

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

PROTOCOLO ASISTENCIAL

Octubre 2020 - Abril 2021

Autora: Sara Cases Esteban

Tutora: Carmen Jovaní Casano

SERVICIO DE PEDIATRIA, HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN

UNIVERSITAT JAUME I DE CASTELLÓN

Autora:

Sara Cases Esteban

Estudiante de 6º curso del Grado de Medicina de la Universidad Jaume I (UJI).

Tutora:

Dra. Carmen Jovaní Casano

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

Colaboración:

Cristina Barreira

Residente de Pediatría del Hospital General de Castellón



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

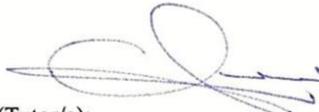
EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

ALUMNO/A: SARA CASES ESTEBAN

DNI: 54017948X

PROFESOR/A TUTOR/A: CARMEN JOVANÍ CASANO


Fdo (Tutor/a):

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

Sara Cases Esteban, Carmen Jovaní Casano

Hospital General Universitario de Castellón

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La EIIp es una enfermedad crónica con incidencia creciente y características clínicas y pronóstico específicas de la edad pediátrica, por lo que requiere un manejo distinto al de la EII del adulto.

OBJETIVO: Actualizar el protocolo preexistente con las nuevas recomendaciones de las guías de práctica clínica internacionales, adaptado al Hospital General Universitario de Castellón.

METODOLOGÍA: Se realiza una búsqueda bibliográfica en bases de datos, así como en revistas científicas y páginas web asociaciones médicas españolas y europeas.

RESULTADOS: Los cambios en el manejo diagnóstico y terapéutico de la EIIp respecto al protocolo anterior serán: el nuevo algoritmo PIBD-Classes para la clasificación de las EIIp. Incorporación de la calprotectina en nuevos índices de diagnóstico y seguimiento. Incorporación de otros fármacos biológicos si fracaso terapéutico con anti-TNF. En la Enfermedad de Crohn podrá usarse dieta exclusiva con nutrición parcial en caso de intolerancia a la nutrición enteral exclusiva. En la Colitis Ulcerosa podrá usarse la granulocitoaféresis en casos refractarios y cortico-dependientes. El manejo de la EII no clasificada será similar al de la Colitis Ulcerosa.

CONCLUSIONES: Presentamos un protocolo actualizado sobre el manejo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal pediátrica.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad Inflamatoria Intestinal pediátrica, calprotectina, vedolizumab, ustekinumab, terapia nutricional, granulocitoaféresis.

UPDATE TO THE MANAGMENT OF PEDIATRIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Sara Cases Esteban, Carmen Jovaní Casano

General University Hospital of Castellon

ABSTRACT

BACKGROUND: Pediatric Inflammatory bowel disease (PIBD) is a chronic pathology in which its incidence and prevalence is increasing. Due to the fact that it affects to children population, this disease has specific features that they should be managed in different way than the same pathology on older population.

OBJECTIVES: Update the pre-existing protocol using the new recommendations of international Practice Guidelines, adapted to General University Hospital of Castellon.

METHODOLOGY: A bibliographic research has been performed in database such as Pubmed, as well as in scientific journals and websites of Spanish and European medical associations.

KEY POINTS: The new PIBD-Classes algorithm will be used, as well as the MINI-INDEX for the Crohn's disease follow-up. Fecal calprotectin is necessary to therapeutic follow-up. Other biologic drugs should be considered after the anti-TNF failure. Crohn's Disease exclusion diet with partial enteral nutrition could be used if there was intolerance to exclusive enteral nutrition. Granulocyte-monocyte apheresis should be used in patients with a refractory or corticosteroid-dependent Ulcerative Colitis. IBD unclassified management should be like Ulcerative Colitis.

CONCLUSIONS: We present a state-of-the-art protocol about the management of the Pediatric Inflammatory Bowel Disease.

KEYWORDS: pediatric Inflammatory bowel disease, calprotectin, vedolizumab, ustekinumab, nutritional therapy, Granulocyte-monocyte apheresis

UPDATE TO THE MANAGMENT OF PEDIATRIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Sara Cases Esteban, Carmen Jovaní Casano

General University Hospital of Castellon

EXTENDED SUMMARY

OBJECTIVE

The purpose of this project is to make an update of the pre-existing protocol of the management of the Inflammatory Bowel Disease for the Pediatrics department in Castellon General Hospital since there has been an important change on the Pediatric Inflammatory Bowel disease (PIBD) management in the last years.

METHODOLOGY

The working group consists of:

Dr. Carmen Jovaní Casano, Pediatric Gastroenterology and Nutrition specialist.

Sara Cases Esteban, 6th year Medical student.

In October 2020 we began to work on this project. In the first meeting, the main objectives were decided, and the schedule was organized. Therefore, a bibliographic research was carried out from October to December, so it was necessary to ask ourselves some research questions.

The research strategy was carried out using different tools:

Databases: Pubmed, Cochrane, Portal Guía Salud.

Association's websites: Asociación Española de Pediatría (AEP), ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition), SEGHP (Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica), NAPGHAN, (North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition), BSPHAN (Bristh Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition).

Journals: Journal of pediatric gastroenterology and nutrition (JPGN), Peditria integral, Journal of Crohn's and Colitis (JCC).

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

First of all, we performed a research based on practical guidelines and then we selected systematic reviews, that is, secondary sources of information in order to get information which had already been checked and had more scientific evidence. Nevertheless, we had to deepen our research to clarify some concepts and get more information about the subject, so we had to refer to information in primary sources of information.

Secondly, then when we gathered all the needed evidence, we started to write the protocol. It took us from January 2021 to April 2021. The working procedure involved monthly appointments at hospital.

As a result, we reached the goals that we had set at the first meeting.

Finally, there were two independent documents:

This Bachelor's thesis (with the methodology and other more developed parts)

The care protocol for hospital use (with more summarized information)

MAIN CONCLUSIONS

Diagnosis

- The **PIBD-Classes system** is new criteria that standardized the differentiation of paediatric IBD into 5 categories: typical UC, atypical UC, IBD-unclassified (IBDU), Crohn colitis and CD
- **Fecal calprotectin** has been more emphasized.
- The **MINI-INDEX** is a new index to assess mucosal inflammation in children with CD. It includes faecal calprotectin and another inflammatory marker for the follow-up of CD.
- **New biological drugs** (e.g., vedolizumab, golimumab) have been incorporated as off-label medications

Treatment:

- **Crohn's Disease:** it is essential to identify high risk of complicated disease in the patients to control disease's inflammation rapidly. As a result, we could reach mucosal healing.
 - **Crohn's Disease Exclusion diet (CDED) with partial enteral nutrition (PEN)** could be considered in mild-moderate CD disease when exclusive enteral nutrition (EEN) is not tolerated.

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

- **Ulcerative Colitis:** PUCAI is utilized to predict the risk of therapeutic failure. This index could guide the treatment in the disease's onset.
 - **Granulocyte apheresis** could be an alternative therapy for UC patients with corticosteroid resistance and dependence.
- **Inflammatory bowel disease-unclassified:** Management of inflammatory bowel disease-unclassified has been added. It is similar to Ulcerative Colitis treatment.

Follow-up:

- **Evaluation and disease prediction:** blood test and other tests should be performed after initial stabilization.
 - **Crohn's Disease:** fecal calprotectin is used as a marker of treatment response in luminal CD luminal patients following induction treatment (<250 µg/g).
 - **Ulcerative Colitis:** PUCAI and fecal calprotectin should be used to evaluate disease activity.
- **Adherence to Therapy:** it should be regularly evaluated by patient interviews, drug monitoring (e.g., serum drug level), and prescription refill rates.
- **Nutrition, Growth, and Bone Health:**
 - DEXA should be considered in high-risk patients.
 - Promoting mucosal healing, adequate nutrition, weight-bearing exercise, avoiding smoking, and steroid-sparing strategies should be employed to facilitate bone health.
 - Vitamin D should be supplemented if 25-OH vitamin D is <30ng/mL, regardless of steroid use.
- **Anemia:** it should be evaluated at diagnosis, every 3 months if active IBD and every 6 months if IBD is quiescent. Screen for anemia should include completed blood count, reticulocyte count, ferritin, CRP, Tsat.
- **Cancer surveillance:**
 - A surveillance program should be performed in pediatric UC after 8-10 years from the onset of disease, in case of any of the risk factors are present.

- If IBD with concurrent primary sclerosing cholangitis (PSC): it should be considered annually or at least bi-annually, starting from the time of PSC diagnosis or shortly thereafter.
- **Transition care:**
 - Adolescents should be included in transition to adult care programs, which can be adapted according to the local organization of the pediatric and adult facilities
- **Psychosocial Support:** it should be offered according to local resources.

COVID-19:

- IBD per-se does not currently seem to be a risk factor for acquiring SARS-CoV-2, nor for a more severe infection.
- There is no clear indication to stop IBD treatment during COVID-19 infection. In case of acute febrile illness, immunosuppressive treatment should be suspended until fever subsides and the child returns to normal health, irrespective of the SARS-CoV-2 testing status.
 - In case of positive SARS-CoV-2 testing in an asymptomatic child, the decision of therapeutic changes should be individualized.

