

Enfermedad inflamatoria intestinal: colitis ulcerosa y enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada

Alejandro Rodríguez Martínez⁽¹⁾, Marta Velasco Rodríguez-Belvís⁽²⁾, Víctor Manuel Navas López⁽³⁾

⁽¹⁾Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

⁽²⁾Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

⁽³⁾Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Rodríguez Martínez A, Velasco Rodríguez-Belvís M, Navas López VM. Enfermedad inflamatoria intestinal: colitis ulcerosa y enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;1:207-221



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
GASTROENTEROLOGÍA,
HEPATOLOGÍA Y
NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA

RESUMEN

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica, de patogenia todavía poco conocida y de incidencia creciente, que afecta a la mucosa del colon en diferentes grados de extensión. El curso de la enfermedad suele ser en forma de brotes de actividad (durante los cuales el grado de inflamación aumenta y se agudiza), siendo imprevisible el número, la periodicidad y la gravedad de estos. Los periodos de actividad pueden alternarse con periodos de remisión de duración variable. Junto a la EC y la EII nC, se engloba dentro de la denominada EII, dada la similitud en ciertos aspectos patogénicos, clínicos evolutivos y de respuesta al tratamiento. El diagnóstico se basa en la aplicación de los Criterios de Oporto, que incluyen una valoración conjunta de los síntomas, las pruebas de laboratorio y los hallazgos endoscópicos, histológicos y radiológicos. El objetivo principal del tratamiento de la CU es inducir y mantener un estado prolongado de remisión libre de esteroides y prevenir las recaídas empleando un adecuado tratamiento de mantenimiento. El arsenal terapéutico con el que se cuenta para ello es amplio y la elección de un fármaco u otro va a depender de múltiples factores: grado de actividad de la enfermedad, extensión de la misma, frecuencia de recaídas, fracaso de tratamientos previos, grado de adherencia a los mismos o desarrollo de efectos secundarios, entre otros. Esta entidad no está exenta de complicaciones a corto, medio y largo plazo y, como en todas las enfermedades crónicas en la infancia, se debe mantener un especial seguimiento en el crecimiento, el desarrollo, la calidad de vida y las posibles repercusiones psicológicas y sociales.

1. INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) es un proceso inflamatorio crónico de la mucosa del colon, a la que afecta de forma continua desde el recto en extensión variable. Es una de las entidades que constituye la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y su evolución es crónica, pudiendo alternar periodos de actividad con otros de remisión.

1.1. Etiología

La predisposición genética, determinados factores ambientales, la microbiota intestinal y una respuesta inmune anómala a esta son los elementos que, combinados en un determinado paciente, provocan la EII. Sin embargo, aún no se conoce del todo bien cómo se produce esta interacción.

La CU es una enfermedad compleja, poligénica y de penetrancia variable. La carga genética parece menor que para la enfermedad de Crohn (EC). Se estima que el riesgo de padecer una EII cuando un padre tiene una CU es del 6,2%, mientras que si tiene una EC es del 9,2%. Cuando ambos padres tienen una EII el riesgo aumenta al 30%. Fenotípicamente los hijos tienen más probabilidad de reproducir el tipo de EII de sus padres. La concordancia en gemelos monocigóticos para la CU es del 10%, y para dicigóticos del 3%.

Existen factores ambientales que pueden colaborar en la etiopatogenia de la enfermedad, desencadenar brotes, o comportarse como factores protectores. La lactancia materna es un factor protector de EII, probablemente por modulación beneficiosa de la flora colónica. Otros factores protectores de padecer CU son la apen-

dicetomía y el tabaquismo, que curiosamente se relaciona con un mejor pronóstico de la enfermedad. Por el contrario, la toma de antibióticos en el periodo neonatal se ha relacionado con casos de CU de debut precoz, y las infecciones gastrointestinales y el estrés son factores ambientales que pueden desencadenar brotes.

1.2. Incidencia

Se estima que entre el 15 y el 20% de los casos de CU debutan en la edad pediátrica, y la incidencia de la misma varía según la localización geográfica, siendo entre 1 y 4/100.000 habitantes/año en la mayoría de las regiones de Europa y Norteamérica. La incidencia de la CU está aumentando considerablemente en las últimas décadas; en España, por ejemplo, se ha duplicado entre 1996 y 2009 (0,39 a 0,88/100.000 habitantes/año).

1.3. Clasificación de París

La CU pediátrica se clasifica atendiendo a los criterios de la clasificación de París, según extensión y gravedad. Según la longitud de colon afecto, se subdivide en proctitis (E1), cuando afecta exclusivamente al recto; colitis izquierda (E2) hasta ángulo esplénico; colitis extensa (E3) hasta ángulo hepático, y pancolitis (E4) cuando la afectación sobrepasa el ángulo hepático. Se clasifica como S1 si alguna vez ha presentado un brote grave (PUCAI $\geq$ 65) o S0 cuando nunca lo ha presentado.

2. SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

En la CU las manifestaciones clínicas suelen ser floridas. La sintomatología depende de la

extensión y la gravedad del brote, siendo los síntomas cardinales las deposiciones diarreicas y la rectorragia. La forma más habitual de presentación consiste en una diarrea mucosanguinolenta que se suele acompañar de dolor abdominal cólico, síntomas de urgencia defecatoria y, cuando la afectación es más grave o extensa, de sintomatología general: astenia, anorexia, fiebre o pérdida de peso. Se consideran signos de gravedad la fiebre elevada, la afectación del estado general, la distensión abdominal, el timpanismo y el dolor a la palpación abdominal. Puede manifestarse como una colitis fulminante con más de seis deposiciones al día, con sangre abundante, anemia, hipoalbuminemia, alteraciones hidroelectrolíticas, fiebre y taquicardia. El abdomen puede estar distendido y doloroso a la palpación y esta forma puede evolucionar a un cuadro de megacolon tóxico. Tanto la colitis grave como el megacolon tóxico presentan un alto riesgo de perforación, sepsis y hemorragia masiva. Al igual que en la EC, la prevalencia de las manifestaciones extradigestivas es variable. Las más frecuentes son articulares, mucocutáneas, oculares, hepatobiliares y urinarias, y en ocasiones pueden preceder a las manifestaciones digestivas.

A pesar de que la clínica florida, se suele tardar semanas en diagnosticar la CU desde el inicio de los síntomas debido fundamentalmente a su parecido con las enterocolitis infecciosas, con las que se confunde en la mayoría de los casos. El principal diagnóstico diferencial de la CU es, por tanto, la enterocolitis invasiva, con una sintomatología muy parecida, y siendo incluso a veces el debut de la CU desencadenado por una infección gastrointestinal.

Otras entidades con características similares a la CU son la colitis alérgica, las colitis de las

vasculitis sistémicas (púrpura de Schönlein-Henoch, lupus, etc.), la enterocolitis de la enfermedad de Hirschsprung, la úlcera rectal solitaria o la patología neoplásica del colon (linfomas).

3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Aunque la historia clínica y la exploración física siguen siendo piezas fundamentales para el diagnóstico de la CU, las pruebas complementarias disponibles actualmente suponen una herramienta imprescindible para lograr una mayor precisión en el diagnóstico y en el seguimiento de la enfermedad.

3.1. Pruebas de laboratorio

Ante la sospecha de una CU se debe descartar una infección gastrointestinal antes de realizar pruebas más invasivas (coprocultivo, determinación de parásitos y toxina de *Clostridium difficile*). El examen sanguíneo, al diagnóstico y en el seguimiento, debería incluir hemograma completo, ionograma, albúmina, función hepática, función renal, metabolismo del hierro y, al menos, dos marcadores biológicos de inflamación. Los biomarcadores fecales (calprotectina, lactoferrina) son más sensibles que los serológicos (PCR y VSG). Otros marcadores serológicos, como los anticuerpos pANCA, tienen una sensibilidad muy baja, aunque pueden tener su utilidad en el diagnóstico diferencial con otros tipos de EII.

3.2. Endoscopia con toma de biopsias

La endoscopia digestiva alta y baja son las técnicas fundamentales para el diagnóstico y clasificación de la CU, ya que permite la visualización directa del tracto digestivo y la toma de

biopsias para estudio histológico. Debe incluir la exploración del íleon y de tramos digestivos altos, independientemente de que los hallazgos iniciales sugieran una CU. Todas las zonas exploradas deben ser biopsiadas presenten o no lesiones macroscópicas. Los hallazgos histológicos serán muchas veces inespecíficos, especialmente en fases iniciales de la enfermedad. A lo largo de su vida, los pacientes con EII precisarán múltiples endoscopias, 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, se plantee un cambio terapéutico relevante o interese documentar la curación mucosa después de un tratamiento. Solo en presencia de un megacolon tóxico o ante la sospecha de un cuadro obstructivo o una perforación intestinal se contraindicaría de forma absoluta la realización de estas exploraciones.

3.3. Pruebas de imagen

Permiten establecer la extensión, localización y gravedad de la enfermedad, y son especialmente útiles en la sospecha de EC, en pacientes en los que no se visualizó el íleon en la colonoscopia, en pacientes con CU, pero con una presentación atípica y en pacientes con EII no clasificada (EII nC). De todas las disponibles, la enteroRM se ha establecido como la prueba de elección, especialmente en el estudio del intestino delgado y en la presencia de lesiones extraintestinales, como fístulas y abscesos, por lo que su papel en el manejo de la CU es más discreto. La ecografía abdominal es una técnica barata, no invasiva y muy accesible que también puede ofrecer información muy útil. El empleo del doppler y contrastes orales no absorbibles han aumentado su sensibilidad. Su rendimiento, no obstante, dependerá estrechamente de la experiencia

del radiólogo. Hallazgos como un aumento en el grosor de la pared del colon (> 3 mm), un incremento en su vascularización, una pérdida de la estratificación normal de la pared intestinal o una desaparición de las haustras son muy sugerentes. La radiografía simple de abdomen se limita básicamente a descartar la presencia de complicaciones, tales como una obstrucción o una perforación intestinal o un megacolon tóxico. La tomografía computarizada (TC) solo está indicada en casos seleccionados, generalmente para descartar complicaciones. La realización de un tránsito intestinal con contraste o un enema opaco ya no se contempla en los protocolos diagnósticos actuales. El inconveniente principal del tránsito baritado y del enema opaco es su menor sensibilidad y su elevada dosis de radiación, asunto de especial importancia en el paciente pediátrico.

