

Enrique Medina Benítez¹, Daniel Fuentes Lugo², Lucrecia Suárez Cortina², Gerardo Prieto Bozano³

¹Hospital 12 de Octubre. Madrid. ²Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ³Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye dos trastornos de etiología desconocida, la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), que se definen según criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos. Ambas cursan de forma crónica con brotes de actividad inflamatoria. La CU afecta exclusivamente a la mucosa del colon en extensión variable, generalmente de predominio distal, de forma continua. La EC es un trastorno inflamatorio crónico transmural que puede afectar cualquier segmento del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano con carácter discontinuo. En los casos en que es imposible diferenciar entre CU y EC se habla de colitis indeterminada (CI).

La EII en el niño tiene peculiaridades clínicas y psicosociales que la diferencian de la del adulto y que pueden condicionar enfoques terapéuticos distintos. Es importante la posible repercusión nutricional y sobre el crecimiento.

La clasificación de la EII puede hacerse en función de la extensión de la zona afectada, de su severidad y, en el caso de la EC, de su comportamiento (inflamatorio, estenosante o fistulizante). Recientemente se ha establecido una clasificación de consenso (Tabla I). En los niños la mayoría de los casos de CU son extensos, al contrario que los adultos y en la EC el patrón predominante es inflamatorio. La afectación gastroduodenal es más frecuente en la edad pediátrica.

EPIDEMIOLOGÍA

La EII es cada vez más diagnosticada en la población pediátrica en nuestro medio. Esto en parte es debido a un mejor diagnóstico. En países occidentales las tasas de incidencia de la CU se sitúan alrededor de

2/100.000 para la CU y de 4,5/100.000 para la EC. La EC aumentó en incidencia en las últimas décadas y la CU se estabilizó, aunque esto es variable entre regiones. La prevalencia global se estima en el 0,4%.

Predomina en países industrializados, latitudes nórdicas y áreas urbanas. Es más frecuente en la raza caucásica y especialmente entre los judíos. La EII se puede presentar a cualquier edad. La mayoría de los casos en la segunda y tercera década de la vida. Un tercio de los casos aproximadamente lo hacen antes de los 20 años, la mayoría en los años de la adolescencia, sólo un 4% antes de los 5 años. En este grupo de edad predomina la colitis ulcerosa o colitis indeterminada, aumentando con la edad la EC. En los niños, la EC es más frecuente en los varones (1,5:1) y no hay diferencias de sexo en la CU.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La predisposición genética, determinados factores ambientales, la flora intestinal y una respuesta inmune anómala a ésta son los elementos que, combinados en un determinado paciente, provocan la EII. Sin embargo, aún no se conoce bien cómo se produce esta interacción. La EC y la CU son enfermedades complejas, poligénicas, de penetrancia variable. Se estima que el riesgo de padecer EII cuando un padre está afectado de EC es del 9,2% y del 6,2% cuando lo está de CU. Cuando ambos padres tienen EII el riesgo aumenta al 30%. La concordancia en gemelos monocigóticos para la EC es del 37,3% y del 10% para CU (para dicigóticos del 7% y 3% respectivamente). Se han descubierto regiones de susceptibilidad en distintos cromosomas, loci IBD. Afectan sobre todo a la inmunidad innata, moléculas del sistema HLA, permeabilidad intestinal (integridad epitelial, adhesión celular), procesamiento intracelular de bac-

TABLA I. Clasificación de Montreal de la Enfermedad inflamatoria intestinal.

Enfermedad de Crohn		
Edad al diagnóstico		
A1	16 años o menos	
A2	17-40 años	
A3	Más de 40 años	
Localización	Modificador	
	Tracto GI superior	
L1 Ileon terminal	L1+L4	Ileon terminal+GI superior
L2 Colon	L2+L4	Colon+GI superior
L3 Ileocolon	L3+L4	Ileocolon+Gi superior
L4 Tracto GI superior		
Conducta	Modificador	
	E. perianal	
B1 No estenosante, no penetrante	B1p	No estenosante, no penetrante + perianal
B2 Estenosante	B2p	Estenosante + perianal
B3 Penetrante	B3p	Penetrante + perianal
<i>B1: diagnóstico provisional. En los estudios se da un plazo variable hasta considerarlo definitivo (se sugieren 5-10 años).</i>		
Colitis ulcerosa		
E1	Proctitis ulcerosa	
E2	Colitis izquierda	
E3	Colitis extensa (La inflamación se extiende proximal al ángulo esplénico)	
<i>(El término "pancolitis" se refiere a la inflamación de todo el colon; es más frecuente en los niños que en los adultos).</i>		