PRESENTACIÓN DEL PROTOCOLO

La **Enfermedad Inflamatoria Intestinal pediátrica** (EIIp), es una enfermedad cuya incidencia en los últimos años se encuentra en aumento y en los últimos 4 años se han publicado diversas novedades respecto al diagnóstico y terapéutica de esta enfermedad, por lo que es necesario actualizar el protocolo existente.

Por ello, se ha decidido realizar una actualización del protocolo asistencial existente en el Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Castellón, en el que se reúnan las últimas recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica internacionales, así como recoger las nuevas evidencias que han surgido en los últimos años en cuanto a diagnóstico, nuevas opciones de tratamiento e incluir una serie de indicaciones para el manejo de esta patología durante la pandemia de la COVID-19. Todo ello ha concluido en la elaboración del presente Trabajo de Final de Grado (TFG) de Medicina.

Para la elaboración de este trabajo, ha sido necesario realizar reuniones en el hospital entre alumna y tutora para establecer los objetivos de cada fase, y sobretodo, ha sido necesaria la realización de una revisión bibliográfica sistemática. El objetivo ha sido crear un protocolo actualizado y adaptado al ámbito del Departamento de Salud de Castellón.

Finalmente, se ha decidido presentar dicho TFG al Servicio de Pediatría del Hospital de General de Castellón para que se considere su inclusión en la lista de protocolos del Servicio.

Sara Cases Esteban

Carmen Jovaní Casano

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	13
2. OBJETIVOS	16
2.1. <i>OBJETIVO PRINCIPAL</i>	16
2.2. <i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i>	16
3. GLOSARIO Y ABREVIATURAS	17
4. PROCESO DE ELABORACIÓN	18
4.1. <i>CRONOGRAMA</i>	18
4.2. <i>PREGUNTAS CLÍNICAS</i>	19
4.3. <i>REVISIÓN DE LA LITERATURA</i>	19
4.3.1. Bases de datos	20
4.3.2. Páginas web	24
4.3.3. Revistas	25
4.4. <i>MÉTODOS UTILIZADOS PARA FORMULAR LAS RECOMENDACIONES</i>	25
4.5. <i>PROCESO DE VALIDACIÓN</i>	27
4.6. <i>CONFLICTO DE INTERESES</i>	28
5. PROTOCOLO ASISTENCIAL	29
5.1. <i>NOVEDADES CON RESPECTO AL PROTOCOLO ANTERIOR</i>	29
5.2. <i>DIAGNÓSTICO</i>	29
5.2.1. Sospecha clínica.....	30
5.2.2. Estudios microbiológicos	30
5.2.3. Laboratorio	30
5.2.4. Evaluación endoscópica.....	31
5.2.5. Pruebas de imagen	33
5.2.6. Clasificación de las EII	34
5.2.7. Índices de Actividad.....	35
5.3. <i>TRATAMIENTO</i>	36
5.3.1. Tratamiento de Inducción	36
5.3.2. Tratamiento de Mantenimiento.....	47
5.4. <i>SEGUIMIENTO</i>	51
5.4.1. Evaluación y predicción de la enfermedad	51
5.4.2. Adherencia terapéutica	51
5.4.3. Densidad mineral ósea	51
5.4.4. Anemia.....	52
5.4.5. Cáncer	53

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

5.4.6.	Transición	53
5.4.7.	Abordaje psicológico	53
5.5.	Elip y COVID-19.....	53
ANEXOS		55
I.	<i>PROCESO DE ELABORACIÓN</i>	55
a.	Elaboración Búsqueda bibliográfica	55
b.	Proceso de validación: AGREE II.....	58
II.	<i>PROTOCOLO ASISTENCIAL</i>	60
a.	Manifestaciones extradigestivas de la Elip	60
b.	Diferencias Endoscopias e Histológicas Entre la EC y la CU	60
c.	Clasificación de París	61
d.	PIBD-Classes	62
e.	PUCAI y wPCDAI	63
f.	MINI-INDEX.....	65
g.	Algoritmo actuación diagnóstica	66
h.	Algoritmos terapéuticos	67
i.	Niveles objetivo anti-TNF	70
j.	Optimización de tratamiento anti-TNF	71
k.	Tablas de fármacos, dosificación y nombre comercial	72
l.	Fichas Dieta Exclusión EC	74
m.	Granulocitoaféresis.....	77
n.	Algoritmo Elip y COVID-19	78
III.	<i>PROCESO DE IMPLANTACIÓN</i>	79
IV.	<i>PROCESO DE MONITOREO Y EVALUACIÓN</i>	79
V.	<i>PROCESO DE ACTUALIZACIÓN DE PROTOCOLOS</i>	79
DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES		80
BIBLIOGRAFÍA		80

1. INTRODUCCIÓN

La **Enfermedad Inflamatoria Intestinal** (EII) es una entidad la cual se caracteriza por la inflamación crónica en diferentes localizaciones del tubo digestivo¹. Su mecanismo fisiopatológico es de naturaleza inmunitaria y su etiología multifactorial, siendo descritos múltiples factores ambientales y genéticos. A su vez, también es frecuente que se describa la EII como una enfermedad multisistémica², ya que suele asociar manifestaciones extraintestinales. Otra de las características de la EII es su curso clínico con periodos de inactividad o remisión, alternados con periodos de actividad, denominados brotes, que pueden ser de gravedad variable y cuyos síntomas más frecuentes son: dolor abdominal, rectorragia, diarrea (diurna y nocturna), tenesmo y urgencia defecatoria¹⁻³.

La EII puede presentarse a cualquier edad, con un pico que oscila entre la segunda y tercera década de la vida^{1,3}. Sin embargo, la EII en el niño, la **Enfermedad Intestinal Inflamatoria pediátrica** (EIIP), tiene peculiaridades clínicas y psicosociales que la diferencian de la del adulto y que pueden condicionar enfoques terapéuticos distintos^{2,3}.

La EIIP es una entidad que constituye un 30% de los casos diagnosticados de EII¹⁻³ siendo cada vez mayor su incidencia¹⁻⁶, concretamente en nuestro país la incidencia global de EIIP se ha triplicado en los últimos 14 años¹. Así mismo, es necesario destacar que los pacientes pediátricos diagnosticados se verán afectados de por vida a los efectos y consecuencias de una enfermedad crónica³. Por otra parte, se ha visto relacionado el factor genético como principal causa en la enfermedad de debut temprano, habiéndose asociado distintas mutaciones en genes reguladores de inmunidad (IL-10, NADPH, XIAP entre otros), que se manifiestan en una EII de fenotipo más extenso, generalmente colónico y que presenta importantes dificultades en el manejo terapéutico con respecto a la EII en niños de edad mayor a 6 años³. Además del factor genético, los pacientes pediátricos presentan, como factor de mayor gravedad, la repercusión sobre el estado nutricional, el crecimiento y desarrollo puberal^{2,4}.

En cuanto al diagnóstico de esta enfermedad, resulta novedosa la clasificación **PIBD-Classes** validada por la ESPGHAN, en la cual ya no se reduce el el espectro clínico a los fenotipos clásicos de la EII⁵, como son la Colitis Ulcerosa y la Enfermedad de Crohn, sino que lo amplía hasta 5 subtipos: **Colitis típica, Colitis atípica, EII no clasificada (EIInc), Crohn cólico y Enfermedad de**

Crohn (EC)^{4,5}. Ésta última puede afectar a todo el tracto gastrointestinal de forma parcheada y transmural, aunque suele afectar preferentemente el íleon y colon², mientras que en el otro extremo del espectro clínico nos encontramos la Colitis Ulcerosa (CU), la cual afecta exclusivamente a la mucosa del colon en extensión variable, generalmente de predominio distal, de forma continua^{1,2}. Además, la Enfermedad Inflamatoria Intestinal no clasificada (EInC) es una entidad pobremente definida, sin unos criterios diagnósticos claros, pero se establece cuando el paciente presenta un solapamiento entre la CU y la EC⁵.

En los últimos años la **calprotectina fecal (CF)** ha resultado ser fundamental tanto en el diagnóstico como para el seguimiento de la enfermedad, debido a que es una herramienta muy sensible para estimar la actividad inflamatoria intestinal^{7,8}. Incluso en el último año se ha desarrollado un nuevo índice de actividad no invasivo (**MINI-Index**)⁹ para la Enfermedad de Crohn pediátrica, tomando la calprotectina como uno de los ítems imprescindibles para el mismo, lo cual representa una novedad con los índices de actividad utilizados hasta ahora, que no la consideraban.

En cuanto al tratamiento farmacológico para la EIIp, el objetivo es la remisión clínica y la curación mucosa; para ello, existen varios escalones terapéuticos en función de la enfermedad de cada paciente¹ y se usarán unos u otros dependiendo de la fase clínica en la que se encuentre el paciente (brote o en remisión).

Dentro de los tratamientos para la EIIp, nos encontramos desde fármacos antiinflamatorios como los aminosalicilatos y corticoides, inmunomoduladores como metotrexato o tiopurinas, hasta fármacos biológicos como los anti-TNF (Infliximab y Adalimumab), los únicos de esta categoría aprobados para su uso en niños con EII^{1,3}. Sin embargo, para aquellos pacientes con enfermedad grave o no respondedores a los tratamientos actuales aprobados, se han estado usando fuera de indicación (off-label), otros fármacos biológicos no anti-TNF como son el **ustekinumab** y el **vedolizumab**, los cuales se encuentran aprobados para la EII en adultos con buenos resultados y están siendo considerados en las últimas guías como opción terapéutica para aquellos niños refractarios o con intolerancia al tratamiento con fármacos anti-TNF^{4,6}. Por otra parte, también se ha postulado la **granulocitoaféresis (GMA)** como una opción terapéutica para aquellos pacientes refractarios o con cortico-dependencia en la Colitis Ulcerosa^{10,11}, aunque no está clasificado como tratamiento de primera línea actualmente.

