

Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica

M.J. Martínez Gómez

Sección de Gastroenterología. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid



Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es la inflamación crónica del tubo digestivo, que comprende dos enfermedades claramente diferenciadas: la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, y una tercera que comparte características de ambas: la enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada o colitis indeterminada. En el niño tiene características propias, en relación a la mayor agresividad de la enfermedad en esta edad, junto con la repercusión sobre el crecimiento, la maduración ósea y el estado nutricional. El tratamiento, sobre todo, en el caso de la enfermedad de Crohn debe orientarse para minimizar la repercusión de la enfermedad en estos aspectos y conseguir una mejor calidad de vida, junto con un crecimiento y desarrollo adecuados

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is chronic inflammation of the digestive tract comprising two distinct diseases: Crohn's Disease and Ulcerative Colitis and a third that shares characteristics of both, the Unclassified Inflammatory Bowel Disease or indeterminate colitis. The child has specific characteristics in relation to the increased aggressiveness of the disease in this age, along with the impact on growth, bone maturation and the impact on nutritional state. Treatment, especially in the case Crohn Disease, should aim to minimize the impact of the disease in these areas and get a better quality of life, along with proper growth and development

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal; Colitis ulcerosa; Enfermedad de Crohn; Endoscopia; Tratamiento nutricional; Terapias biológicas.

Key words: *Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Endoscopy; Nutritional therapy; Biological therapies.*

Pediatr Integral 2015; XIX (2): 119-126

Definición

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es la inflamación crónica del tubo digestivo, caracterizada por la alternancia de periodos de actividad (recidivas o brotes) con fases de remisión.

Dentro de este grupo, se incluyen dos enfermedades con diferentes características clínicas y evolución: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, y una tercera, que comparte características de ambas: la enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada o colitis indeterminada.

Colitis ulcerosa (CU). Enfermedad inflamatoria intestinal crónica

que afecta de forma muy difusa y continua exclusivamente a la mucosa de colon.

Enfermedad de Crohn (EC). Enfermedad inflamatoria intestinal crónica que puede afectar a todo el tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, de forma segmentaria, siendo su característica histológica la afectación transmural de la mucosa y la presencia de granulomas no caseificantes.

Enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada o colitis indeterminada (EII-nc). Enfermedad inflamatoria intestinal crónica que afecta exclusivamente a colon y cuyas características clínicas, endoscópicas e histológicas no

permiten su inclusión en las dos entidades anteriores^(1,2).

Epidemiología

La EII que era excepcional antes de la década de los 90, ha sufrido un aumento progresivo desde hace 20 años, situándose la incidencia en países desarrollados en 10-15 casos por 100.000 habitantes y año.

El registro pediátrico español refiere un aumento de incidencia en los últimos veinticinco años de 2,51 casos por 100.000 habitantes y año, en pacientes menores de 18 años hasta el año 2010⁽³⁾.

La CU ha sufrido menor aumento de incidencia que la EC, estando en relación el incremento de esta última, a la mayor incidencia de casos pediátricos. Se calcula que aproximadamente un 30% de los casos de EII aparecen antes de los 20 años de edad, aunque los menores de 5 años suponen menos de un 5% del total de casos. La prevalencia global se estima en 0,4%^(1,2).

La EII predomina en países industrializados y áreas urbanas, siendo más frecuente en raza caucásica y especialmente en judíos.

Etiopatogenia

La EII es una enfermedad compleja y poligénica, en cuya patogenia se implican distintos factores genéticos y ambientales. Se considera que existe una base genética que condiciona una respuesta inmune anómala a determinadas variaciones en la microflora bacteriana.

La posibilidad de desarrollar EII cuando uno de los padres está afectado es del 9,2% para la EC y del 6,2% para la CU. Cuando padre y madre padecen EII, el riesgo de padecerla los hijos aumenta hasta el 30%. Asimismo, la concordancia en padecer la enfermedad en gemelos apoya la base genética de la misma.

Distintos genes se han asociado con EII. El gen que codifica NOD2, situado en el cromosoma 16, renombrado como *CARD15* a partir de la publicación del genoma humano, se ha asociado con EC de inicio temprano y con EC estenosante. La explicación de este hecho está en la función de *CARD15* en el reconocimiento bacteriano, la apoptosis y la señalización inflamatoria.

Otros factores genéticos, sin influir en la susceptibilidad pueden, sin embargo, condicionar el curso de la misma, como: la presencia de HLA DR2 asociado con colitis ulcerosa en japoneses; el HLA-DR3-DQ2 con pancolitis ulcerosa; o el HLA-DRB*0103* con presencia de manifestaciones extraintestinales y con la necesidad de cirugía en la EC.

Existe, por tanto, una disregulación genéticamente determinada de la respuesta inmune frente a la flora

bacteriana, que da lugar a la activación de linfocitos T-CD4 y que produce una inflamación intestinal incontrolada que se autoperpetúa por aumento de mediadores proinflamatorios. La respuesta inmune es diferente en ambas entidades, estando en el caso de EC mediada por Th1 y en la CU por anticuerpos.

Distintos factores ambientales se han relacionado con la EII, entre ellos: la lactancia materna como protector para el desarrollo de la misma, el tipo de dieta, el tabaco y la apendicetomía previa (protectores para CU y de riesgo para EC)⁽²⁾.

