

Trabajo Final de Grado en Medicina

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Protocolo asistencial

Junio, 2017

Autor: Alejandro Mínguez Sabater

Profesora tutora: Carmen Jovaní Casano

SERVICIO DE PEDIATRÍA

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN



Hospital General
Universitari de Castelló



Fecha última actualización: 4/06/2017

Autor:

Alejandro Mínguez Sabater

Estudiante de sexto curso del grado de medicina de la Universitat Jaume I (UJI).

Profesora tutora:

Dra. Carmen Jovaní Casano

Especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital General Universitario de Castellón.

Colaboración:

Gema Díaz Molina

Residente de pediatría del Hospital General Universitario de Castellón.



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal. Protocolo asistencial.

ALUMNO/A: Alejandro Mínguez Sabater

DNI: 20903493N

PROFESOR/A TUTOR/A: Carmen Jovaní Casano

Fdo (Tutor/a): 

DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Alejandro Mínguez Sabater, Carmen Jovaní Casano

Hospital General Universitario de Castellón

RESUMEN

Introducción: la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Pediátrica (EIIP), cuya incidencia está aumentando, presenta peculiaridades que la diferencian de la forma adulta, por lo que requiere un abordaje específico.

Objetivos: elaborar un protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EIIP adaptado al Hospital General de Castellón.

Metodología: se realiza una búsqueda bibliografía en: Pubmed, Biblioteca Cochrane Plus, Up to date, páginas web de asociaciones médicas españolas, europeas y americanas, revistas y libros de consulta.

Resultados: el diagnóstico debe combinar clínica, pruebas de imagen, endoscopias, laboratorio y microbiología. La radiación debe evitarse siempre que sea posible. Se propone un algoritmo de tratamiento para cada patología. Presentamos unas tablas con los posibles tratamientos a emplear, posología, efectos adversos y preparaciones farmacológicas. Se destaca el uso precoz de tratamiento biológico (top down approach) y el ahorro de corticoides. Respecto al seguimiento, enumeramos una serie de recomendaciones para evitar el retraso de crecimiento y puberal, la desnutrición, la infección por gérmenes oportunistas o reactivaciones, secundarias a fármacos inmunosupresores, y vigilar la aparición de manifestaciones extraintestinales.

Conclusiones: serán necesarios un diagnóstico precoz, un tratamiento óptimo y una vigilancia estrecha para lograr el adecuado control de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE

Pediátrico, Crohn, Colitis ulcerosa, diagnóstico, tratamiento, seguimiento.

DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP OF PEDIATRIC PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Alejandro Mínguez Sabater, Carmen Jovaní Casano

Castellon General Hospital

ABSTRACT

Background: Pediatric Inflammatory Bowel Disease (PIBD), which presents an increasing incidence, has some peculiarities that differentiate it from the adult form and therefore requires a specific approach.

Objectives: the main objective is to develop a protocol for the diagnosis, treatment and follow-up of PIBD adapted to the Castellon General Hospital.

Methodology: a bibliographic search is carried out in: Pubmed, Cochrane Library Plus, Up to date, Spanish, European and American medical associations websites, journals and reference books.

Results (Key points): the diagnosis must combine clinical, imaging, endoscopy, laboratory and microbiology. Radiation should be avoided whenever possible. A treatment algorithm is proposed for each pathology. We present tables with possible treatments to be used, posology, adverse effects and pharmacological preparations. Highlight the early use of biological treatment (top down approach) and steroid saving. With regard to follow-up, we list a number of recommendations to avoid delayed growth and puberty, malnutrition, infection by opportunistic germs or reactivations, secondary to immunosuppressive drugs, and look out the appearance of extraintestinal manifestations.

Conclusions: an early diagnosis, an optimal treatment and a close monitoring are necessary to achieve an adequate control of the disease.

KEYWORDS

Pediatric, Crohn's disease, ulcerative colitis, diagnosis, treatment, follow-up.

DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP OF PEDIATRIC PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Alejandro Mínguez Sabater, Carmen Jovaní Casano

Castellon General Hospital

EXTENDED SUMMARY

OBJECTIVE:

The purpose of this work is to develop a care protocol for the Pediatrics department in Castellon General Hospital about the diagnosis, treatment and follow-up of pediatric patients with inflammatory bowel disease (IBD), based on current scientific evidence.

METHODOLOGY:

The working group consists of:

- Dr. Carmen Jovaní Casano, Pediatric Gastroenterology and nutrition specialist.
- Dr. Gema Díaz Molina, pediatric fellow.
- Alejandro Mínguez Sabater, 6th year medical student.

In October 2016 we began to work. In the first meeting we made, we decided the general objectives of the protocol and we also made a mental schedule of what the different phases of the work were going to be. In this way, the first part consisted of carrying out a bibliographic search. To do this, we had to ask ourselves some research questions. The most important question was:

- "Which are the main diagnostic tools, the available treatments and the recommendations for the follow-up of pediatric patients with inflammatory bowel disease?"

The search strategy was carried out using different tools:

- Databases: Pubmed and the Cochrane Library Plus.
- Associations websites: Asociación Española de Pediatría (AEP), ESPGHAN: European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, and NASPGHAN: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.
- Software Up to date.
- Journals: Journal of pediatric gastroenterology and nutrition (JPGN).
- Reference books: Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición

Pediàtrica (SEGHNP). Capítulo 3.2.11. Enfermedad inflamatoria intestinal. Pages 325-340. 2010 Ergon.

In most of the searches we perform, we select systematic reviews and clinical practice guidelines, that is, secondary sources of information. In this way, the information was already worked, presented more scientific evidence, and we avoided reading individual articles on very specific topics. However, to expand information and better understand some concepts we had to look for primary sources of information.

After the search, we started to develop the protocol. It took us from October 2016 to May 2017. Through the use of email, many meetings in the hospital, and even a conference in Valencia, we reach the goals we had set at the first meeting. In the end, there were two independent documents, on the one hand this TFG (with the methodology and other parts more developed) and on the other hand, the care protocol for hospital use (with information on diagnosis, treatment and follow-up more summarized).

MAIN CONCLUSIONS:

Generalities:

- Pediatric inflammatory bowel disease is increasing its incidence.
- Due to the time of life that we treat, we must pay special attention to growth, puberty, bone mineral density, overall nutritional status and psycho-affective status.
- An appropriate pediatric-adult's gastroenterologist transition will be necessary when the time comes.

Diagnosis:

- The first step on diagnosis will always be to rule out an intestinal infection or any other pathology.
- The diagnosis will be based on a combination of clinical, analytical, microbiological, imaging and endoscopic findings. Highlight fecal calprotectina as a fecal marker of inflammation very useful in this pathology.
- The two main imaging tests are ultrasonography and MR enterography.
- If we suspect an IBD, we will perform an ileocolonoscopy and an esophagogastroduodenoscopy in all cases.

Treatment:

- Many of the treatment recommendations given in the practice guidelines and protocols we have read are based on studies in adults. Thus, the evidence is moved from adults to children because it is sometimes not ethically correct to do studies in children.
- This protocol provides general recommendations on the treatment of this pathology in pediatric patients. The therapeutic decision should be individualized in each case depending on multiple variables, using this document as a general guide.
- We highlight the role of exclusive enteral nutrition as the initial treatment of choice for Pediatric Crohn's disease.
- Saving of corticosteroids is mandatory in both entities, reserving these drugs for short periods of time, and trying to replace them whenever possible by immunomodulators or biological.
- The use of biologicals has meant a radical change in the treatment of these patients. To date, only a few are licensed in pediatric patients, but new biologicals are expected to be available in this age range in the near future. Moreover, the appearance of biosimilar drugs, once demonstrated the same effectiveness, will reduce the high cost of these treatments.
- It is very important to pay attention to the main adverse effects of each drug, and to know what to do in certain cases.
- Surgery will be reserved as a last resort when medical treatment has failed or in the presence of complications.

Follow-up:

- An adequate follow-up of weight, height, BMI, pubertal status, nutritional status, and bone mineral density will be carried out, with appropriate tests and specialist referrals when necessary.
- Due to the pathology these children present, and especially to the immunosuppressive and biological drugs that they could receive throughout their illness, a correct immunization status of the child is essential.
- In order to detect extraintestinal symptoms early, hepatobiliary, ophthalmologic, dermatological and oncological parameters will be controlled.
- A psycho-affective and social approach is very important, looking for the appearance of depressive or anxious symptoms. Referral to psychology is a tool that we must value in these cases.

Presentación del protocolo

La enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica (EIIP) está aumentando su incidencia en nuestro medio. Se trata de una patología grave que afecta a un rango de edad que por sus características (crecimiento, pubertad, desarrollo psicosocial,...) necesita un abordaje multidisciplinar y un seguimiento estrecho.

Por la importancia de esta patología, se ha decidido elaborar un protocolo asistencial para el Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Castellón, sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal, que ha concluido en la elaboración de este Trabajo de Final de Grado (TFG) de Medicina. Para su realización, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sistemática y múltiples reuniones en el hospital. El objetivo ha sido crear un protocolo actualizado y adaptado al ámbito del Departamento de Salud de Castellón.

Por esto, se ha decidido presentar dicho TFG al servicio de Pediatría del Hospital General Castellón para que considere su inclusión en la lista de protocolos vigentes en el servicio.

Alejandro Mínguez Sabater

Carmen Jovaní Casano

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	13
2. OBJETIVOS.....	14
2.1 Objetivo principal.....	14
2.1 Objetivos específicos.....	14
3. PROCESO DE ELABORACIÓN.....	15
3.1 Preguntas clínicas.....	15
3.2 Estrategia de búsqueda.....	15
3.3 Métodos utilizados para formular las recomendaciones.....	19
3.4 Proceso de validación.....	19
3.5 Conflicto de intereses.....	19
4. PROTOCOLO ASISTENCIAL.....	20
4.1 Diagnóstico de la EIIP.....	20
4.1.1 Sospecharemos EIIP ante.....	20
4.1.2 Estudios microbiológicos.....	20
4.1.3 Laboratorio.....	20
4.1.4 Pruebas de imagen.....	21
4.1.5 Endoscopia.....	23
4.1.6 En resumen.....	23
4.2 Tratamiento de la EIIP.....	25
4.2.1 Tratamiento enfermedad de Crohn.....	26
4.2.2 Tratamiento colitis ulcerosa.....	30
4.3 Seguimiento de la EIIP.....	41
5. ANEXOS.....	43
5.1 Anexo 1. Clasificación de Paris.....	44
5.2 Anexo 2. Índices de gravedad de la enfermedad de Crohn y de la Colitis ulcerosa pediátricas ...	45
5.3 Anexo 3. Manejo rápido del Infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal.....	47
5.4 Anexo 4. Principales hallazgos en RM.....	50

5.5	Anexo 5. Proceso de implantación	51
5.6	Anexo 6. Proceso de monitoreo y evaluación	51
5.7	Anexo 7. Proceso de actualización de los protocolos	51
6.	DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES.....	52
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	52

Abreviaturas	
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
EIIP	Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica
EC	Enfermedad de Crohn
CU	Colitis ulcerosa
EIIi	Enfermedad inflamatoria intestinal indeterminada
TGI	Tracto gastrointestinal
CF	Calprotectina fecal
VSG	Velocidad de sedimentación globular
PCR	Proteína C reactiva
VPP	Valor predictivo positivo
S	Sensibilidad
E	Especificidad
SNG	Sonda nasogástrica
VPN	Valor predictivo negativo
RME	Enterografía por resonancia magnética
CE	Cápsula endoscópica
TCE	Enterografía por tomografía computerizada
EAB	Enteroscopia asistida por balón
PUCAI	Índice de Actividad de la Colitis Ulcerosa Pediátrica
PCDAI	Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn Pediátrica
NEE	Nutrición enteral exclusiva
AZA	Azatioprina
6-MP	6-mercaptopurina
TPMT	Tiopurinmetiltransferasa
6-TGN	6-tioguanina
6-MMP	6-metilmercaptopurina
MTX	Metotrexato
INF	Infliximab
ADA	Adalimumab
RIA	Reacciones infusionales agudas
HSTCL	Linfoma hepatoesplénico de células T
TBC	Tuberculosis
5-ASA	Aminosalicilatos
MSZ	Mesalazina/mesalamina
SSZ	Sulfasalazina
IBPs	Inhibidores de la bomba de protones
NEC	Nutrición enteral complementaria
VEB	Virus Ebstein Bar
DXA	Densitometría ósea
IMC	Índice de masa corporal
VHB	Virus hepatitis B
VHA	Virus hepatitis A
VPH	Virus papiloma humano
CEP	Colangitis esclerosante primaria
FA	Fosfatasa alcalina

1. Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba dos entidades con nombre propio, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Cuando no podemos diferenciar claramente entre una de estas patologías, hablamos de enfermedad inflamatoria intestinal indeterminada (EIIi)¹. Todas presentan un curso crónico en el que existen periodos de mayor actividad inflamatoria y más clínica (brotes) y periodos de remisión clínica o menor sintomatología entre los brotes¹. Afectan fundamentalmente al tracto gastrointestinal (TGI), pero también existe afectación extradigestiva. La etiología de estos trastornos sigue siendo desconocida, aunque podría deberse a una interacción entre factores genéticos, ambientales, autoinmunes e infecciosos².