terias o respuesta inflamatoria. El primero descubrieron fue el gen NOD2/CARD15 en el cromosoma 16 ligado a la EC, cuyo producto es una proteína de reconocimiento de péptidos bacterianos. La flora bacteriana endógena juega un papel primordial en la patogenia y los esfuerzos se centran en conocer su interacción con una respuesta inmune normal o disregulada. Entre los factores ambientales, los que presentan más fuerza de asociación son el tabaco (de riesgo para la EC, protector para la CU) y la apendicectomía (reduce el riesgo de CU).

CLÍNICA

Los síntomas más frecuentes de la colitis ulcerosa son: diarrea líquida y frecuentemente sanguinolenta o con moco asociada a urgencia, tenesmo, dolor abdominal cólico, fiebre y pérdida de peso. Se consi-

deran signos graves: fiebre elevada, afectación del estado general, retraso del crecimiento, distensión abdominal, timpanismo y dolor a la palpación abdominal.

Puede manifestarse como una colitis fulminante con más de 6 deposiciones al día, con sangre abundante, anemia, hipoalbuminemia, alteraciones hidroelectrolíticas, fiebre y taquicardia. El abdomen puede estar distendido y doloroso a la palpación. Estas formas pueden evolucionar a megacolon tóxico con dilatación colónica superior a 6 cm asociada a cuadro séptico, gran distensión y dolor abdominal. Puede producirse como complicación una colitis fulminante, tras una colonoscopia o enema de bario, o por uso de anticolinérgicos o por retirada rápida de corticoides. Tanto la colitis grave como el megacolon tóxico presentan un alto riesgo de perforación, sepsis y hemorragia masi-

va. La complicación más grave y frecuente en la CU de larga evolución es el cáncer. Se recomienda cribado con colonoscopia en las CU de larga evolución.

Los síntomas más frecuentes en la EC son: abdominalgia (a menudo postprandial de tipo cólico, periumbilical o en cuadrante inferior derecho), diarrea y retraso del crecimiento y desarrollo. La palpación de efecto de masa abdominal inflamatoria en fosa iliaca derecha es característica. El comienzo es con frecuencia insidioso en forma de anorexia, astenia, fiebre intermitente, estacionamiento ponderoestatural y manifestaciones articulares, orales o cutáneas. Esto condiciona en ocasiones un mayor retraso en el diagnóstico que en la CU. En ocasiones se manifiesta como un cuadro agudo pseudoapendicular. La rectorragia es menos frecuente que en la CU excepto en las formas de afectación cólica. Existe lesión perianal en forma de fisura, fístula o absceso en un 25-50% de los pacientes. La pérdida de peso es más frecuente e intensa que en la CU.

Las complicaciones intestinales más frecuentes son: estenosis, fístulas y abscesos. El megacolon tóxico y el cáncer son menos frecuentes que en la CU.

MANIFESTACIONES EXTRADIGESTIVAS

La EII se considera multisistémica. En ocasiones las manifestaciones extradigestivas preceden a los síntomas intestinales. Se estima que alrededor de un 25-30% de los pacientes con EII presentarán alguna a lo largo de su evolución. Las más frecuentes se asocian a la actividad inflamatoria en intestino, otras siguen un curso independiente como la colangitis esclerosante.

La artralgia y, en menor grado, la artritis son las manifestaciones extraintestinales más frecuentes en la EII del niño. La artritis tiende a ser mono o pauciarticular, asimétrica y migratoria. La artritis puede afectar las sacroilíacas y la columna, en especial en varones HLA-B27 con afectación cólica.

El eritema nodoso, la estomatitis aftosa son frecuentes en fases de actividad. El pioderma gangrenoso se asocia con más frecuencia a la CU.