Clínica

Las manifestaciones de la EII en niños (dolor abdominal, diarrea con moco y sangre y pérdida de peso), son similares a las del adulto y, en estos casos, el diagnóstico no ofrece dudas; sin embargo, este se ve dificultado en nuestros pacientes, porque la sintomatología inicial es superponible a procesos infecciosos, como gastroenteritis aguda o colitis pseudomembranosa, y complicado por la repercusión sobre el estado nutricional^(4,5).

Existen diferentes subgrupos evolutivos de EII:

- Aguda fulminante, que se da en el 5% de las CU como forma de inicio.
- Crónica intermitente: con periodos de actividad-remisión.
- Crónica continua: refractaria al tratamiento después de 6 m, con mejoría parcial o remisiones cortas.

Colitis ulcerosa

La sintomatología comienza de forma brusca con: diarrea con moco y sangre, dolor abdominal, tenesmo nocturno y urgencia para defecar, acompañada de otros síntomas, como: fiebre, malestar general y pérdida de peso.

Las formas clínicas varían según la gravedad y la extensión de la presentación.

Dependiendo de la extensión de la enfermedad y según la clasificación de París del año 2009, denominamos como:

- Rectitis o proctitis (E1): cuando solamente está afecto el recto.
- Colitis izquierda (E2): cuando la afectación llega al ángulo esplénico.
- Colitis extensa (E3): cuando se afecta el colon transversal.
- Pancolitis (E4): si la afectación incluye ciego.

A esta nomenclatura, se añaden los subtipos:

- S0: nunca evolución grave.
- S1: grave a lo largo de la evolución.

En los niños, la proctitis aislada es menos frecuente que en adultos, siendo más frecuentes la colitis extensa y la pancolitis, que ocurre sobre todo, en pacientes menores de 5 años. En casos leves, no existe repercusión sobre el estado general, ni analítica, pero, al menos, un 10% de casos pediátricos corresponden a formas graves de la enfermedad.

Enfermedad de Crohn

La presentación de forma insidiosa, que se acompaña de síntomas inespecíficos durante años, contribuye al retraso en el diagnóstico. Los síntomas más frecuentes son: dolor abdominal crónico, retraso ponderoestatural y anemia ferropénica refractaria al tratamiento.

Solamente un 25% de los pacientes presenta la tríada clásica de: dolor abdominal, pérdida de peso y diarrea.

La EC puede afectar a cualquier zona del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano, pudiendo complicarse su evolución por la aparición de fistulas y abscesos intraabdominales y por posibles estenosis, que obligan a tratamientos quirúrgicos repetidos en estos pacientes.

Las formas más precoces se asocian con formas más graves y extensas de la enfermedad.

En pacientes pediátricos, la existencia de dolor epigástrico, náuseas, vómitos y anorexia, son factores predictivos de afectación del tracto digestivo superior.

En aquellos casos con síntomas poco evidentes de EII, un examen físico cuidadoso puede poner en evidencia: palidez muco-cutánea, como

Tabla I. Frecuencia de síntomas en EC/CU

Síntoma	EC	CU
Dolor abdominal	++	+
Diarrea	++	+++
Sangre	+	+++
Fiebre	+	+/-
Lesiones perianales	++	+/-
Retraso de crecimiento	+++	+

resultado de la anemia, presencia de masas abdominales o un deficiente estado nutricional que pueden orientar al diagnóstico. Por otra parte, ante el hallazgo de lesiones perianales, es obligado descartar EC⁽⁴⁻⁶⁾.

Los síntomas más frecuentes en ambas enfermedades quedan recogidos en la tabla I.

La clasificación de EC según los criterios de Montreal⁽⁷⁾, modificada en los criterios de Porto de 2012⁽⁵⁾, queda reflejada en la tabla II.

Manifestaciones extradigestivas

Las manifestaciones extradigestivas son múltiples y pueden preceder o coincidir en el tiempo con el debut de la enfermedad. Pueden aparecer en, al menos, un 30% de los casos. Las más frecuentes son las osteoarticulares, seguidas de las cutáneas, orales y oculares. En general, la actividad sigue el mismo curso que la inflamación intestinal, pero algunas como la colangitis esclerosante, pueden seguir un curso independiente de la misma.

Las manifestaciones extraintestinales más frecuentes quedan referidas en la tabla III.

Una consideración especial requiere la aparición de osteoporosis como complicación extradigestiva de la EII. Su prevalencia es variable, entre 8 y 40%, según las distintas series. Es más frecuente en pacientes con EC que en CU, sobre todo, en aquellos con retraso de crecimiento, malnutrición o toma

prolongada de corticosteroides. La realización de densitometrías seriadas y el tratamiento con vitamina D y calcio, junto con un adecuado soporte nutricional y el empleo de terapias alternativas a los corticoides, es imprescindible para prevenir la aparición de fracturas en la vida adulta^(8,9).

Fallo de crecimiento

Constituye el hecho diferencial más importante a tener en cuenta entre la enfermedad en el adulto y la EII pediátrica. Puede afectar hasta al 40% de los niños con EII, siendo una constante en la EC de larga evolución, si no se instaaura el tratamiento nutricional adecuado. La etiología del fallo de crecimiento es multifactorial, encontrándose entre las causas del mismo: disminución de la ingesta, malabsorción por enteritis, aumento de pérdidas por heces y aumento de requerimientos de energía secundarios a la inflamación, dado que las citoquinas proinflamatorias tienen un efecto inhibitorio directo sobre el cartílago de crecimiento, disminuyen la leptina que tiene efecto sobre el apetito y dan lugar a descenso de IGF-I.

