios de imagen y en el resto de los pacientes no se encontró el reporte por actualización del sistema de imagen del hospital o debido a que iniciaron abordaje en otra unidad, siendo los estudios solicitados con mayor frecuencia el USG abdominal y el tránsito intestinal, ambos solicitados de manera inicial hasta en un 26.6%, reportándose todos dentro de la normalidad. De acuerdo con las guías actuales por la ESPGHAN (Turner, et al. 2018), la resonancia magnética se considera la técnica de elección para valoración de intestino delgado en el paciente pediátrico, ya que permite valorar tanto la extensión y gravedad, como la presencia de complicaciones asociadas (estenosis, abscesos, fístulas), en este estudio se les realizó a 2 pacientes (6.6%), uno con EII-NC y otro con EC, encontrando en el paciente con EII-NC un segmento de colon transversal atrófico y engrosamiento de la pared en yeyuno y en el paciente con EC se encontró engrosamiento de la pared duodenal, logrando establecer la localización de la inflamación. (1, 3)

El diagnóstico de la EII se realizó con endoscopia alta, colonoscopia y toma de biopsias, de acuerdo con los criterios de Oporto, revisados por la ESPGHAN en el año 2014, que

de acuerdo con estas guías, los niños con sospecha de EII deben someterse a una endoscopia alta con colonoscopia ya que hasta el 31% de los pacientes pueden tener una afectación asintomática del tracto gastrointestinal superior en el momento de la presentación, a diferencia de lo que se encontró en este estudio que fue menor la proporción de pacientes con afectación del tracto digestivo superior, solo fueron 3 pacientes (10%) y todos con EC, ninguno con CU, solo 2 pacientes (8%) con datos de ileítis por rebosamiento, lo que podría deberse a los pocos casos de EC que se encuentran en nuestra región. Se encontraron en las colonoscopias como hallazgos más frecuentes datos clásicos de la EII descritos en la literatura como lo son la distorsión de la arquitectura, ulceraciones, alteración del patrón, edema, eritema, pseudo pólipos y friabilidad de la mucosa. (8)

En cuanto a la extensión de la enfermedad, se observaron resultados similares con lo reportado en la literatura, siendo la afectación más frecuente fue la de pancolitis en 18 pacientes (60%), después la de colon izquierdo en 8 pacientes (26.6%), proctocolitis en 2 (6.6%) y colon derecho en 2 (6.6%), ya que la CU en los niños suele debutar como pancolitis en 70% de los casos, siendo menos frecuentes las colitis izquierdas y las proctitis. (2)

La mayoría de los pacientes con CU presentaron un índice de actividad PUCAI leve (68%) y los pacientes con EC presentaron PCDAI leve (50%), lo cual tuvo poca concordancia con los índices de actividad endoscópica ya que la mayoría de los pacientes con CU (48%) presentaron un UCEIS moderado y de los pacientes con EC 75% tenían un SES-CD leve.

Se encontraron en los pacientes hallazgos histopatológicos confirmatorios de la EII descritos de manera clásica como criptitis, ulceraciones, infiltrado linfoplasmocitario, microabscesos, hiperplasia linfoide y granulomas no caseificantes. Se observó la localización de la afectación típica continua de la mucosa en el 76% de pacientes con CU y en el 75% de los pacientes con EC la afectación transmural que la caracteriza, lo que continúa siendo consistente con la literatura. (1,3)

Los tratamientos utilizados en el presente estudio fueron acorde a las últimas guías europeas y norteamericanas (Turner, et al. 2018), ya que todos los pacientes recibieron tratamiento de inducción a la remisión para la EII con esteroide sistémico, solo el 13.3% presentó actividad severa de la enfermedad y recibieron bolos de metilprednisolona. (16, 23)

El tratamiento de mantenimiento fue acorde a las guías del consenso ECCO-ESPGHAN revisadas en el 2018 para CU y en el 2020 para EC, ya que en el 90% se utilizaron tiopurinas como la azatioprina como manejo de primera línea. El 96% de los pacientes con CU además de azatioprina recibieron en conjunto manejo con mesalazina, con cambio a infliximab y a adalimumab en caso de falta de respuesta, y uso de inhibidores de calcineurina como tacrolimus en casos de brotes graves de CU. A los pacientes con EC que no tuvieron respuesta con tiopurinas se les inició terapia con terapia anti-TNF con infliximab, y de estos los que no obtuvieron respuesta se realizó cambio a otra terapia biológica como adalimumab o se utilizaron otras alternativas como metotrexato, igual con lo recomendado por Dubinsky, et al 2019. (16, 23, 34,41)