La **enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica (EIIP)**, que representa un 25-30% de los casos³, y cuya incidencia está aumentando en nuestro medio², presenta características específicas que la diferencian de la forma del adulto, entre las que destacan: mayor componente genético y más agregación de casos familiares⁴; afecta a la época de la vida en la que se desarrollan el crecimiento y la pubertad, y por tanto puede afectar negativamente a los mismos, así como a la densidad mineral ósea final y al estado nutricional global; además, puede tener efectos negativos más intensos en el desarrollo psicoafectivo y social^{1, 3, 5}. En general, se caracteriza por una forma clínica más agresiva, más extensa (sobre todo la CU) y por progresar a formas complicadas más frecuentemente^{1, 4}; el patrón de la EC es predominantemente inflamatorio¹; existe mayor afectación del tracto digestivo alto (gastroduodenal); y finalmente, ambas patologías responden peor a los tratamientos convencionales².

Por todo esto es fundamental un tratamiento óptimo de la patología y una vigilancia más estrecha en estos pacientes, mucho más vulnerables a estas edades, así como un manejo multidisciplinar entre diferentes especialistas (pediatra gastroenterólogo, nutricionista, psicólogo, etc.). Será necesaria además, una adecuada comunicación entre gastroenterólogos pediátricos y de adultos, en el momento de la transición de los pacientes a la edad adulta².

Los **usuarios diana** son los pediatras del Hospital General Universitario de Castellón.

La **población diana**, a la que va dirigida este protocolo, son los pacientes pediátricos (hasta los 15 años) con EII cuyo hospital de referencia sea el Hospital General Universitario de Castellón.

De esta forma, nuestro hospital dispondrá de un protocolo asistencial sobre la EIIP que permitirá asumir el **diagnóstico, tratamiento y seguimiento** completo de estos pacientes.

2. Objetivos

2.1 Objetivo principal

Elaborar un protocolo asistencial para el servicio de pediatría del Hospital General de Castellón, donde se recoja la evidencia científica, totalmente actualizada, sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes pediátricos. Su finalidad es facilitar su manejo a todos los profesionales sanitarios implicados en dicha patología.

2.1 Objetivos específicos

- Realizar una revisión de todos los métodos diagnósticos que han demostrado utilidad en la EII en pacientes pediátricos, y definir cuales podemos y vamos a utilizar en nuestro hospital. Con ello establecer un protocolo de diagnóstico.
- Revisar los tratamientos que se han demostrado eficaces para tratar la enfermedad de Crohn pediátrica, así como su posología, efectos adversos y presentaciones.
- Revisar los tratamientos que se han demostrado eficaces para tratar la colitis ulcerosa pediátrica, así como su posología, efectos adversos y presentaciones.
- Establecer unos algoritmos de tratamiento, tanto para Crohn como para colitis ulcerosa, adaptados a nuestro medio.
- Elaborar una lista de recomendaciones para el correcto seguimiento de estos pacientes una vez ya han sido diagnosticados y tratados.

3. Proceso de elaboración

El grupo de trabajo está formado por la Dra. Carmen Jovaní Casano, especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital General Universitario de Castellón, la Dra. Gema Díaz Molina, residente de pediatría del mismo hospital, y Alejandro Mínguez Sabater, estudiante de 6º curso de medicina de la Universitat Jaume I.

Para la elaboración de este protocolo se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica desde Octubre de 2016 hasta Marzo de 2017.

3.1 Preguntas clínicas

Para la realización de este protocolo nos hemos planteado estas preguntas de investigación:

- ¿Cuáles son las principales técnicas de diagnóstico en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica?
- ¿Qué importancia tiene la RM en el diagnóstico de esta patología en este rango de edad?
- ¿Cómo se evalúa la gravedad y se realiza el estadiaje de la enfermedad inflamatoria intestinal?
- ¿Qué tratamientos se han demostrado más eficaces en el control de los brotes y en el mantenimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal?
- ¿Cuáles son los principales efectos adversos de los tratamientos de esta enfermedad?
- ¿Qué precauciones deberían tomarse cuando se van a utilizar fármacos biológicos?
- ¿Cómo se realiza el seguimiento de pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal?
- ¿Es necesario un abordaje psicológico de los niños afectados por estas patologías?

3.2 Estrategia de búsqueda

La búsqueda se ha llevado a cabo en bases de datos, recursos de síntesis, revistas, libros de consulta, páginas web de asociaciones, etc. A continuación se detallan las principales fuentes de información utilizadas y los criterios de búsqueda en cada una de ellas.

Bases de datos:

Pubmed:

Se realizaron 3 búsquedas diferentes:

La primera búsqueda fue la más importante de todas. Como vamos a realizar un protocolo asistencial, parece lógico centrar nuestra principal búsqueda en fuentes de información secundarias, donde la información ya esté trabajada, con el fin de no tener que leer tantos artículos, no perdernos entre tanta información, y asegurar una mayor evidencia científica. Por ello, en esta primera búsqueda utilizamos “guía de práctica clínica” como filtro. De esta forma, si encontrábamos información actualizada y fiable, y que se acoplase a lo que estábamos buscando, podríamos tener mucho trabajo adelantado. Nos centramos en los puntos más importantes del trabajo: “diagnóstico, tratamiento y prevención y control”. Utilizamos el tesoro “MeSH”, y los filtros “últimos 5 años” y “edad 0-18”.

La segunda búsqueda tuvo como objetivo profundizar en la clasificación de la EII pediátrica. A pesar de no tratarse de una de las partes fundamentales del protocolo, si que era importante realizar una búsqueda sobre este apartado para definir mejor el estadiaje y la gravedad de la enfermedad. Al igual que en el caso anterior, utilizamos el tesoro “MeSH”. Me gustaría explicar que en esta búsqueda ampliamos el rango hasta los últimos 10 años porque de los últimos 5 no encontramos ningún artículo que se ajustase a lo que estábamos buscando. El artículo que seleccionamos al final con esta búsqueda, era de los últimos 6 años.

La tercera búsqueda es mucho más específica en cuanto a contenido se refiere. La importancia creciente de la RM en el diagnóstico de la EII (y todavía más en la pediátrica, por no emitir radiación) hizo que nos planteásemos una búsqueda sobre esta prueba diagnóstica. Así podríamos ampliar la información que aparecía en las guías de práctica clínica y además, entender mejor los hallazgos que esperamos encontrar en un niño afecto de una EII. En este caso, no utilizamos el tesoro “MeSH”, puesto que la RM no está dentro de los subheadings que aparecen predeterminados, y buscamos directamente en PubMed. Aplicamos los filtros de “revisión”, “edad pediátrica” y fecha de publicación “últimos 5 años” para focalizar la búsqueda.

En la siguiente tabla se representan las tres búsquedas realizadas:

Búsquedas	Tipo de búsqueda: Tesauros y subheadings utilizados	Filtros	Result.	Selec.
1ª búsqueda	Búsqueda: “Inflammatory Bowel Diseases”. Tesauro: MeSH. Subheadings: “diagnosis”, “prevention and control”, “therapy”.	Last 5 years Ages: Child (birth-18 years) Practice Guideline	7	4
Search details: ("Inflammatory Bowel Diseases/diagnosis"[Mesh] OR "Inflammatory Bowel Diseases/prevention and control"[Mesh] OR "Inflammatory Bowel Diseases/therapy"[Mesh]) AND (Practice Guideline[ptyp] AND "2012/03/19"[PDat] : "2017/03/17"[PDat] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))				
2ª búsqueda	Búsqueda: “Inflammatory Bowel Diseases”. Tesauro: MeSH. Subheadings: “classification”.	Last 10 years Ages: Child (birth-18 years)	65	1
Search details: "Inflammatory Bowel Diseases/classification"[Mesh] AND ("2007/03/19"[PDat] : "2017/03/15"[PDat] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))				
3ª búsqueda	Búsqueda: “Inflammatory Bowel Diseases magnetic resonance”. Tesauro: sin tesauro. Búsqueda directa en PubMed. Subheadings: sin subheadings.	Last 5 years Ages: Child (birth-18 years) Reviews	29	1
Search details: (("inflammatory bowel diseases"[MeSH Terms] OR ("inflammatory"[All Fields] AND "bowel"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "inflammatory bowel diseases"[All Fields] OR ("inflammatory"[All Fields] AND "bowel"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "inflammatory bowel disease"[All Fields]) AND ("magnetic resonance spectroscopy"[MeSH Terms] OR ("magnetic"[All Fields] AND "resonance"[All Fields] AND "spectroscopy"[All Fields]) OR "magnetic resonance spectroscopy"[All Fields] OR ("magnetic"[All Fields] AND "resonance"[All Fields]) OR "magnetic resonance"[All Fields])) AND (Review[ptyp] AND "2012/03/19"[PDat] : "2017/03/17"[PDat] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))				

Biblioteca Cochrane Plus:

Utilizamos el tesauro MeSH “Inflammatory bowel diseases” y los cualificadores “Diagnosis”, “Prevention and control” y “Therapy”. Después, seleccionamos “Cochrane Reviews”. El resultado de la búsqueda fue de 19 revisiones.

Páginas web:

También busqué información en las **páginas web de diversas asociaciones médicas españolas, europeas y americanas**. En algunos casos, se solapaban con artículos encontrados en PubMed. Algunos de los artículos eran de libre acceso en estas webs:

- **Asociación Española de Pediatría (AEP):** Entré en el apartado de protocolos, y dentro, en Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (2010), capítulo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- **ESPGHAN: European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition.** Realicé una búsqueda sencilla con las palabras “inflammatory bowel disease” y entré en el apartado de gastroenterología.
- **NASPGHAN: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.** Realicé una búsqueda sencilla con las palabras “inflammatory bowel disease”.

Recursos de síntesis:

Por otra parte, se ha utilizado el software **Up to date**, un recurso de apoyo para la toma de decisiones clínicas con base científica. Esta plataforma es de pago, pero a través de los ordenadores del Hospital General Universitario de Castellón y con la colaboración de mis tutoras, pude utilizarla.

Mediante una lectura superficial de los títulos, abstracts, métodos y conclusiones seleccioné los que podían aportar información útil al protocolo.

Búsquedas	Tipo de búsqueda: Tesauros y subheadings utilizados	Filtros	Result.	Selec.
1ª búsqueda	Búsqueda: “Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica”	Ninguno	150	6

Revistas:

Utilicé alguna revista para completar la información que necesitaba:

- **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition (JPGN):** realicé una búsqueda mediante los términos “Inflammatory bowel disease imaging”, filtré para “los 5 últimos años” y tipo de archivo “artículo”.

Libros de consulta:

Finalmente, también utilicé algún libro de consulta:

- *Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHPN).* Capítulo 3.2.11. “Enfermedad inflamatoria intestinal”. Páginas 325-340. 2010 Ergon.

3.3 Métodos utilizados para formular las recomendaciones

Las recomendaciones que se dan en este protocolo se basan en la información obtenida de diferentes guías de práctica clínica y resúmenes de evidencia, así como de artículos primarios.

Las principales guías de práctica clínica que he leído, las han desarrollado un grupo de expertos a nivel europeo, haciendo una lectura crítica y sistemática de toda la bibliografía relacionada. A partir de esa lectura y después de llegar a un consenso generalizado, han sacado una serie de recomendaciones. No obstante, algunas de estas recomendaciones, al igual que las que aparecen en el presente protocolo, no tienen un grado de evidencia elevado. La explicación es que muchos de los estudios y artículos que se analizan en estas guías europeas, y a partir de los cuales se fundamentan las recomendaciones finales, tienen limitaciones metodológicas. El principal problema es que en muchos estudios en los que se intenta comprobar la efectividad de un tratamiento nuevo, por cuestiones éticas, se traslada la evidencia de los adultos a los niños. Al no disponer de estudios realizados en niños para algunos fármacos, se hace complicado dar una recomendación con un elevado grado de evidencia. Otro problema reside en lo novedosos que son algunos fármacos. Decir con seguridad que un tratamiento nuevo no presenta efectos a largo plazo cuando hace poco que se ha comercializado no es posible.