4. DIAGNÓSTICO DE CU. CRITERIOS DE OPORTO

El diagnóstico de la EII pediátrica se basa en un consenso de expertos de la ESPGHAN celebrado en el año 2004 (Criterios de Oporto) y revisados en el año 2014. El diagnóstico de EII pediátrica se debe realizar con la conjunción de una historia clínica, exploración física y datos de laboratorio compatibles, a los que hay que sumar la realización de un estudio endoscópico completo que incluya una ileocolonoscopia y una endoscopia digestiva alta y una prueba de imagen del intestino delgado. La intubación ileal y la gastroscopia permiten diagnosticar la EC en casos de pancolitis. Todas las zonas exploradas deben ser biopsiadas presenten o no lesiones macroscópicas. En los pacientes con sospecha de EC o con EII nC debe realizarse un estudio de imagen del intestino delgado, preferiblemente

Tabla 1. Formas de presentación clínica de la CU

Forma de presentación	Características endoscópicas	Características histológicas
Típica		
	Afectación continua desde recto hasta una extensión variable de colon	Distorsión arquitectural, infiltrado linfoplasmocitario basal, metaplasia de células de Paneth, abscesos cripticos, afectación distal más grave, ausencia de granulomas
Atípica		
Preservación rectal	No afectación macroscópica (o afectación leve en comparación con otros fragmentos del colon proximal) de recto ni rectosigmo	Similar a la forma típica
Enfermedad de corta evolución	Afectación continua desde el recto, puede tener preservación del recto	Inflamación focal, ausencia de cronicidad y de distorsión de la arquitectura
Parche en el ciego	Afectación del lado izquierdo que se inicia en el recto con área de afectación del ciego, apariencia normal entre las dos zonas	Similar a la forma típica
Afectación de tracto digestivo superior	Erosiones o pequeñas úlceras en el estómago (ni serpiginosas ni lineales)	Gastritis focal o difusa, no granulomas (excepto granulomas pericriptal)
CU grave aguda	Afectación continua de inicio en el recto	Pueden encontrarse úlceras profundas o inflamación transmural. Úlceras en V. Ausencia de agregados linfoides
Ileítis por reflujo	Afectación continua de la inflamación macroscópica desde el ciego hasta el íleon más distal. Con frecuencia, pancolitis	Infiltrado inflamatorio inespecífico en íleon, en ausencia de granulomas, úlceras, estenosis y empedrado

Tomado de: Levine A, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 58: 795-806.

la enterorRM, o la videocapsuloendoscopia (VCE) como alternativa. Habría que evitar, debido a su alta radiación, la realización de TC y, debido a su baja rentabilidad diagnóstica y alta tasa de radiación, el tránsito intestinal y el enema opaco.

4.1. Diagnóstico de CU. Formas típicas y atípicas

El diagnóstico definitivo de CU se basa en la identificación endoscópica e histológica del fenotipo típico (aunque no patognomónico) de CU, excluyendo EC y colitis infecciosas, o en la identificación de uno de los fenotipos atípicos descritos que es preciso conocer para la adecuada caracterización de la CU (Tabla 1).

4.2. Enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada

Los pacientes con EII nC representan aproximadamente el 5-10% de la EII pediátrica, sin haberse constatado una disminución en su incidencia pese a la mejoría de los procedimientos diagnósticos. La tasa de EII nC es aún mayor en formas de EII de aparición muy temprana. La sistemática diagnóstica es muy importante, permitiendo disminuir los casos de EII nC. Cabe señalar que la EII nC no es el resultado de una clasificación errónea de la EII, sino que sugiere un solapamiento dentro del espectro de fenotipos entre la CU y la colitis de Crohn. Se reco-

Tabla 2. Índice de actividad de la CU pediátrica (PUCAI)

Variables		Puntos
Dolor abdominal	Sin dolor	0
	Dolor que puede ser ignorado	5
	Dolor que no puede ser ignorado	10
Sangrado rectal	Ausente	0
	Pequeño sangrado en < 50% de deposiciones	10
	Pequeño sangrado en la mayoría de las deposiciones	20
	Sangrado abundante (> 50% de las deposiciones)	30
Consistencia de la mayor parte de las deposiciones	Formadas	0
	Parcialmente formadas	5
	Líquidas	10
Número de deposiciones en 24 horas	0-2	0
	3-5	5
	6-8	10
	> 8	15
Deposiciones nocturnas (cualquier episodio que despierte)	Ausentes	0
	Presentes	10
Grado de actividad	Sin limitación de actividad	0
	Limitación ocasional de la actividad	5
	Restricción importante de la actividad	10
Suma total PUCAI (0-85)		
< 10 remisión; 10-34 actividad leve; 35-64 actividad moderada; ≥ 65 brote grave		

Tomado de: Turner D, et al. Gastroenterology. 2007; 133: 423-32.

mienda una reevaluación sistemática de estos pacientes cuando haya que realizar cambios sustanciales en el tratamiento. El tratamiento de la EII nC se asemeja al de la CU y se recomienda también el empleo del PUCAI como índice de actividad.

5. ÍNDICES DE ACTIVIDAD

Su empleo pretende hacer una valoración objetiva de la actividad de la enfermedad en cada momento, convirtiéndose en una herramienta

útil para la toma de decisiones terapéuticas y para valorar la respuesta al tratamiento administrado. En pediatría, el índice de actividad clínico más aceptado es el Índice de Actividad de la Colitis Ulcerosa en Pediatría (PUCAI), publicado por Turner y cols. en 2007 (Tabla 2). Incluye exclusivamente parámetros clínicos (dolor abdominal, número y consistencia de las deposiciones, sangre en heces, deposiciones nocturnas y repercusión sobre actividad) sin necesidad de pruebas de laboratorio o endoscopia. Ha demostrado una excelente correlación con otros índices de actividad, clínicos y

Tabla 3. Índices de gravedad endoscópica (Índice de Mayo y UCEIS)