La alimentación enteral exclusiva se utilizó como reinducción a la remisión durante 8 semanas en 1 paciente con EC (3.3%) presentó poca respuesta a la terapia biológica, al inmunomodulador y al esquema antimicrobiano, terapia la cual acorde a las guías se encuentra indicada en EC para la inducción a la remisión por 6-8 semanas en enfermedad leve-moderada. (23)

Dos pacientes (6.6%), uno con EC y otro con CU recibieron esquema antimicrobiano a base de amoxicilina-clavulanato, metronidazol y ciprofloxacino durante 21 y 84 días respectivamente, ante la falta de respuesta a la terapia con biológico y con inmunomodulador, que de acuerdo con la literatura los antibióticos en la CU se pueden considerar como terapia adyuvante y en aquellos que no toleran los salicilatos, así mismo en los pacientes con EC tienen su indicación cuando exista una enfermedad fistulizante severa y para inducción de la remisión en actividad leve a moderada. (8, 16, 22)

Hasta el 20% de pacientes en este estudio requirieron de terapia con biológico, inicialmente con infliximab y un 13.3% ameritaron de un segundo biológico con adalimumab, lo cual es poco en contraste con lo que describen estudios europeos y norteamericanos (Dubinsky, et al 2019 y Turner, et al. 2018), ya que ellos describen una mayor utilización de estas terapias incluso ya como primera línea de tratamiento, sin embargo, se detectó en este estudio que fueron pocos los pacientes tratados con terapia biológica los que debutaron antes del 2015, esto por poca disponibilidad a los tratamientos, además de que estos pacientes tuvieron un mayor empleo de esteroide sistémico para el tratamiento de las recaídas, lo que podría suponer en los pacientes con diagnóstico de EII más reciente y tratados con terapia biológica, la mejoría significativa en la evolución clínica, en la mortalidad y la nula necesidad de empleo de procedimientos quirúrgicos en nuestra unidad. (42)

Los resultados de este estudio contribuyen a conocer la tendencia del fenotipo de la EII en población pediátrica latinoamericana, específicamente del occidente de México, comparando con los datos observados en Europa y América del norte.

A pesar de que este estudio tiene la limitación de ser retrospectivo, sería el primero en establecer el perfil clínico y epidemiológico en un centro de tercer nivel del occidente de México en un periodo de 10 años.

Este estudio invita a realizar nuevas investigaciones epidemiológicas de la EII en diferentes lugares del país, ya que existen muy pocos estudios realizados sobre el perfil epidemiológico de la EII en población pediátrica; y con esto observar las diferencias entre los tratamientos empleados, el impacto en la calidad de vida y morbi-mortalidad de los pacientes en los diferentes centros del país. Se necesitan futuros estudios prospectivos para establecer la incidencia y prevalencia de la EII en la población pediátrica en México.

## CONCLUSIÓN

Este estudio refleja el comportamiento sociodemográfico y clínico de la EII en edad pediátrica a través de una década y en un país de Latinoamérica, donde todavía se carece de datos concisos epidemiológicos.

Demuestra que la mayoría de los datos sociodemográficos y clínicos sobre la EII en edad pediátrica continúan siendo consistentes con la literatura a pesar del paso del tiempo, observándose algunas diferencias importantes, como en la edad de inicio de la EII, la cual fue de manera más temprana y en la ausencia de antecedentes heredofamiliares de enfermedades autoinmunes, lo que podría significar una mayor participación de los factores ambientales en la EII en nuestra región, y un posible incremento de causas monogénicas, a diferencia de lo que se observa en regiones europeas donde la predisposición genética de otras enfermedades autoinmunes se muestra con mayor frecuencia.

Se encontró que los hallazgos bioquímicos, endoscópicos e histopatológicos continúan siendo los descritos de manera clásica en CU y EC, observándose un abordaje de estudio más completo en los pacientes con diagnóstico de EII más reciente, esto al tener mayor disponibilidad de estudios de laboratorio y de imagen, lo que resulta en un diagnóstico de EII más temprano y en la prevención y el tratamiento oportuno de complicaciones de la propia EII y de las enfermedades asociadas, principalmente las que cursan con afectación hepática, con una mejor evolución de la enfermedad.