Es fundamental seguir investigando y realizando estudios que garanticen unos fármacos seguros y eficaces en éste grupo de edad. Con ello conseguiremos disponer, en algunos aspectos donde hoy en día aún existe incertidumbre, de unas recomendaciones sólidas basadas en la evidencia.

3.4 Proceso de validación

Para validar el protocolo se presentará al Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Castellón. Por otra parte, se mandará a la Gerencia y a la Comisión de Calidad del Hospital General de Universitario de Castellón para poder ser incluido entre los protocolos del Departamento de salud de Castellón.

El protocolo definitivo que se utilizará en el hospital cuando sea aprobado, es una versión reducida de éste TFG.

3.5 Conflicto de intereses

No ha existido financiamiento externo. Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la formulación de las recomendaciones y acciones.

4. Protocolo asistencial

4.1 Diagnóstico de la EIIP

4.1.1 Sospecharemos EI ante

- Diarrea sanguinolenta, fallo en el crecimiento, diarrea de larga duración y dolor abdominal crónicos, abscesos perianales, fistulas y fisuras crónicas³.
- Ulceras orales, artritis, alteraciones en la piel, inflamación ocular, afectación hepática y de vías biliares, osteopenia, etc.³.
- Alteraciones analíticas como anemia, leucocitosis y trombocitosis, VSG y PCR elevadas, hipoalbuminemia, sangre oculta en heces +, calprotectina fecal (CF) elevada y leucocitos en heces³.

4.1.2 Estudios microbiológicos

Lo primero que debemos hacer es descartar una infección intestinal, previamente a la realización de pruebas más invasivas⁷. Realizaremos siempre un cultivo de heces para descartar la presencia de *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, y buscaremos toxinas de *Clostridium difficile*⁷ (aunque en este microorganismo, especialmente en niños jóvenes, resultados positivos podrían deberse a colonización y no a infección³). Además, si se han realizado viajes recientes, o se está en áreas endémicas se buscaran agentes infecciosos inusuales, y parásitos. La presencia de infección intestinal no excluye el diagnóstico de EI⁷. Por otra parte, serán necesarias una prueba de mantoux e IGRA. Además, deberemos realizar serologías de VHB, VHC, VIH, varicela, sarampión para evaluar el estado inmunológico del niño, de cara a los posibles tratamientos inmunosupresores que podría recibir^{4, 7}. Finalmente, revisar calendario vacunal, actualizarlo, y remitir a Unidad de Medicina Preventiva del Hospital.

4.1.3 Laboratorio

Donde diferenciaremos entre análisis sanguíneos, marcadores fecales de inflamación y marcadores serológicos.

Análisis sanguíneos: solicitaremos siempre un hemograma completo, dos marcadores inflamatorios (VSG y PCR), albumina, transaminasas y GGT. Importante destacar que en la CU y en EC leves, los resultados para la combinación de hemoglobina, albumina, PCR y VSG son normales en el 54% y 21% respectivamente, por lo que análisis sanguíneos normales no excluyen el diagnóstico⁷. Frecuentemente encontraremos anemia ferropénica (la más habitual,

microcítica), inflamatoria (normocítica) o por malabsorción de B12 o ácido fólico (macrocítica), trombocitosis, VSG y PCR aumentadas (actividad inflamatoria), hipoalbuminemia (indicador de severidad), déficit de zinc, etc.¹. También solicitaremos de rutina la antitransglutaminasa IgA, la actividad de la tiopurinmetiltransferasa (TPMT), la función renal (urea, creatinina), el metabolismo del hierro (hierro, IST, ferritina), la coagulación, y la colinesterasa.

Marcadores fecales de inflamación: calprotectina fecal (CF), lactoferrina, S100 o la lisozima. Son todos muy sensibles en la detección de la inflamación del intestino, pero no son específicos de EII. Utilizaremos la CF, porque es el marcador del que disponemos en el Hospital General de Castellón, y porque es de los más utilizados y del que más datos se disponen en pediatría. La CF es más sensible que los marcadores sanguíneos de inflamación. Es útil para diferenciar una EII de una enfermedad inflamatoria extraintestinal, así como de una enfermedad intestinal no inflamatoria. La CF puede llegar a ser positiva en niños sanos y pequeños, y en patologías como la celiaquía⁷.

Marcadores serológicos: un pANCA+ con ASCA- puede tener un VPP para CU del 92%, mientras que un ASCA+ con pANCA- tiene un VPP para EC del 96%². No obstante, sus sensibilidades son más bajas, por lo que un test negativo no excluye una EII¹.

Otras pruebas: realizar exámenes oftalmológicos ante la sospecha o confirmación de complicaciones extraintestinales, como por ejemplo, la uveítis. Los análisis para descartar inmunodeficiencias no se recomiendan de rutina ante la sospecha de EII⁷.

4.1.4 Pruebas de imagen

Actualmente disponemos de un gran abanico de pruebas de imagen que pueden ayudarnos en el diagnóstico de esta patología. Es importante destacar que la mayoría de ellas estarán enfocadas a la detección de lesiones en el intestino delgado, puesto que el resto del tracto digestivo se puede ver más fácilmente mediante endoscopias.

La **ecografía (ECO)** nos servirá como screening (buen VPN) en los pacientes con sospecha de EII (especialmente Crohn), pero siempre debe ser complementada por imágenes más sensibles del intestino delgado (RME). Al realizar la prueba junto con contraste anecóico aumenta la S y disminuye la variabilidad interobservador⁷. Detecta tanto afectación mural como extramural⁷, aunque pequeñas alteraciones superficiales de la mucosa podrían pasar desapercibidas³. Es más sensible en el íleon⁷. Ideal en niños de menos de 8 años al no utilizar sedación, así como para estudiar abscesos⁸. Además cuenta con el Doppler para medir la velocidad del flujo sanguíneo intestinal². La variedad perineal nos puede servir para la enfermedad perirrectal (aunque la RME pélvica es superior)⁸.

La **enterografía por RM (RME)** es la prueba de imagen de elección para el diagnóstico, gracias a su exactitud diagnóstica y a la no utilización de radiación (muy perjudicial a edades tempranas)⁷. Además, puede proporcionar información dinámica sobre la captación para evaluar cambios agudos y crónicos, y evaluar el peristaltismo intestinal⁸. S y E en la detección de EC activa del 84% y 97%, respectivamente. La modalidad de RM pélvica es útil ante la sospecha o confirmación de afectación perianal, para evaluar dichas lesiones⁷. En cuanto al contraste, la RM enteroclisia (a través de SNG) detecta mejor las alteraciones mucosas, aunque actualmente parece que se prefiere la enterografía RM por la mayor aceptación del el paciente. En el ANEXO 3 se encuentran los principales hallazgos murales y extramurales de esta prueba⁹.

La **capsula endoscópica (CE)** resulta especialmente útil en niños con sospecha de Crohn en los que otras pruebas de imagen o endoscopias no han obtenido resultados concluyentes. Servirá como alternativa a la RME cuando no esté disponible⁷. Al igual que las otras pruebas de imagen, no excluye la necesidad de estudio histológico mediante endoscopia^{1,2}. Se recomienda utilizar una cápsula de permeabilidad o pruebas de imagen previas a la utilización de la CE para reducir los riesgos de retención. Presenta una alta tasa de falsos positivos (10-21%) en personas sanas, sobre todo en las que están tomando AINES⁷. Está contraindicada en caso de estenosis intestinales, enfermedad severa con características sistémicas, niños menores de 1 año y cirugía abdominal previa (ésta última relativa)^{2, 7}. Presenta una S diagnóstica que ronda el 83%, mientras que su E solo alcanza el 53%⁷. No disponible en el servicio de pediatría del Hospital General. En caso de necesitarla remitir al Hospital La Fe.

La **Rx simple de abdomen en dos posiciones con tránsito baritado** podría ser útil como complemento de la clínica y analíticas en una fase inicial, aunque su uso queda muy restringido por la utilización de radiación. No detecta patología extramural ni extraintestinal⁸. Contraindicada en CU en fase activa no controlada¹. Útil para visualizar estenosis, proporcionando detalles anatómicos sin informar de la capa mucosa^{2, 8}. No la solicitaremos de rutina en nuestro hospital.

La **tomografía computerizada (TC)** no se recomienda como primera opción, debiéndose reservar para situaciones de urgencia o cuando la RM no está disponible, debido al uso de radiaciones ionizantes^{3, 8}. La modalidad de enterografía por TC (TCE) ha mejorado la capacidad de detección de inflamación en el intestino delgado, así como de estenosis y fistulas. El contraste se puede administrar mediante enteroclisia o de forma oral⁸.

4.1.5 Endoscopia

Se deberá realizar una ileocolonoscopia y una esofagogastroduodenoscopia ante cualquier niño con sospecha de EII, tomando múltiples biopsias de todo el TGI visible (aun sin lesiones macroscópicas). Se recomiendan 2 muestras de 6 lugares diferentes (5 sitios del colon y además, 1 del íleon terminal)⁷. Es importante llegar al íleon terminal y visualizarlo bien³. Una rectosigmoidoscopia o una colonoscopia incompleta no serán suficientes. No obstante, en caso de inflamación importante no se debe forzar el endoscopio por riesgo de perforación. En un 10% de los casos hay problemas para ver el íleon⁷.

Es necesaria una correcta preparación del niño bajo anestesia general o sedación profunda. Debe haber presente un equipo entrenado y con experiencia en EII⁷. Se han documentado menos de un 1% de complicaciones si se realiza adecuadamente la prueba³.

Los hallazgos endoscópicos más característicos de cada patología, al igual que los principales hallazgos histológicos, están representados en la **Tabla 1**^{2,3,7}.

Tabla 1. Principales hallazgos endoscópicos e histológicos en EC y CU

DIAGNOSTICO	<i>Enfermedad de Crohn</i>	<i>Colitis ulcerosa</i>
Endoscopia	<p>Lesión segmentaria. Mucosa en empedrado. Úlceras aftoides, serpiginosas y lineales profundas en cualquier parte del tracto GI. Fistulas, abscesos, estenosis y fisuras. Ileitis con ciego normal o úlceras fisurantes ileales. Inflamación extensa macroscópica del tracto GI superior.</p>	<p>Lesión continua y difusa empezando en recto y hacia colon proximal. Edema, eritema, friabilidad y ulceración. Pseudopólipos (áreas de recuperación mucosa). Lesiones inespecíficas en TG superior. Conservación macroscópica rectal: rara</p>
Histología	<p>Inflamación transmural. Granulomas no caseificantes bien formados no adyacentes a criptas rotas (20-50%). Criptas dilatadas o ramificadas. Agregados linfoides transmurales. Células basales gigantes y abundantes histiocitos en lámina propia de la mucosa. A veces, depleción de mucina.</p>	<p>Solo afectación mucosa o, como mucho, submucosa. Criptitis y abscesos crípticos. Distorsión de las criptas. Agregados linfoides basales e infiltrado celular en lámina propia de la mucosa. “Paneth cells” en colon izquierdo. Depleción intensa de mucina.</p>

4.1.6 En resumen

Laboratorio: Hemograma, PCR, VSG, albúmina, transaminasas, GGT, CF, ASCA, pANCA, antitransglutaminasa IgA, la actividad de la tiopurinmetiltransferasa (TMPT), función renal, metabolismo del hierro, coagulación y colinesterasa y serologías de VHB, VHC, VIH, varicela, sarampión, y una prueba de mantoux e IGRA.

Imagen: ECO, RM, ileocolonoscopia y esofagogastroduodenoscopia.

Remitir a **medicina preventiva** para actualizar calendario vacunal.

Una vez diagnosticada correctamente, se procederá a la clasificación de la enfermedad siguiendo las indicaciones de la Clasificación de Paris 2011 (modificación de la clasificación de Montreal), cuyas tablas vienen recogidas en el ANEXO 1 ^{3, 10}. Por otra parte, se podrá realizar también una valoración de la gravedad siguiendo las tablas de los índices de gravedad de la enfermedad de Crohn (PCDAI) y de la colitis ulcerosa (PUCAI) pediátricas. Estas tablas se encuentran en el ANEXO 2.