Variables	Definiciones
Índice de Mayo	
• Mayo 0	Mucosa normal con patrón vascular conservado
• Mayo 1	Disminución del patrón vascular, eritema, friabilidad leve
• Mayo 2	Ausencia de patrón vascular, eritema marcado, friabilidad, erosiones
• Mayo 3	Sangrado espontáneo, úlceras
UCEIS (puntuá el área con mayor gravedad en la rectosigmoidoscopia)	
Patrón vascular	
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
Sangrado	
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
Erosiones o úlceras	
Ninguna (1)	Normal, no erosiones
Erosiones (2)	Mínimos defectos de la mucosa (≤ 5 mm) o color blanco-amarillo de borde aplanado
Úlceras superficiales (3)	Defectos de mucosa > 5 mm, levemente cubiertas de fibrina, pero superficiales
Úlceras profundas (4)	Defectos de mucosa profundos y excavados, con borde ligeramente elevado
Suma total: 0-1 remisión; 2-4 actividad leve; 5-6 actividad moderada; 7-8 actividad grave	

Tomado de: Oliva S, et al. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(3): 414-30.

endoscópicos. En cuanto a los índices endoscópicos, se han llevado a cabo varios intentos para unificar criterios de valoración endoscópica. El más usado clásicamente ha sido el *subíndice endoscópico del índice de Mayo*, orientado a pacientes adultos y sin una adecuada validación para pediatría. Este índice cuantifica la presencia de ciertas alteraciones en la mucosa colónica y delimitan distintos grados de actividad según el aspecto endoscópico, asignando una puntuación en una escala de 1 a 4

(Tabla 3). En el año 2012, Travis y cols. proponen un nuevo índice unificado, actualmente validado en adultos, que pretende delimitar objetivamente la descripción de las distintas lesiones y su intensidad. Este índice, el índice de gravedad endoscópico para la colitis ulcerosa (UCEIS), valora tres variables (patrón vascular, sangrado mucoso y presencia de erosiones o úlceras), con una puntuación definida según la intensidad de cada alteración (Tabla 3). Ambos índices de actividad endoscópica, Mayo y

UCEIS, están siendo validados en niños y no solo para formas localizadas, contemplando también su valor en las pancolitis. Los índices histológicos cuantifican las alteraciones de la mucosa asociadas con actividad inflamatoria desde un punto de vista microscópico. Tienen peor correlación con los anteriores y no hay ninguno que se haya aceptado de forma generalizada. Los cuestionarios de calidad de vida que se emplean en pacientes con EII pretenden cuantificar la repercusión de la enfermedad en este aspecto. El cuestionario pediátrico específico más utilizado que ha demostrado su validez en pacientes con EII es el *IMPACT III*, publicado en 2002 por Otley y cols.

6. TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento de la CU es inducir y mantener un estado prolongado de remisión libre de esteroides y prevenir las recaídas con un adecuado tratamiento de mantenimiento.

6.1. Definiciones

Se considera **respuesta** cuando el PUCAI desciende ≥ 20 puntos con respecto al basal. Se alcanza la **remisión** cuando el PUCAI es inferior a 10 y es equivalente, en términos prácticos, a la completa resolución de los síntomas. Se entiende por **recaída** el reinicio de síntomas de CU junto con hallazgos endoscópicos compatibles en un paciente que había alcanzado la remisión clínica. Se define **corticodependencia** en dos situaciones diferentes: 1) imposibilidad para retirar los corticoides en un plazo de tres meses sin recaída; 2) recaída que requiera tratamiento corticoideo dentro de los tres meses posteriores a la interrupción de los esteroides.

La **corticorretractariedad** es la falta de respuesta, definida como un PUCAI > 65 al quinto día de tratamiento con metilprednisolona a 1-1,5 mg/kg/día (dosis máxima 60 mg/día).

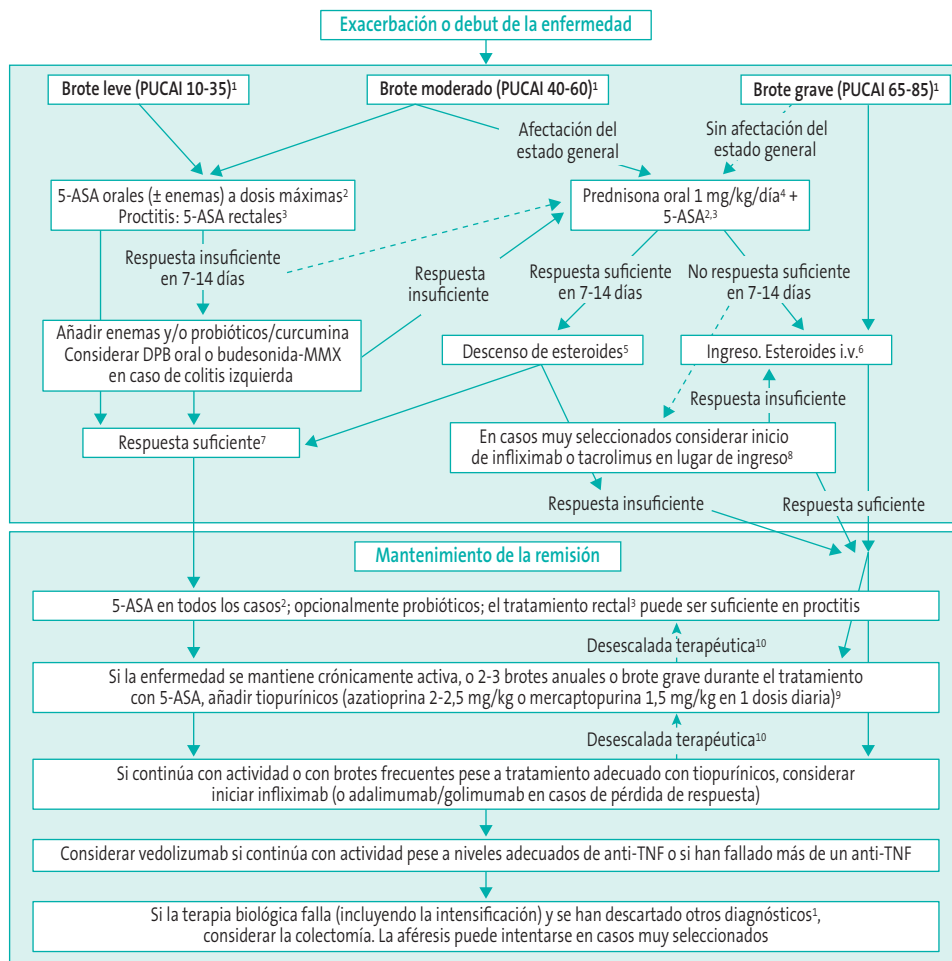
6.2. Tratamiento del brote

El tratamiento de inducción a la remisión debe individualizarse teniendo en cuenta el grado de actividad, determinada por el PUCAI, y la extensión de la enfermedad valorada por endoscopia y basándose en la clasificación de París. De estos factores, el grado de actividad es el que suele condicionar más la pauta de tratamiento, puesto que la mayoría de los casos de CU pediátrica se presentan en forma de pancolitis (E4), y cuando se presenta inicialmente como una forma distal, progresa a forma extensa con más frecuencia que en adultos. Otros factores a tener en cuenta en el manejo del brote son las preferencias del paciente y su familia, la respuesta en brotes previos, los efectos adversos de los diferentes tratamientos y la adherencia a los mismos. En función de estas consideraciones se elige el fármaco más adecuado, normalmente siguiendo una escalada ascendente mediante el modo *step-up* acelerado. De esta forma, se emplearán tratamientos convencionales, secuencialmente, con plazos de tiempo bien prefijados en función del curso evolutivo de la enfermedad, para introducir el tratamiento inmunomodulador-biológico sin demora y con un tratamiento de mantenimiento acorde (Figs. 1 a 4).

6.3. Tratamiento de mantenimiento

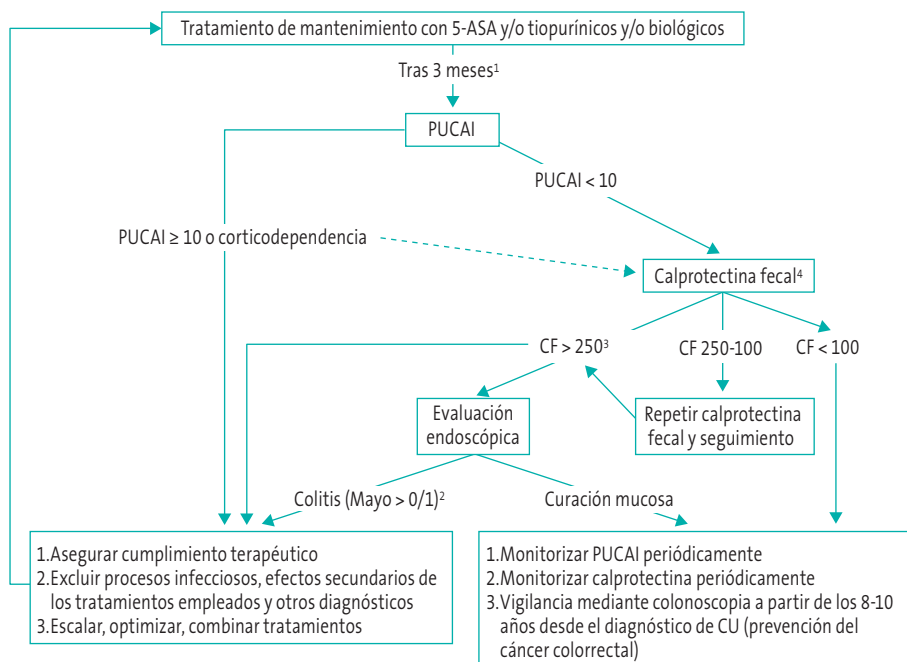
Se considera tratamiento de mantenimiento aquel que se pauta, una vez alcanzada la remisión, para intentar mantener al paciente asintomático, modificando así la historia natural de la

Figura 1. Algoritmo para el tratamiento del brote de CU. [Traducido y modificado de: Turner D, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(2): 257-91].