Existieron diferencias importantes en el tratamiento empleado en los niños con EII a través de los años, esto debido principalmente a la mayor disponibilidad de terapias inmunomoduladoras y biológicas en comparación de años anteriores, lo que parece ha influido de manera benéfica en la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tolín M, Sánchez C, Miranda C, Álvarez G, Rodríguez C. Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica: *Pediatr Integral* 2019; XXIII (8): 406 – 416.
2. Dalzell A, Ba'Ath M. Paediatric inflammatory bowel disease: review with a focus on practice in low- to middle-income countries: *Paediatr Int Child Health*. 2019;39(1):48–58.
3. Rosen M, Dhawan A, Saeed S. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: *JAMA Pediatr*. 2015;169(11):1053–60.
4. Benchimol E, Fortinsky K, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths A. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*: 2011;17(1):423–39.
5. Arcucci M, Contreras M, Gallo J, Antoniska M, Busoni V, Tennina C, et al. Pediatric inflammatory bowel disease: A multicenter study of changing trends in Argentina over the past 30 years. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2022;25(3):218–27.
6. Yamamoto J. Clinical epidemiology of ulcerative colitis in Mexico: a single hospital-based study in a 20-year period (1987-2006). *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:221-4.
7. Yamamoto J, Bosques F, Charúa L, Cortés T, Miranda R, Saez A, et al. Epidemiología, carga de la enfermedad y tendencias de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en México. *Revista de Gastroenterología de México*. 2020; 85(3): 246-256.
8. González M, Cristobal O, Alliende F, Canales P, Colomba D, Faúndez R, et al. Enfermedad Inflamatoria Intestinal en pediatría (EII): revisión: Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, 2018, vol. 48, núm. 3, Abril-Septiembre, ISSN: 2469-1119 / 0300-9033.
9. Kelsen J, Sullivan K, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S, Elkadri A, et al. North American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition position paper on the evaluation and management for patients with very early-onset inflammatory bowel disease: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(3):389–403.

10. Moazzami B, Moazzami K, Rezaei N. Early onset inflammatory bowel disease: manifestations, genetics and diagnosis: *Turk J Pediatr.* 2019;61(5):637–47.
11. Kelsen J, Russo P, Sullivan K. Early-onset inflammatory bowel disease: *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(1):63–79.
12. Uhlig H, Charbit-Henrion F, Kotlarz D, Shouval D, Schwerd T, Strisciuglio C, et al. Clinical genomics for the diagnosis of monogenic forms of inflammatory bowel disease: A position paper from the paediatric IBD Porto group of ESPGHAN: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(3):456–73.
13. Oliva S, Thomson M, de Ridder L, Martín-de-Carpi J, Van Biervliet S, Braegger C, et al. Endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease: A position paper on behalf of the Porto IBD group of the ESPGHAN: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018.
14. Arcos-Machancoses J, Donat-Aliaga E, Polo-Miquel B, Masip-Simó E, Ribes-Koninckx C, Pereda-Pérez A. Retraso diagnóstico en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. Descripción y estudio de los factores de riesgo. *An Pediatr (Barc).* 2015;82(4):247–54.
15. Saubermann L, Deneau M, Falcone R, Murray K, Ali S, Kohli R, et al. Hepatic issues and complications associated with inflammatory bowel disease: A clinical report from the NASPGHAN inflammatory bowel disease and hepatology committees: A clinical report from the NASPGHAN inflammatory bowel disease and hepatology committees. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(4):639–52.
16. Turner D, Ruemmele F, Orlanski-Meyer E, Griffiths A, Carpi J, Bronsky J, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: Ambulatory care- an evidence-based guideline from ECCO and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018.
17. Conrad M, Rosh J. Pediatric inflammatory bowel disease: *Pediatr Clin North Am.* 2017;64(3):577–91.
18. Kishi M, Hirai F, Takatsu N, Hisabe T, Takada Y, Beppu T, et al. A review on the current status and definitions of activity indices in inflammatory bowel disease: how to use indices for precise evaluation. *J Gastroenterol.* 2022;57(4):246–66.

19. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson D, Turner D, Russell R, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification: *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1314–21.
20. Däbritz J, Gerner P, Enninger A, Claßen M, Radke M. Inflammatory bowel disease in childhood and adolescence—diagnosis and treatment: *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 331–8.
21. Oliveira S, Monteiro I. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ*. 2017;j2083.
22. Bischoff S, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2020;39(3):632–53.
23. Van Rheenen P, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher J, Fagerberg U, et al. The medical management of paediatric Crohn's disease: An ECCO-ESPGHAN guideline update. *J Crohns Colitis*. 2020;15(2):171–94.
24. Veereman G, Hauser B, De Greef E, Devreker T, Huysentruyt K, Lemmens R, et al. Reflections on treatment of IBD in children and adolescents. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2018;40(6):461–4.
25. Critch J, Day A, Otley A, King-Moore C, Teitelbaum J, Shashidhar H, et al. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(2):298–305
26. Sasson A, Ananthakrishnan A, Raman M. Diet in treatment of inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):425-435.e3.
27. Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, et al. Nutrition in paediatric inflammatory bowel disease: A position paper on behalf of the Porto IBD group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018.
28. Roncoroni L, Gori R, Elli L, Tontini G, Doneda L, Norsa L, et al. Nutrition in patients with inflammatory bowel diseases: A narrative review. *Nutrients*. 2022;14(4).
29. Benkov K, Lu Y, Patel A, Rahhal R, Russell G, Teitelbaum J, et al. Role of thiopurine metabolite testing and thiopurine methyltransferase determination in pediatric IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(3):333–40.

30. González B. Novedades en enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría: Revista de Gastroenterología de México. 2021;86(Supl 1):59-60
31. de Ridder L, Assa A, Bronsky J, Romano C, Russell R, Afzal N, et al. Use of biosimilars in pediatric Inflammatory Bowel Disease: An updated position statement of the pediatric IBD Porto group of ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;68(1):144–53.
32. Pappa H, Thayu M, Sylvester F, Leonard M, Zemel B, Gordon C. Skeletal health of children and adolescents with inflammatory bowel disease: J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;53(1):11–25.
33. de Zoeten E, Pasternak B, Mattei P, Kramer R, Kader H. Diagnosis and treatment of perianal Crohn disease: NASPGHAN clinical report and consensus statement: J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;57(3):401–12.
34. Turner D, Ruemmele F, Orlanski-Meyer E, Griffiths A, Carpi J, Bronsky J, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 2: Acute severe colitis; An evidence-based consensus guideline from ECCO and ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018.
35. Rufo P, Denson L, Sylvester F, Szigethy E, Sathya P, Lu Y, et al. Health supervision in the management of children and adolescents with IBD: NASPGHAN recommendations: J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;55(1):93–108.
36. Malham M, Jakobsen C, Paerregaard A, Virta LJ, Kolho K, Wewer V. The incidence of cancer and mortality in paediatric onset inflammatory bowel disease in Denmark and Finland during a 23-year period: a population-based study. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(1):33–9.
37. Breglio K, Rosh J. Health maintenance and vaccination strategies in pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(8):1740–4.
38. Crandall W, Kappelman M, Colletti R, Leibowitz I, Grunow J, Ali S, et al. ImproveCareNow: The development of a pediatric inflammatory bowel disease improvement network: Inflamm Bowel Dis. 2011;17(1):450–7.
39. Hommel K, Greenley R, Maddux M, Gray W, Mackner L. Self-management in pediatric inflammatory bowel disease: A clinical report of the north American

society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(2):250–7.

40. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2022; 115: 822-829.
41. Turner D, Travis SPL, Griffiths AM, Ruemmele FM, Levine A, Benchimol EI, Dubinsky M, Alex G, Baldassano RN, Langer JC, Shamberger R, Hyams JS, Cucchiara S, Bousvaros A, Escher JC, Markowitz J, Wilson DC, van Assche G, Russell RK. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: A Systematic Review and Joint Statement From ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 574-588.
42. Dulai PS, Siegel CA, Dubinsky MC. Balancing and communicating the risks and benefits of biologics in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2927- 2936.