4.2 Tratamiento de la EIIP

Tabla 2. Tratamiento de la EIIP

	Enfermedad de Crohn		Colitis ulcerosa	
	Inducción	Mantenimiento	Inducción	Mantenimiento
NEE	<u>De elección</u> En todos los casos de enf. luminal exclusiva		---	---
Prednisona	moderada-severa	---	moderada-severa	---
Budesonida	leve-moderada	---	---	---
Metilprednisolona	severa	---	severa	---
Beclometasona (BDP)	---	---	leve-moderada	---
5-ASA	Enfermedad colónica muy leve	Enfermedad colónica muy leve	En todos los casos	En todos los casos
Metotrexato	---	Moderada-grave	---	Moderada-grave
Tiopurinas (AZA/6-MP)	---	Leve-Moderada-grave	---	Moderada-grave
Ciclosporina	---	---	Enfermedad moderada-grave refractaria a los otros Ttos	---
Tacrólimus	---	---	Enfermedad moderada-grave refractaria a los otros Ttos	---
Biológicos (INF/ADA)	Moderada-grave Fístulas perianales activas	Moderada-grave Fístulas perianales activas	Moderada-grave Enfermedad corticodependiente o cortiorrefractaria	Moderada-grave
Antibióticos	Perianal fistulizante Proctitis, abscesos	---	Reservoritis	---
Probióticos	---	---	Enfermedad leve (intolerancia 5-ASA)	Enfermedad leve (intolerancia 5-ASA)
NEC/suplementos	---	Tto adyuvante en mantenimiento	---	---
Talidomida	---	Enfermedad moderada-grave refractaria a los otros Ttos	---	---
Cirugía	Enfermedad refractaria o complicaciones	---	Enfermedad activa refractaria a tto médico Displasia colónica	---

NEE: Nutrición enteral exclusiva, 5-ASA: 5 aminosalicilato, AZA: azatioprina, 6-MP: 6-mercaptopurina, INF: infliximab, ADA: adalimumab, NEC: nutrición enteral complementaria, BDP: dipropionato de beclometasona

El objetivo del tratamiento es la remisión clínica y de laboratorio, así como la curación mucosa¹¹. En la **Tabla 2**^{1, 2, 4, 5, 11, 13, 14} aparecen los fármacos más relevantes en el tratamiento de esta patología pediátrica. Están clasificados para cada una de las dos entidades (Crohn y colitis ulcerosa) según sean fármacos de inducción de la remisión, o de mantenimiento de la misma.

4.2.1 Tratamiento enfermedad de Crohn

Nutrición enteral exclusiva (NEE). De elección en inducción. Duración de 6-8 semanas. Se prefiere la vía oral, reservando la sonda nasogástrica como segunda opción. Si la NEE no induce una respuesta clínica a las dos semanas, se deberá considerar un tratamiento alternativo⁴. Ante enfermedad grave, podría utilizarse en combinación con corticoides u otros tratamientos para lograr la remisión¹¹. La fórmula polimérica es mejor tolerada, mas costoefectiva y conlleva menor necesidad de sonda nasogástrica (aunque igual de efectiva que las formulas elementales). Por lo tanto, se utilizarán formulas elementales solamente si indicación médica⁴. Una vez obtenida la inducción, se debe pasar a tratamiento médico de mantenimiento¹¹. La reintroducción de la alimentación normal ha de hacerse gradualmente, mientras se va reduciendo el volumen de la fórmula, cada 2-3 días, durante 2-3 semanas. Se puede utilizar en cualquier localización de la enfermedad luminal, no obstante, no existe evidencia para la enfermedad extraintestinal⁴. La NEE no podrá utilizarse como tratamiento primario en pacientes con manifestaciones extradigestivas, ni tampoco en enfermedad perianal grave¹. Particularmente efectiva en pacientes con retraso del crecimiento o corticodependientes¹¹. Presenta una tasa de curación de la mucosa superior a los corticoides⁴.

Corticoides. Principalmente la prednisona o la prednisolona^{4, 10}. Se utilizan como un puente al tratamiento de mantenimiento¹¹. Se utilizan en inducción en enfermedad moderada o severa si la NEE no es una opción. En la enfermedad ileocecal leve-moderada, la budesonida es una alternativa a los corticoides sistémicos (presenta menor capacidad de inducir remisión, pero menos efectos adversos)⁴. Los corticoides no se deben utilizar como terapia de mantenimiento. La vía intravenosa (metilprednisolona) se reserva para el fracaso de la vía oral en los casos muy severos. Además, existen preparaciones tópicas, como enemas, para las formas distales de la enfermedad. Las estrategias de ahorro de corticoides son obligatorias en los casos de dependencia a corticoides. Ante refractariedad (7-14 días sin respuesta al tratamiento), debe comprobarse la dosis optima y el adecuado cumplimiento⁴. La duración máxima del tratamiento será de 3 meses. Iniciaremos el descenso de dosis a la semana 3 o 4 de tratamiento. Disminuimos 5 mg cada semana⁴.

Antibióticos. El metronidazol o ciprofloxacino son útiles en la enfermedad perianal fistulizante. Si ésta es grave, deberán utilizarse como tratamiento adyuvante⁴.

Tiopurinas. Son la azatioprina (AZA) y su metabolito, 6-mercaptopurina (6-MP). Se utilizan en el mantenimiento en niños con enfermedad leve-moderada-severa, en corticodependencia y en enfermedad fistulizante^{1, 4}. No están indicadas en inducción de forma exclusiva, sin un fármaco asociado, debido a que presentan un periodo ventana de 8 a 14 semanas hasta conseguir la eficacia máxima. No es necesario aumentar la dosis gradualmente, pudiendo dar dosis plenas

desde el principio. Ante la aparición de síntomas gripales, gastrointestinales, etc. puede cambiarse de AZA a 6-MP o viceversa⁴. Es muy importante comprobar la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) o el genotipo de la enzima antes de iniciar el tratamiento para calcular la dosis óptima^{4, 11}. En el Hospital General se utiliza la medición de la actividad de la enzima. La dosis deberá reducirse en pacientes con baja actividad o con actividad baja-intermedia de la enzima (10%)¹¹. En pacientes con muy baja actividad de la enzima estarán contraindicadas (1/300)¹¹. Finalmente, serán necesarias dosis más elevadas en pacientes hipermetabolizadores². Si no se puede comprobar la actividad de la enzima, comenzar con dosis bajas y realizar monitorización estricta¹¹. En la **Tabla 3** se representa esta relación.

Tabla 3. Relación entre actividad TPMT y dosis de Azatioprina

Actividad TPMT	Dosis Azatioprina
Inferior a 5,10 U/ml de RBC	No administrar
5,10 – 13,70 U/ml de RBC	0,5 mg/kg/día
13,80 – 18,00 U/ml de RBC	1,50 mg/kg/día
18,10 – 26,00 U/ml de RBC	2,50 mg/kg/día
26,10 – 40,00 U/ml de RBC	3,00 mg/kg/día

Los metabolitos 6-tioguanina (6-TGN) y 6-metilmercaptapurina (6-MMP) son importantes para evaluar la respuesta al tratamiento, sin embargo, no disponemos de ellos en nuestro hospital. Simplemente destacar que la 6-TGN se asocia fuertemente con una buena respuesta clínica y que el alopurinol (que puede restaurar el adecuado equilibrio 6-TGN y 6-MMP, y por tanto, la respuesta clínica) necesita una reducción de dosis del 25-33% cuando se utiliza con las tiopurinas⁴. Se recomiendan controles periódicos del hemograma (buscar neutropenia, incluso con actividades de enzima normales^{4, 12}) y enzimas hepáticas, al principio cada 1-2 semanas, y una vez cada 3 meses el resto del tratamiento. Se deberán suspender el tratamiento ante mielosupresión importante o pancreatitis. Se aconseja la protección solar y exámenes dermatológicos periódicos⁴.

Metotrexato (MTX). Se usa en mantenimiento, normalmente cuando las tiopurinas fallan o están contraindicadas, aunque podrían usarse como primera elección^{4, 12}. También en corticodependencia¹¹. Vías subcutánea o intramuscular. Es aconsejable asociar ácido fólico. Será necesario realizar un recuento sanguíneo y transaminasas periódicamente. Si éstas están elevadas reducir la dosis o detener temporalmente el tratamiento. Contraindicado en embarazo y en los meses de intento de embarazo, tanto en mujeres como en parejas masculinas, siendo la utilización de un método anticonceptivo efectivo obligatoria. La administración de ondansetron una hora antes de la inyección puede mejorar la tolerancia al reducir las nauseas⁴. La

combinación con biológicos no se asocia a una mayor remisión clínica, pero sí a niveles más bajos de anticuerpos contra INF o ADA. Además, no se han documentado casos de HSTCL¹¹.

Biológicos. Aprobados en EC el infliximab (INF) y el adalimumab (ADA), cuya diana molecular es el anti-TNF. Su principal indicación es la inducción y el mantenimiento en niños con enfermedad activa crónica a pesar de tratamiento inmunomodulador óptimo previo, aunque se pueden utilizar como primera opción en inducción en niños con predictores de mala respuesta (enfermedad extensa -panentérica, osteoporosis severa, enfermedad penetrante o estenosante al inicio, ulceraciones graves del colon en endoscopia, fallo del crecimiento marcado (>-2,5 z-score), enfermedad perianal severa y enfermedad que no responde a tratamiento de inducción adecuado)^{4, 11}. También se recomienda en la inducción con corticorrefractoriedad (como puente a tiopurinas), y en la inducción y mantenimiento de niños con fístulas perianales activas tras los antibióticos y la cirugía adecuados⁴, así como en fístulas refractarias a las tiopurinas¹¹. Ante manifestaciones extraintestinales graves es recomendable su uso precoz. Un tratamiento naïve de biológicos es más efectivo que un tratamiento de rescate en un paciente no naïve en el que ya se han utilizado anteriormente⁴.

Es preferible usar un tratamiento regular y no a demanda en el mantenimiento de la remisión, puesto que la segunda estrategia se ha relacionado con mayores tasas de anticuerpos anti-TNF. Éstos, reducen los niveles del fármaco, disminuyen su efecto clínico y son los causantes de algunas reacciones infusionales agudas (RIA) o de hipersensibilidad retardada. La combinación con un inmunomodulador mejora del beneficio clínico, reduce las tasas de anticuerpos anti-TNF y los niveles del fármaco son más altos⁴. De hecho, ante fallo de tiopurinas o MTX, se suele recomendar una combinación de 6-12 meses de uno de estos inmunomoduladores con un biológico, para posteriormente retirar uno de ellos y dejar el tratamiento en monoterapia¹⁰. Se recomienda vigilar la aparición de linfomas en la combinación de tiopurinas con biológicos de larga duración, especialmente el linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL)⁴.

INF y ADA presentan misma eficacia y mismos efectos adversos en los pacientes naïve para el tratamiento anti-TNF. En caso de respuesta parcial o pérdida de respuesta, medir los niveles en suero del fármaco y los anticuerpos para INF y ADA: niveles bajos en ausencia de anticuerpos indican que hay que aumentar la dosis; niveles indetectables con presencia de anticuerpos indican la necesidad de cambiar a otro tratamiento; y niveles normales sugieren una falta de respuesta o un diagnóstico alternativo. En nuestro hospital, la eficacia del INF se evalúa en la primera dosis de mantenimiento⁴.

En los pacientes con remisión sostenida se puede continuar con el anti-TNF o desescalar a tiopurinas o MTX. Valorar monoterapia o biterapia⁴.

Aminosalicilatos (5-ASA). Mesalazina es el más usado. Al contrario que en la CU, no existe evidencia de que los 5-ASA sean eficaces en inducción o mantenimiento del Crohn. Tampoco está claro que produzcan curación de la mucosa, por lo que podrían utilizarse como terapia adyuvante en pacientes con afectación colónica⁴. Monitorizar hemograma, creatinina y urinoanálisis¹¹.

Nutrición enteral complementaria y suplementos nutricionales. Podrían ser de utilidad en el mantenimiento (no en la inducción) de enfermedades leves, pero siempre como terapia adyuvante, nunca en solitario. Puede administrarse por medio de sonda nasogástrica (SNG) durante la noche junto con la alimentación diurna normal, o como suplementos orales además de la ingesta normal durante todo el día. La alimentación polimérica se prefiere sobre la dieta elemental⁴.

Talidomida. No hay datos suficientes que avalen su uso en la EIIP. Presenta numerosos efectos secundarios y teratogenicidad (anticoncepción obligatoria). Podría llegar a utilizarse en el mantenimiento de los pacientes con inducción por un anti-TNF y que ahora no lo toleren o hayan perdido respuesta (EC refractaria). Revisiones neurológicas y psicológicas, así como de la sensibilidad vibratoria deben hacerse cada 6 meses⁴.

Cirugía. Solamente ante refractariedad al tratamiento médico y en indicaciones determinadas (enfermedad fibroestenotante, enfermedad perianal, hemorragia masiva, obstrucción, fístula, absceso, perforación, fallo de medro o retraso en pubertad con afectación intestinal corta que no responda a otras terapias, y megacolon tóxico)^{1, 2}. Especialmente efectiva en pacientes con enfermedad limitada a una región pequeña¹¹. Resecar lo menos posible debido a las altas tasas de recurrencia¹¹.

Al contrario que en adultos, habitualmente se suele dar tratamiento de mantenimiento post-cirugía en niños y adolescentes. Como primera opción usaremos las tiopurinas (independientemente de su uso previo a la cirugía). La nutrición enteral suplementaria (útil en los pacientes malnutridos, en los que no se quiere poner tratamiento inmunosupresor) y los biológicos (reservados para resultados muy pobres y enfermedad severa) también podrían utilizarse en pacientes seleccionados. Así mismo, el metronidazol 3 meses tras la cirugía también es una opción, aunque no tiene un efecto mantenido. No se recomiendan probióticos, budesonida, ni 5-ASA. Realizar una ileocolonoscopia a los 6-9 meses de la cirugía para guiar el tratamiento⁴.

4.2.2 Tratamiento colitis ulcerosa

Aminosalicilatos (5-ASA). Se usa principalmente la mesalazina/mesalamina (MSZ)^{5,13}. Es la primera línea de tratamiento en la inducción en la CU leve-moderada y en mantenimiento de la remisión⁵. Además, presenta un efecto antineoplásico y profiláctico en la prevención de cáncer colorrectal². En caso de proctitis leve-moderada, la aplicación de 5-ASA tópicos podría ser efectiva, aunque en general, deberían asociarse a tratamiento oral. La combinación entre tratamiento tópico y oral es más efectiva que la oral sola⁵. No existen diferencias entre SSZ y MSZ en cuanto a eficacia, sin embargo, la SSZ presenta mayor número de efectos adversos, por lo que en general se reserva como segunda opción por detrás de la MSZ^{5, 13}. La SSZ sería especialmente útil en pacientes con artropatía. Ante la falta de respuesta a la MSZ en 2 semanas está indicado añadir tratamiento tópico o cambiar a corticoides orales. El mantenimiento con 5-ASA debe ser indefinido a menos que exista intolerancia (similar a la clínica de un brote grave de colitis). Si esto ocurre, se impide el posterior uso de cualquier medicamento que contenga 5-ASA. Se recomienda urinoanálisis, control de creatinina y recuento sanguíneo completo cada 3-6 meses, y niveles sanguíneos de folato anualmente⁵.

Corticoides. Se recomiendan en enfermedad moderada con síntomas sistémicos, en enfermedad grave sin síntomas sistémicos, o cuando fracasa la remisión con los 5-ASA. Principalmente la prednisona y la prednisolona. La budesonida oral no se utiliza⁵. La budesonida MMX extiende la liberación del fármaco al colon y podría llegar a ser de utilidad en la CU, con menores efectos adversos que prednisona y prednisolona¹³. El BDP o dipropionato de beclometasona es un corticoide tópico con acción en colon, por lo que se podría utilizar en enfermedad leve-moderada. Mismas posologías que en EC. Efectivos en inducción a la remisión, no en mantenimiento⁵. Se pueden utilizar los corticoides iv (metilprednisolona) ante el fallo en 1-2 semanas de los corticoides orales, mala ingesta, dolor abdominal severo o falta de nutrición. La transición a corticoides orales se realizará 24-48h después de obtener una respuesta adecuada. Ante falta de respuesta a corticoides iv en 7-10 días, cambiar a otro fármaco (inmunomodulador o biológico)¹³. Al igual que en la EC, la corticodependencia no debe permitirse, y deben utilizarse estrategias de ahorro de corticoides como optimizar los 5-ASA, añadir terapia con enemas, o subir un escalón en el tratamiento, a tiopurinas o infliximab. Si no se resuelve con medidas médicas, será necesaria la cirugía. Es fundamental evaluar la respuesta cuanto antes, para comenzar con el descenso de las dosis y acortar la duración del tratamiento. No es necesaria la adición de IBPs al tratamiento con corticoides, a menos que se estén tomando AINES o se trate de una enfermedad de tracto G-I superior⁵.

Antibióticos. En pacientes seleccionados sin respuesta a 5-ASA ni corticoides, podrían utilizarse empíricamente¹³.

Probióticos. En CU leves intolerantes a 5-ASA, o como terapia adyuvante en enfermedad leve residual a pesar del tratamiento estándar. Han demostrado eficacia VSL#3 y *Escherichia coli* Nissle 1917. Deberán ser utilizados con mucha precaución en pacientes inmunodeprimidos o con catéteres intravenosos porque se han documentado casos de sepsis⁵.

Tiopurinas (AZA y 6-MP). En mantenimiento, en brotes graves desde la inducción, cuando existe intolerancia a los 5-ASA, en los pacientes con recaídas frecuentes (2-3/año), en corticodependencia (permiten el ahorro de corticoides) a pesar de usar dosis máxima de 5-ASA. No en inducción de forma aislada por su periodo de 10-14 semanas hasta conseguir el efecto terapéutico. Posología similar a la empleada en EC. Misma importancia en el genotipo y la actividad de la enzima que en la EC, al igual que los metabolitos 6-TGN y 6-MMP. No existen datos sobre la combinación de tiopurinas con 5-ASA, pero dado el excelente perfil de seguridad de 5-ASA y su alta eficacia en UC, podrían combinarse. Los 5-ASA podrían inhibir parcialmente la actividad TMPT y, por lo tanto, aumentar los niveles del metabolito 6-TGN (efecto beneficioso). La reintroducción tras una posible leucopenia puede ser a una dosis inferior después de haber comprobado la actividad la TMPT y valorar riesgos y beneficios⁵.

Metotrexato (MTX): No es de elección en CU pediátrica pero se puede valorar en pacientes que no respondan a tiopurinas o sean intolerantes a las mismas, cuando no hay otras alternativas disponibles⁵.

Biológicos: Aprobados el INF y el ADA. El INF es la primera línea de tratamiento biológico. ADA solamente en intolerancia o pérdida de respuesta a INF. Considerarlos en el tratamiento de la enfermedad persistentemente activa o corticodependiente, no controlada por 5-ASA ni por tiopurinas. También se podrían utilizar en la enfermedad corticorrefractaria⁵. El INF reduce la necesidad de colectomía y el uso de corticoides¹⁴. Misma posología que en enfermedad de Crohn. Se aconseja la medición de los niveles de INF y sus anticuerpos ante fallo de tratamiento para optimizarlo, y periódicamente (cada 6 meses) si buena respuesta. Si los biológicos se han iniciado en un episodio agudo en una persona naïve para tiopurinas, entonces podría servir de puente hasta ellas, y en ese caso, discontinuar el tratamiento con INF después de 4-8 meses. La combinación con 5-ASA parece razonable⁵.

Ciclosporina y tacrólimus. Son inhibidores de la calcineurina¹⁴. Podrían utilizarse en la inducción de colitis aguda grave⁵ en casos refractarios a los tratamientos anteriores¹ y como alternativa a la cirugía¹⁴. No son útiles en mantenimiento debiendo discontinuarse después de 3-5 meses^{5, 14}. Presentan un inicio de acción rápido, por lo que se emplean como puente a las tiopurinas o algún otro agente de mantenimiento¹⁴, y si esto no es posible, se remite el paciente a cirugía⁵. El tacrólimus, una alternativa a la ciclosporina iv, se administra vía oral¹. Si se emplean

en combinación con corticoides y tiopurinas, se recomienda la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*¹⁴.

Cirugía. Al contrario que en la EC, la cirugía en la CU es curativa. Se recomienda en niños con CU activa o corticodependiente a pesar del tratamiento con 5-ASA, tiopurinas y anti-TNF, en aquellos que no quieren tomar inmunosupresores de por vida por sus efectos adversos, o ante el hallazgo de displasia colónica (raro en niños)^{5, 13}. Antes de derivar a cirugía, asegurarse de descartar cualquier otra causa que pueda estar produciendo los síntomas, mediante ileocolonoscopia⁵. La técnica quirúrgica de elección es la proctocolectomía y anastomosis ileoanal con reservorio por laparoscopia. Esta técnica ofrece una continencia aproximada del 90% (realizando 5-8 deposiciones al día), sin necesidad de estomas permanentes. La complicación más frecuente es la pouchitis o reservoritis, que puede ser tratada en la mayoría de casos con antibioticoterapia o enemas con corticoides. Se ha visto, además, una disminución de la fertilidad en pacientes femeninas debido a las adherencias pélvicas que se producen. Como alternativa en estas pacientes se podría realizar una colectomía con anastomosis ileorrectal y, tras el embarazo, realizar la mucosectomía rectal y anastomosis ileoanal con reservorio⁵.

Además, ante una hemorragia incontrolada, una colitis grave que no responde a un tratamiento médico agresivo en dos semanas, o complicaciones como el megacolon tóxico o la perforación intestinal, será necesaria una colectomía urgente¹⁴.

Existe incertidumbre sobre los posibles efectos adversos en la cirugía derivados de los fármacos inmunosupresores en el preoperatorio¹⁴. Altas dosis de corticoides se podrían asociar a más complicaciones operatorias, al igual que la hipoalbuminemia y la malnutrición. Las tiopurinas o los inhibidores de la calcineurina, por el contrario, no parece que asocien complicaciones¹⁴.

A continuación, en la **Tabla 4**^{1, 2, 4, 5, 11, 13, 14}, se presentan los principales efectos adversos de los tratamientos que acabamos de explicar.

Tabla 4. Principales efectos adversos de los fármacos

Fármaco Efectos adversos

Corticoides	Supresión adrenal, retraso en el crecimiento, osteoporosis, glaucoma, cataratas, alteraciones del sueño, trastornos del estado de ánimo, retención de líquidos, ganancia de peso, redistribución del tejido adiposo, hipertensión, alteraciones dermatológicas, hirsutismo, hiperglicemia, miopatías, pseudoartritis.
Tiopurinas (AZA y 6-MP)	<p><u>Dosis dependiente (tras meses o años)</u>: leucopenia, trombocitopenia, infecciones y hepatotoxicidad (hepatitis). Linfomas (algunos asociados a infección por VEB, por lo que se recomienda screening de este virus)</p> <p><u>Dosis independiente (1er mes de tratamiento)</u>: pancreatitis, malestar general, náuseas y diarrea, fiebre, exantema, artralgias y mialgias.</p>
Metotrexato	<p>Náuseas, vómitos, síndrome pseudogripal, mielosupresión, toxicidad pulmonar y afectación hepática, linfoma asociado a VEB, infecciones, úlceras orales (estas últimas pueden reducirse con suplementos de ácido fólico, darlos siempre)</p> <p>Teratogenicidad (discontinuarlo al menos 3 meses antes de la concepción, tanto en hombres como en mujeres).</p>
Anti-TNF (INF y ADA)	<p><u>Infecciones oportunistas</u>: especialmente en combinaciones con otros inmunomoduladores o en pacientes desnutridos.</p> <p><u>Linfoma Hepatoesplénico de células T (HSTCL)</u>: en combinación con tiopurinas. Aunque no existe consenso respecto a la relación entre dicha combinación y el HSTCL. Evitar esta combinación de forma prolongada (6-12 meses).</p> <p><u>Reacciones infusionales agudas (RIA)</u>: náuseas, enrojecimiento, dolor de cabeza, opresión torácica, inestabilidad de la TA,...</p> <p><u>RIA severas- anafilactoides</u>: hipotensión, hipoxemia y respiración dificultosa. Si aparecen, está contraindicado volver a usar anti-TNF).</p> <p><u>Reacciones de hipersensibilidad retardada (2-14 días tras infusión)</u>: artralgias, inflamación de articulaciones, fiebre y erupción.</p> <p>Encefalopatía reversible (INF?), eccemas o lesiones psoriasiformes, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune, enfermedad desmielinizante, cáncer de piel (INF!!)</p>
Talidomida	<p>Neuropatía, parestesia, entumecimiento, somnolencia, agitación y alucinaciones.</p> <p>Sensibilidad vibratoria.</p> <p>Leucopenia.</p> <p>Teratogenicidad.</p>
Aminosalicilatos (5-ASA)	<p><u>Sulfasalazina</u>: Cefalea, náuseas, hemólisis, anemia aplásica, fotosensibilidad, erupción cutánea, mialgias, artralgias, toxicidad hepática, alteración en el transporte intestinal de ácido fólico, reacción de hipersensibilidad, pancreatitis, leucopenia y disminución de la cantidad de esperma.</p> <p><u>Mesalazina</u>: cefalea, náuseas, vómitos, erupción cutánea, dispepsia y diarrea sanguinolenta similar a brote de CU.</p>

5-ASA en general: Nefritis intersticial, neumonitis, pericarditis, intolerancia aguda y pancreatitis.

Ciclosporina Hipertricosis, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, hiperplasia gingival, hipertensión y riesgo de infecciones oportunistas severas.

Hepatotoxicidad y colestasis (30%).

Tacrólimus Nefrotoxicidad, parestesias, hipertensión arterial e infecciones oportunistas.

Probióticos Hinchazón, flatulencia y náuseas.

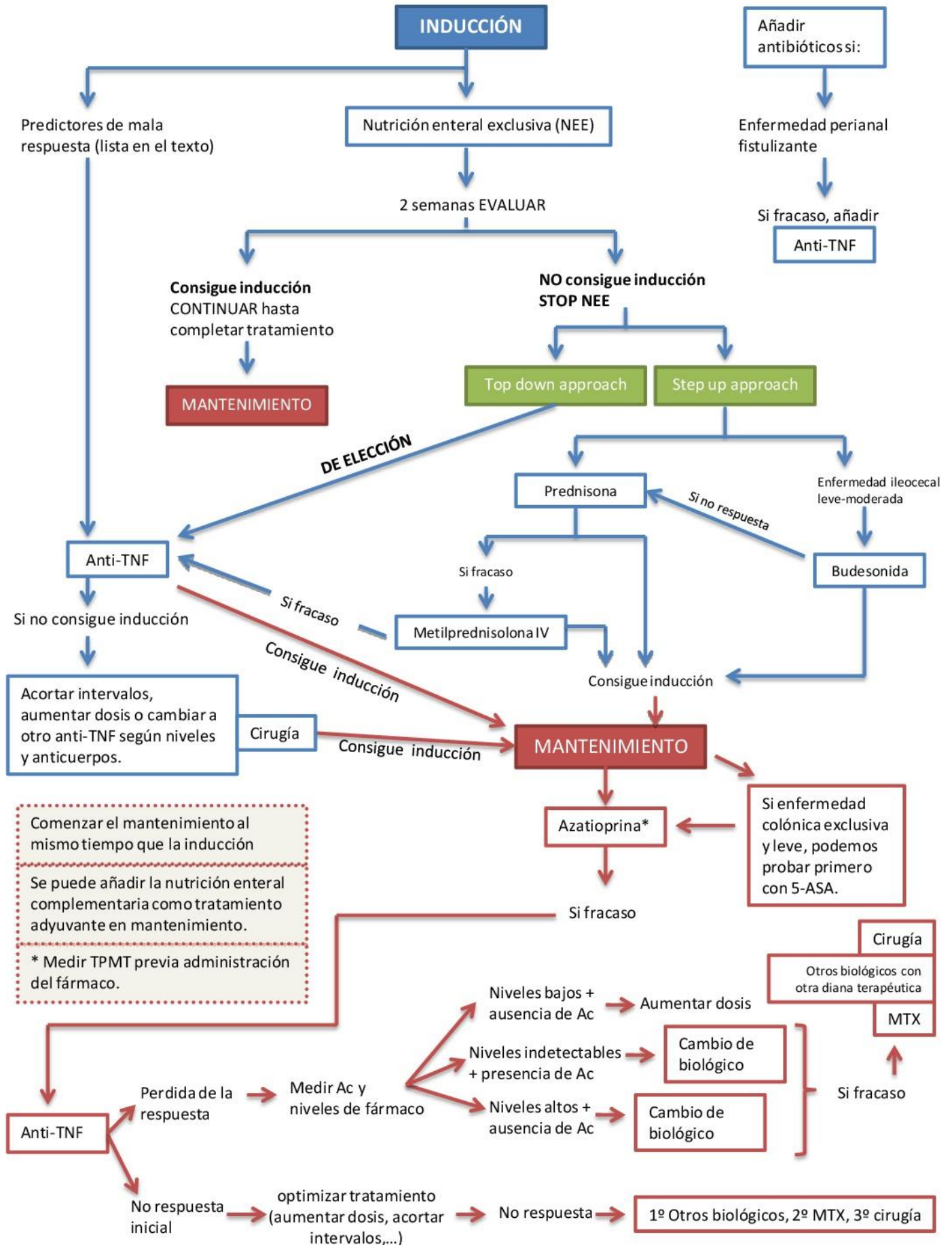
Sepsis (en inmunodeprimidos o con catéteres iv).

Antibióticos Metronidazol: Náuseas, sabor metálico, vómitos, cefaleas, urticaria, ardor uretral o vaginal y dispepsia. Riesgo en embarazo (defectos al nacimiento). Neuropatía periférica de extremidades (independiente de la dosis, normalmente tras 6 meses de tratamiento, suele ser irreversible).

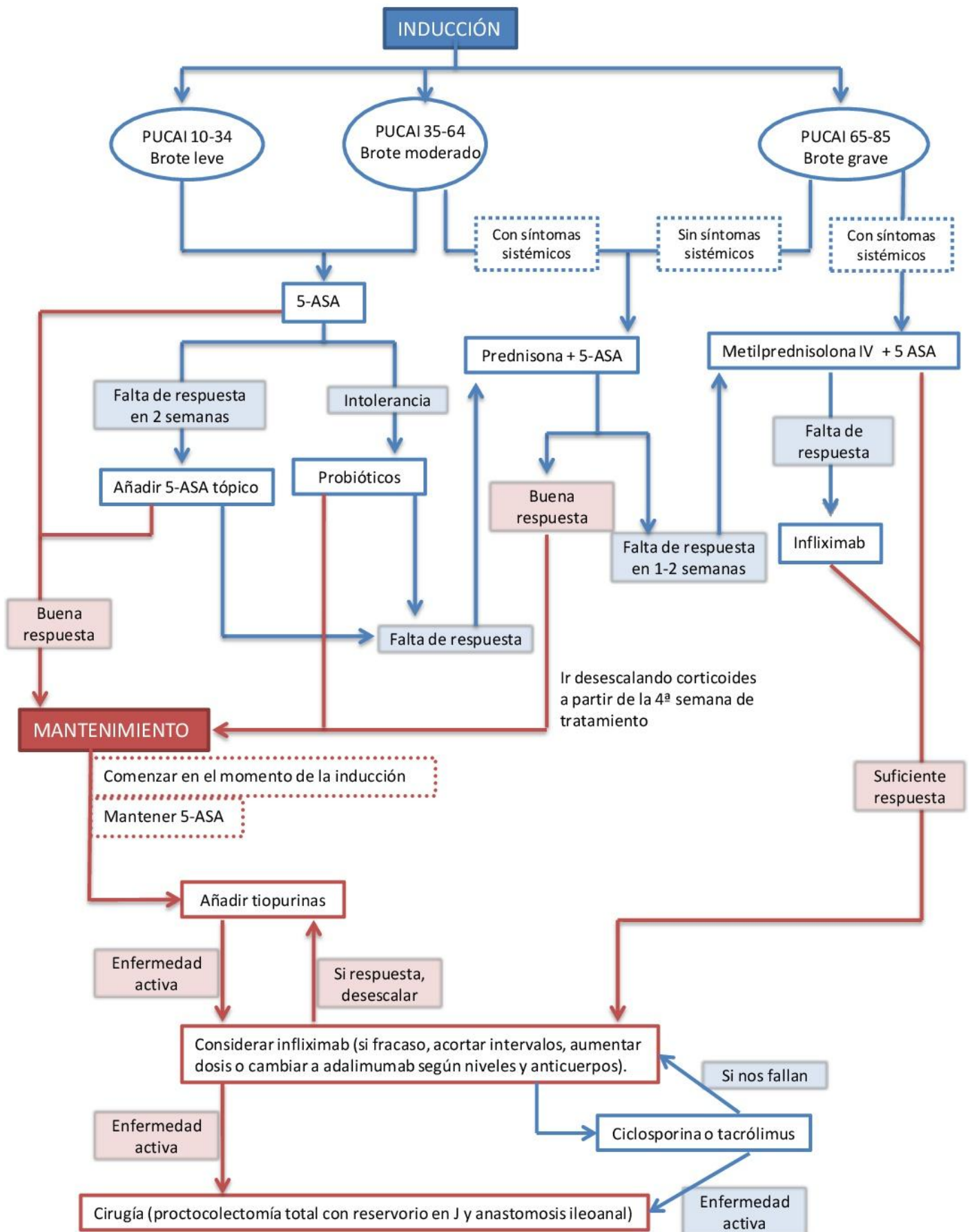
Ciprofloxacino: malestar estomacal, reacciones alérgicas, mayor riesgo de infección por *C. difficile* y tendinitis o ruptura del tendón.

A continuación se muestran los ALGORITMOS que hemos desarrollado para simplificar y agrupar en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa ^{1, 2, 4, 5, 11, 13, 14}.

ALGORITMO 1. Tratamiento enfermedad de Crohn



ALGORITMO 2. Tratamiento colitis ulcerosa



Después de los algoritmos, se presenta en la **Tabla 5**^{1, 2, 4, 5, 11, 13, 14} la posología de cada uno de los fármacos que hemos explicado. Se describen las principales vías de administración, así como las dosis y la duración de los tratamientos. Además, se nombran las presentaciones farmacéuticas que tenemos disponibles en nuestro Hospital o en nuestro entorno.

Tabla 5. Fármacos, dosificación y vías de administración			
FÁRMACO	DOSIFICACIÓN	OBSERVACIONES	NOMBRE COMERCIAL
Prednisona o prednisolona	1-1,5 mg/kg (máx. 40-60 mg/día)	-Dosis única por la mañana -2-4 semanas -DESPUÉS disminuir gradualmente cada semana 5 mg	DACORTIN comprimidos 2'5, 5 o 30mg. ESTILSONA gotas en susp. 7mg/ml
Budesonida	Oral: 9 mg/día (aumentar a 12 mg/día a las 4 semanas) Tópico rectal: 2 mg	Disminuir en 10-12 semanas Cada 24h, tópico (enema o espuma)	ENTOCORD cáps. 3mg liberación modificada INTESTIFALK cáps. 3mg gastroresistentes INTENSAFILK UNO granulado 9mg gastroresistente ENTOCORD 2mg enema INTESTIFALK 2mg espuma
Metilprednisolona	1 mg/kg/día (máx 60 mg /día)	Cada 12-24 horas IV Tras 24-48 h de respuesta, pasar a VO	URBASON: - comp. 4, 16 o 40mg - polvo y disolvente para sol inyectable 8, 20 o 40mg - polvo y disolvente para solución inyectable o perfusión 250mg
Metronidazol	10-20 mg/kg/día	Cada 8 horas	FLAGYL: - susp. oral 125mg/5ml - sol. para perfusión 500 o 1500mg - comp. 250mg

Ciprofloxacino	20 mg/kg/día	Cada 12 horas	BAYCIP: - susp. oral 100mg/1ml - comp. recubiertos con película 500mg												
Tiopurinas -Azatioprina (AZA)	0,5-3 mg/kg (según TPMT)	Cada 24 horas	IMUREL - comp. recubierto con película 50mg - polvo para solución inyectable 50mg												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>TPMT (U/ml RBC)</th> <th>AZA (mg/kg/día)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><5,1</td> <td>no</td> </tr> <tr> <td>5,1-13,7</td> <td>0,5</td> </tr> <tr> <td>13,8-18</td> <td>1,5</td> </tr> <tr> <td>18,1-26</td> <td>2,5</td> </tr> <tr> <td>26,1-40</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>	TPMT (U/ml RBC)	AZA (mg/kg/día)	<5,1	no	5,1-13,7	0,5	13,8-18	1,5	18,1-26	2,5	26,1-40	3		
TPMT (U/ml RBC)	AZA (mg/kg/día)														
<5,1	no														
5,1-13,7	0,5														
13,8-18	1,5														
18,1-26	2,5														
26,1-40	3														
-6mercaptapurina (6-MP)	1-1,5 mg/kg	Cada 24 horas	MERCAPTOPURINA SILVER comp 50mg												
Metotrexato (MTX)	15 mg/m ² (máx 25 mg) Si remisión completa: 10 mg/m ² (máx 15 mg)	Una vez a la semana SC o IM	BERTANEL sol. inyectable en jeringa precargada 7'5mg/0'75ml, 10mg/ml, 15mg/1'5 ml, 20mg/ml, 25mg/1'25 ml, 30mg/1'5ml. METOJECT sol. inyectable en jeringa precargada 7'5mg/0'15ml, 10mg/0'20ml, 12'5mg/0'25ml, 15mg/0'3ml, 17'5mg/0'35ml, 20mg/0'4ml, 22'5mg/0'45ml, 25mg/0'5ml, 27'5mg/0'55ml, 30mg/0'6ml. METOJECT PEN: sol. inyectable en pluma precargada 7'5, 10, 12'5, 15, 17'5, 20, 22'5, 25, 27'5 o 30 mg.												

Asociar folato	5 mg ó 1 mg	24-72 h tras el MTX/semana Cada 24 horas durante 5 días	ACFOL comp. 5 mg ASPOL cáps. duras 10 mg BIAFOLI comp. 5 mg
Infliximab	5 mg/kg	3 dosis de inducción (0-2-6 semanas) 1 dosis mantenimiento c/8 semanas (en no respondedores: máx 10 mg/kg o 5 mg/kg cada 4-6 semanas)	INFLECTRA polvo para concentrado para sol para perfusión (vial) REMICADE polvo para concentrado para sol para perfusión 100mg.
Adalimumab	2,4 mg/kg (máximo 160 mg) 1,2 mg/kg (máximo 80 mg) 0,6 mg/kg (máximo 40 mg)	Al inicio: >40 kg: 160 mg; <40 kg: 80 mg 2a semana: > 40 kg: 80mg; <40 kg: 40 mg Cada 2 sem: >40 kg: 20-40; <40kg: 10-20mg	HUMIRA: - sol. inyectable 40mg/0'8ml - sol. inyectable en jeringa o en pluma precargada de 40mg
Aminosalicilatos (5-ASA)	Rectal: 25 mg/kg (máx 1 gr/día) La dosis máxima de tratamiento oral + rectal no debe exceder la pauta oral en más del 50% o 6,4 gr al día.	Rectal (espuma o supositorio)	CLAVERSAL supositorio 500 mg o espuma rectal PENTASA supositorio 1 gr. SALOFALK: - supositorio o espuma 1 gr. - susp rectal 4gr/60ml
-Mesalazina	Oral: 60-80 mg/kg/día (máx 4,8 gr/día)	Cada 8h o 12h	ASACOL comp gastroresistente 800mg CLAVERSAL comp gastroresistente 500mg PENTASA: - comp liberación prolongada 500 mg o 1 gr. - granulado lib prolongada 1 o 2 gr. SALOFALK: - granulado lib prolongada gastroresistente 500mg, 1, 1'5 o 3 gr. - comp gastroresistente 500mg

<p>-Sulfasalazina</p>	<p>40-70 mg/kg/día (máx 4 gr/día)</p>	<p>Cada 12h Asociar ácido fólico 1 mg/día</p>	<p>SALAZOPYRINA comp 500mg</p>
<p>Inhibidores de la calcineurina</p> <p>-Ciclosporina</p> <p>-Tacrolimus</p>	<p>5 mg/kg/día</p> <p>0,15 mg/kg/día</p>	<p>Iniciar con 2-4 mg/Kg/día por vía intravenosa (con dosis elevadas de corticoides), continuando al menos 7-10 días y modificando las dosis hasta alcanzar concentraciones plasmáticas deseadas. Posteriormente, se puede cambiar a terapia oral a dosis de 8 mg/kg/día en 2 dosis, 1-3 meses.</p> <p>Ajuste según niveles, VO Máx 3-5 meses</p>	<p>SANDIMMUN:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IV concentrado para sol para perfusión 50mg/ml o 250mg/5ml - Oral: Sandimmun neoral sol. oral 100 mg/ml <p>ADOPORT cáps duras EFG 0'5, 1, 2 o 5mg.</p>

4.3 Seguimiento de la EIIP

- Peso, altura, IMC y estado puberal cada 4-6 meses en enfermedad inactiva, y con mayor frecuencia en activa¹⁵.
- Screening de deficiencias de micronutrientes una vez al año en enfermedad inactiva, y con mayor frecuencia en enfermedad activa o resección intestinal¹⁵.
- Densidad mineral ósea: concentración de 25-hidroxivitamina D anualmente (final de invierno-primavera). Densitometría ósea (DXA) en: retraso del crecimiento, amenorrea (secundaria o primaria), retraso puberal, EII refractaria, glucocorticoides prolongados, historia de fracturas, y en niños mayores y adolescentes en el momento del diagnóstico. Los resultados se expresaran en z-score. Repetir anualmente la DXA si z-score menor de 1 desviación estándar por debajo de la media. No se recomiendan los bifosfonatos de rutina. Derivar a reumatología si osteopenia severa o historia de fracturas¹⁵.
- Inmunización: revisarlo **al momento del diagnóstico y antes de comenzar cualquier tratamiento inmunosupresor**¹⁵.
 - Vacunas inactivadas: seguras, idealmente 2 semanas antes del tratamiento inmunosupresor para asegurar respuesta inmune adecuada. Actualizarse y mantenerse durante el tratamiento. Influenza, VHB, VHA, difteria/tos ferina/tétanos (DTap o Tdap), *Haemophilus influenzae* tipo B, neumococo (tanto la conjugada como la polisacárido 23valente), meningococo y VPH¹⁵.
 - Vacunas vivas atenuadas:
 - Varicela y sarampión: medir títulos de inmunidad antes de iniciar inmunosupresores o biológicos:
 1. En pacientes sin evidencia de inmunidad, donde la inmunosupresión pueda retrasarse, inmunizar contra varicela y/o sarampión 4 semanas antes de empezar el tratamiento¹⁵.
 2. En pacientes sin evidencia de inmunidad, donde no pueda retrasarse el tratamiento, o ya este inmunodeprimido, individualizar en cada caso, dependiendo de la actividad de la enfermedad, de la potencial exposición a cepas salvajes del virus en la comunidad, etc¹⁵.

Niños no inmunizados expuestos a la enfermedad, deberán recibir inmunoglobulinas varicela-zoster + aciclovir oral/parenteral.

Familiares de pacientes inmunodeprimidos deberán vacunarse también, y si desarrollan rash secundario a la vacuna, evitar el contacto con los niños¹⁵.

- Rubeola y fiebre amarilla: no administrarlas durante el tratamiento inmunosupresor, en los 3 meses siguientes a la interrupción del tratamiento, o si el tratamiento se planifica dentro de las 4 a 12 semanas¹⁵.
- Poliomieltitis: utilizar la vacuna inactivada. Contraindicada la atenuada¹⁵.
- Enfermedad hepatoiliar: AST, ALT y GGT al diagnóstico y periódicamente en el seguimiento. Colangitis esclerosante primaria (CEP): GGT y FA elevadas, ALT y AST normales o muy poco elevadas¹⁵.
- Ojos: derivar a oftalmología ante hallazgos o síntomas sugestivos de epiescleritis o uveítis, y pacientes con tratamientos prolongados con corticoides. Cada 1-2 años aproximadamente se recomienda la realización de una revisión ocular para delimitar línea de base del paciente y diagnosticar más tempranamente las complicaciones¹⁵.
- Piel: evaluación dermatológica ante cualquier lesión sospechosa o nueva, especialmente los que están en tratamiento con anti-TNF. Recomendar protección solar y evitar exposiciones solares excesivas. Eritema nodoso, pioderma gangrenoso, melanomas y tumores de piel no melanomas, psoriasis (anti-TNF), etc.¹⁵.
- Cáncer: colonoscopia 7-10 años después del diagnóstico de la EII. La frecuencia del screening irá desde 1 a 3 años, dependiendo de los hallazgos iniciales. Ante CEP, colonoscopia anual desde el momento del diagnóstico y se recomienda además, ecografía del árbol biliar y CA19-9 anuales¹⁵.
- Abordaje psicológico: Es muy importante vigilar la aparición de síntomas de depresión o ansiedad, preguntar por el funcionamiento escolar, trastornos del sueño y posibles conflictos familiares. Si se detecta algún problema en alguna de estas áreas será necesario plantearse el apoyo psicológico tanto del niño como de la familia. Estos problemas afectan a la calidad de vida del paciente y de la familia, y también pueden interferir con el manejo de la enfermedad¹⁵.

5. Anexos

5.1 Anexo 1. Clasificación de Paris

Clasificación de Paris para la enfermedad de Crohn

Edad al diagnóstico (Age at diagnosis)	A1 a: 0 - <10 años A1 b: 10 - <17 años A2: 17 – 40 años A3: >40 años
Localización (Location)	L1: 1/3 íleon distal ± enfermedad limitada a ciego L2: afectación colónica L3: afectación ileocolónica L4 a: enfermedad de tracto GI alto, proximal al ligamento de Treitz* L4 b: enfermedad de tracto GI alto, entre el ligamento de Treitz y el 1/3 distal del íleon*
Comportamiento (Behavior)	B1: no estenosante, no penetrante B2: estenosante B3: penetrante B2B3: ambos, penetrante y estenosante, en el mismo o en diferentes momentos p: modificador de enfermedad perianal (fístula, úlcera en canal anal, o absceso)
Crecimiento (Growth)	G0: no retraso en el crecimiento G1: retraso en el crecimiento (crecimiento lineal deteriorado)

*Tanto L4a como L4b pueden coexistir con L1, L2 y L3.

Clasificación de Paris para la colitis ulcerosa

Edad al diagnóstico (Age at diagnosis)	A1 a: 0 - <10 años A1 b: 10 - <17 años A2: 17 – 40 años A3: >40 años
Extensión (Extent)	E1: Proctitis ulcerosa E2: Colitis ulcerosa del lado izquierdo (distal a la flexura esplénica) E3: Extensa (distal a la flexura hepática) E4: Pancolitis (proximal a la flexura hepática)
Gravedad (Severity)	S0: nunca grave* S1: alguna vez grave*
Crecimiento (Growth)	G0: no retraso en el crecimiento G1: retraso en el crecimiento (crecimiento lineal deteriorado)

*Gravedad definida por el Índice de Actividad de la Colitis Ulcerosa Pediátrica (PUCAI) ≥65.

5.2 Anexo 2. Índices de gravedad de la enfermedad de Crohn y de la Colitis ulcerosa pediátricas

Índice de actividad de la Colitis Ulcerosa Pediátrica (PUCAI)	
Dolor abdominal	
Sin dolor	0
Puede ser ignorado	5
No puede ser ignorado	10
Rectorragia	
Ausente	0
Pequeño sangrado (<50% deposición)	10
Pequeño sangrado en la mayoría de las deposiciones	20
Sangrado abundante (>50% deposición)	30
Consistencia	
Formadas	0
Parcialmente formadas	5
Completamente desechas	10
Nº deposiciones al día	
0-2	0
3-5	5
6-9	10
>8	15
Deposiciones nocturnas (cualquier episodio que despierte)	
Ausentes	0
Presentes	10
Grado de actividad	
Sin limitación	0
Restricción ocasional	5
Restricción importante	10
PUCAI 0-9: remisión . PUCAI 10-34: brote leve . PUCAI 35-64: brote moderado . PUCAI 65-85: brote grave .	

Índice de actividad de la Enfermedad de Crohn Pediátrica (PCDAI)

CLÍNICA

Dolor abdominal

Sin dolor	0
Leve - episodios breves, sin interferir con las actividades diarias)	5
Moderado/severo - frecuente o persistente, afectando a la actividad diaria, nocturno	10

Heces (por día)

0-1 heces líquidas, sin sangre	0
2-5 heces líquidas sin sangre o hasta 2 heces semi-formadas con sangre pequeña	5
≥ 6 heces líquidas, hemorragia macroscópica o diarrea nocturna	10

Funcionamiento del paciente, bienestar general (última semana)

No limitación de las actividades, bien.	0
Dificultades ocasionales para mantener las actividades apropiadas para la edad, por debajo de la media	5
Limitación frecuente de actividades, muy pobre	10

EXAMEN FÍSICO

Peso

Ganancia de peso, peso estable, o pérdida voluntaria de peso	0
Peso estable involuntario, o pérdida de peso 1-9%	5
Pérdida de peso ≥ 10%	10

Altura (al diagnóstico / en el seguimiento)

Caída de < 1 línea principal de percentil (LPP) / velocidad de crecimiento ≥ -1DE	0
Caída entre 1-2 LPPs / velocidad de crecimiento entre -1DE y -2DE	5
Caída de ≥ 2 LPPs / velocidad de crecimiento ≤ -2DE	10

Abdomen

No sensibilidad, no masas	0
Sensibilidad, o masa sin sensibilidad	5
Sensibilidad, defensa involuntaria, masa definida	10

Enfermedad peri-rectal

Ninguna, colgajos asintomáticos	0
1-2 fístulas indolentes, escaso drenaje, no sensibilidad	5
Fistula activa, drenaje, sensibilidad o absceso	10

Manifestaciones extraintestinales (*Fiebre ≥38,5 durante 3 días durante la semana pasada, artritis, uveítis, E. Nodoso, P. Gangrenoso*)

Ninguna	0
1	5
≥ 2	10

LABORATORIO

HTC (%)

<10 años	11-14 (masculino)	15-19 (masculino)	11-19 (femenino)	
≥33	≥35	≥37	≥34	0
28-32	30-34	32-36	29-33	2,5
<28	<30	<32	<29	5

VSG (mm/hr)

<20	0
20-50	2,5
>50	5

Albumina (g/L)

≥3,5	0
3,1-3,4	5
≤3	10

PCDAI <10: inactiva. **PCDAI 10-30:** leve. **PCDAI >30:** moderada-severa

Disminución del PCDAI ≥ 12,5 puntos refleja una respuesta clínica (de moderada-severa a leve-inactiva).

5.3 Anexo 3. Manejo rápido del Infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal

Infliximab: anticuerpo monoclonal humano quimérico inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Indicaciones

Enfermedad de Crohn en pediatría:

- Inducción y mantenimiento de la enfermedad de Crohn activa crónica, que no han respondido al tratamiento inmunomodulador previo, o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones al mismo.
- En inducción en corticorretractariedad (puente a tiopurinas).
- Como primera opción en inducción en niños con predictores de mala respuesta.
- Inducción y mantenimiento en enfermedad perianal grave.
- En manifestaciones extradigestivas graves.

Colitis ulcerosa en pediatría:

- Inducción y mantenimiento de la colitis ulcerosa persistentemente activa o corticodependiente, no controlada por 5-ASA ni tiopurinas. O ante intolerancia o contraindicación a dichas terapias.
- Inducción en corticorretractariedad (puente a tiopurinas).

Posología

- Terapia de inducción: 5mg/kg en las semanas 0, 2 y 6. (3 DOSIS)
- Terapia de mantenimiento: 5 mg/kg cada 8 semanas (en no respondedores aumentar la dosis a 10 mg/kg o acortar intervalos a 4-6 semanas).

Si no se obtiene respuesta a partir de la 2 o 3 dosis, o a las 10 semanas de tratamiento, interrumpir Infliximab.

Forma de administración:

- **Terapia en escalera:** infusión continua a 10ml/h y doblando la dosis cada 15min hasta llegar a 150 ml/h (a pasar en 3 horas).

Se administrará a través de un filtro estéril, apirógeno de baja unión a proteínas (tamaño de poro $\leq 1,2 \mu\text{m}$), no administrándose a través de la misma vía IV otros fármacos.

La preparación requiere:

- Reconstituir el vial de infliximab de 100 mg con 10ml de agua para inyectables.
- Diluir el volumen correspondiente a la dosis prescrita en (250 cc de?) cloruro sódico al 0,9%, teniendo en cuenta que para la administración IV se requiere una concentración final entre 0,4 – 4 mg/ml.
- Se recomienda que la perfusión IV se comience lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución.

Premedicación

- Dexclorfeniramina maleato: 0.1-0.15 mg/kg/dosis, cada 6-8 horas, IV o IM profunda. Presentación: Polaramine (ampollas de 5 mg en 1 ml).
- Hidrocortisona: 1-5 mg/kg/día (IM ó IV) en una o dos dosis diarias. Presentación: Actocortina (ampollas 100 mg/1 ml). Se puede emplear en shock anafiláctico también.
- Metilprednisolona IV (Urbason): 1-2 mg/kg/día dividida en 2 dosis (máximo 60 mg/día). Se puede emplear en shock anafiláctico también.
- Paracetamol: 15 mg/kg/dosis IV cada 6 horas.
- Además, se puede disminuir la velocidad de perfusión en pacientes con antecedentes de reacciones a la administración.

La ECCO/ESPAGHAN no recomienda este tratamiento de rutina en todos los niños, pues no se ha demostrado disminución de las reacciones infusionales agudas.

Debe estar disponible un **equipo de emergencia** que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial.

Se deben monitorizar los signos vitales cada 15 minutos durante la infusión y cada 30 min durante las siguientes 1-2h.

La mayoría de **reacciones adversas** suelen aparecer con mayor probabilidad a partir de la segunda infusión.

Efectos adversos

- Reacciones infusionales agudas: náuseas, enrojecimiento, dolor de cabeza, etc.
- RIA graves - anafilactoides: hipotensión, hipoxemia y respiración dificultosa. Si aparecen, está contraindicado volver a usar anti-TNF.
- Reacciones de hipersensibilidad retardada: artralgias, inflamación de articulaciones, fiebre y erupción.
- Infecciones oportunistas: tuberculosis, infecciones bacterianas (septicemia, neumonía), fúngicas invasivas, víricas e infecciones oportunistas (neumocistiasis, candidiasis, listeriosis, aspergilosis). Riesgo de reactivación de la hepatitis B.
- Linfoma hepatoesplénico de células T
- Encefalopatía reversible
- Eccemas o lesiones psoriasiformes.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al infliximab, a proteínas murinas o a alguno de los excipientes.
- Pacientes que presenten infecciones activas graves, como tuberculosis, septicemia, abscesos e infecciones oportunistas, o ante infecciones de nueva aparición.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA).

Antes de administrar infliximab:

- Descartar infección por **tuberculosis**: Rx tórax, PPD e IGRA.
- Descartar infección por **Hepatitis B**: serología.
- **Vacunación**: se recomienda que los pacientes pediátricos lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento. No se recomienda la administración concomitante de infliximab con vacunas de virus vivos. Consultar el apartado de seguimiento del protocolo.

Interacciones farmacológicas:

- No se recomienda la administración concomitante de infliximab con abatacept, anakinra o canakinumab.
- No se recomienda la administración concomitante con pimecrolimus y tacrolimus tópico.

5.4 Anexo 4. Principales hallazgos en RM

Hallazgos murales:

- Engrosamiento de la pared intestinal >3mm se considera patológico¹⁵.
- Aumento de la señal en T2 en la pared intestinal (secundario al edema intersticial) es sugestivo de enfermedad activa. Un patrón de realce en capas/laminado/estratificado puede ser altamente específico de inflamación activa¹⁵.
- Estratificación mural:
 - Enfermedad de Crohn: intensidad **homogénea** de alta intensidad en toda la pared intestinal sin estratificación normal después de la administración del gadolinio¹⁵.
Se puede ver un patrón de realce estratificado en enfermedad de Crohn de larga duración con fibrosis o en pacientes bajo un tratamiento intensivo¹⁵.
 - Colitis ulcerosa: captación **estratificada** en apariencia de doble halo¹⁵.
- Alteraciones en la mucosa: empedrado, úlceras profundas etc.¹⁵.
- Estenosis:
 - Estenosis fibróticos de larga evolución se verán como una pared gruesa e hipointensas (sin captación) en secuencias T2¹⁵.
 - Segmentos inflamados pueden reducir también el diámetro intraluminal y producir estenosis, al igual que una acumulación de ganglios linfáticos¹⁵.

Hallazgos extramurales:

- Proliferación fibrograsa: la inflamación crónica produce una proliferación tanto de tejido graso como de componente fibrótico. Se ve como una pseudomasa que rodea las asas intestinales con captación intermedia en secuencias T2¹⁵.
- Engrosamiento vascular: de los vasos rectos del lado mesentérico de la pared intestinal. **Signo del peine**, muy sugestivo de enfermedad activa. Se ve como múltiples vasos tubulares, a veces tortuosos, alineados como los dientes de un peine¹⁵.
- Líquido libre: a través de las secuencias T1 y T2 se podrá distinguir entre sangre, pus, ascitis, etc.¹⁵.
- Ganglios linfáticos mesentéricos: si son múltiples, redondos y mayores de 10 mm, debemos descartar linfoma¹⁵.
- Fístulas, abscesos y flemones: el trayecto fistuloso suele mostrar intensa captación que puede verse en secuencias T1 de supresión grasa. Como signos indirectos de fístulas, tenemos aumento de la grasa mesentérica y heterogeneidad alrededor del trayecto. También pueden verse abscesos en el músculo psoas¹⁵.

5.5 Anexo 5. Proceso de implantación

Para validar el protocolo se presentará al Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Castellón. Por otra parte, se ha remitido a la Gerencia y a la Comisión de Calidad del Hospital General de Universitario de Castellón para poder ser incluido entre los protocolos del Departamento de salud de Castellón.

El protocolo definitivo que se utilizará en el hospital cuando sea aprobado es una versión reducida de éste TFG.

5.6 Anexo 6. Proceso de monitoreo y evaluación

A continuación se presentan algunos indicadores que nos ayudaran a comprobar la implantación y cumplimiento del protocolo y la repercusión que está teniendo en el Departamento de Salud de Castellón:

- Incidencia de niños con EIIP desde que se implanta el protocolo.
- Que pruebas diagnósticas son las más utilizadas.
- % de niños que han respondido satisfactoriamente a la NEE.
- % niños que precisan de biológicos en el Hospital General Universitario de Castellón.
- Evaluar la periodicidad de los controles (niveles, anticuerpos, etc.) de los diferentes fármacos.
- % de casos en los que se utiliza terapia combinada de 2 tratamientos.
- % de niños que presentan recaídas o brotes de la enfermedad una vez estaba controlada.
- % de niños que precisan de intervenciones quirúrgicas a lo largo de su evolución.
- % de pacientes que se derivan a otros servicios que podrían ayudar en el seguimiento de los mismos, como reumatología o psicología.

5.7 Anexo 7. Proceso de actualización de los protocolos

El protocolo tiene previsto actualizarse cada 2 años.

Las actualizaciones se realizarán siguiendo el mismo proceso que se ha utilizado para desarrollar de este protocolo.

6. Declaración de intereses de los participantes

No ha existido financiamiento externo. Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la formulación de las recomendaciones y acciones.

7. Bibliografía

1. Medina E, Fuentes D, Suárez L, Prieto G. Enfermedad inflamatoria intestinal. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. SEGHNPAEP. p.151-160.
2. Fuentes D, Medina E, Suárez L. Enfermedad inflamatoria intestinal. En: Argüelles F, García M.D., Pavón P, et al, editores. Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHNPA. Madrid: Ergon; 2010. p. 325-340
3. Higuchi LM, Bousvaros A. Clinical presentation and diagnosis of inflammatory bowel disease in children. Uptodate; Sep 2016. [Last update Feb 25, 2016].
4. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2014 Oct; 8(10):1179–207.
5. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Sep; 55(3):340–61.
6. De Carpi JM. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la enfermedad de Crohn pediátrica. Revista Española de Enfermedades Digestivas (Madrid). Vol. 105, N. ° 10, pp. 575-578, 201.
7. 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 Jun; 58(6):795–806.
8. Anupindi SA, Grossman AB, Nimkin K, Mamula P, Gee MS. Imaging in the evaluation of the young patient with inflammatory bowel disease: what the gastroenterologist needs to know. J Pediatr Gastroenterol Nutr. octubre de 2014;59(4):429-39.
9. Mentzel H-J, Reinsch S, Kurzai M, Stenzel M. Magnetic resonance imaging in children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 7 de febrero de 2014; 20(5):1180-91.

10. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* junio de 2011; 17(6):1314-21.
11. Bousvaros A. Overview of the management of Crohn disease in children and adolescents. *Uptodate*; Feb 2017. [Last updated Feb 21, 2017]
12. Mayberry JF, Lobo A, Ford AC, Thomas A. NICE clinical guideline (CG152): the management of Crohn's disease in adults, children and young people. *Aliment Pharmacol Ther.* enero de 2013;37(2):195-203.
13. Bousvaros A, Russell GH, Setty M. Management of mild to moderate ulcerative colitis in children and adolescents. *Uptodate*; Feb 2017. [Last updated Oct 26, 2015]
14. Bousvaros A, Setty M, Kaplan JL. Management of severe or refractory ulcerative colitis in children and adolescents. *Uptodate*; Feb 2017. [Last updated Feb 21, 2017]
15. Rufo PA. Important health maintenance issues for children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Uptodate*; Sep 2016. [Last update Aug 26, 2016]