Los casos de EC con afectación de intestino delgado están más frecuentemente afectos que los casos de afectación colónica exclusiva o en la CU. Aun con el tratamiento nutri-

Tabla II. Clasificación de la enfermedad de Crohn pediátrica. (Clasificación de París 2009)

Edad al diagnóstico (A)
• Edad
• A1a: <10 años
• A1b: >10 años
Localización macroscópica
• L1: tercio distal íleon, ileocecal
• L2: colon
• L3: ileocolónico
• L4a: proximal a ángulo de Treitz
• L4b: distal a ángulo de Treitz
• P: perianal
Comportamiento
• B1: inflamatorio
• B2: estenosante
• B3: penetrante
Alteración de crecimiento
• G0: no
• G1: sí

Tabla III. Manifestaciones extradigestivas

Articulares
Artritis, espondilitis y sacroileitis
Artritis periféricas pauci o poliarticulares
Osteopatías hipertróficas: periostosis
Oculares
Uveítis
Epiescleritis y escleritis
Cutáneas
Eritema nodoso
Pioderma gangrenoso
Hepatobiliares
Pericolangitis y colangitis esclerosante
Esteatosis
Cirrosis biliar primaria

cional adecuado, un 15% de pacientes no recuperan la talla de forma definitiva^(10,11).

Diagnóstico

Laboratorio

La anemia ferropénica es una constante en los casos de EII y puede preceder durante años al diagnóstico de EC. Aunque los datos analíticos son inespecíficos, la existencia de reactantes de fase aguda elevados, aun en ausencia de clínica digestiva, es orientativa de EII: VSG, PCR, orosomucoide, fibrinógeno, ferritina. En brote agudo, se puede encontrar además: leucocitosis, trombocitosis e hipoalbuminemia.

La ferritina es un reactante de fase aguda, por lo que la anemia ferropénica no se acompaña de ferritina baja. La calprotectina fecal, como proteína de degradación de polimorfonucleares, es el marcador más sensible de inflamación intestinal y su elevación es discriminativa en el diagnóstico de brote agudo de la enfermedad⁽⁴⁾.

La determinación de p-ANCA (anticuerpo anticitoplasma perinuclear de los neutrófilos) y ASCA (anticuerpo anti- *Sacharomyces cerevesiae*) puede ser útil en caso de diagnóstico dudoso, p-ANCA es positivo en 50-60% de CU y 5-10% en EC, ASCA en 50-80% de EC y 10% de CU. Su negatividad no excluye la enfermedad^(4-6,11).

Endoscopia

La colonoscopia es la técnica exploratoria más utilizada para el estudio de los pacientes con EII^(13,14). La colonoscopia completa con ileoscopia debe realizarse como evaluación inicial de todos aquellos pacientes con sospecha diagnóstica de EII.

Es aconsejable, en esta primera evaluación, realizar también endoscopia digestiva alta, que es obligada en los siguientes casos⁽¹⁴⁾:

- Evaluación inicial de paciente con EC.
- Pacientes con EII-nc.
- Sospecha de otras enfermedades asociadas: enfermedad celíaca, enfermedades linfoproliferativas, gastritis autoinmune o infecciosa, etc.
- Pacientes con CU y clínica digestiva alta.

La afectación del colon es común a la CU y a la EC, aunque las características endoscópicas e histológicas son totalmente distintas en ambos casos.

La valoración endoscópica inicial es imprescindible antes de iniciar el tratamiento, ya que este puede modificar las características macroscópicas de ambas enfermedades.

La exploración previa de la región anal y perianal es obligada, ya que la presencia de lesiones en esa zona indica la existencia de EC.

A lo largo de su vida, los pacientes pediátricos con EII precisarán múltiples endoscopias altas y colonoscopias, por lo que la realización de estas debe restringirse a las situaciones en las que, ante un posible brote de la enfermedad, se sospeche un cambio en la localización o extensión o interese documentar la curación mucosa después de un tratamiento.

La endoscopia puede diferenciar la CU de la EC aproximadamente en el 80-90% de los casos.

Cuando esto no es posible, la histología no es patognomónica y existe afectación exclusiva del colon, se establece el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada (EII-nc), entidad que comparte características comunes a ambas enferme-



Figura 1. Colitis ulcerosa con úlceras profundas en sacabocados.

dades y que es más frecuente en niños pequeños, en los que evolutivamente el proceso se decantará en uno u otro sentido^(13,14).

Características endoscópicas de la colitis ulcerosa

La CU se caracteriza por los siguientes datos endoscópicos (Fig. 1):

- Afectación continua desde el recto hasta ciego con mayor intensidad distal.
- Afectación de toda la circunferencia del colon.
- Granularidad, friabilidad y pérdida del patrón vascular.
- Erosiones y úlceras puntiformes que pueden confluir dando lugar a ulceraciones grandes profundas en sacabocados, en la mayoría de los casos recubiertas de fibrina.

Dependiendo de la extensión de la enfermedad hablamos de:

- Rectitis o proctitis: cuando solamente está afecto el recto.

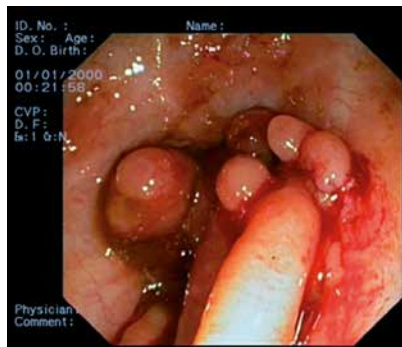


Figura 2. Enfermedad de Crohn con pseudopólipos y estenosis en ciego.