Las manifestaciones oculares más habituales son: conjuntivitis, epiescleritis y uveítis anterior (EC). Conviene realizar vigilancia oftalmológica periódica, especialmente si se han empleado corticoides (cataratas).

Dentro de las manifestaciones hepáticas se incluyen la esteatosis, hepatitis crónica autoinmune, pericolangitis y colangitis esclerosante (más frecuentemente asociada a la CU). Colelitiasis en pacientes con EC de larga evolución con afectación ileal o resecciones amplias.

Pueden producirse manifestaciones urológicas como litiasis por hiperoxaluria, fistulas enterovesicales, ureterohidronefrosis por compresión y, en casos de larga evolución, amiloidosis renal.

Retraso de crecimiento y osteoporosis

El retraso de talla o puberal puede ser la manifestación única de la EC. La actividad inflamatoria especialmente, y los tratamientos prolongados con corticoides alteran el crecimiento y la osificación, pudiendo afectar la talla final y aumentar el riesgo de fractura. La vigilancia periódica del crecimiento, maduración sexual y ósea es primordial en la EII, así como el uso de terapias alternativas a los corticoides siempre que sea posible.

DIAGNÓSTICO

Laboratorio

No existe ninguna prueba específica de la EII. Las alteraciones hematológicas y bioquímicas dependen de la actividad inflamatoria, de los trastornos de absorción y de las pérdidas intestinales. Aunque las pruebas de laboratorio pueden ser normales en presencia de inflamación, su alteración alerta hacia la realización de estudios más amplios. Además de para el diagnóstico, sirven para monitorizar el seguimiento del paciente y para detectar efectos adversos de los tratamientos.

Existe anemia ferropénica en el 50% de los pacientes. En ocasiones, la anemia es mormocítica con ferritina sérica normal o elevada. La anemia macrocítica puede desarrollarse como consecuencia de la malabsorción de vitamina B12 o ácido fólico. El déficit de folatos puede ocurrir por aporte insuficiente, afectación yeyunal extensa y tratamiento con sulfasalazina.

La trombocitosis, el aumento de la velocidad de sedimentación y de las proteínas de fase aguda (PCR, orosomucoide, factor VIII) se relacionan con la actividad inflamatoria. La hipoalbuminemia es un marcador de severidad.

El déficit de zinc, bien por depleción corporal o por defecto de transporte, es un hallazgo común. La esteatorrea ocurre en los algunos pacientes con EC como consecuencia de la malabsorción producida por una afectación extensa de intestino delgado, déficit de sales biliares por disfunción ileal y sobredesarrollo bacteriano por fístulas o estenosis. Son comunes las pérdidas proteicas intestinales aumentadas, más en relación con la ulceración mucosa con exudación que con la malabsorción proteica. La concentración de la alfa 1 antitripsina fecal y el aclaramiento intestinal de la misma son indicadores sensibles de la pérdida proteica intestinal. La calprotectina fecal parece ser un marcador sensible de actividad inflamatoria intestinal.

La determinación de títulos de anticuerpos anticitoplasma perinuclear de los neutrófilos (pANCA) y anticuerpos anti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) son marcadores inmunológicos detectados en la EII. Son tests que aportan especificidad (combinados un 84-95%) (diferencian la EII de otros procesos), pero la sensibilidad es más baja (55-78%) (un test negativo no excluye la EII). Los títulos p-ANCA elevados son más específicos de CU, mientras los títulos significativamente altos de ASCA IgA y IgG son específicos de EC.

Endoscopia

Ante la sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal se deben realizar ileocolonoscopia, endoscopia alta y estudio baritado intestinal (para valorar la afectación de intestino delgado), siguiendo las recomendaciones de la ESPGHAN (Criterios de Oporto). La endoscopia sirve para el diagnóstico diferencial de la EC y CU, y para valorar la intensidad y extensión de la afectación.

En la ileocolonoscopia, son características de la CU la afectación continúa con eritema, superficie granular, friabilidad, exudado mucopurulento, hemorragia espontánea, ulceraciones y pseudopólipos. La CU afecta exclusivamente el colon en extensión variable, pero de predominio distal. La forma más común de afectación en la CU es la pancolitis (60%), limitándose al colon izquierdo en el 25% de los casos y afectando exclusivamente el recto en el 15%. En ocasiones la CU en la edad pediátrica cursa con preservación rectal.