Además, para los pacientes con EC, su tratamiento de primera línea es la terapia con nutrición enteral exclusiva (NEE) para la inducción a la remisión del brote, la cual se basa en una alimentación líquida con fórmula polimérica completa exclusiva, durante un periodo de tiempo entre 6-8 semanas^{1-3,6}. Sin embargo, en los últimos años se ha desarrollado una nueva modalidad nutricional para los pacientes con EC pediátrica: la **dieta exclusión para la EC pediátrica combinada con nutrición enteral parcial (CDED)**, la cual puede ser útil en aquellos casos que la NEE no se tolera.^{6,12,13}

Finalmente, es esencial tener en cuenta la situación sanitaria actual por **la pandemia de la COVID-19** y tener en cuenta que los pacientes con esta enfermedad se encuentran inmunodeprimidos la mayoría por el propio tratamiento de la enfermedad^{14,15}, así como el riesgo de poder presentar reagudizaciones de su enfermedad que puedan necesitar intensificar el tratamiento inmunosupresor o precisar cirugía¹⁶.

En conclusión, el **manejo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal pediátrica (EIIp)** sigue siendo un reto, por lo que es necesario actualizar las estrategias para su manejo y reunir las en un Protocolo Asistencial. Para ello, será necesario revisar nuevas guías de práctica clínica actualizadas con los nuevos avances en cuanto a diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EIIp, especialmente en cuanto a los fármacos biológicos que se usan off-label, terapias no contempladas anteriormente en guías pediátricas como la granulocitoaféresis y el papel que ocupa la nutrición en el tratamiento de la EIIp, además de complementar esta información con revisiones sistemáticas y otros estudios de fuentes primarias.

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

Los **usuarios meta** a los que va dirigido este protocolo son los Pediatras del Hospital General Universitario de Castellón.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de la elaboración de este Protocolo Asistencial para el Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Castellón es recoger la evidencia científica disponible sobre las novedades en el manejo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal pediátrica, especialmente aquellas relacionadas con el diagnóstico y con las nuevas opciones de tratamiento para los casos moderados-graves, así como dar respuesta a cuestiones relacionadas con el manejo de la EIIp y la actual pandemia por COVID-19.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Revisar las nuevas guías para conocer los cambios en la clasificación de los subtipos de la EIIp, con la finalidad de aplicarlos a la práctica clínica e individualizar cada caso.
2. Revisar el papel de la calprotectina en el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad.
3. Revisar nuevos índices de actividad no invasivos.
4. Revisar las nuevas terapias biológicas disponibles off-label, tanto para EC como para CU, especialmente en aquellos casos refractarios a las terapias de primera línea. A su vez, revisar su posología, efectos adversos y presentaciones.
5. Revisar las nuevas modalidades de terapia nutricional para la EC, así como establecer las fases del tratamiento y realizar fichas prácticas para los pacientes, para que se facilite su implantación y seguimiento.
6. Revisar el papel actual de la granulocitoféresis, especialmente en aquellos casos de CU refractaria a corticoides y que hayan agotado todas las vías terapéuticas, con la finalidad de poder ofrecerlo en nuestro hospital.
7. Actualizar los algoritmos diagnósticos y de tratamiento con las novedades recogidas.
8. Revisar recomendaciones para el manejo de los pacientes con EIIp en la actual situación de pandemia por SARS-CoV-2.

3. GLOSARIO Y ABREVIATURAS

EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
EIIp	Enfermedad Inflamatoria Intestinal pediátrica
PIBD-classes	Pediatric Inflammatory Bowel Disease classes
EC	Enfermedad de Crohn
CU	Colitis Ulcerosa
EIInc	Enfermedad Inflamatoria Intestinal no clasificada
CF	Calprotectina fecal
MINI-Index	Mucosal inflammation no invasive Index
GMA	Granulocitoaféresis / Granulocito-monocito aféresis
NEE	Nutrición Enteral Exclusiva
CDED	Dieta Exclusiva para la Enfermedad de Crohn
NEP	Nutrición Enteral Parcial
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
VSG	Velocidad de sedimentación globular
PCR	Proteína C reactiva
CMV	Citomegalovirus
VVZ	Virus Vaircela-Zoster
VEB	Virus Ebstein-Barr
TBC	Tuberculosis
TPMT	Tiopurina metiltransferasa
ASCA	Anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae
pANCA	Anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (anti mieloperoxidasa)
EGD	Esofagogastroduodenoscopia
IC	Ileocolonoscopia
CE	Cápsula endoscópica
RM	Resonancia magnética
RME	Enterografía por RM
BAE	Endoscopia asistida por balón
TC	Tomografía Computerizada
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
PUCAI	Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
wPCDAI	weighted Paediatric Crohn's disease Activity Index
SESCD	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
SC	Superficie corporal
ADA	Anticuerpos anti-fármaco
VCM	Volumen Corpuscular Medio
CCR	Cáncer Colorrectal
CEP	Colangitis esclerosante primaria

4. 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, **Cristina Barreira Barreal**, Residente de Pediatría del Hospital General Universitario de Castellón, y **Sara Cases Esteban**, estudiante de 6º curso de Medicina en la Universidad Jaume I de Castellón.

Para la elaboración de este protocolo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica desde octubre de 2020 hasta abril de 2021.

4.1. CRONOGRAMA

La elaboración del protocolo se inició en octubre de 2020. Se realizó una primera reunión donde se fijaron los objetivos y el cronograma de este.

De octubre a diciembre se realizó la búsqueda bibliográfica. En esta primera fase, fue fundamental la búsqueda bibliográfica realizada en bases de datos, especialmente **Pubmed**. Otras bases de datos como Portal Guía Salud, Biblioteca Cochrane, Science Direct y Web of Science fueron utilizadas. Para algunas de estas bases de datos, se tuvo que utilizar el acceso gratuito que ofrece la Universidad Jaume I, como Web of Science o ScienceDirect.

De igual modo, se llevó a cabo diversas búsquedas en revistas especializadas en la materia que ocupa este protocolo y a su vez, se revisaron las últimas actualizaciones en las páginas web oficiales de sociedades nacionales e internacionales, las cuales han sido de gran utilidad la **SEGHNP** (*Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*), la **ESPGHAN** (*Sociedad Europea Pediátrica de Gastroenterología Hepatología y Nutrición*), la **ECCO** (*Organización Europea de Colitis y Crohn*), ente otras como la **NASPGHAN** (*Sociedad Norte Americana Pediátrica de Gastroenterología Hepatología y Nutrición*) y la **BSPGHAN** (*Sociedad Británica Pediátrica de Gastroenterología Hepatología y Nutrición*). La revista principal para la obtención de información ha sido la **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**.

Posteriormente, en enero de 2021 se procedió a redactar el primer borrador del protocolo gracias a toda la literatura que se había reunido y revisado. Este fue modificado en distintas ocasiones según se obtenía nueva información necesaria para completar ciertas secciones y finalmente, se procedió a la redacción de la versión definitiva en abril 2021.

Durante todo el proceso, se han celebrado distintas reuniones entre alumna y tutora con el objetivo de reunir la información que se había revisado individualmente, así como orientar y corregir la elaboración del protocolo. Posteriormente se realizaron reuniones con la colaboradora con el fin de confeccionar una versión reducida de este protocolo.

La revisión bibliográfica se ha mantenido mensualmente tras la redacción del primer borrador del protocolo, con el propósito de obtener las últimas novedades en la materia hasta la presentación del protocolo, en abril de 2021.

4.2. PREGUNTAS CLÍNICAS

Para la realización del presente protocolo, nos hemos planteado una serie de preguntas de investigación:

- ¿Son válidos y suficientes los índices de actividad clínica utilizados hasta ahora?
- ¿Cuáles son los fármacos biológicos utilizados off-label cuyos resultados han sido publicados en pacientes pediátricos con EIIp en los cuales ha fallado la terapia con anti-TNF?
- ¿Qué alternativas existen para los pacientes con CU refractaria a todas las líneas de tratamiento?
- ¿Qué modalidad terapéutica nutricional puedo utilizar en un paciente que no acepte la NEE?
- ¿Qué consecuencias tiene la situación de pandemia actual por SARS-CoV-2 en pacientes con EIIp?

4.3. REVISIÓN DE LA LITERATURA

La revisión de la literatura se ha llevado a cabo mediante bases de datos, páginas webs de asociaciones españolas, europeas y americanas, así como también en revistas de la especialidad. A continuación, se detallan los recursos utilizados para realizar la actualización de nuestro protocolo.

En algunas de estas búsquedas, no se seleccionaron ningún artículo. Esto fue debido a que los resultados obtenidos coincidan con los de otras búsquedas realizadas anteriormente o porque el tema tratado no resultaba de interés para este protocolo.

Finalmente, de 53 artículos seleccionados, 13 fueron excluidos porque resultaron irrelevantes para la elaboración del protocolo, bien por desactualizados o porque la información que aportaban ya se encontraba en otras revisiones o guías o esta información no se relacionaba con el propósito de este trabajo.

4.3.1. Bases de datos

[Ver: Elaboración Búsqueda bibliográfica]

PUBMED

La principal base de datos que se utilizó fue **Pubmed**, en la que se realizaron distintas búsquedas según avanzaba la elaboración del protocolo, ya que surgían nuevas inquietudes para las cuales se requería más información. Resaltar el uso de términos MeSH para llevar a cabo las búsquedas de información. La búsqueda de estos términos se llevo a cabo mediante un buscador de términos MeSH del National Center for Biotechnology Information (NCBI).

En cuanto a la **primera búsqueda** realizada, se tuvo en cuenta el carácter de este trabajo, el cual es un protocolo asistencial. Para ello, se planteó una búsqueda bibliográfica en la cual la información hallada, se encuentra recogida y trabajada para poder establecer un punto de partida sólido y con evidencia asegurada, por lo tanto, el tipo de documento que buscábamos en un inicio eran Guías de Práctica Clínica.

Para ello, fue necesario realizar dos búsquedas para cada uno de los fenotipos más característicos de la EIIP. Se buscaron los términos MeSH: "Pediatric ulcerative colitis" y posteriormente, "Pediatric Crohn's disease". En ambas búsquedas se usó como filtro principal el tipo de documento: "Guía de práctica clínica". Seguidamente, se usó el filtro de tiempo de publicación ("últimos 5 años") y después se ajustó a los últimos tres años, pues el propósito de este protocolo es actualizar el protocolo realizado anteriormente en 2017. Se encontraron 2 resultados en cada búsqueda, y se seleccionaron ambos.

En la **segunda búsqueda** se fijó como objetivo profundizar en nuevas evidencias sobre los tratamientos alternativos para las EIIP, los cuales han tomado notoriedad en los últimos años. Nos interesaban tanto los fármacos biológicos utilizados en la EIIP en adultos utilizados off-label en las EIIP como nuevas modalidades de terapia nutricional para la EC.

En esta ocasión no buscábamos guías de práctica clínica, sino revisiones sistemáticas y estudios primarios que recogieran evidencia sobre los nuevos avances. Se amplió el filtro de tiempo de publicación a 10 años, para obtener mayor contexto del uso de estas nuevas terapias y conocer cuándo empezaron a utilizarse. Además, se usó el filtro de edad (“Child: 0-18 years”) ya que usamos un término MeSH que no englobaba nuestra población diana (“Inflammatory Bowel Diseases”), con la finalidad de obtener más artículos. Los resultados de la búsqueda se encuentran en la tabla anexa [Anexo: **Elaboración Búsqueda bibliográfica**].

Los términos MeSH utilizados fueron: “Inflammatory Bowel Diseases”, “Vedolizumab”, “Ustekinumab”, “infliximab”, “Nutritional Support”. Como búsqueda directa, se usó: “Crohn disease exclusion diet” pues no se encontró término MeSH relacionado.

En la **tercera búsqueda**, se ahondó en el uso de calprotectina fecal para el diagnóstico y seguimiento de la EIIp. Se buscó el término MeSH para la calprotectina “Leukocyte L1 Antigen Complex” y se buscó con “Inflammatory Bowel Disease”. Los filtros utilizados, fueron textos completos gratuitos, revisiones sistemáticas y edad de 0-18 años. Se encontraron 3 resultados, seleccionando 2.

En la **cuarta búsqueda** surgió la necesidad de ahondar en una nueva modalidad de tratamiento en casos de colitis ulcerosa refractaria, sobretodo porque en el mismo centro donde se realizaba este protocolo, surgió un caso de un paciente con estas características. Tras una breve revisión de la información ya recolectada, se dedujo que la modalidad necesaria de tratamiento era la Aféresis de granulocitos y monocitos (GMA). Para la búsqueda bibliográfica en esta materia, se usó el término MeSH “Blood Component Removal” y “Inflammatory Bowel Diseases” en el buscador de Pubmed, sin filtros de edad debido que el objetivo en parte era conocer la experiencia global en esta terapia, incluido también en adultos. Se usó también el filtro de tiempo de publicación de hasta 10 años. Surgieron 405 resultados con 7 artículos que finalmente fueron seleccionados.

En la **quinta búsqueda**, ante un aumento de preocupación por la pandemia de la COVID-19 así como la duda de cómo afectaba esta enfermedad a los niños con EIIp, se realizó otra búsqueda para conocer la evidencia actual relacionada con el manejo de las EIIp y el COVID-19.

Se usó el término MeSH “COVID-19” y “Inflammatory Bowel Diseases”. Como filtros, se usó el rango de edad de 0-18 años, apareciendo 29 resultados, seleccionando 3 de ellos.

OTRAS BASES DE DATOS UTILIZADAS

Se han realizado búsquedas bibliográficas en otras bases de datos diferentes a Pubmed con el objetivo de abarcar la mayor bibliografía actualizada posible. Entre ellas, se consultaron en **Cochrane** y **Portal Guía Salud**, además de **ScienceDirect** y **Web of Science**, en las cuales se ha podido acceder a través del acceso institucional de la Universidad Jaume I.

- En **Cochrane**, se selecciona la opción de búsqueda avanzada en *Cochrane protocols* mediante el Search manager y utilizando los términos MeSH. Se ordenaron los resultados según fecha de publicación:
 - En una primera búsqueda, se consultaron los términos “Inflammatory Bowel Disease” y “Pediatric Crohn's disease”. Se encontraron 499 resultados, de los cuales se seleccionó “Cochrane Reviews” donde se hallaron 12 resultados compatibles con la búsqueda. Se seleccionó 1 artículo. Posteriormente, se seleccionó “Cochrane Protocols” donde se encontraron 16 resultados y se seleccionó 1 artículo.
 - En una segunda búsqueda, se consultaron los términos “Inflammatory Bowel Disease” y “Pediatric ulcerative colitis” habiendo 262 resultados. Los resultados encontrados descendieron a 12 resultados compatibles en “Cochrane Reviews” y 12 en “Cochrane Protocols”. No se seleccionó ningún artículo.
- En **Portal Guía Salud**, se buscó en el apartado “Productos”, y en él “Guías de Práctica Clínica”. Dentro de este apartado, se filtró por “(K00-K95) ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO” y también filtrando por especialidades “Pediatria y sus Áreas Específicas”, no encontrando ningún resultado para nuestra búsqueda.
- En **ScienceDirect**:
 - Se realizó una primera búsqueda con el término MeSH “Pediatric ulcerative colitis”, encontrando 14787 resultados. Tras filtrar por época de publicación (2020-2017), se restringió la búsqueda a 317. Posteriormente, se filtró por guías de práctica clínica, encontrando 5 resultados. No se seleccionó ningún resultado.
 - Se realizó otra búsqueda con el término MeSH “Pediatric Crohn Disease”, encontrando 16,772 resultados. Tras filtrar por época de publicación (2020-2017), se restringió la búsqueda a 3,407. Posteriormente, se filtró por guías de práctica clínica, encontrando 30 resultados. No se seleccionó ningún resultado.

- Se realizó una segunda búsqueda, pero esta vez sin utilizar término MeSH. Se introdujo en el buscador “*Crohn Disease Exclusion Diet*”, hallándose 3554 resultados. Tras filtrar por época de publicación (2021-2019) y filtrando por título de publicación “*Gastroenterology*”, los resultados descendieron a 38. No se seleccionó ninguno.
- Se realizó una tercera búsqueda, con el objetivo de encontrar más información en relación con la granulocitoaféresis, por lo que se introdujo este término en el buscador, encontrando 29 resultados y seleccionado 1 artículo. Posteriormente se introdujo el mismo término en inglés “*granulocyte apheresis*” e “*inflammatory bowel disease*”, encontrando 574 resultados. Se filtró por tiempo de publicación (2021 a 2020), con 26 resultados y no se seleccionó ninguno.
- En **Web of Science**:
 - Se realizó una primera búsqueda, con los términos MeSH “*Pediatric Crohn Disease*” y “*vedolizumab*” buscando por TOPIC restringido a publicaciones de los últimos 5 años con 19 resultados. De ellos, hasta 2 coincidían con los resultados de Pubmed. Se seleccionaron 2 artículos.
 - Posteriormente, se realizó otra búsqueda, con los términos MeSH “*Pediatric Crohn Disease*” y “*ustekinumab*” buscando por TOPIC restringido a publicaciones de los últimos 5 años con 15 resultados. De ellos, hasta 4 coincidían con los resultados de Pubmed. No se seleccionó ningún artículo.
 - Se realizó otra búsqueda con los términos MeSH “*Pediatric Ulcerative Colitis*” y “*vedolizumab*” buscando por TOPIC restringido a publicaciones de los últimos 5 años con 20 resultados. De ellos, hasta 3 coincidían con los resultados conseguidos en la búsqueda anterior. No se seleccionó ningún artículo.
 - Se realizó una segunda búsqueda, sin utilizar términos MeSH, introduciendo “*Crohn disease exclusion diet*” buscando por TOPIC restringido a publicaciones de los últimos 5 años y se encontraron 46 resultados. Se acortó más el tiempo de publicación (entre 2021 y 2020), con 19 resultados, seleccionando 3 de ellos.
 - Se realizó una tercera búsqueda, con los términos MeSH “*Inflammatory Bowel Disease*” y “*COVID-19*”, buscando por TOPIC. Se encontraron 272 resultados, por lo que se filtró por la categoría de “*Pediatrics*”, con 17 resultados. Se seleccionó 1, pues otro coincidía con una búsqueda anterior en Pubmed.

4.3.2. Páginas web

También se recurrió a algunas páginas web de las asociaciones tanto nacionales como internacionales. La mayoría son guías de libre acceso. Estas páginas web son:

- **Asociación Española de Pediatría (AEP):** en el apartado de protocolos, se consultó el apartado de Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (2010), capítulo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Este protocolo, sirvió para poner en contexto la materia de este trabajo, a pesar estar publicado en 2010.
- **ESPGHAN: European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition.** En esta página se consultó en el apartado de publicaciones y dentro de este apartado, se buscó en la sección de gastroenterología, dónde aparecían algunas guías que habíamos encontrado anteriormente en Pubmed, además de otras que nos podían ser útiles.
- **NASPGHN: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition.** En esta página se consultó en el apartado de recursos para profesionales, donde se encontraban las guías y las recomendaciones hechas por esta sociedad. Para nuestro trabajo, fue útil ya que encontramos un artículo en el que el comité de EIIp se posicionaba sobre el manejo de la anemia en esta enfermedad.
- **SEGHP: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica.** En esta página web se consultó en el apartado de documentos, donde se pudo consultar recomendaciones para pacientes con EIIp y sus familiares en contexto de pandemia por SARS-CoV-2.
- **BSPGHAN: British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.** En esta página web se obtuvo una guía sobre el manejo del COVID-19 en pacientes con EIIp. Esta guía se encontró al buscar en Standards & Guidelines y posteriormente, en COVID-19 information and Guidance.
- **Pediamecum.** Enciclopedia farmacológica pediátrica online que ha sido de utilidad para consultar posologías de fármacos.

4.3.3. Revistas

A su vez, también se han utilizado revistas para realizar la búsqueda bibliográfica, las cuales han resultado verdaderamente útiles a la hora de encontrar evidencia reciente:

- **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (JPGN):** revista médica que abarca mensualmente artículos sobre las enfermedades digestivas y nutrición en niños. En el apartado de *issues* se han encontrado artículos relacionados con nueva evidencia sobre el tratamiento de las EIIp, lo cual ha resultado muy útil para la elaboración de este protocolo.
- **Pediatría Integral:** publica artículos en castellano que cubren revisiones clínicas y experimentales en el campo de la Pediatría, incluyendo aspectos bioquímicos, fisiológicos y preventivos. Se encontró un artículo que resumía la evidencia EIIp actualizada, en fecha de 2019, por lo que resultó muy útil para poner en contexto el trabajo.
- **Journal of Crohn's and Colitis (JCC):** revista médica que cubre pública sobre EII. En el apartado de *issues* se han encontrado múltiples artículos muy útiles y a su vez en el apartado de ECCO-Guideline, se encontró la nueva guía para el manejo de la Enfermedad de Crohn pediátrica actualizada.

4.4. MÉTODOS UTILIZADOS PARA FORMULAR LAS RECOMENDACIONES

Para la formulación de las recomendaciones que se recogen en este protocolo, ha sido necesario basarse en guías de práctica clínica, así como en resúmenes de evidencia. Además, se han utilizado artículos primarios para complementar la evidencia recogida en las recomendaciones, los cuales se han utilizado instrumentos CASPe para realizar una lectura crítica sobre estos.

Las guías de práctica clínica en las que se ha basado este protocolo han sido *Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care* de la ESPGHAN y *The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update*. A su vez, se han usado postulados para recomendaciones para ampliar información en apartados más específicos, *Endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease: A position paper on behalf of the Porto IBD Group of the ESPGHAN* y *Anemia in Children With Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper by the IBD Committee of the NASPGHAN*.

Para el apartado de tratamiento con granulocitoaféresis se han consultado revisiones sistemáticas debido a la escasez de guías de práctica clínica en esta materia. Para las revisiones sistemáticas, se ha utilizado el PRISMA para realizar una lectura crítica sobre estas.

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

Para aquellos temas más novedosos el manejo del COVID-19 en pacientes con EIIp, se ha recurrido a las recomendaciones de la SEGHP, así como también de la ESPGHAN y la BSPGHAN.

Las guías de práctica clínica en las que se basa este protocolo han sido desarrolladas a partir de **grupos de expertos a nivel internacional**, los cuales han realizado un trabajo de lectura crítica y sistemática de la bibliografía actual. Por lo que las recomendaciones se basan en consensos informales (de expertos) y también formales (método Delphi).

- **Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care:** Se reunieron 22 expertos en EII pediátrica y se plantearon 23 preguntas, las cuales sirvieron para iniciar una exhaustiva revisión bibliográfica. Tras la lectura crítica de los artículos reunidos, se gradaron los estudios de casos y controles y cohortes utilizando la escala de evaluación de Newcastle-Ottawa y según la Cochrane Handbook para los ensayos clínicos. Después de esta lectura, se reunió el grupo y se votaron las recomendaciones, los puntos de práctica clínica y, además, se añadieron comentarios usando una web para poder votar. Se realizó el método Delphi vía email con todo el grupo hasta que se consiguió un acuerdo mayoritario. Todas las recomendaciones y los puntos de práctica clínica fueron apoyadas por al menos el 88% del grupo. La gradación de las recomendaciones se realizó siguiendo los Niveles de Evidencia del Centro Oxford para la Medicina Basada en la Evidencia (*“Oxford Centre for Evidence-Based Medicine”*).
- **The Medical Management of Paediatric Crohn’s Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update:** Tras reunirse 25 expertos en la materia, se realizó una búsqueda bibliográfica seleccionando los estudios según si respondían a las preguntas formuladas con el método PICO. Se excluyeron aquellos estudios en los que no cumplían con las formulaciones, a excepción de estudios pediátricos observacionales que apoyaban hallazgos de estudios clínicos randomizados en adultos. Se usaron los Niveles de Evidencia del Centro Oxford para la Medicina Basada en la Evidencia para evaluar la evidencia de la información recogida. Tras la lectura crítica, se escribió un primer borrador con las recomendaciones, el cual se votó dos veces online, usando el método Delphi. Después, se realizaron 30 recomendaciones de las cuales se aceptaron 22 con al menos un 80% de apoyo.

Cabe destacar que estas recomendaciones no presentan un grado de evidencia elevado. Esto es debido a que a pesar de que se analizan múltiples estudios y revisiones sistemáticas en las guías, las recomendaciones finales las realiza un grupo de expertos, lo cual presenta una serie de

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

limitaciones metodológicas. Por ejemplo, en ésta última guía, si la publicación no seguía la metodología de preguntas PICO en cuanto a pacientes, intervenciones y resultados, la evidencia disminuía (excepto en el caso de estudios observacionales en pacientes pediátricos con resultados que eran apoyados por ensayos clínicos en adultos).

4.5. PROCESO DE VALIDACIÓN

En cuanto al proceso de validación de estas guías de práctica clínica:

- **Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care:** el borrador de la misma guía se envió a otros grupos como la ECCO (representantes nacionales y junta directiva), y al grupo de IBD Interest group de la ESPGHAN.
- **The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update:** se realizó una segunda votación con todos los representantes nacionales de la ECCO y grupos de expertos internacionales (aquellos solicitantes que mostraran interés en formar parte del panel de expertos, pero no fueron elegidos para este puesto), también fueron invitados solo a votar.

Además, para la validación de la calidad de estas guías de práctica clínica, he utilizado el instrumento **AGREE II**¹⁷. [Ver: **Proceso de validación: AGREE II**]

- **AGREE II: Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care.** Tras evaluar los 23 ítems, divididos en 6 dominios, se ha obtenido la siguiente puntuación en cada uno de ellos:

Dominio	Ítem	Puntuación	Dominio	Ítem	Puntuación	Dominio	Ítem	Puntuación
1	1	6/7	3	9	4/7	4	17	7/7
1	2	5/7	3	10	7/7	5	18	3/7
1	3	5/7	3	11	6/7	5	19	3/7
2	4	7/7	3	12	6/7	5	20	1/7
2	5	6/7	3	13	3/7	5	21	4/7
2	6	6/7	3	14	1/7	6	22	6/7
3	7	6/7	4	15	6/7	6	23	7/7
3	8	5/7	4	16	7/7			

Por lo tanto, tras la revisión de los distintos dominios, se ha concluido en la Evaluación Global, que en general, la puntuación es de 5/7 y sí se recomienda la guía para su uso, pues presenta recomendaciones claras para los usuarios meta, así como puntos de práctica clínica que

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

complementan la evidencia aportada por las recomendaciones. Si bien es cierto, que no incluye explícitamente un proceso de validación, además de proceso de monitoreo y evaluación, así como de actualización de la guía, sí que presenta un buen desarrollo del proceso de elaboración sencillo y directo. No incluye los costes e impactos económicos que supone seguir estas recomendaciones.

- **AGREE II: The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update.** Tras evaluar los 23 ítems, divididos en 6 dominios, se ha obtenido la siguiente puntuación en cada uno de ellos:

Dominio	Ítem	Puntuación	Dominio	Ítem	Puntuación	Dominio	Ítem	Puntuación
1	1	7/7	3	9	2/7	4	17	7/7
1	2	6/7	3	10	6/7	5	18	5/7
1	3	6/7	3	11	6/7	5	19	5/7
2	4	6/7	3	12	6/7	5	20	2/7
2	5	6/7	3	13	5/7	5	21	6/7
2	6	5/7	3	14	2/7	6	22	6/7
3	7	6/7	4	15	6/7	6	23	7/7
3	8	6/7	4	16	6/7			

Por lo tanto, tras la revisión de los distintos dominios, se ha concluido en la Evaluación Global, que en general, la puntuación es de 5/7 y sí se recomienda la guía para su uso, pues presenta objetivos generales claros, se dirige a una población y usuarios meta definidos y las recomendaciones se encuentran claramente definidas, además de acompañadas con información complementaria para apoyar la evidencia establecida. Además, el proceso de elaboración se presenta bien desarrollado, con procesos de consenso formales y procesos de validación por grupos de expertos externos, aunque esto último no lo define explícitamente. Al igual que con la anterior guía, tampoco se comenta los impactos y costes económicos de la aplicación de estas recomendaciones.

4.6. CONFLICTO DE INTERESES

La ECCO y la ESPGHAN han mantenido diligentemente una política de divulgación de potenciales conflictos de intereses. La divulgación de conflicto de intereses se encuentra abierta al público en la web de la ECCO [<https://www.ecco-ibd.eu/about-ecco/ecco-disclosures.html>], facilitando una visión exhaustiva de conflictos de interés potenciales de los autores. Los autores declaran en las guías no tener conflicto de intereses en la formulación de las recomendaciones y acciones. No ha habido financiación externa.

5. PROTOCOLO ASISTENCIAL

5.1. NOVEDADES CON RESPECTO AL PROTOCOLO ANTERIOR

- **PIBD-Classes:** nueva clasificación diagnóstica en la que se diferencian 5 subtipos de EIIp.
- **Calprotectina fecal:** Se destaca la importancia de este marcador fecal en el diagnóstico y en el control clínico de la EIIp.
- **MINI-ÍNDIX:** Nuevo índice de actividad no invasivo en el que se incluye la calprotectina fecal y otros marcadores inflamatorios para el seguimiento de la EC.
- **Dieta de exclusión para la EC con nutrición parcial enteral (CDED):** se puede considerar en pacientes con enfermedad leve-moderada que no admiten la NEE.
- **Fármacos biológicos no anti-TNF:** ustekinumab y vedolizumab, como alternativas terapéuticas para aquellos pacientes que no toleren o no respondan a la terapia con anti-TNF.
- **Manejo de la EIInc:** es un subtipo de EIIp el cual presenta un manejo similar a la CU.
- **Granulocitoaféresis:** alternativa terapéutica para pacientes refractarios o cortico-dependientes en la CU.
- **COVID-19:** Manejo de la EIIp en contexto de pandemia por SARS-CoV-2.

5.2. DIAGNÓSTICO

No existe ninguna prueba específica de la EII². Por lo tanto, el diagnóstico de EII debe basarse en la combinación de historia, examen físico, laboratorio y estudios de imagen con endoscopia e histología. Se debe descartar al inicio infecciones entéricas bacterianas, incluyendo el *Clostridium difficile*.^{1,3}

[Anexo: **Algoritmo actuación diagnóstica**, Algoritmo 2]

5.2.1. Sospecha clínica

- **Signos y síntomas:** dolor abdominal, rectorragia, moco en la deposición, diarrea (diurna y nocturna), tenesmo y urgencia defecatoria, fisuras anales o fistulas digestivas, estancamiento ponderal o retraso en la talla ¹⁻³
- **Manifestaciones extradigestivas** (fiebre, úlceras orales, artritis, lesiones cutáneas, dolor articular, osteoporosis, etc.)^{1,2} [Anexo IIa: **Manifestaciones extradigestivas de la EIIp**]
- **Alteraciones analíticas** como anemia, leucocitosis o trombocitosis; bioquímica, con hipoalbuminemia o ferropenia; alteración coagulación; y aumento de reactantes de fase aguda (VSG, PCR, ferritina, aumento de la calprotectina...) ¹⁻³

5.2.2. Estudios microbiológicos

- Se debe descartar al inicio infecciones entéricas bacterianas y parásitos, incluyendo el *Clostridium difficile*. ^{1,3,18}
- Se debe descartar infección por Citomegalovirus [CMV] en pacientes con CU, debido a que la infección por CMV se asocia a peores resultados, incluyendo la reducción de la eficacia terapéutica y un aumento de tasas de colectomías.¹⁸
- Será necesario realizar estudio serológico para los virus de la Hepatitis B y C, VVZ, VEB, así como descartar TBC latente. Se remitirá a Pediatra de Atención Primaria para completar calendario vacunal.

5.2.3. Laboratorio

ANALISIS DE SANGRE

- La **evaluación inicial** debe incluir hemograma, enzimas hepáticas, albúmina, velocidad de eritrosedimentación (VSG), perfil de hierro y proteína C reactiva (PCR)^{1,2}
 - La **anemia** es una manifestación extraintestinal frecuente en la EII¹⁹.
 - La **VSG** y la **PCR** pueden estar aumentados, pero su falta de elevación no excluye inflamación activa ³
 - Se debe determinar la **actividad de la TPMT** con el objetivo de identificar pacientes susceptibles de efectos secundarios graves con la administración de tiopurinas, en caso de que requieran tratamiento inmunomodulador.⁴
-

MARCADORES SEROLÓGICOS

- Los **marcadores ASCA/pANCA** no se recomiendan de rutina, solo en casos de dificultad diagnóstica como en la EIIc y su ausencia no excluye EII, sobretodo en niños³.
 - *Perfil sugerente EC: ASCA + /pANCA –* ⁴.
 - *Perfil sugerente CU: ASCA – / pANCA +* ⁴

MARCADORES FECALES

Los marcadores fecales como la calprotectina o la lactoferrina, son muy sensibles para detectar la inflamación de la mucosa intestinal, pero no son específicos de la EII¹, por lo que son especialmente útiles en el diagnóstico inicial y en el seguimiento de la EII^{3,8}.

- **Calprotectina fecal:** su uso en el diagnóstico inicial sirve para obtener una medición basal para luego monitorizar la respuesta a la terapia⁸, además los valores elevados de CF aumentan la probabilidad de encontrar lesiones inflamatorias en la endoscopia, por lo que se utiliza en el seguimiento de las recaídas^{4,6}.
- La **lactoferrina** se podría comparar a la CF con relación al valor diagnóstico, pero se necesitan más estudios^{4,8}. No se utiliza en nuestro hospital.

5.2.4. Evaluación endoscópica

EVALUACIÓN ENDOSCÓPICA ALTA Y BAJA

La **endoscopia** es el patrón de oro para evaluar la inflamación de la mucosa en la EII, tanto en el diagnóstico como para el seguimiento^{1,3}, ya que permite visualizar la mucosa colónica, ileal y el tracto gastrointestinal superior, además de la obtención de muestras histológicas².

La endoscopia sirve para el diagnóstico diferencial entre los fenotipos clásicos de la EII, la EC y la CU [Anexo IIb: **Diferencias Endoscopias e Histológicas Entre la EC y la C**], y para valorar la intensidad y extensión de la afectación^{1,8}.

- Se debe realizar una **endoscopia** a todo niño que presenta **síntomas o signos de alarma, marcadores sanguíneos positivos y/o niveles de calprotectina fecal elevados**.^{3,4,8}
- En aquellas situaciones no urgentes, la evaluación endoscópica para pacientes con sospecha de EIIp debe incluir una combinación de **esofagogastroduodenoscopia** (EGD) y **ileocolonoscopia** (IC)^{2,3,8}

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

- En situación de colitis aguda severa, una **sigmoidoscopia** es más segura que una colonoscopia completa⁸.
 - Se debe realizar una colonoscopia tras la resolución del episodio agudo⁸.
- Durante la IC y EGD, se deben tomar **múltiples biopsias** (≥ 2) de cada segmento incluso de aquellos que presenten ausencia de lesiones macroscópicas⁸.
- Es necesaria una correcta preparación del niño bajo anestesia general o sedación profunda⁸.
- La endoscopia debe ser realizada por un gastroenterólogo o cirujano pediátricos. Si no es posible, puede realizar por especialistas con un entrenamiento específico con apoyo de un equipo pediátrico⁸.

CÁPSULA ENDOSCÓPICA [Anexo: **Algoritmo actuación diagnóstica**]

En el caso de la EC, ésta puede comprometer segmentos del intestino delgado, por lo que es importante intentar evaluar su compromiso tanto con técnicas endoscópicas como de imágenes, aunque si el diagnóstico ya se ha esclarecido con las técnicas anteriores, no es necesario realizar más pruebas⁸.

- La **cápsula endoscópica** (CE) es complementaria a la resonancia magnética (RM) para evaluar la inflamación del intestino delgado, donde no puede alcanzar la gastroscopia ni la colonoscopia. En pacientes con sospecha de EC, tanto la CE como la RM se pueden utilizar para el diagnóstico⁸.
 - La cápsula endoscópica no se encuentra disponible en el H. General Universitario de Castellón, por lo que se debería remitir al paciente al H. La Fe para la realización de la prueba.
- Antes de realizar la CE, se debe excluir cualquier estenosis o alteración en el tracto intestinal, ya que se puede producir una retención capsular, aunque raramente causa secuelas clínicas^{3,8}.
- Si existe sospecha de estenosis intestinal o resulta necesario realizar una biopsia por resultados inconcluyentes con la CE, se debe realizar una endoscopia asistida por balón (BAE)^{1,3}.

5.2.5. Pruebas de imagen

En el estudio de una EC es importante evaluar el intestino delgado para determinar la extensión de la enfermedad. Estas imágenes pueden ayudar a determinar si existe inflamación, estenosis o una combinación de ambas, y también a evaluar si existen complicaciones (abscesos, fistulas u otras)¹.

RADIOGRAFÍA SIMPLE DE ABDOMEN

No se debe solicitar de forma rutinaria, debido a su escasa rentabilidad diagnóstica en la EI^{3,8}.

- Se debe realizar una radiografía simple de abdomen ante un paciente con clínica de CU severa, con el objetivo de descartar un megacolon tóxico³.

ECOGRAFÍA

Puede ser útil como primera aproximación al diagnóstico y luego como seguimiento en pacientes con diagnóstico establecido de EC². Puede utilizarse en la valoración de las lesiones transmurales de la EC, cuando exista sospecha de absceso y en el diagnóstico de las complicaciones hepatobiliares y nefrourológicas²⁰.

TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA (TC)

A pesar de que parece ser un método adecuado para determinar la actividad de la enfermedad en EC, debido a la radiación, no debe usarse para monitorizar la actividad de la enfermedad si la RM o la ecografía se encuentran disponibles^{2,3}.

ENTEROGRAFÍA POR RM (RME)

La RME es el *Gold standard* establecido para la evaluación de las complicaciones perineales de la EC.⁸

- En EC establecida, la **RM debe preferirse a la CE por el riesgo de estenosis**. Si existe alta sospecha clínica de EC sin estenosis, la CE se puede considerarse si la RM es negativa, debido a la alta sensibilidad para las lesiones de la mucosa^{1,3}.

La RME se considera la **técnica de elección** para valoración de intestino delgado en el paciente pediátrico, ya que permite valorar tanto la extensión y gravedad, como la presencia de complicaciones asociadas (estenosis, fistulas...)⁶.

Sin embargo, el inconveniente principal de la RME es que se deben tomar el contraste por boca y no se puede realizar la sedación³.

MEDICINA NUCLEAR

El papel de la tomografía por emisión de positrones (PET) con F fluorodeoxyglucosa aún no se ha definido, a pesar de que se ha usado para estudiar EII en niños⁴. No se utiliza en nuestro hospital.

5.2.6. Clasificación de las EII

CLASIFICACIÓN DE PARIS

Según la localización y la afectación, la EIIp se clasifica siguiendo la clasificación de París del año 2011 [Anexo IIc: Clasificación de París]^{1,4}.

- La clasificación de París se recomienda para el fenotipo CU y la EC pediátrica^{1,4}.
 - En cuanto a la CU pediátrica, con la E1-E4, A1a-A2 y la S0-S1 indica extensión de la enfermedad, edad al diagnóstico y severidad, respectivamente^{1,4}. Se deberían de añadir etiquetas como inicio infantil (<2 años a la edad de diagnóstico) o el debut precoz (<6 años a la edad de diagnóstico)¹
 - En cuanto a la EC pediátrica, con la A1a-A3, L1-L4b, B1-B3, P, G0-G1, se indica edad al diagnóstico, localización, comportamiento, enfermedad perianal y crecimiento, respectivamente¹.

PIBD-Classes

Las **PIBD-Classes** son unos criterios que estandarizan los distintos fenotipos de la EIIp en cinco categorías: **CU típica**, **CU atípica**, **EII no clasificada (EIInc)**, **Crohn cólico** y **Enfermedad de Crohn (EC)**⁵. [Anexo II d: PIBD-Classes]^{1,4}

Esta clasificación se basa en un sistema que reúne 23 características de la Enfermedad de Crohn, agrupadas en tres clases: aquellas que son totalmente incompatibles con la CU y se diagnosticaron como EC (clase 1), aquellas que raramente se presentan en la CU (<5%; clase 2); y aquellas que pueden estar en la CU, aunque es inusual (5% – 10%; clase 3)^{1,4}.

La sensibilidad y la especificidad de las PIBD-Classes para diferenciar la CU de la EC y la EIInc son del 80 y 84% y de la EC de la EIInc y CU del 78% y 94%, respectivamente⁴. De esta manera, este nuevo algoritmo validado puede clasificar a las EIIp de nuevo diagnóstico en uno de los cinco subtipos que diferencia^{1,4}.

5.2.7. Índices de Actividad

Existen índices adaptados a los pacientes pediátricos, tanto para EC como para CU, que nos ayudan a identificar los episodios de brote, así como su severidad, en los que se incluyen, datos de la historia clínica, de la exploración física, parámetros analíticos y hallazgos endoscópicos³. Estos índices de actividad de EII permiten, entre otras cosas, determinar el tratamiento a seguir³.

PUCAI y wPCDAI [Anexo IIe:PUCAI y wPCDAI]

- El **PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index)** se utiliza para la CU. Se basa únicamente en parámetros clínicos tales como: número de deposiciones al día, consistencia de ellas, presencia de sangre, deposiciones nocturnas, dolor abdominal y nivel de actividad diaria. Clasifica la enfermedad en leve, moderada y severa⁹.
- El **wPCDAI (weighted Paediatric Crohn's disease Activity Index)** es el estándar utilizado durante los últimos 20 años de evaluación clínica de la EC, sin embargo, su rentabilidad se encuentra en duda ya que no incorpora la calprotectina fecal, parámetro más utilizado actualmente para el diagnóstico y seguimiento. Recientemente, se ha propuesto un nuevo índice para la EC: el MINI-INDEX [ver a continuación].

MINI-INDEX [Anexo II f:MINI-INDEX]

El MINI-INDEX (Mucosal inflammation noninvasive index) es un nuevo índice de actividad que evalúa la inflamación de la mucosa intestinal de manera no invasiva en niños con Enfermedad de Crohn^{6,9}. En éste, se combinan los síntomas clínicos con marcadores serológicos y fecales de inflamación y se correlaciona con el SESCO (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*) discriminando con más precisión la curación de la mucosa que el índice de actividad anteriormente utilizado, el wPCDAI⁶.

5.3. TRATAMIENTO

PUNTOS CLAVE EN EL INICIO DEL MANEJO TERAPÉUTICO: ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

- **Enfermedad de Crohn** [Anexo: **Algoritmos terapéuticos, Algoritmo 5**]. Es esencial crear un plan óptimo de tratamiento, basado en identificar pacientes con alto riesgo de enfermedad complicada y cuyo objetivo principal sea obtener un rápido control de la inflamación, que se traduce en una reducción a largo plazo del daño intestinal⁶.

Se deben considerar factores como edad, comportamiento de la enfermedad, presencia de retraso de crecimiento, efectos secundarios potenciales de las medicaciones y la calidad de vida. Así mismo, se han validado algunos predictores de pobre respuesta al tratamiento [Anexo: **Algoritmos terapéuticos**, Tabla XI de Predictores de resultado terapéutico para la EC], como el comportamiento de la enfermedad (B2, estenosante; B3, enfermedad fistulizante; p, enfermedad perianal] o la no respuesta a un adecuado tratamiento de inducción⁴.

- **Colitis Ulcerosa** [Anexo: **Algoritmos terapéuticos, 3-4**]. Para establecer el riesgo de fracaso terapéutico en la CU, se utiliza el PUCAI. Este índice se ha utilizado para guiar el inicio del tratamiento en el debut de la enfermedad, con buenos resultados⁶.
- **Enfermedad Inflamatoria Intestinal Indeterminada**: El manejo es similar a la Colitis Ulcerosa.

5.3.1. Tratamiento de Inducción

5.3.1.1. ENFERMEDAD DE CROHN

NUTRICIÓN ENTERAL EXCLUSIVA

- En niños con EC luminal activa, la terapia dietética con **nutrición enteral exclusiva** (NEE) es la **primera línea para la inducción a la remisión**^{1-3,6}.
 - La NEE requiere el uso de formulas completamente líquidas como única fuente de alimentación hasta 6-8 semanas⁶. El uso de las fórmulas poliméricas estaría justificado en estos casos⁶.
 - **Efectos secundarios**: diarrea, vómitos. En pacientes con una importante deprivación nutricional, hay riesgo de síndrome de realimentación⁶.

DIETA DE EXCLUSIÓN CON NUTRICIÓN ENTERAL PARCIAL (CDED)

La dieta de exclusión para la EC es actualmente una de las dietas más documentadas clínicamente para el manejo de la EC activa. Se basa en la exclusión de ciertos componentes en la dieta que pueden producir disregulaciones en la microbiota intestinal. Por otra parte, trata de asegurar el crecimiento y restaurar la masa grasa incorporando grandes cantidades de proteínas de alta calidad, eliminando grasas de peor calidad nutricional y aumentando las ingestas ricas de carbohidratos complejos²¹.

- Las dietas basadas en alimentos, como la CDED, pueden ser alternativas para pacientes con intolerancia a la NEE^{6,12,13}.
 - En los ensayos clínicos, los pacientes toleraron mejor la CDED acompañada de NEP, obteniendo resultados similares a la NEE en cuanto a la remisión clínica a la semana 12⁶.