- Rectosigmoiditis: afectación de recto y sigma.
- Colitis izquierda: cuando la afectación llega a ángulo esplénico.
- Colitis extensa: cuando se afecta colon transverso.
- Pancolitis: si la afectación incluye ciego.

El examen histológico demuestra: distorsión de la arquitectura de las criptas, depleción de mucina y abscesos cripticos, todo ello limitado a la mucosa.

Características endoscópicas de la enfermedad de Crohn

A diferencia de la CU, los hallazgos endoscópicos en la EC son los siguientes (Fig. 2):

- Afectación discontinua y segmentaria.
- Aspecto en empedrado.
- Vascularización conservada.
- Úlceras aftoides, serpiginosas o en sacabocados.
- Fístulas.
- Afectación de íleon terminal y válvula ileocecal.

Según la localización:

- Ileítis.
- Ileocolitis.
- Colitis.
- Yeyuno-ileítis difusa.
- Afectación esofagogastroduodenal.
- Afectación perianal pura.

La histología en la EC demuestra inflamación transmural y la presencia de granulomas epitelioides, presentes en menos del 50% de las biopsias, pero que cuando se encuentran son patognomónicos de la enfermedad.

La única contraindicación absoluta de colonoscopia es la presencia de megacolon tóxico. En este caso, se debe esperar a su resolución para realizar la exploración, ya que nunca es tan urgente diferenciar entre colitis ulcerosa o colitis de Crohn, como para arriesgar al paciente a una posible perforación del colon. La exploración debe realizarse con precaución si existe un brote grave de la enfermedad o si existen úlceras profundas o estenosis⁽¹³⁾.

Pruebas de imagen

En la actualidad, el tránsito gastrointestinal baritado ha sido sustituido por la entero-resonancia magnética, que aporta una excelente calidad de imagen en la localización de lesiones de intestino delgado y que tiene como ventaja la ausencia de radiación para el paciente.

Precisa la colaboración del niño, que debe ingerir un alto volumen de líquido, lo que impide realizar su prueba bajo anestesia e imposibilita la realización en niños pequeños. En los casos en que la prueba no pueda realizarse o no se disponga de esta posibilidad diagnóstica en el centro, puede recurrirse a la práctica de capsuloendoscopia.

La resonancia magnética de la región pélvica es imprescindible en aquellos casos de EC con afectación perianal o en aquellos en que exista sospecha de enfermedad fistulizante.

El algoritmo diagnóstico cuando exista sospecha de EII, queda reflejado en la figura 3.

Tratamiento

La mayoría de los fármacos utilizados en la EII pediátrica han sido adaptados a partir de la experiencia en adultos, con la única modificación de su adecuación al peso del niño. Sin embargo, es obligado, dadas las características de la enfermedad en estas edades, con repercusión importante sobre el crecimiento y desarrollo, el abordaje de la misma atendiendo a los aspectos nutricionales. Conseguir la recuperación nutricional es uno de los objetivos prioritarios, pero no menos importante es el efecto terapéutico en sí mismo de la nutrición, no solamente por su impacto sobre el crecimiento, sino también, porque gracias a su papel inmunomodulador da lugar a la curación de la mucosa y a la remisión clínica^(4,5).

La creación de equipos multidisciplinares que atiendan a estos pacientes en el contexto de Unidades de Cuidado Integral de EII es fundamental para el manejo clínico de los aspectos médicos, quirúrgicos, nutricionales y psicosociales que la enfermedad conlleva.

Aminosalicilatos

La sulfasalazina ha sido sustituida en los últimos años por compuestos derivados del 5-aminosalicílico

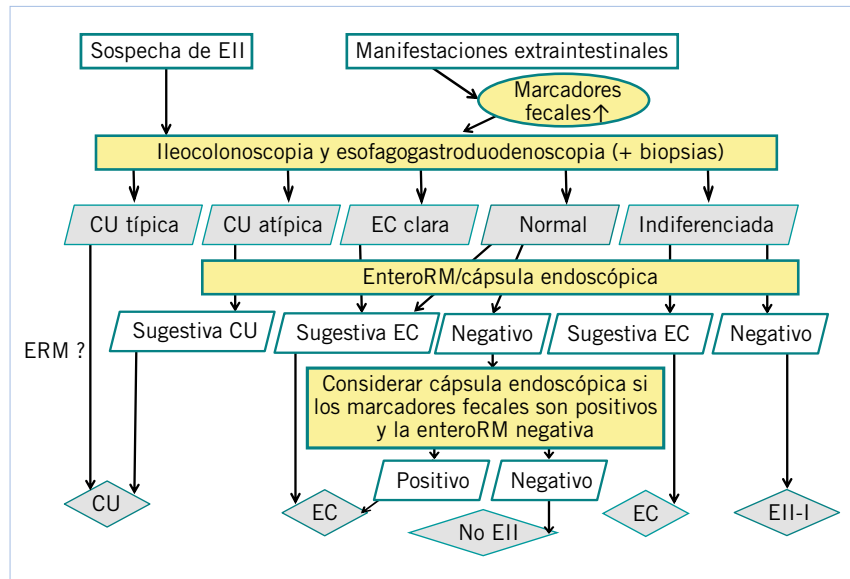


Figura 3. Evaluación del niño/adolescente con síntomas digestivos o extradigestivos sugestivos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Tomado de: *ESPGHAN revised Porto criteria for diagnosis of IBD. JPGN. 2014.* CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; ERM?: considerar enteroresonancia magnética (enteroRM); EII-I: EII-indeterminada.

(5ASA), debido a sus innumerables efectos secundarios. La mesalazina puede utilizarse como tratamiento inicial de la EII, en brote leve a moderado. Los 5ASA están indicados en presencia de enfermedad cólica, aunque existen preparaciones en gránulos con cubierta entérica que son eficaces en íleon distal. Su utilización en CU, a largo plazo, puede prevenir la aparición de cáncer, pero su eficacia en el mantenimiento a largo plazo en EC es escasa. La dosis es de 30-50 mg por kilogramo de peso y día, repartida en 2-3 tomas.

Existen preparados en supositorios y enemas, útiles en tratamiento de colitis distal.

Corticoides

Se puede utilizar prednisona o 6-metil prednisolona por vía oral o intravenosa, respectivamente, o budesonida, disponible en cápsulas y enemas para tratamiento local.

Los corticoides son eficaces en inducir la remisión en EII en un porcentaje elevado de pacientes, pero los importantes efectos secundarios que conllevan los hacen desaconsejables como terapia de mantenimiento.

La dosis es de 1-1,5 mg/kg/día durante 4-6 semanas, con descenso progresivo escalonado a razón de 5 mg a la semana.

Antibióticos

Los antibióticos pueden ser útiles en determinadas formas de EII, modulando la respuesta inmune a las bacterias intestinales causantes de la inflamación.

En casos graves, deben usarse antibióticos de amplio espectro como preventivos de sepsis con puerta de entrada intestinal.

En la EC perianal o fistulizante y en casos de reservoritis, estaría indicado utilizar metronidazol a 15-20 mg/kg/día o ciprofloxacino a 20 mg/kg/día. La rifaximina es una alternativa terapéutica en estos casos.

Inmunomoduladores

La azatioprina y la 6-mercaptopurina son los inmunomoduladores más utilizados en el mantenimiento de la remisión, tanto de EC como de CU. Los niveles terapéuticos se alcanzan a las 8-12 semanas del inicio de tratamiento. La dosis efectiva está entre 2-3 mg/kg de peso. La instauración precoz de tratamiento con azatioprina se asocia con mejor evolución a largo plazo de la enfermedad y con una tasa menor de recurrencia. En el momento actual, se recomienda iniciar tratamiento con azatioprina en el primer brote de EC junto con terapia nutricional, manteniendo el inmunomodulador hasta, al menos, 2 años después del último epi-

sodio de actividad y, al menos, hasta después de finalizado el crecimiento.

Entre los efectos adversos, precoces que ocurren en los primeros días o semanas del tratamiento, pueden presentarse: náuseas, vómitos, temblores, dolor muscular, aparición de pancreatitis y hepatitis tóxica; por lo que en las primeras semanas, hay que controlar con hemograma, determinación de enzimas hepáticas y pancreáticas. Pueden darse efectos adversos tardíos, fundamentalmente pancitopenia e infecciones oportunistas.

Cuando la azatioprina es mal tolerada, puede recurrirse a inmunomoduladores de segunda línea: metrotexate, ciclosporina o tacrolimus, o bien iniciar tratamiento con fármacos biológicos anti-TNF.

Anticuerpos anti factor de necrosis tumoral (anti-TNF)

En el momento actual, tanto el infliximab (IFX), que es un anticuerpo monoclonal quimérico humano (75%) y murino (25%), como el adalimumab (ADA) (100% humano), tienen indicación para el tratamiento de la EC pediátrica y autorizados para la terapia de CU en adultos, pudiendo utilizarse en niños, en casos de CU grave o refractaria. La objetivación de que la respuesta es mejor en aquellos casos en que el tratamiento se instaura en los dos primeros años, tras el debut clínico y en pacientes jóvenes, ha conducido a invertir en algunos casos la estrategia terapéutica, pudiendo indicarse como tratamiento inicial en: EC extensa, fistulizante o perianal y en aquellos casos que se acompañan de manifestaciones extradigestivas^(15,16).

La dosis de infliximab es de 5 mg/kg intravenoso, hasta un máximo de 300 mg, con 3 dosis iniciales en el intervalo de 6 semanas y, posteriormente, una administración cada 8 semanas como mantenimiento. Cuando existe pérdida de respuesta, es posible aumentar la dosis hasta 10 mg/kg o acortar el intervalo entre dosis.

El adalimumab se administra en dosis quincenales de 20 mg subcutáneos, con una dosis de inducción de hasta 80 mg la primera semana, en relación al peso del niño.

La pérdida de respuesta junto con la posible aparición de reacciones infu-

sionales y de hipersensibilidad tardías se relaciona con la posible formación de anticuerpos anti-TNF.

Entre los efectos adversos están la aparición de: infecciones oportunistas (tuberculosis, neumonías, herpes zóster), enfermedades desmielinizantes, neuritis óptica, convulsiones y enfermedades autoinmunes (1%).

Se ha relacionado la azatioprina con la aparición de linfoma hepatoesplénico, por lo que se recomienda suspender esta cuando el estado del paciente lo permita.

Tratamiento nutricional

La terapia nutricional cumple una doble función: por una parte, de soporte nutricional, corrigiendo las deficiencias de micro y macronutrientes y aportando las proteínas y calorías necesarias para la recuperación del estado nutricional; y, por otra parte, terapéutica. En la CU, la nutrición actúa exclusivamente como soporte; sin embargo, en la EC constituye una importante alternativa al tratamiento con corticoides. Diversos trabajos en EC pediátrica han demostrado que la terapia nutricional es tan eficaz como los corticoides para inducir la remisión, careciendo de los efectos adversos sobre el crecimiento de estos⁽¹⁷⁾.

Los mejores resultados de la nutrición enteral exclusiva se dan en pacientes de nuevo diagnóstico con afectación ileal, con peor respuesta en la EC gastroduodenal, perianal o con manifestaciones extradigestivas. La utilización de dieta polimérica modificada con adición de TGF-beta (*transforming growth factor beta*), parece ser más eficaz que la dieta polimérica convencional en la disminución de los índices de actividad clínicos y de IL-1B (interleuquina 1B), IL-8 (interleuquina 8) e interferón gamma, en mucosa intestinal⁽¹⁸⁾.

El protocolo terapéutico en EC de nuevo diagnóstico se recoge en el algoritmo al final del artículo.

Leucocitoaféresis

La leucocitoaféresis es una novedosa técnica que consiste en el filtrado de sangre a través de un sistema de micropartículas de acetato de celulosa, con lo que se consigue la adsorción de

leucocitos circulantes activados, induciendo cambios funcionales en estas células que dan lugar a la disminución de citoquinas proinflamatorias, con lo que se consigue un efecto inmunomodulador sobre la enfermedad. Ha sido utilizada con buenos resultados en pacientes adultos y pediátricos con CU corticodependiente y corticorresistente, en CU de nuevo diagnóstico y puede ser una buena alternativa terapéutica en el mantenimiento de la remisión de CU⁽¹⁹⁾.

Cirugía

En la CU grave refractaria a tratamiento médico, la colectomía con reservorio íleo-anal es curativa.

Los pacientes con EC pueden precisar cirugía a lo largo de su vida, sobre todo, para el tratamiento de fistulas y abscesos, y en casos de cuadros obstructivos por estenosis, fundamentalmente de íleon terminal. El tratamiento quirúrgico, en este último caso, mantiene la remisión durante periodos prolongados.

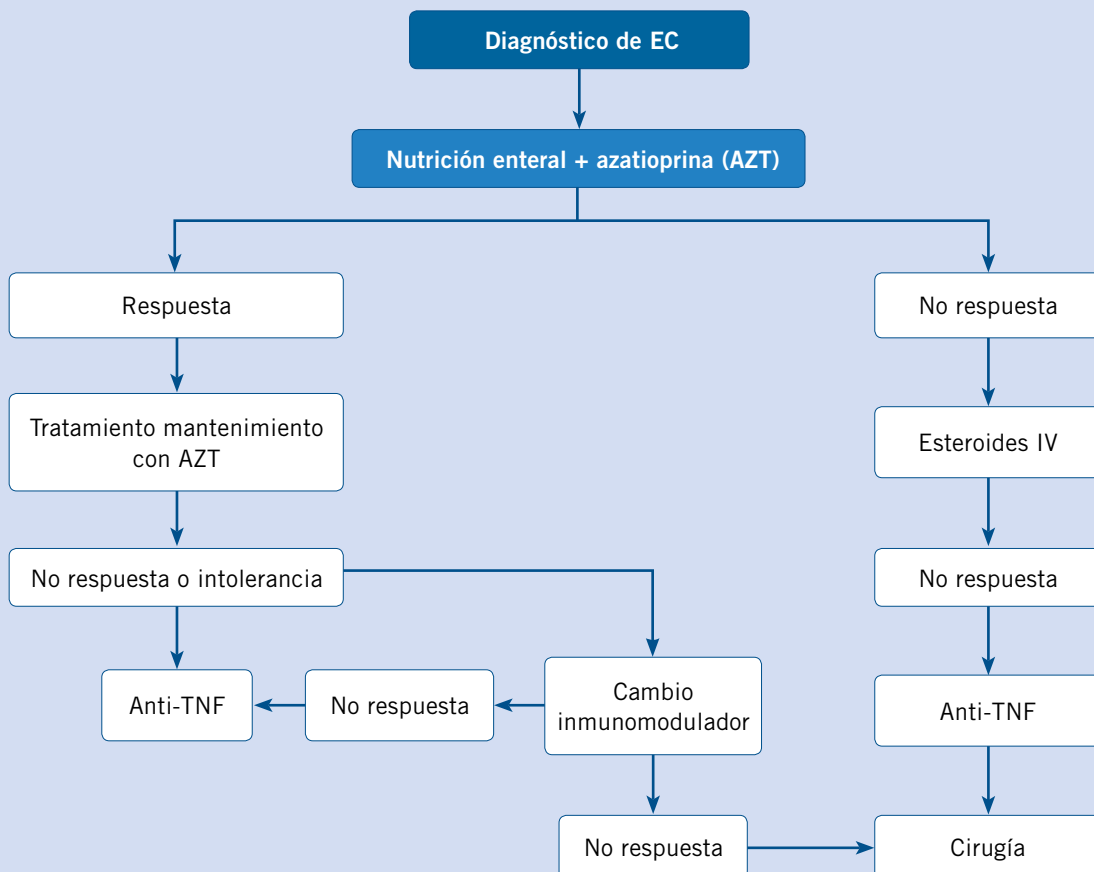
Bibliografía

1. Kugathasan S, Amre D. Inflammatory bowel disease - environmental modification and genetic determinants. *Pediatr Clin North Am.* 2006; 53(4): 727-749.
2. Beattie RM, Croft NM, Fell JM, Afzal NA, Heuschkel RB. Inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child.* 2006; 91: 426-32.
3. Martín de Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E; SPIRIT-IBD Working Group of Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19(1): 73-80.
4. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for Diagnosis. The Porto Criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: 1-7.
5. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis - the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58: 6: 795-806.
6. Working Group of the North American Society for Pediatric Gastroenter-

ology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. Differentiating Ulcerative Colitis from Crohn Disease in Children and Young Adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44: 653-74.

7. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnot ID, Bernstein CN, Brant SR et al. Toward and integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease. Report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005; 19(supl A): 5-36.
8. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51: 140-45.
9. Jose FA, Herman MB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46: 124-33.
10. Silvester FA. IBD and skeletal health: children are not small adults. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11: 1020-23.
11. Dubinsky M. Special issues in pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 413-20.
12. Vucelic B. Inflammatory bowel disease: Controversies in the use of diagnostic procedures. *Dig Dis.* 2009; 27: 269-77.
13. Martínez Gómez MJ. Colonoscopia en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Martínez Gómez MJ, Muñoz Codoceo RA, ed. *Endoscopia digestiva pediátrica.* Madrid: Ergon S.A.; 2010. p. 93-100.
14. Martínez Gómez MJ. Endoscopia digestiva alta en enfermedad inflamatoria intestinal. En: Martínez Gómez MJ, Muñoz Codoceo RA, ed. *Endoscopia digestiva pediátrica.* Madrid: Ergon S.A.; 2010. p. 91-93.
15. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veerman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R; REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology.* 2007; 132: 863-73.
16. Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, Goli SR, Mamula P, Noe JD, Pfefferkorn MD, Kelleher KT, Griffiths AM, Kugathasan S, Keljo D, Oliva-Hemker M, Crandall W, Carvalho RS, Mack DR, Hyams JS. Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 3042-49.
17. Medina E, Urruzuno P, Manzanares J. Tratamiento con nutrición enteral de la enfermedad de Crohn en el niño. *Enf Inf Intest al día.* 2007; 6: 105-110.
18. Hartman C, Berkowitz D, Weiss B, Shaoul R, Levine A, Adiv OE, Shapira R, Fradkin A, Wilschanski M, Tamir A, Shamir R. Nutritional supplementation with polymeric diet enriched with transforming growth factor-beta 2 for children with Crohn's disease. *Isr Med Assoc J.* 2008; 10: 503-7.
19. Thanaraj S, Hamlin J, Ford C. Systematic review: granulocyte/monocyte adsorptive apheresis for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32: 1297-306.

Algoritmo de tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC) pediátrica de nuevo diagnóstico



Caso clínico

Motivo de ingreso

Niño de 8 años y 9 meses, que ingresa en planta desde Urgencias por fiebre y acceso perianal de 6 semanas de evolución.

Antecedentes familiares y personales: sin interés.

Historia digestiva

Desde hace meses, dolor abdominal localizado en fosa ilíaca derecha que se acompaña de cansancio, falta de apetito y pérdida de peso de 6 kg, en ese tiempo, de forma progresiva. A estos síntomas, se añaden hematoquecia y dolor con la defecación, seis semanas antes de consultar. Se objetivaron dos fisuras anales, por lo que recibió tratamiento tópico con pomadas con corticoides. Ante el aumento del dolor e inicio de fiebre, acudió a Urgencias, donde objetivaron absceso perianal, que drenó espontáneamente sin precisar desbridamiento quirúrgico. Mantuvo la fiebre de forma intermitente, hasta un máximo de 39,4°C. Durante el ingreso, desaparece la sangre en heces, pero persiste con deposiciones blandas.

Exploración

Peso: 25 kg (P25-50). Talla: 143 cm (P 90-97).

Buen estado general. Regular estado de nutrición con masas musculares blandas y escaso panículo adiposo. Color pálido de piel y mucosas. AC: rítmica, soplo sistólico I/VI en borde esternal izquierdo. AP: normal. Abdomen blando depresible, sin masas ni visceromegalias, dolor a la palpación en fosa ilíaca izquierda. Abombamiento y enrojecimiento de la pared anal izquierda. ORL: normal. Genitales normales. Estadío de Tanner I.

Pruebas complementarias

Analítica al ingreso

- Hemograma: leucocitos 16,57 x 1000/ μ l (neutrófilos 71,4%, cayados 4%), Hb: 11,8 g/dl, VCM: 70 fl, Plaquetas: 468.000 x 1000/ μ l. VSG: 58 mm. T. protrombina: 85%.
- Fósforo: 4,9 mg/dl, calcio: 9,4 mg/dl, F. alcalina: 66 U/l.
- Fe sérico 33 mg/dl. Ferritina 96 ng/ml. Proteínas totales: 6,1 mg/dl. Albúmina: 2,8 mg/dl.
- PCR: 11,5 mg/dl. Orosomucoide: 264 mg/dl.
- Calprotectina fecal: > 600 mg/g.

Resonancia magnética pélvica: trayecto fistuloso interesfinteriano con inicio en segmento medio de conducto anal, con signos de actividad, pero sin cambios inflamatorios circundantes ni imagen de absceso actual.

Endoscopia digestiva alta: esofagitis grado I, pangastritis con úlceras antrales y duodenitis aftoide.

Colonoscopia: pancolitis severa con múltiples úlceras aftoides a lo largo del trayecto y afectación ileal compatible con enfermedad de Crohn activa.