En la EC el trastorno inflamatorio es generalmente discontinuo. Las zonas afectas alternan con áreas normales, con úlceras aftosas o lineales amplias, fisuras, fístulas, pseudopólipos, escasa o nula friabilidad, estenosis e imagen en empedrado. El intestino delgado está afectado en el 90% de los casos, sobre todo el íleon terminal (70% de los casos). En más del 50% de los casos hay afectación ileocólica, y en el 10% de los casos, afectación cólica exclusiva. Cuando existe afectación cólica, el segmento más frecuentemente implicado es el colon derecho. Existe afectación anal y perianal en más del 40% de los casos.

En la gastroscopia el esófago, estómago y duodeno están afectados en un 30% de los pacientes con EC, muchas veces de forma asintomática. Se ha descrito gastritis focal en la colitis ulcerosa.

La capsuloendoscopia puede servir para el diagnóstico en casos donde se ha excluido la estenosis, pero no excluye la necesidad de la endoscopia convencional por la necesidad del estudio histológico.

Histología

Se ha propuesto la clasificación de la EII del niño en cinco categorías:

- a) *CU definitiva*. Inflamación aguda con grave distorsión de criptas y depleción difusa de células caliciformes. La inflamación es continua y limitada a la mucosa. La vascularización está incrementada.
- b) *CU probable*. Inflamación mucosa difusa con sólo leve o moderada distorsión de las criptas y depleción de caliciformes.
- c) *EC probable*. Inflamación focal submucosa o transmural con agregados linfocíticos. Retención de moco en presencia de mínima inflamación aguda.
- d) *EC definitiva*. Los hallazgos anteriores más granulomas no caseosos o fisuras (en pieza quirúrgica).
- e) *Colitis indeterminada*. Hallazgos simultáneos de CU y EC.

Radiología

Radiografía simple de abdomen

Utilizada para valoración del enfermo con síntomas severos. En la EC puede revelar la existencia

de obstrucción intestinal incompleta con asas intestinales distendidas y niveles hidroaéreos y en la CU dilatación cólica o megacolon tóxico.

Tránsito intestinal con bario y enema de bario

El tránsito intestinal con bario está indicado para valorar la afectación de intestino delgado (EC) y puede demostrar engrosamiento de pliegues, segmentos estenóticos con dilatación de asas proximales, fistulas, fisuras, irregularidad mucosa, rigidez, separación de asas por engrosamiento parietal, imagen de empedrado y peristalsis anormal. Es conveniente seriar el íleon terminal con compresión extrínseca. La enteroclisia con perfusión duodenal del medio de contraste parece superior y más sensible que la técnica convencional, pero técnicamente más difícil. El enema de bario se utiliza poco debido a la disponibilidad de la endoscopia. La exploración está contraindicada en la CU en fase activa no controlada.

Ecografía

Puede utilizarse en la valoración de las lesiones transmurales de la EC, cuando exista sospecha de absceso y en el diagnóstico de las complicaciones hepatobiliares y nefrourológicas. Con sondas de alta resolución y las técnicas de doppler pueden detectar actividad inflamatoria en pared intestinal.

Tomografía axial computarizada y resonancia magnética

Son útiles para la valoración del engrosamiento de la pared intestinal, las alteraciones de la densidad de la grasa mesentérica, la presencia y tamaño de nódulos linfáticos. La existencia de fistulas y abscesos y las manifestaciones hepáticas y renales.

La resonancia magnética puede utilizarse en lugar del tránsito intestinal empleando un contraste que cause una adecuada distensión intestinal como el polietilenglicol, combinado con glucagón. Requiere disponibilidad y colaboración del paciente (escolar o adolescente). La RM pélvica es un estudio imprescindible en la evaluación de la enfermedad perianal compleja.

Gammagrafía con leucocitos marcados

Se utilizan leucocitos marcados con tecnecio⁹⁹ HMPAO. El depósito del isótopo permite poner de

manifiesto las zonas con inflamación activa. Es útil para precisar la extensión y gravedad de la inflamación, sobre todo cuando está contraindicada la exploración endoscópica o ésta ha sido incompleta. Tiene falsos negativos (enfermedad reciente, tratamientos con esteroides) y positivos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe hacerse con causas infecciosas de colitis, gastroenteritis eosinofílica, vasculitis, colitis alérgica, hiperplasia nodular linfoide, inmunodeficiencias o linfoma intestinal. Distintos datos clínicos, analíticos o patológicos diferencian entre CU y EC (Tabla II). En el niño pequeño es frecuente la afectación cólica exclusiva y en ocasiones es difícil diferenciar entre ambas (colitis indeterminada).

TRATAMIENTO

Los objetivos principales del tratamiento son inducir y mantener un estado de remisión clínica, prevenir las recaídas, mantener una nutrición y desarrollo adecuados y reducir el número y duración de las recaídas. El tratamiento debe adaptarse a la severidad, segmento intestinal afectado, historia evolutiva, estado nutricional y existencia de complicaciones (Tablas III y IV).

Tratamiento médico

Aminosalicilatos

La sulfasalazina es un compuesto de ácido 5-aminosalicílico y sulfapiridina. La dosis es de 50-100 mg/kg/día en tres dosis. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la vía de la lipoxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico por medio de la producción del leucotrieno B₄ y actúa preferentemente sobre el colon y parcialmente sobre el íleon terminal. Se puede utilizar en la etapa de inducción a la remisión, mantenimiento y recaídas tanto en EC como en CU a pesar de tener un modesto efecto antiinflamatorio y poca influencia en la evolución de la enfermedad. Sus numerosos efectos secundarios (hasta 45-50%), que incluyen cefalea, náuseas, hemólisis, anemia aplásica, mialgias, artralgias, toxicidad hepática han contribuido a que cada vez sea menos utilizada.

Los compuestos derivados del ácido 5-aminosalicílico (5ASA) como la mesalazina y la olsalazina

TABLA II. Diagnóstico diferencial de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
<i>Clínica</i>		
Sangrado rectal /diarrea	Frecuente/Intensa	Raro/Moderada
Moco o pus en heces	Frecuente	Raro
Enfermedad de intestino delgado	No (ileitis por reflujo)	Sí
Afectación gastrointestinal alta	No	Sí
Masa abdominal	Rara	Frecuente en FID
Enfermedad perianal	No	Frecuente
Pérdida de peso	Leve	Severa
Retraso de talla y puberal	Leve	Pronunciado
Fiebre, anorexia, fatiga	Inconstantes	Frecuentes
<i>Serología</i>		
p-ANCA	Frecuente	Raro (enfermedad cólica)
ASCA	Raro	Frecuente
<i>Patología</i>		
Inflamación transmural	No	Sí
Distorsión arquitectura criptas	Sí	Poco frecuente
Criptitis y abscesos cripticos	Sí, extensos	Sí, focales
Deplección de moco	Frecuente	Infrecuente
Granulomas	No	Sí
Fisuras	Raro	Frecuente
Afectación rectal	Sí	Variable
Distribución inflamatoria	Difusa	Segmentaria o difusa
Megacolon tóxico	Sí	Raro

zina, se basan en el principio activo de la sulfazalina, utilizando enlaces azo o cubierta entérica de etilcelulosa para evitar su rápida absorción en el intestino delgado. En el caso de la mesalazina, su efecto sobre la mucosa intestinal parece ser más efectivo al tener contacto directo con la zona afectada que al absorberse por vía sistémica, por lo que en los últimos años se han diseñado diferentes presentaciones enfocadas a optimizar esta característica. La dosis diaria puede variar desde 25 hasta 100 mg/kg/día dependiendo de la severidad del caso. En niños pequeños existe el inconveniente que no hay preparados comerciales en forma de suspensión por lo que puede ser problemático administrarlos. Existen formas granuladas con etilcelulosa que facilitan la ingesta en estos casos (Pentasa®, Salofalk®). Alrededor del 20% de los pacientes pueden presentar efectos indeseables independientes de la dosis. Los más comunes son cefalea, náuseas,

vómitos, rash, dispepsia y diarrea. Existen preparados de aplicación tópica en forma de supositorios, espumas o enemas para las variantes de afectación distal que constituyen una herramienta útil en el tratamiento de la EII pediátrica.

Corticoesteroides

Los corticoesteroides fueron los primeros fármacos en utilizarse ampliamente como tratamiento primario de la EII. Los mayormente utilizados son la prednisona y la metilprednisolona, que están disponibles para ser administrados por vía oral o intravenosa (acción sistémica) y la budesonida que en nuestro medio esta disponible en cápsulas y enemas (acción local). Los corticoesteroides sistémicos son muy efectivos para controlar la enfermedad activa, induciendo la remisión en un 60-90% de los casos. No son capaces de inducir una remisión histológica, por lo

TABLA III. Tratamiento médico de la colitis ulcerosa.
Colitis distal

- Enema 5-ASA/Corticoesteroides/ Budesonida
- Aminosalicilatos
- AZA/6-MP

Colitis severa - Pancolitis

- Metilprednisolona
- Ciclosporina/Tacrolimus
- AZA/6-MP
- Infliximab

Megacolon tóxico

- Metilprednisolona I.V.
- Ciclosporina/Tacrolimus
- Antibióticos I.V.

Proctitis

- Supositorios 5ASA
- Corticoesteroides en gel

Dependencia o resistencia a corticoesteroides

- AZA/6-MP
- Metotrexate
- Granunocitoféresis

TABLA IV. Tratamiento médico de la enfermedad de Crohn.
Ileitis - Ileocolitis

- Nutrición enteral exclusiva
- Corticoesteroides
- Aminosalicilatos
- AZA/6-MP

Perianal

- Metronidazol
- Ciclosporina/Tacrolimus
- AZA/6-MP
- Infliximab

Fístula

- Metronidazol
- AZA/6-MP
- Infliximab

Dependencia o resistencia a corticoesteroides

- AZA/6-MP
- Metotrexate

que no son útiles como terapia de mantenimiento. Independientemente de la localización de la enfermedad, son bastante efectivos en ambas formas de EII y suelen ser el tratamiento de primera elección en la CU.

El esquema más habitual para inducir a la remisión es prednisona a dosis de 1-1,5 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) por cortos períodos de tiempo (4 semanas) y con un descenso escalonado de la dosis (5 mg semanales). Hasta un 35% de los pacientes con EC pueden llegar a ser eventualmente cortico-dependientes y un 20% cortico-resistentes. Su uso debe ser evaluado de forma individual por los efectos secundarios que pueden presentar, entre los que se encuentran: alteración del crecimiento, retención de líquidos, ganancia de peso, redistribución del tejido adiposo, hipertensión, alteración del metabolismo óseo, alteraciones dermatológicas, hiperglicemia, cataratas subcapsulares, miopatías, pseudoartritis y alteracio-

nes emocionales. La budesonida es un glucocorticoide tópico que se caracteriza por su elevada potencia antiinflamatoria y escasa biodisponibilidad sistémica. Se presenta en cápsulas de liberación ileal y esta indicada en el brote leve/moderado de EC ileal o ileocecal a dosis de 9 mg/día durante 8-12 semanas. También puede utilizarse en forma de enema en los casos de CU distal.

Antibióticos

Los antibióticos son útiles en algunas formas clínicas de la EII, porque pueden disminuir la inflamación crónica de la mucosa intestinal al disminuir la concentración luminal de las bacterias y modular la respuesta inmune mediada por células. La antibioterapia parenteral de amplio espectro esta indicada en caso de colitis severa, megacolon tóxico y complicaciones intestinales de la EC, como los abscesos.

El antibiótico más utilizado en la EII pediátrica es el metronidazol, a dosis de 15-20 mg/kg/día. Parece ser más efectivo en la EC perianal, fistulizante y en la pouchitis que en las presentaciones ileocolóni-

casos de la EC y en la CU en general. Sus efectos indeseables incluyen náuseas, sabor metálico, vómitos, cefaleas, urticaria, ardor uretral o vaginal y dispepsia que pueden presentarse hasta en el 90% de los pacientes. El efecto adverso más significativo es la neuropatía periférica en las extremidades hasta en un 50% de los casos.

Este efecto es dependiente de la dosis y por lo general aparece después de seis meses de tratamiento. La mayoría de los efectos adversos revierten al suspender la medicación, con excepción de la neuropatía que con relativa frecuencia es irreversible.

Inmunomoduladores

Las tiopurinas azatioprina (AZA) y su metabolito 6mercaptopurina (6-MP) son los inmunomoduladores más empleados en la actualidad y tienen una seguridad y eficacia similares. La eficacia terapéutica se consigue después de seis a doce semanas de iniciado el tratamiento. Las indicaciones aceptadas internacionalmente para su uso son: EC fistulizante, corticodependencia y mantenimiento de la remisión en ambas formas de EII. Las indicaciones aún debatidas por la falta de suficiente evidencia científica son: prevención de la recurrencia postquirúrgica en la EC, tratamiento de la EC en conjunto con agentes biológicos y tratamiento de la EII corticoresistente. La administración temprana de AZA/6-MP parece estar asociada con una mejor evolución de la EII: mejor patrón de crecimiento, menor número de recaídas, menor complicaciones fistulizantes o estenóticas y menor requerimiento de cirugía. La dosis efectiva de AZA es de 2-3 mg/kg/día, mientras que la dosis de 6-MP es de 1,5 mg/kg/día. Es importante realizar una estrecha monitorización con hematemetría completa y pruebas funcionales hepáticas especialmente durante los primeros meses del tratamiento.

Los efectos adversos se pueden dividir en dos grupos: alérgicos y no alérgicos. Los primeros por lo general aparecen en el primer mes de tratamiento e incluyen pancreatitis, fiebre, exantema, artralgias, malestar general, náuseas, diarrea y hepatitis. Estas reacciones son mediadas inmunológicamente y son dependientes de la dosis administrada. Los no alérgicos son dependientes de la dosis y suelen ocurrir tardíamente, después de meses o años de tratamiento

como consecuencia de la acumulación intraeritrocitaria de metabolitos e incluyen leucopenia, trombocitopenia e infecciones.

La ciclosporina se indica en pacientes con EII refractaria al tratamiento convencional. Parece ser más efectiva en las formas graves de CU que en la EC, donde es especialmente útil en las fístulas refractarias. Puede ser utilizada por vía intravenosa para inducir a la remisión o por vía oral durante períodos breves durante la fase temprana del mantenimiento de la remisión. En la CU severa refractaria a corticoesteroides puede evitar o retrasar la colectomía. La dosis inicial por vía intravenosa es de 2-4 mg/kg/día durante 7-10 días, ajustando la dosis cada 48 horas según los niveles séricos. El cambio a la vía oral se hace posteriormente, con una dosis inicial de 8 mg/kg/día por espacio de 1 a 3 meses. Se debe realizar una estrecha monitorización semanal durante el primer mes y mensual a partir de entonces. Los posibles efectos adversos son hipertricosis, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, hiperplasia gingival, hipertensión y riesgo de infecciones oportunistas severas. Además puede ser hepatotóxica y hasta un 30% de los pacientes pueden presentar colestasis.

El tacrolimus se puede emplear en ambas formas de la EII. Su principal indicación es de forma tópica en la EC perianal o fistulizante refractaria a tratamiento convencional con esteroides, antibióticos o AZA/6-MP, y por vía oral en la CU resistente a corticoides, como una alternativa a la ciclosporina intravenosa, a dosis de 0,15 mg/kg/día con ajuste posterior según niveles plasmáticos. Sus efectos indeseables más comunes son: nefrotoxicidad, parestesias, hipertensión arterial e infecciones oportunistas entre otras.

Infliximab

El infliximab es un anticuerpo monoclonal humano quimérico antifactor alfa de necrosis tumoral (TNF α). Está indicado tanto en EC como en CU en los casos refractarios al tratamiento convencional, en ocasiones como último recurso antes de indicar el tratamiento quirúrgico. Es muy efectivo para inducir la remisión tanto clínica como histológica después de tres infusiones por vía intravenosa (75-95%). Se puede utilizar como terapia de mantenimiento con infusiones cada ocho semanas en casos seleccionados. La

TABLA V. Indicaciones de cirugía.

Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
<ul style="list-style-type: none"> - Colitis refractaria - Megacolon tóxico - Perforación - Hemorragia masiva 	<ul style="list-style-type: none"> - Obstrucción, fístula, absceso - Perforación - Fallo de medro/retraso de la pubertad - Fracaso del tratamiento médico

dosis recomendada es 5 mg/kg por infusión intravenosa en 250 ml de solución salina para pasar en dos horas a una velocidad de 2 ml/min o también se puede utilizar un esquema “en escalera” comenzando con una infusión continua a 10 ml/h y doblando la dosis cada 15 minutos hasta llegar a 250 ml/h. Se deben monitorizar los signos vitales cada 15 minutos durante la infusión y cada 30 minutos durante las siguientes 4 horas. La mayoría de las reacciones adversas severas suelen aparecer con mayor probabilidad a partir de la segunda infusión y abarcan desde reacciones locales relacionadas a la infusión hasta reacciones sistémicas anafilactoides y complicaciones infecciosas que pueden presentarse en un 5-30% de los pacientes. Se han descrito reactivaciones de enfermedades infecciosas durante el tratamiento con terapias biológicas, especialmente la tuberculosis y hepatitis B, motivo por el cual es obligatorio descartarlas antes de iniciar el tratamiento. Hasta el momento actual no se ha reportado el desarrollo de neoplasias en pacientes pediátricos con EII tratados exclusivamente con este tipo de agentes, aunque si se han reportado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) en pacientes jóvenes tratados simultáneamente con infliximab y AZA/6-MP.

Tratamiento nutricional

Las principales metas terapéuticas del soporte nutricional en la EII incluyen la corrección de las deficiencias de micro y macro nutrientes, suministrar las calorías y proteínas adecuadas para mantener un balance nitrogenado positivo y promover así la cicatrización de la mucosa, la recuperación del crecimiento y la maduración sexual normal. En la CU el tratamiento nutricional es básicamente de soporte, mientras que en la EC tiene doble utilidad: como soporte y como tratamiento primario para inducir la remisión.

El tratamiento nutricional exclusivo con una fórmula polimérica durante 6-8 semanas es tan efectivo en los niños con EC como los esteroides para inducir a la remisión, pero con la gran ventaja de carecer de los efectos adversos de estos últimos. Los pacientes de EC con afectación gastroduodenal, enfermedad perianal o manifestaciones extradigestivas severas no son candidatos para recibir nutrición enteral como tratamiento primario. En términos generales los pacientes con afectación cólica extensa sin afectación ileal responden peor. Aunque no existe un consenso, la reintroducción alimentaria debe ser gradual y el volumen de ingesta diario de la fórmula enteral debe disminuirse a lo largo de tres o cuatro semanas.

La nutrición parenteral es útil en los casos de EC con estenosis, fístulas o malnutrición severa y en casos de CU como apoyo pre y postquirúrgico.

Tratamiento quirúrgico

En la CU, la cirugía (colectomía total con descenso ileoanal) es curativa y se debe recurrir a ella de forma electiva en casos de brotes graves refractarios al tratamiento médico o cuando no sea posible lograr una adecuada calidad de vida con el tratamiento médico. La cirugía para la EC es paliativa y debe ser reservada únicamente para las situaciones refractarias al tratamiento médico y casos seleccionados ya que existe una alta tasa de recurrencia posterior. Las indicaciones de cirugía se exponen en la tabla V.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silverberg MK, Satsangi J, Ahmad T, Arnett I, Bernstein CN, Brant ST, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 5A-36A.

2. Kugathasan S, Amre D. Inflammatory bowel disease – Environmental modification and genetic determinants. *Pediatr Clin North Am* 2006; 56: 727-49.
3. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:839-849.
4. IBD Working Group of the European Society for paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (EPSGHAN). Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for Diagnosis – The Porto Criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 17.
5. Working Group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, 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: 653-674.
6. Beattie RM, Craft NM, Fell JM, Afzal NA, Heuschkel RB. Inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 2006; 91: 426-432.
7. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1106-1113.
8. Hoffman I, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Infliximab for pediatric Crohn's disease. *Drugs Today* 2008; 44: 615-628.
9. Mossop H, Davies P, Murphy MS. Predicting the need for azathioprine at first presentation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 123-129.
10. Turner D, Walsh CM, Benchimol EI et al. Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second line therapy. *Gut* 2008; 57: 331-338.