## ANEXOS

### ANEXO 1.



Fecha: 8/12/2022

### SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMNO** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "**Perfil clínico epidemiológico de la enfermedad inflamatoria intestinal en un hospital pediátrico de referencia del occidente de México**", es una propuesta de investigación sin riesgo, que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- A) Edad, sexo, peso, talla, estado nutricional, IMC, índices antropométricos de la OMS, comorbilidades, tiempo de seguimiento en el servicio, número de hospitalizaciones, edad al inicio de los síntomas, edad al diagnóstico, tipo de enfermedad intestinal inflamatoria, antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal y/o patologías autoinmunes, manifestaciones clínicas gastrointestinales y extraintestinales, hallazgos endoscópicos macroscópicos, extensión de la enfermedad, hallazgos histopatológicos, estudios de imagen empleados, datos bioquímicos: hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), conteo de leucocitos, plaquetas, niveles séricos de albúmina, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma glutamiltransferasa, bilirrubina total, estudios de heces: coprológico, coproparasitoscópico y coprocultivo, presencia de anticuerpos pANCA (anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo), índices de actividad utilizadas: PUCAI (pediatric ulcerative colitis activity index) y PCDAI

(pediatric Crohn's disease activity index), tratamiento de inducción y mantenimiento empleado.

Se respetarán las condiciones propuestas en la pauta 10 del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) para la exención del consentimiento informado, nuestro estudio cumple con dichas condiciones, ya que se encuentra en categoría I, siendo una investigación sin riesgo, se empleará una investigación documental retrospectiva y no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales, se obtendrá la información en base a los expedientes clínicos físicos y electrónicos y al no conocer a los participantes implica dificultad para su localización para poder obtener la autorización del consentimiento informado, lo que no haría factible nuestro estudio. Además, tiene un valor social importante ya que al evaluar el éxito y complicaciones que presenta la población estudiada obtendremos información importante para mejorar el tratamiento de los pacientes.

## **MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS**

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **“Perfil clínico epidemiológico de la enfermedad inflamatoria intestinal en un hospital pediátrico de referencia del occidente de México”**, cuyo propósito es producto de tesis de posgrado.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Dr. Felipe de Jesús Álvarez Chávez



Categoría contractual: 02 Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

Investigador responsable



**ANEXO 2.**



**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**“Perfil clínico epidemiológico de la enfermedad inflamatoria intestinal en un hospital pediátrico de referencia del occidente de México”.**



Fecha: \_\_\_\_\_

**1. DATOS DEL PACIENTE**

Folio: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ kg Talla: \_\_\_\_\_ cm

IMC (mayores de 4 años): \_\_\_\_\_

Estado nutricional (relación peso/talla): \_\_\_\_\_

**2. HISTORIA CLINICA**

Tipo de enfermedad intestinal inflamatoria: \_\_\_\_\_

Edad al inicio de los síntomas: \_\_\_\_\_

Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_

Antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal y/o patologías autoinmunes: \_\_\_\_\_

Comorbilidades: \_\_\_\_\_

Tiempo de seguimiento en el servicio: \_\_\_\_\_

Número de hospitalizaciones: \_\_\_\_\_

Manifestaciones clínicas gastrointestinales y extraintestinales: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**3. LABORATORIO Y GABINETE**

Estudios de imagen empleados: \_\_\_\_\_

Hallazgos: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Hemoglobina		Hematocrito	
Volumen corpuscular medio (VCM)		Concentración media de hemoglobina (HCM)	
Leucocitos		Plaquetas	
Albúmina		Proteína C reactiva	
Velocidad de sedimentación globular		Pruebas de funcionamiento hepático	
Coprológico, coproparasitoscópico, coprocultivo		pANCA (anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo)	

#### 4. ENDOSCOPIA E HISTOLOGIA

Hallazgos macroscópicos en endoscopia y colonoscopia:

---



---

Extensión de la enfermedad:

---

Hallazgos histopatológicos:

---



---

#### 5. ÍNDICE DE ACTIVIDAD UTILIZADA:

PUCAI (pediatric ulcerative colitis activity index) puntaje:

---

PCDAI (pediatric Crohn's disease activity index) puntaje:

---

#### 6. TRATAMIENTO EMPLEADO

Tratamiento de inducción: \_\_\_\_\_

---

Tratamiento de mantenimiento: \_\_\_\_\_

---

# ANEXO 3. ACEPTACIÓN COMITÉ DE ÉTICA Y METODOLOGÍA

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



## Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 1302.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC IGNACIO GARCÍA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

Registro COFEPRIS 17 CI 14 039 045

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022

FECHA Lunes, 31 de julio de 2023

Doctor (a) **ALVAREZ CHAVEZ FELIPE DE JESUS**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PERFIL CLINICO EPIDEMIOLOGICO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN UN HOSPITAL PEDIATRICO DE REFERENCIA DEL OCCIDENTE DE MEXICO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2023-1302-047

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
Doctor (a) **Ruth Alejandrina Castillo Sánchez**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD