

# Enfermedad Inflamatoria Intestinal en pediatría

Paul R. Harris D.<sup>(1)</sup>

## INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN PEDIATRICS

*Inflammatory bowel disease (IBD) in children shares some similarities with the disease in adults. However, there are at least 5 distinctive elements in pediatrics IBD: age of onset, emotional impact, nutritional damage, clinical manifestation and therapeutic approach. Twenty five per cent of all Crohn's disease (CD) cases and 20% of all Ulcerative Colitis (UC) cases make their onset in the first two decades of life without gender differences. There was a modest increment in CD incidence in Europe and USA in the last 10 years with minimal changes in UC incidence. The child with IBD should be considered also an index case for epidemiological purposes. The emotional impact must be considered as part of the integral therapy, especially in teenagers. Nutritional damage and failure to thrive with multifactorial causes, plays a key role in pediatric IBD as a clinical marker as well as a sequel of insufficient therapy or delay diagnosis. Near 5-10% of children with UC and 15-40% of children with CD have some evidence of nutritional damage. The diagnosis of IBD rests on 5 elements: clinical, laboratory, imaging, endoscopy and histological findings. In addition to digestive and non digestive manifestations, osteopenia as well as failure to thrive should be considered. The main goals of therapy are symptomatic control, nutritional support, and psychological rehabilitation. Therapy includes Nutrition, pharmacological strategies and surgical procedures when needed. In conclusion, IBD is increasing and a high clinical suspicion is needed to refer the patient to appropriate facilities and initiate individualized work up and treatment.*

**Key words:** ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel disease.

### Introducción

Si bien las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) en niños comparten con los pacientes adultos los elementos centrales de las mismas, existen algunas características que la diferencian y que son propias de las edades más tempranas de la vida. Por esto, esta revisión se centrará en 5 aspectos básicos y diferenciadores propios de la pediatría, esto es: la edad de presentación, el impacto emocional, el impacto nutricional, las manifestaciones clínicas y la aproximación terapéutica.

### Edad de Presentación

Las EII se presentan frecuentemente en la infancia y adolescencia. De hecho el 25% de todos los casos de Enfermedad de Crohn (EC) y el 20% de todos los casos de Colitis Ulcerosa (CU) se presentan en las primeras dos décadas de vida, sin diferencia por sexo. Es notable aún el retraso en el diagnóstico, debido entre otros factores a un desconocimiento de la enfermedad, temor y/o poca disponibilidad de estudios endoscópicos en niños, y a una alta incidencia de diarrea de origen infeccioso.

<sup>(1)</sup> Departamento de Pediatría, Sección de Gastroenterología Pediátrica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 13/04/2007

Aceptado: 22/06/2007

Estudios de países desarrollados evalúan los cambios en la epidemiología de las EII en niños. El estudio de la British Paediatric Surveillance Unit (BPSU) describe una incidencia de 5,3/100.000 niños < 16 años, con 700 casos nuevos (EC dobla a CU), con una edad promedio de diagnóstico de 11,8 años (13% en < 10 años) y una latencia del diagnóstico de 5 meses (25% > 1 año)<sup>1</sup>. La mayoría de los epidemiólogos aceptan que hubo un real aumento de CU en la primera parte del siglo y de EC en la segunda mitad del mismo<sup>2</sup>. El aumento de EC parece haberse estabilizado al comienzo de los '80, y en globo, este y otros estudios sugieren un modesto aumento de EC en niños en Europa y Norteamérica en los últimos 10 años con mínimos cambios en incidencia de CU<sup>3</sup>.

El niño con EII debe ser considerado también como caso índice. De hecho los familiares de primer grado de un niño enfermo tienen un 30% de incidencia de EII (EC > CU). Se ha estimado que alrededor de un 10% y un 8% de los pacientes tendrá un padre y un hijo con EII, respectivamente. Un punto adicional corresponden a los clásicos estudios de tasa de concordancia de EII en gemelos, donde los gemelos monozigotos presentan una mayor concordancia de EC comparado con los gemelos dizigotos (58,3 vs 3,9%), lo que no ocurre en CU (6,3 vs < 1%, respectivamente)<sup>4</sup>.

La edad también tiene un aspecto como determinante etiológico debido a la bien descrita asociación entre la menor higiene y la presencia de hermanos mayores que asisten a jardín o colegio a una temprana edad como factores protectores, son estas afirmaciones como parte de la evidencia clínica, la que llevó a los estudios a plantear la teoría de la higiene en la etiopatogénesis de las EII y otras entidades de origen inmunológico<sup>5</sup>.

Más recientemente, estudios de *NOD2/CARD15* y otros activadores intracelulares de la vía de las caspasas y NF-κB, están siendo estudiados en cuanto a predisposición genética para EC. En particular las 3 mutaciones que han sido asociadas con EC, no sólo explicarían el 20% de la susceptibilidad genética para EC, sino que muestran en un análisis genotipo-fenotipo, una asociación con compromiso del

ileon, mayor enfermedad estenosante y aparición temprana de la enfermedad<sup>6,7</sup>.

### **Impacto Emocional**

Los niños y adolescentes con EII se enfrentan con los problemas propios de cualquier enfermedad crónica en la niñez y esta focalizado en aspectos del crecimiento y desarrollo, tan familiares a los pediatras como son los problemas relacionados con el período de madurez y transición a la adultez, período de ajustes emocionales, necesidad de reafirmación, participación de la familia *versus* autonomía, y dificultades para integrar los conceptos de "curación, remisión y recaída". Adicionalmente se agregan cambios propios de las EII, como son los cambios en la imagen corporal determinados por el retraso del crecimiento y de la pubertad, y los efectos adversos externos (cutáneos) de los medicamentos.

El resultado final del grave impacto emocional radica en forma práctica en los problemas de cumplimiento del tratamiento. Más aún si consideramos la rebeldía propia de la edad y como la rutina escolar, las actividades sociales y la participación en deportes pueden afectar incluso la toma de medicamentos.

### **Impacto Nutricional**

Si bien el impacto nutricional de las EII es válido a todas las edades, en la población pediátrica este adquiere especial énfasis debido al mayor requerimiento de energía y proteínas para el crecimiento. El retraso del crecimiento es el elemento central de las EII en pediatría constituyendo tanto un marcador clínico fundamental como una secuela del diagnóstico y/o tratamiento subóptimo. Aproximadamente el 5-10% de los niños con CU y el 15-40% de los niños con EC tienen alguna evidencia de daño nutricional. Más aún, el compromiso nutricional puede anteceder la aparición de otros signos y síntomas. Un 88% de los niños prepuberales con EC, pueden tener disminución en la velocidad de crecimiento antes del diagnóstico<sup>8</sup>.

El impacto nutricional puede ser evaluado en sus diferentes ámbitos a través de los parámetros antropométricos. A modo de ejemplo, la baja de peso (Peso/Edad) está comprometido-

da en el 87% de los niños con EC (68% en CU); la circunferencia del brazo está bajo el percentil 5 en el 10% de niños con EII; y el grosor del pliegue tricípital está reducido en 5% de niños con EEI.

El compromiso nutricional también puede ser evaluado a través de la evolución de los estados de pubertad de Tanner, evaluación de la edad ósea, marcadores bioquímicos y estudios de composición corporal, entre otros.

La etiología del daño nutricional es multifactorial y comprende aspectos de la enfermedad y también efectos adversos de la terapia, en 4 ámbitos: disminución de la ingesta, malabsorción, aumento de requerimientos nutricionales y aumento de pérdidas. La mayoría de los estudios muestra que el gasto energético basal es normal, pero hay aumento en el gasto total debido a inflamación crónica y fiebre (Tabla 1).

La estatura baja es frecuente. El 56% de los niños con EC y hasta el 23% de niños con CU, independiente del marcador a utilizar (peso/talla, Z score, velocidad en cm/año) presenta talla baja definida por caída en el percentil de talla  $> 0,3$  desviaciones estándar/año o caída en la velocidad de crecimiento ( $< 5$  cm/año; disminución  $> 2$  cm desde el año precedente en la pubertad)<sup>9</sup>. La causa de estatura baja es

el insuficiente aporte calórico crónico ya mencionado, aún cuando otros factores como déficit específicos de nutrientes y corticoides podrían tener un rol secundario.

### Manifestaciones Clínicas

El diagnóstico, al igual que en adultos, descansa sobre 5 pilares: diagnóstico clínico, laboratorio, radiología, endoscopía e histología.

En niños y adolescentes las manifestaciones clínicas prominentes, tanto digestivas como extradigestivas se acompañan de 2 elementos adicionales: deterioro en el crecimiento y osteopenia. Considerando el que los síntomas digestivos como el dolor abdominal recurrente son frecuentes en los niños, al igual que alteraciones en las deposiciones debido a patologías infecciosas y cambios frecuentes en los patrones de alimentación propios de las diversas edades pediátricas, es importante tener un alto índice de sospecha en el diagnóstico clínico. En este sentido, es importante tener presente el diagnóstico de EII frente a niños con emisión de deposiciones nocturnas, cambios mínimos en deposiciones asociados a mal incremento del peso, dolor abdominal nocturno, rectorragia aislada o diarrea con sangre y problemas anorectales<sup>10</sup>.

**Tabla 1. Malnutrición en enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría**

<p><b>Disminución ingesta:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Relacionado a la enfermedad:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• anorexia</li> <li>• alteración gusto: ↓ Zn</li> <li>• diarrea postprandial</li> <li>• dolor postprandial</li> </ul> </li> <li>- Relacionado al tratamiento:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• restricción inapropiada</li> <li>• alteración gusto: metronidazol</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Malabsorción:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Relacionado a la enfermedad:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ superficie absorción</li> <li>• sobrecrecimiento bacteriano</li> <li>• ↓ disacaridasas y s. biliares</li> </ul> </li> <li>- Relacionado al tratamiento:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ quirúrgica de superficie</li> <li>• ↓ vits. (A, D, E, K), colestiramina</li> <li>• ↓ folato: azulfidina</li> <li>• ↓ calcio: corticoides</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>MALNUTRICIÓN</b></p>	
<p><b>Aumento de pérdidas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Relacionado a la enfermedad:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• inflamación activa                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- enteropatía perdedora proteínas</li> <li>- ↓ Fe: sangrado</li> </ul> </li> <li>• diarrea/fístula: K, Mg, Ca, Zn</li> </ul> </li> <li>- Relacionado al tratamiento:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• excreción urinaria nitrógeno asociado a corticoides</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Aumento de requerimientos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Relacionado a la enfermedad:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• fiebre</li> <li>• sepsis</li> <li>• abscesos/fístulas</li> </ul> </li> <li>- Relacionado al tratamiento:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• "catch-up growth"</li> <li>• estrés catabólico por corticoides</li> </ul> </li> </ul>

La EC es frecuentemente agresiva en niños. Un 83% de los pacientes menores de 14 años tienen EC con moderada a alta actividad durante el primer año de hecho el diagnóstico. La EC con estenosis es el tipo más común de EC en pacientes < de 20 años y las tasas de cirugía a lo largo de la vida son mayores en aquellos diagnosticados antes de los 20 años. Estudios sugieren cifras entre 36 y 83% de cirugía en este grupo.

La osteopenia en la EII, presente hasta en un 26 a 30% por densitometría, afecta más al hueso trabecular que al cortical, con predominio en la espina lumbar y cuello femoral, con mayor daño en EC comparado con CU (especialmente en niñas) y con la influencia adicional de los corticoides<sup>11</sup>. Es importante corregir la densidad de la masa ósea de acuerdo a la edad ósea y a la estatura<sup>12</sup>.

En el diagnóstico de laboratorio las anomalías más frecuentes en niños con EC son: aumento de la velocidad de sedimentación (VHS) (87%), leucocitosis > 10.000 células/mm<sup>3</sup> (70%), ferremia < 50 ug/dL (58%), albuminemia < 3,3 g/dL (54%) y caída del hematocrito < 33% (50%). Del mismo modo, en CU las anomalías de laboratorio más comunes son aumento de la velocidad de sedimentación (90%), ferropenia (68%), hipoalbuminemia (46%), anemia (38%) y leucocitosis (33%).

La necesidad de contar con tests no invasivos capaces de hacer un diagnóstico seguro, rápido y que diferencie las EII ha estimulado el desarrollo de marcadores serológicos en la identificación y diagnóstico diferencial de

EC y CU. La Tabla 2 resume los datos de ASCA y pANCA en niños. Otros marcadores promisorios incluyen Anti-OmpC, una porina de membrana externa de la *E. coli* que es inmunoreactiva a anticuerpos monoclonales pANCA; el antígeno acinar pancreático (PAB), y el antígeno bacteriano mucosa colónica<sup>13</sup>.

Los exámenes radiológicos de apoyo no se diferencian de lo utilizado en adultos. Cabe mencionar que no hay literatura suficiente en enteroclinis por TC en niños, aún cuando parece muy promisorio. Del mismo modo la sensibilidad y especificidad de la TC y RNM en niños están en estudio. La cintigrafía de glóbulos blancos ha sido propuesta como investigación útil inicial o de seguimiento en niños<sup>14</sup>.

Los hallazgos endoscópicos característicos en EC en niños muestran un recto sano, con enfermedad ileal, lesiones segmentarias y engrosamiento pared intestinal, mucosa con aspecto de empedrado, frecuentes pseudopólipos, úlceras lineares y aftoides, fisuras y lesiones perianales. La literatura enfatiza el rol de la endoscopia alta en EII en niños<sup>15</sup>. En CU, en cambio, el recto está siempre comprometido y el ileon respetado, con predominio de colitis izquierda difusa, confluyente, o pancolitis, pared intestinal de calibre normal sin fibrosis, mucosa granular friable, pseudopólipos poco frecuentes, úlceras infrecuentes y cuando están presentes, son pequeñas y superficiales (Tabla 3).

El diagnóstico histológico de EII en niños es similar al de adultos, con una menor preocupación por la detección de lesiones malignas y adecuándose a cambios histológicos propios de

**Tabla 2. Marcadores Serológicos de EII en Niños**

Descripción de pacientes	ASCA* IgG o IgA, %	pANCA** Inmunofluorescencia, %
EC	55	13
EC con colitis	47	12
CU	6	57
Colitis indeterminada	0	22
Controles	5	0

\*ASCA: anticuerpo anti *sacharomyces cerevesiae*; \*\*pANCA: anticuerpo anticitoplasma neutrofilico. (Basado en referencia 13)

**Tabla 3. Cuadro comparativo de los hallazgos endoscópicos más frecuentes en niños y adolescentes con enfermedad inflamatoria intestinal**

Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recto comprometido</li> <li>• Ileon respetado</li> <li>• Colitis izquierda difusa, confluyente o pancolitis</li> <li>• Pared intestinal de calibre normal sin fibrosis</li> <li>• Mucosa granular friable</li> <li>• Pseudopólipos comunes</li> <li>• Úlceras discretas infrecuentes</li> <li>• Úlceras, cuando presentes, son pequeñas y superficiales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recto sano</li> <li>• Enfermedad ileal es común</li> <li>• Lesiones segmentarias</li> <li>• Engrosamiento pared intestinal con fibrosis</li> <li>• Aspecto en empedrado de la mucosa</li> <li>• Pseudopólipos son infrecuentes</li> <li>• Úlceras son prominentes</li> <li>• Úlceras lineares, aftoides</li> <li>• Fisuras y lesiones perianales</li> </ul>

la edad. En general, los hallazgos microscópicos en CU en niños muestran una inflamación limitada a mucosa y submucosa, con una submucosa comprimida, los abscesos crípticos son comunes, disminución de las células caliciformes, metaplasia de las células de Paneth, y ausencia de granulomas. Los niños con EC presentan frecuentemente inflamación transmural con agregados linfoides, submucosa expandida por inflamación y fibrosis, los abscesos son infrecuentes, las células caliciformes son normales, la metaplasia de las células de Paneth es rara y los granulomas son más frecuentes.

Si el diagnóstico de EII puede ser difícil y tardío en pediatría, también lo es la detección de recaídas. Los elementos que deben alertar

al clínico y hacer sospechar de una reactivación de la enfermedad incluyen mínimos aumentos en las deposiciones, dolor abdominal vago, cambios de apetito e irritabilidad, amenorrea, disminución la velocidad de crecimiento y falta de progreso puberal, enfatizando la importancia del examen físico periódico. Una herramienta útil es la utilización de índices numéricos adaptados a los niños, donde destaca el Índice de Actividad de EC pediátrica (PCDAI) (Tabla 4).

#### *Aproximación Terapéutica*

Los objetivos centrales de la terapia son tres: control de síntomas digestivos y extradigestivos, soporte nutricional para favorecer un óptimo crecimiento y desarrollo, y soporte

**Tabla 4. Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn Pediátrica (PCDAI)\***

Variable	Nota	Factor de amplificación
Nº total deposiciones líquidas	En cada uno de los 7 días previos	x 2
Dolor abdominal (0-3)	En cada uno de los 7 días previos	x 5
Estado general (0-4)	Última semana	x 7
Complicaciones extraintestinales (0-6)	Última semana	x 20
Ausencia escolar (0 vs 5)		x nºdías/semana
Masa abdominal (0,2,3)		x 10
Hematocrito	Percentil inferior por edad-hematocrito actual	x 6
Peso	1-peso actual/peso ideal	x 100

\*versiones automatizadas se encuentran disponibles en [www.ibdguy.com](http://www.ibdguy.com) y en [www.orebroll.se](http://www.orebroll.se)

emocional a padres y niños. Abundante información y actividades educativas para padres, niños, educadores, profesores, entrenadores, se encuentra disponible en organizaciones dedicadas al apoyo de los niños y sus familias (Crohn's & Colitis Foundation of America Inc., Pediatric Crohn's & Colitis Association, North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition). Todas ellas destinadas mayoritariamente a la prevención de las complicaciones y ha mejorar la calidad de vida.

Las modalidades de tratamiento son tres: Terapia Nutricional, Terapia Farmacológica y terapia Quirúrgica.

Los principios básicos de la *Terapia Nutricional* están orientadas a evitar las restricciones dietéticas en ausencia de intolerancia específica u obstrucción intestinal, promoviendo una dieta balanceada, hipercalórica (60-80 kcal/kg/día), normoproteica (2-3 g/kg/día), con vitaminas, minerales y elementos traza para cubrir el 150% de las RDA. Adicionalmente, la nutrición tendrá un rol en la EII activa como terapia adyuvante en una crisis. Sus indicaciones incluyen: EII no controlada con terapia convencional, síndrome de intestino corto, obstrucción intestinal aguda y extensión que limita opción quirúrgica. En este sentido la modalidad de nutrición parenteral total ha demostrado ser más útil en EC que en CU.

Mención aparte merece el uso de nutrición enteral en EC como terapia primaria, basado en la hipótesis que dietas enterales pueden promover la curación epitelial y reducir la sobrecarga bacteriana en el intestino delgado, evitando simultáneamente los efectos adversos de los corticoides. Así múltiples estudios de niños con EC no muestran diferencias en la eficacia entre nutrición enteral como terapia primaria en crisis de EC comparadas con corticoides. Este tipo de soporte nutricional, con períodos de dieta elemental intermitente, ha logrado inducir remisión clínica, permitiendo bajar las dosis de esteroides, mejoría de los parámetros clínicos y bioquímicos, acelerar el crecimiento lineal y ganancia de peso. Esta terapia nutricional es de primera línea en Reino Unido y mucho más inusual en EE.UU. y en pacientes adultos.

La *Terapia Farmacológica* se ha visto beneficiada por los recientes avances en la patogénesis de las EII, los que han llevado a la obtención de drogas que actúan a un nivel más específico, y con mayor seguridad y eficacia que las drogas previamente conocidas<sup>16</sup>. Las limitaciones al tratamiento farmacológico están dadas por algunas características del niño (edad, diagnóstico, severidad, respuesta inicial, adherencia, comorbilidad), características de las drogas (farmacodinamia y farmacocinética), y limitaciones en estudios clínicos en niños, por lo cual ha sido necesario extrapolar y modificar los resultados realizados de estudios en adultos.

Los 5-aminosalicilatos (5-ASA) en CU son efectivos en la inducción y mantención de la remisión. Los niños toleran mejor los agentes sin sulfa y los datos de eficacia y seguridad son similares a lo observado en adultos. Las dosis iniciales son de 50-75 mg/kg/día en 4 dosis y la de mantención es de 30 mg/kg/día, con un máximo de 4-5 gr/día. Se recomienda iniciar a dosis baja y subir en 6-8 días. No hay información sobre su uso tópico. En EC los 5-ASA presentan una respuesta lineal dosis-dependiente en niños y su utilidad es incierta en ausencia de colitis. Los efectos adversos (EA) con sulfasalazina son considerables (10-40%), requiriendo siempre el uso de ácido fólico.

A pesar de la escasa información en proporción al rol central de la flora bacteriana en la patogénesis de EII, los antibióticos (metronidazol, ciprofloxacino) han sido usados en forma empírica en EC y sin utilidad en CU. Las indicaciones son enfermedad perianal y lesiones supurativas. Con una efectividad en niños cercana al 80%, la limitación surge de los EA a largo plazo, destacando la neuropatía periférica reversible (hasta 50%) con el uso de metronidazol.

Los corticoides son la piedra angular en la inducción de la remisión, con respuesta global de un 70-80%, especialmente en EII moderada a grave. La dosis inicial es metilprednisolona 2 mg/kg/día EV en 2 dosis y luego prednisona oral 1-2 mg/kg/día, por 4 semanas, para luego disminuir 5 mg semanales en las siguientes 4 semanas. Los corticoides no son útiles en la mantención, ni en dosis única o en terapia de

días alternos. Un error habitual en pediatría es el uso de dosis bajas y por tiempo inadecuado (muy corto o como terapia de mantención). En globo un 20% de niños es resistente y un 36% dependientes de corticoides. La Budesonida ha demostrado tener menores EA pero con una menor potencia terapéutica<sup>17</sup>.

Los moduladores inmunes derivados de la tioguanina como 6-mercaptopurina (6-MP) y azatioprina (AZA), al igual que el metotrexato y la ciclosporina han sido utilizados con creciente frecuencia en pediatría. Una completa revisión sobre el uso de ellos en la última década ha sido realizada por Markowitz y col<sup>18</sup>. En general 2/3 de los niños responden a 6-MP/AZA y son especialmente útiles en niños resistentes o dependientes de corticoides, y usados en forma intercambiable con dosis habituales de AZA (2-2,5 mg/kg/día, en dos dosis) y 6-MP (1-1,5 mg/kg/día, en dos dosis). Los efectos empiezan a observarse después de 3 meses aunque existe un componente individual en la respuesta. La eficacia es similar a la observada en adultos, disminuyendo el uso de corticoides, especialmente en EC y CU activa o como mantención de la remisión y en cierre de fístulas y enfermedad perianal.

Existe aún un número de niños con indicación clínica de estas drogas pero que no las reciben probablemente por temor a los EA (especialmente leucopenia)<sup>19</sup>, un lento inicio de acción o no respuesta. Sin embargo, el mayor conocimiento del metabolismo de las tioguaninas ha permitido predecir en cierta extensión los EA y la eficacia terapéutica de las tioguaninas. Al menos 9 variantes alélicas han sido reconocidas en el locus del gen de la enzima tiopurina metil transferasa (TPMT), enzima central en los procesos de biotransformación, en el cromosoma 6. Es así como pacientes con genotipo de TPMT<sup>H</sup>/TPMT<sup>H</sup> (89% de los niños) expresan un fenotipo enzimático alto y se sugiere iniciar con dosis de 1-1,5 mg/kg/día para 6-MP o 2,5-3,0 mg/kg/día para AZA, y utilizar dosis menores en aquellos con fenotipos intermedios (TPMT<sup>H</sup>/TPMT<sup>L</sup>, 11% de la población) o no usar estas drogas en aquellos con fenotipos de baja expresión (TPMT<sup>L</sup>/TPMT<sup>L</sup>, 0,3% de la población).

Adicionalmente la medición de metabolitos

de derivados de la tioguaninas (6-TGN) ha permitido un mejor monitoreo en estos pacientes. Los 6-MMPR son los metabolitos activos que ejercen su efecto inmunosupresor al inhibir la síntesis de novo de purinas. Se requiere por tanto, de un balance entre 6-MMPR y 6-TGN. Aunque el análisis de la enzima TPMT puede ayudar en la dosis inicial de terapia, los datos son no concluyentes para predecir la eficacia. La mejor correlación clínica se logra con niveles altos de 6-TGN (> a 235 pmol/8x10<sup>8</sup> gl rojos) y con niveles altos de 6-MMPR (> a 3.000 pmol/8 x 10<sup>8</sup> gl rojos)<sup>20</sup>.

Mucha menos información se encuentra disponible para drogas como el metotrexato (MTX), aun cuando algunos estudios sugieren que dosis bajas subcutáneas de MTX pueden inducir remisión en algunos niños con EC que no responden a otros inmunomoduladores<sup>21</sup>.

Los modificadores de la respuesta inmune ya consolidados incluyen al anticuerpo quimérico monoclonal IgG1 contra TNF- $\alpha$  (infliximab). Desde el estudio inicial en adultos en 1997, sólo pasaron 3 años para ver los primeros artículos de su uso en niños<sup>23,24</sup> demostrando su utilidad en dosis de 5 mg/kg de infliximab en 3 dosis iniciales y luego dosis de refuerzo cada 8 semanas<sup>25</sup>, así como también la posibilidad de disminuir el uso de corticoides<sup>26</sup>. Posteriormente, se han evaluado factores de riesgo para EA<sup>27</sup>, y se han mostrado los beneficios sobre las manifestaciones extradigestivas<sup>28</sup>, así como también su uso potencial en niños con CU<sup>29</sup>.

En el futuro se prevee el uso de nuevos modificadores de la respuesta inmune, del tipo biológico tales como CDP571, IL-10, IL-11, ISIS-2302, anti- $\alpha$ 4-ab (natalizumab), Adlimumab (Humira®), Prebióticos, y también otros inmunosupresores como Tacrolimus, Micofenolato. Si bien no existen estudios con la mayoría de los agentes mencionados, se esperan algunos estudios en niños sólo después de terminados los estudios Fase II en adultos. Dichos estudios idealmente debieran abarcar al menos 6 meses de seguimiento para evaluar el efecto sobre el crecimiento lineal, y considerar niños de diferentes edades, y resistentes a terapias convencionales y con un PCDAI mayor a 200.

Terapias alternativas como el trasplante de médula ósea está en evaluación para niños con EC, basado en el hecho que la ablación de las células progenitoras hematológicas e inmunes del huésped podría inducir la resolución de la lesión inflamatoria en el intestino (condicionamiento), y que con la reconstitución por las células normales del donante, la enfermedad inmuno-mediada podría resolverse y que posterior a la repoblación medular y de linfonodos con las células derivadas del donante, las manifestaciones de inflamación podrían ser alteradas<sup>30</sup>.

Los indicaciones de cirugía en niños con EII son similares indicaciones a los adultos. Se estima que la probabilidad de cirugía en un paciente con EC diagnosticado en la niñez es cercana al 70% durante el curso de la vida y de un 25% en CU. Es necesario considerar el retraso puberal y la velocidad máxima de crecimiento, ya que una cirugía antes de la pubertad puede permitir recuperar la estatura frenada dado el potencial de crecimiento remanente.

Las organizaciones internacionales han asignado las tareas para los próximos años en relación a EII en niños en 3 áreas<sup>31</sup>. Para investigación: determinar la correlación genotipo-fenotipo para los diferentes grupos de pacientes, determinar si las respuestas inmunes de mucosa son diferentes entre niños y adultos y, determinar el rol de la exposición a infecciones en el desarrollo de EII en niños. Para intervención: determinar si una terapia temprana agresiva puede alterar la historia natural de la enfermedad, establecer una oficina internacional de EII en pediatría para facilitar el estudio de nuevas terapias y, determinar los factores que mejoran la calidad de vida. Finalmente para educación: determinar la epidemiología global de EII y sus gatillantes, establecer una base de datos en EII en niños e, identificar los factores que favorecen una entrega óptima del cuidado médico.

En conclusión debemos recordar que las EII van en aumento, es necesario tener una alta sospecha clínica, una derivación precoz, con búsqueda intensiva del diagnóstico y tratamiento individualizado a cada niño y su realidad.

## Resumen

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) en niños comparten los elementos centrales de las mismas con los pacientes adultos, pero existen 5 aspectos básicos y diferenciadores propios de la pediatría, esto es: la edad de presentación, el impacto emocional, el impacto nutricional, las manifestaciones clínicas y la aproximación terapéutica. El 25% de los casos de Colitis Ulcerosa (CU) y el 20% de los de Enfermedad de Crohn (EC) respectivamente se presentan en las primeras dos décadas de vida, sin diferencia por sexo. Hay un modesto aumento de EC en niños en Europa y Norteamérica en los últimos 10 años con mínimos cambios en la incidencia de CU. El niño con EII debe ser considerado también como caso índice. El impacto emocional de las EII debe ser considerado como parte integral del tratamiento, especialmente en adolescentes. El retraso del crecimiento, de origen multifactorial, es el elemento central de las EII en pediatría constituyendo tanto un marcador clínico fundamental como una secuela del diagnóstico y/o tratamiento subóptimo. Aproximadamente el 5-10% de los niños con CU y el 15-40% de los niños con EC tienen alguna evidencia de daño nutricional. El diagnóstico descansa sobre 5 pilares: diagnóstico clínico, laboratorio, radiología, endoscopia e histología. En niños y adolescentes las manifestaciones clínicas prominentes, tanto digestivas como extradigestivas se acompañan de 2 elementos adicionales: deterioro en el crecimiento y osteopenia. Los objetivos centrales de la terapia son tres: control de síntomas digestivos y extradigestivos, soporte nutricional y soporte emocional padres y niños, para lo cual se considera un tratamiento centrado en Terapia Nutricional, Farmacológica y Quirúrgica. **Conclusión:** Las EII en pediatría parecieran ir en aumento, es necesario tener una alta sospecha clínica, una derivación precoz al especialista, con búsqueda intensiva del diagnóstico y tratamiento individualizado a cada niño y su realidad.

**Palabras claves:** colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal.

## Bibliografía

- 1.- Jenkins H. Inflammatory bowel disease. Arch Dis Child 2001; 85: 435-437.
- 2.- Logan R. Inflammatory bowel disease: up, down or unchanged?. Gut 1998; 42: 309-311.



- 3.- Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-1517.
- 4.- Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, et al. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3668-3672.
- 5.- Green C, Elliott L, Beaudoin C, et al. A population-based ecologic study of inflammatory bowel disease: searching for etiologic clues. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 615-623.
- 6.- Bonen D, Cho J. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 521-536.
- 7.- Torok H, Glas J, Lohse P, et al. Alterations of the CARD15/NOD2 gene and the impact on management and treatment of Crohn's disease patients. *Dig Dis* 2003; 21: 339-345.
- 8.- Kanof M, Lake A, Bayless T. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 95: 1523-1527.
- 9.- Burnham J M, Shults J, Semeao E, et al. Whole body BMC in pediatric Crohn's disease: independent effects of altered growth, maturation, and body composition. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1961-1968.
- 10.- Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: clinical and therapeutic aspects. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17: 350-355.
- 11.- Boot A M, Bouquet J, Krenning E P, et al. Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1998; 42: 188-194.
- 12.- Sylvester F A, Wyzga N, Hyams J S, et al. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 42-50.
- 13.- Sabery N, Bass D. Use of serologic markers as a screening tool in inflammatory bowel disease compared with elevated erythrocyte sedimentation rate and anemia. *Pediatrics* 2007; 119: 193-199.
- 14.- Grahnquist L, Chapman S C, Hvidsten S. Evaluation of 99mTc-HMPAO leukocyte scintigraphy in the investigation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2003; 143: 48-53.
- 15.- Ruuska T, Vaajalahti P, Arajärvi P. Prospective evaluation of upper gastrointestinal mucosal lesions in children with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 181-186.
- 16.- Winter H, Ng S. Consensus Conference on the Evaluation of Drugs to Treat Children with Inflammatory Bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4: 101-131.
- 17.- Levine A, Weizman Z, Broide E, et al. A comparison of Budesonide and prednisone for the treatment of active pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 248-252.
- 18.- Markowitz J, Grancher K, Konh N, et al. Immunomodulatory therapy for pediatric inflammatory bowel diseases: Changing patterns of use (1990-2000). *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 928-932.
- 19.- Kirschner B. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 15: 813-821.
- 20.- Dubinsky M, Lamothe S, Ying H, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 118: 705-713.
- 21.- Mack D, Young R, Kaufman S, et al. Methotrexate in patients with Crohn's disease after 6-mercaptopurine. *J Pediatrics* 1998; 132: 830-835.
- 22.- Targan S R, Hanauer S B, van Deventer S J, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's disease cA2 study group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-1035.
- 23.- Hyams J, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000; 137: 192-196.
- 24.- Kugathasan S, Werlin S, Martínez A, et al. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3189-3194.
- 25.- Baldassano R, Braegger C, Escher J, et al. Infliximab therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 833-838.
- 26.- Stephens M, Shepanski M, Mamula P, et al. Safety and steroid-sparing experience using infliximab for Crohn's disease at a pediatric inflammatory bowel disease center. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 104-111.
- 27.- Kugathasan S, Levy M, Saeian K, et al. Infliximab retreatment in adults and children with Crohn's disease: Risk factors for the development of delayed severe systemic reaction. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1408-1414.
- 28.- Kugathasan S, Miranda A, Nocton J. Dermatologic manifestations of Crohn's disease in children: response to Infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 150-154.
- 29.- Mamula P, Markowitz J, Brown K. Infliximab as a novel therapy for pediatric Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 307-311.
- 30.- Otero S, Sullivan K, McDonald G. Course of Crohn's disease after allogenic marrow transplantation. *Gastroenterology* 1998; 114: 433.
- 31.- Murch S H, Baldassano R, Buller H, et al. Inflammatory bowel disease: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: S647-S654.

---

Correspondencia a:  
 Dr. Paul Harris D.  
 E-mail: pharris@med.puc.cl