1. Debe establecerse el diagnóstico diferencial con: colitis infecciosa (incluyendo CMV y *C. difficile*), colitis relacionada con 5-ASA, intolerancia a la lactosa, síndrome de intestino irritable o enfermedad celiaca. En caso de discrepancia entre PUCAI y grado de actividad endoscópica, esta última prevalece. 2. 5-ASA: 60-80 mg/kg (máx. 4,8 g/día) en una o dos dosis. Hemograma, electrolitos, transaminasas (AST y ALT), albúmina, PCR, VSG, hemocultivo (si fiebre). Considerar transfusión en casos de niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dl. El hierro intravenoso no debe administrarse en fases agudas de la enfermedad. No es necesaria, salvo en casos seleccionados, la infusión de albúmina para corregir la hipoalbuminemia. 3. Los enemas de 5-ASA (dosis de 1 g/día son igual de efectivos que dosis superiores) son más efectivos que los enemas de esteroides. Los enemas deben administrarse en decúbito lateral izquierdo. Los enemas líquidos son peor tolerados que las espumas y los supositorios, pero son más apropiados para formas extensas de colitis. 4. Prednisona oral: dosis máxima 40 mg/día. Puede administrarse en una sola dosis diaria. 5. En caso de falta de respuesta (no descenso de PUCAI > 20 puntos) después de 7-10 días de tratamiento o incremento del PUCAI ≥ 20 puntos en cualquier momento considerar escalada terapéutica. 6. Véase algoritmo específico para esta situación (Fig. 4). 7. La respuesta se define como un descenso del PUCAI de al menos 20 puntos, no obstante el objetivo de la inducción es la remisión completa (PUCAI < 10). 8. Ejemplos: intolerancia o resistencia previa a esteroides o cuando infliximab está indicado como tratamiento de mantenimiento tras fallo de tiopurínicos. 9. La medición de la actividad o en genotipo de la TPMT en el momento basal y la determinación de los niveles de 6-TG y 6-MMP tras 2-3 meses de comenzar puede ayudar a optimizar el tratamiento con tiopurínicos. 10. Si infliximab ha sido utilizado en pacientes naïve a tiopurínicos, los tiopurínicos pueden añadirse al tratamiento e infliximab suspenderse tras 4-8 meses siempre que se haya alcanzado la remisión completa. La desescalada terapéutica hacia 5-ASA puede considerarse en casos seleccionados, si no hubo fallo previo a 5-ASA y después de un periodo de remisión profunda mantenida. DPB: dipropionato de beclometasona; MMX: CMV: citomegalovirus; CSA: ciclosporina A; FK: tacrolimus; IFX: infliximab; IC: interconsulta; i.v.: intravenoso; Rx: radiografía.

Figura 2. Algoritmo para monitorizar al paciente con CU durante el tratamiento de mantenimiento. [Traducido y modificado de: Turner D, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(2): 257-91].



1. Normalmente se requieren evaluaciones antes de los tres meses, y ante cualquier evento o deterioro significativo se requiere una intervención temprana.
2. La decisión de escalar basada en el índice de Mayo o en los hallazgos endoscópicos debe ser evaluada de forma individualizada y basada en el tratamiento actual, en los síntomas y en la extensión de la enfermedad.
3. La indicación de colonoscopia debe establecerse al menos tras dos determinaciones no consecutivas de calprotectina fecal.
4. La determinación de calprotectina fecal puede retrasarse 4-6 meses, ya que la remisión endoscópica precede a la histológica.

enfermedad. Existen distintos fármacos potencialmente útiles en el tratamiento de mantenimiento. La elección de uno u otro va a depender, igual que sucedía en el brote, de una serie de factores: el grado de actividad de la enfermedad, determinado por el PUCAI, la extensión de la misma, valorada por la clasificación de París, la frecuencia de recaídas, el fracaso de otros tratamientos de mantenimiento previamente utilizados, el grado de adherencia a los mismos, la gravedad del último brote, el tratamiento utilizado para inducir la remisión, los efectos secundarios y el comportamiento tras

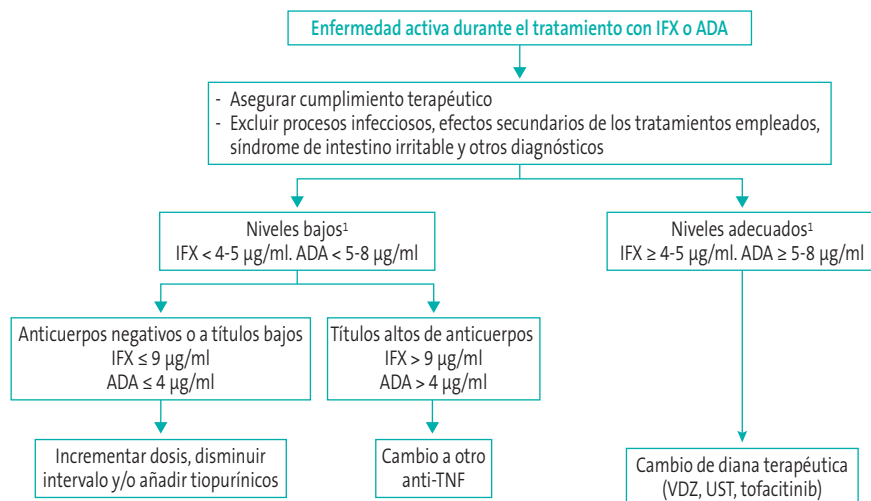
la retirada de dicho tratamiento (corticodependencia) (Figs. 1 a 3).

7. OTROS

7.1. Tercera línea de tratamiento y terapia secuencial

Se define como tercera línea de tratamiento en la colitis ulcerosa grave el empleo de un tratamiento secuencial en un brote grave corticorresistente. En estos casos, infliximab se emplea antes o

Figura 3. Interpretación práctica de los niveles de fármaco (infiximab y adalimumab) y de anticuerpos anti-TNF. [Traducido y modificado de: Turner D, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(2): 257-91].



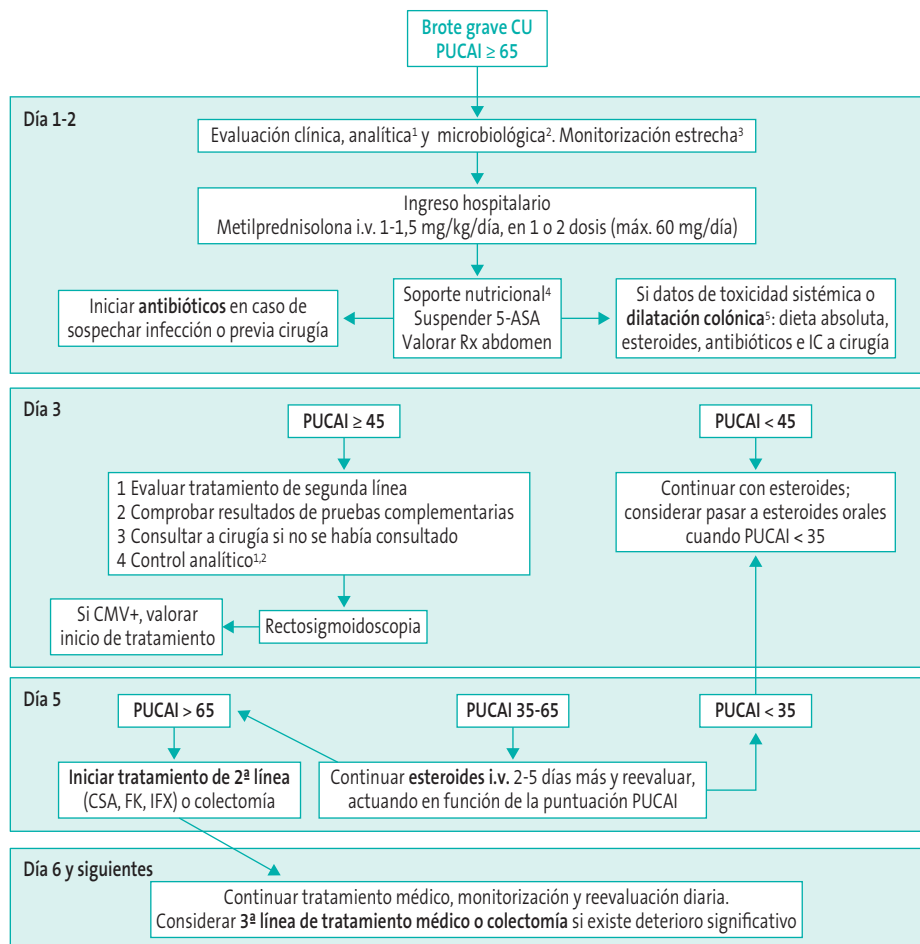
1. Algunos estudios sugieren como objetivo niveles más altos.
IFX: infiximab; ADA: adalimumab; VDZ: vedolizumab; UST: ustekinumab.

después de los anticalcineurínicos (tacrolimus o ciclosporina A). Este escenario es diferente a la terapia secuencial que se emplea en las formas crónicamente activas corticodependientes o corticorresistentes. Las recomendaciones recogidas en las guías indican la colectomía urgente tras el fallo a uno de los tratamientos de segunda línea (infiximab o anticalcineurínicos). No obstante, en centros altamente especializados y en casos de colitis no fulminante, el tratamiento secuencial de anticalcineurínicos tras infiximab, o viceversa, puede considerarse durante el descenso y posterior suspensión de los esteroides (principal responsable del desarrollo de infecciones). La terapia secuencial no debe iniciarse hasta que se comprueben niveles indetectables del anterior fármaco. Se recomienda profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*, fundamentalmente en casos de triple terapia inmunosupresora.

7.2. Megacolon tóxico

Es una complicación poco frecuente, pero grave y potencialmente fatal, de la EII pediátrica (rara en la EC), caracterizada por la dilatación no obstructiva de todo o parte del colon junto con síntomas y signos de toxicidad sistémica. No se conoce con exactitud su fisiopatología, pero se piensa que la propia inflamación origina un efecto inhibitorio sobre la transmisión neuromuscular, originando una marcada atonía de la musculatura del colon. Puede producirse como complicación una colitis fulminante, tras una colonoscopia o enema de bario, por uso de anticolinérgicos o retirada rápida de corticoides. Los criterios para el diagnóstico de megacolon tóxico en edad pediátrica están recogidos en la **Tabla 4**. La ecografía y la TC abdominal también pueden resultar de utilidad en los casos dudo-

Figura 4. Algoritmo para el tratamiento del brote grave. [Traducido y modificado de: Turner D, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(2): 292-310].



1. Hemograma, electrolitos, transaminasas (AST y ALT), albúmina, PCR, VSG, hemocultivo (si fiebre). Considerar transfusión en casos de niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dl. El hierro intravenoso no debe administrarse en fases agudas de la enfermedad. No es necesaria, salvo en casos seleccionados, la infusión de albúmina para corregir la hipalbuminemia.

2. Coprocultivo, virus y toxina de *C. difficile*. 3. Control evolutivo diario con toma de decisiones basadas en el PUCAI. 4. Continuar con dieta normal. Iniciar soporte nutricional mediante sonda nasogástrica si no hay tolerancia por vía oral. Si la nutrición enteral no es bien tolerada iniciar soporte con nutrición parenteral total. 5. Dilatación colónica, definida como diámetro de colon transversal superior a 56 mm en niños mayores de 10 años y de 40 mm en menores de esa edad. El megacolon tóxico, además de la dilatación colónica, se asocia a toxicidad sistémica.

CMV: citomegalovirus; CSA: ciclosporina A; FK: tacrolimus; IFX: infliximab; IC: interconsulta; i.v.: intravenoso; Rx: radiografía.

Los. Las alteraciones analíticas son frecuentes, pero poco específicas. Se deben recoger mues-

tras para estudios microbiológicos. El manejo debe ser multidisciplinario y los objetivos del

Tabla 4. Criterios diagnósticos de megacolon tóxico en niños

Criterios diagnósticos
- Evidencia radiológica de dilatación de colon transversal ≥ 56 mm (> 40 mm en menores de 10 años) - Evidencia de toxicidad sistémica, como: - Fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ - Taquicardia (frecuencia cardíaca superior a dos desviaciones estándar por edad) - Deshidratación - Alteraciones hidroelectrolíticas (sodio, potasio o cloro) - Alteración del nivel de conciencia o coma - Hipotensión arterial o <i>shock</i>

Tomado de: Turner D, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67(2): 292-310.

tratamiento son: controlar la enfermedad de base (proceso inflamatorio), tratar el estado tóxico y evitar las complicaciones (perforación intestinal). Es necesaria una vigilancia médica estrecha en un entorno de cuidados adecuados. Entre las medidas que han demostrado ser eficaces están: la corrección rápida de la anemia y los trastornos hidroelectrolíticos, la dieta absoluta, el tratamiento precoz con antibióticos y corticoides i.v. y la cirugía.

7.3. Reservoiritis

La reservoiritis es una complicación frecuente de la cirugía en la CU con un gran impacto en la calidad de vida, en probable relación con factores locales (microbiota), pero también inmunitarios y de la propia enfermedad de base. El espectro clínico de la reservoiritis es muy amplio: desde un aumento del número de deposiciones, urgencia defecatoria, tenesmo rectal, dolor abdominal, escapes nocturnos o incontinencia fecal, hasta incluso rectorragia, fiebre o deshidratación en los casos más graves. No hay una buena correlación entre

la clínica y los hallazgos endoscópicos o histológicos, por lo que la realización de una exploración endoscópica con toma de biopsias múltiples es fundamental para su diagnóstico. Algunas técnicas de imagen como el enema opaco, la RM pélvica o la ecografía anorrectal pueden ser de utilidad, especialmente en la valoración de complicaciones (fístulas, estenosis de la anastomosis, etc.). Su evolución puede ser recurrente y refractaria. Deben descartarse otras etiologías en casos refractarios (CMV, *Clostridium difficile*, enfermedad de Crohn, autoinmunidad, síndrome de intestino irritable e incontinencia fecal por daño del esfínter anal). Los antibióticos (de elección metronidazol y/o ciprofloxacino) y algunos probióticos permiten un manejo satisfactorio de la mayoría de reservoiritis. Hasta un 20% de los pacientes desarrollarán una reservoiritis refractaria a antibióticos o altamente recurrente, en los cuales se deben plantear otras alternativas terapéuticas entre las que se contemplan los anti-TNF y otros fármacos biológicos (vedolizumab o ustekinumab). El tratamiento debe ser individualizado.

7.4. Profilaxis de los fenómenos tromboembólicos

En los brotes graves, la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) está indicada para prevenir los fenómenos tromboembólicos venosos cuando haya al menos un factor de riesgo. En el caso de los adolescentes, se consideran factores de riesgo tabaquismo activo, toma de anticonceptivos orales, inmovilización completa, catéteres venosos centrales (incluidos los de acceso periférico), obesidad, infección concomitante relevante (respiratoria, urinaria, cutánea e intraabdominal), trastorno protrombótico conocido, trom-

boembolismo venoso previo o historia familiar de tromboembolismos venosos. La duración del tratamiento debe consensuarse con hematología. En prepúberes es necesaria una evaluación adicional del perfil de eficacia y seguridad de la profilaxis antitrombótica, por lo que se recomienda la profilaxis ante la presencia de al menos dos factores de riesgo. La dosis recomendada es de 1 mg/kg/día (100 UI/kg/día), una vez al día. No se precisa la monitorización mediante determinación del factor anti-Xa salvo en casos de insuficiencia renal. Se recomienda la movilización precoz, la adecuada hidratación y la retirada de catéteres arteriales y venosos tan pronto como no sean necesarios.

BIBLIOGRAFÍA

- Henker J, Muller S, Laass MW, Schreiner A, Schulze J. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study. *Z Gastroenterol*. 2008; 46: 874-5.
- Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58: 795-806.
- Martín de Carpi J, Vilar P, Prieto G, García Novo MD, Ribes C, Varea V. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in paediatric inflammatory bowel disease: a prospective pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46: 386-91.
- Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, et al. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 73-80.
- Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, et al. The complete picture of changing pediatric inflammatory bowel disease incidence in Spain in 25 years (1985-2009): the EXPERIENCE registry. *J Crohn's Colitis*. 2014; 8: 763-9.
- Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 437-43.
- 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 European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 67(3): 414-30.
- Otley A, Smith C, Nicholas D, Munk M, Avolio J, Sherman PM, et al. The IMPACT questionnaire: a valid measure of health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35: 557-663.
- Sánchez C, Álvarez G, Tolín MM, eds. Manual práctico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal pediátrica. 1ª ed. Madrid: Ergon; 2015. p. 61-70, 161-96.
- Sukind DL, Wahbeh G, Burpee T, Cohen M, Christie E, Weber W. Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: a forced-dose titration study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56: 277-9.
- Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, De Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007; 133: 423-32.

- Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(2): 257-91.
- Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline from the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(2): 292-310.