Anatomía patológica

Esófago: esofagitis grado I.

Fundus y antro gástrico: gastritis crónica moderada con marcada actividad inflamatoria a expensas de linfocitos y polimorfonucleares y ulceración inespecífica. No se observa *H. pylori*.

Duodeno: patrón vellositario conservado sin lesiones relevantes.

Íleon: inflamación inespecífica.

Colon: mucosa con arquitectura distorsionada, incremento de población linfoplasmocitaria en lámina propia, y polimorfonucleares que permean el epitelio de las criptas. Granulomas epiteliales no necrotizantes en todas las muestras.

Conclusión: cambios compatibles con enfermedad inflamatoria intestinal idiopática (enfermedad de Crohn).

Diagnóstico

Enfermedad de Crohn con afectación digestiva alta, ileocolónica y perianal (A1a, L3, L4a,P, B1, G0, según clasificación de París, en brote moderado-severo).

Tratamiento

Una vez analizados los datos de la exploración física y los datos analíticos de este paciente, se podría realizar el cálculo teórico de las necesidades mediante la fórmula de Schofield, que, en este caso, nos indica un gasto basal calculado de 1.306 kcal/día, aunque si es posible, es conveniente realizar una determinación del gasto energético en reposo, mediante una calorimetría indirecta. En este niño, la prueba mostró los siguientes resultados:

Estos requerimientos basales deben ser multiplicados por un factor de corrección, entre 1,4 y 1,7, en relación al grado de malnutrición y de actividad de la EII.

Se trata, por tanto, de un niño con enfermedad de Crohn en brote moderado-severo, con malnutrición moderada, ferropenia e hipoalbuminemia.

El tratamiento nutricional en niños con enfermedad de Crohn tiene un doble objetivo: por una parte, conseguir la remisión clínica y la curación mucosa; y por otra, la recuperación nutricional.

En este paciente, se empleó como tratamiento, la nutrición por vía oral exclusiva con dieta polimérica isocalórica suplementada en TGF-beta (*transforming growth factor beta*), con un volumen total en 24 horas de 2.000 ml, repartidos en 6-7 tomas a lo largo del día, durante 8 semanas. Durante los primeros 15 días, recibió metronidazol oral, lo que permitió el cierre del trayecto fistuloso.

Se planteó la posibilidad de comenzar el tratamiento con un fármaco biológico, dada la afectación perianal, pero la buena respuesta conseguida con tratamiento nutricional y azatioprina hizo innecesario esta pauta.

Se inició asimismo tratamiento con azatioprina a dosis de 2,5 mg/kg.

Se indicaron suplementos de sulfato ferroso, calcio y vitamina D3.

Evolución

La evolución ha sido muy satisfactoria desde el inicio, desapareciendo la sintomatología en 2 semanas, normalizando los parámetros inflamatorios y tolerando, a partir de las 6 semanas de tratamiento, la reintroducción progresiva de la alimentación normal. En la última revisión, 4 meses después del debut de la enfermedad, el peso es de 33 kg y la talla de 145 cm. Sigue tomando, como suplemento nutricional, dieta polimérica.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica

25. La incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en países desarrollados:

- Ha aumentado en los últimos 20 años de forma progresiva.
- La enfermedad de Crohn ha aumentado en mayor proporción que la colitis ulcerosa.
- La enfermedad de Crohn predomina en áreas urbanas.
- Es más frecuente en caucásicos que en otras etnias.
- Todas las afirmaciones son ciertas.

26. La colitis ulcerosa es la inflamación de:

- Exclusivamente de colon, afectándose de forma recto-caudal.
- Puede afectar a íleon terminal e intestino delgado.
- Afecta a estómago, duodeno y colon.
- Todas las anteriores.
- Ninguna de las anteriores.

27. ¿Qué datos de laboratorio son sugestivos de enfermedad inflamatoria intestinal?

- Aumento de VSG.
- Elevación de proteína C reactiva (PCR).
- Anemia ferropénica.
- Calprotectina fecal elevada.
- Todos los anteriores.

28. ¿Cuál de los siguientes fármacos se utiliza en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal perianal (EII-P)?

- Corticoides.
- Azatioprina.
- Metotrexate.
- Infliximab.
- Todos los anteriores.

29. El tratamiento de elección en la enfermedad de Crohn de nuevo diagnóstico es:

- Corticoides.
- Inmunosupresores.
- Adalimumab.
- Infliximab.
- Nutrición enteral más azatioprina.

Caso clínico

30. En el caso de este paciente, ¿cuál cree que es el tratamiento más adecuado?

- Azatioprina y metilprednisona hasta remisión.
- Anti-TNF.
- Azatioprina y prednisona.
- Nutrición enteral (NE) con dieta polimérica exclusiva y azatioprina a dosis entre 2-3 mg/kg/día.
- Adalimumab.

31. ¿Cuánto tiempo se recomienda que hay que mantener la nutrición enteral (NE) con dieta polimérica de forma exclusiva?

- Entre 8-12 semanas.
- 2 semanas.
- Más de 3 meses.
- 6 meses.
- 1 año.

32. En el caso de este paciente, si no hubiera cerrado el absceso perianal o se hubiera demostrado fístula perianal, ¿cuál de los siguientes, considera que hubiera sido el tratamiento más adecuado?

- Anti-TNF.
- Corticoides y azatioprina.
- Metotrexate.
- Mesalazina y prednisona a 1 mg/kg.
- Azatioprina en monoterapia.