Para las fichas de dieta para los pacientes, ver: [Anexo III: Fichas Dieta Exclusión EC]

CORTICOIDES

- Se deben considerar los **corticoides** para la **inducción** a la **remisión**, cuando en un niño con EC luminal activa, **no es posible el tratamiento con NEE**⁶.
 - Si la NEE es pobremente tolerada o inefectiva después de 2-4 semanas de buen cumplimiento, se deben considerar los corticoides sistémicos para la inducción a la remisión⁶.
- En caso de enfermedad ileocecal leve (L1), si la NEE es insuficiente para conseguir remisión clínica, sería preferible tratar con budesonida de liberación ileal más que con prednisolona¹.
 - **Dosis:**
 - Prednisolona: 1mg/kg/día máximo 40 mg, vía oral o 60 mg iv, con descenso progresivo escalonado a razón de 5 mg a la semana⁶.
 - Budesonida de liberación ileal:
 - > 40 kg: dosis inicial de 9 mg/d por 6 semanas y realizar terapia descendente: 6 mg/d por 2 semanas y 3mg/d a las 2 semanas siguientes.
 - Efectos secundarios: asocian a mayor riesgo de infección y de abscesos pélvicos o intraabdominales, pero los efectos secundarios más importantes cuando se pregunta a los pacientes son el aumento de peso, insomnio y fascies Cushingoides⁶.

FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Fármacos biológicos anti-TNF

- Los fármacos anti-TNF deben usarse como primera línea en la inducción y el mantenimiento, en aquellos pacientes que:
 - Presenten factores de mal pronóstico al diagnóstico (Enfermedad perianal fistulizante, grave retraso del crecimiento)⁶.
 - No se consiga remisión clínica [PCDAI <10] y bioquímica (calprotectina fecal <250 µg/g) después de la inducción con NEE o corticoides⁶.
- El tratamiento de inducción con anti-TNF en monoterapia, presenta menores tasas de necesidad de corticoides y de cirugía al año, incluso tasas menores que la inducción con NEE o con corticoides, seguida de tratamiento inmunomodulador⁶.
- Opciones de tratamiento con fármacos anti-TNF:
 - **Infliximab:** 5 mg/kg, 3 dosis de inducción en 6 semanas (semanas 0-2-6), seguido de un tratamiento de mantenimiento con una dosis de 5mg/kg cada 8 semanas⁶.
 - Niños con peso < 30 kg y aquellos con enfermedad extendida con hipoalbuminemia, requieren dosis de inducción 10 mg/kg, intervalos de dosificación menores o ambos, con el objetivo de conseguir los niveles de fármaco adecuados⁶.
 - **Adalimumab:** administración subcutánea.
 - Pacientes con peso > 40 kg: la primera dosis de inducción debe ser de 160 mg, 80 mg a la semana 2 y después se sigue la dosis de mantenimiento de 40 mg a la cuarta semana (0-2-4)⁶.
 - Pacientes con peso < 40 kg: las dosis recomendadas son 80 mg la semana 0, 40 mg la segunda semana y 20 mg a la cuarta semana y en adelante (0-2-4). Podrían requerir mayores dosis en casos específicos⁶.
 - Las inyecciones semanales se deben considerar en pacientes que pierden respuesta o que no consiguen los niveles adecuados⁶.

Fármacos biológicos no anti-TNF

- Se debe considerar tratamiento con **ustekinumab** o **vedolizumab**, en aquellos pacientes que **no hayan conseguido o mantenido la remisión clínica con fármacos anti-TNF** a pesar de la optimización de éstos y del tratamiento inmunomodulador^{6,22}.

Ustekinumab

- Agente monoclonal anti-IL-12 y IL23 que ha demostrado ser eficaz en la inducción y en el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes adultos con EC refractaria a anti-TNF o que no toleraban los anti-TNF.^{6,23}
- **Dosis:**
 - 1ª dosis intravenosa: 6 mg/kg, aproximando a 130 o múltiplos de 130 (máximo 520 mg), ya que los viales son de esta dosis.⁶
 - La segunda dosis cada 8 semanas, dosis subcutánea: 90 mg/1.73 m², (*ajustando la dosis según SC, considerando que el estándar en adultos es 1.73m²*). Posteriormente, cada 8-12 semanas. Viales de 90 mg y 45 mg.^{6,23}
- No hay suficientes estudios que determinen un nivel objetivo de ustekinumab²³.
- Efectos adversos: infrecuentes, pero entre ellos destacan: dolor de cabeza, mialgias, parestesia y reacción infusional^{6,24-26}.

Vedolizumab

- Anticuerpo monoclonal humanizado selectivo del intestino que tiene como objetivo la integrina $\alpha 4\beta 7$, por lo que actúa disminuyendo la inflamación al inhibir a los linfocitos T de memoria^{6,24,25}.
- Resulta efectivo en pacientes con EII refractaria o que son intolerantes a los corticoides sistémicos, inmunomoduladores o agentes anti-TNF^{6,24,25}.
- El vedolizumab es efectivo tanto para la EC y la CU, pero parece ser más efectivo en la CU⁶.
- **Dosis:**
 - Pacientes ≥ 40 kg: 300 mg i.v. con tres dosis de inducción en 6 semanas (semana 0-2-6), seguida de una terapia de mantenimiento con 300 mg cada 8 semanas⁶.
 - En pacientes que requieran dosis individualizada: 6mg/kg hasta 300 mg máximo⁶.j

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

- Debido a que la respuesta puede retrasarse hasta la semana 16, en algunos centros se prescriben corticoides, vía oral como terapia puente hasta que los efectos del vedolizumab se manifiesten⁶.
- No hay suficientes estudios que determinen los niveles plasmáticos objetivo de vedolizumab⁶.
- En aquellos pacientes con baja respuesta se puede intensificar la terapia reduciendo los intervalos de infusión a 4 semanas, con el objetivo de restaurar la respuesta^{6,24,25}.
- **Efectos secundarios:** El vedolizumab presenta un buen perfil de seguridad, los síntomas tras la discontinuación son infrecuentes. No se encuentra asociado con un aumento de riesgo infecciones oportunistas ni cáncer²⁷.

INMUNOMODULADORES

Talidomida

- Hipnótico no barbitúrico que presenta efectos inmunosupresores (inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos y de la producción de TNF-alfa, disminución de la fagocitosis) y angiogénicas²⁷.
- Su indicación fue suspendida por sus múltiples efectos adversos (sedación, neuropatía periférica, teratogenicidad...), por lo que su uso se encuentra restringido a una pequeña cohorte de pacientes con EC seleccionada (intolerancia a terapias administradas parenteralmente a pesar de apoyo psicológico o aquellos refractarios a varios biológicos)⁶.
 - Se debe descartar embarazo en chicas jóvenes con EC antes de empezar el tratamiento, así como es obligatorio el tratamiento anticonceptivo en pacientes con actividad sexual²⁷.
 - **Dosis:** Niños ≥ 1 año: 1.5-2 mg/Kg/día en 1 dosis (máximo 300 mg/día)².

Tacrolimus

- El tacrolimus se puede emplear en ambas formas de la EII².
- Sus principales indicaciones son:
 - De forma tópica en la EC perianal o fistulizante refractaria a tratamiento convencional con esteroides, antibióticos o AZA/6- MP².
 - Por vía oral en la CU resistente a corticoides, como una alternativa a la ciclosporina intravenosa, a dosis de 0,15 mg/kg/día con ajuste posterior según niveles plasmáticos².

Ciclosporina

- La ciclosporina parece ser más efectiva en las formas graves de CU que en la EC, donde es especialmente útil en las fístulas refractarias².
 - En la CU severa refractaria a corticoesteroides puede evitar o retrasar la colectomía².
 - Para la inducción a la remisión es utilizada vía intravenosa. Dosis: 2-4 mg/kg/día durante 7-10 días, ajustando la dosis cada 48 horas según los niveles séricos⁴.

MANIPULACIÓN MICROBIOLÓGICA

Antibióticos

- Los antibióticos (ciprofloxacino o metronidazol) se pueden usar como adyuvantes, en el caso de la enfermedad fistulizante perianal pero no como única terapia⁴.
- Los pacientes tratados con ciprofloxacino y anti-TNF presentan mejores resultados que tratamiento solamente con anti-TNF⁴.
- **Dosis⁴:**
 - Metronidazol: 30 mg/kg/d oral dividida en 2 o tres dosis
 - Ciprofloxacino: 20 mg/kg/d oral dividida en 2 dosis.

Probióticos

- No se deben utilizar probióticos como terapia única para el tratamiento de la EIIp, ya que no está demostrada la eficacia en pacientes con EC para la inducción o el mantenimiento de la remisión⁴.

Trasplante de microbiota fecal

- No se debe considerar el trasplante de microbiota fecal en pacientes con EC, para la inducción o el mantenimiento a la remisión⁴.

5.3.1.2. COLITIS ULCEROSA

5-ASA y ENEMAS

- Se deben de utilizar los **5-ASA orales como tratamiento de primera línea** para la inducción y el mantenimiento para la CU leve-moderada⁴.
- En cuanto al tratamiento rectal:
 - Solo se usará monoterapia rectal en aquellos pacientes con proctitis ulcerativa leve-moderada.
 - Si el paciente presenta síntomas persistentes de inflamación distal a pesar de la optimización del tratamiento, pueden asociarse 5-ASA⁴.
 - **Dosis:**
 - Mesalazina: oral 60-80 mg/kg/d (hasta 4.8 g diarios); rectal 25 mg/ kg hasta 1 g diario⁴.
 - Sulfasalazina: rectal 40 mg-70mg/kg/d hasta 4 g diarios. Se pueden utilizar dosis > 4 g, pero la evidencia no demuestra que sean más efectivas que las dosis de 1 g.
 - Menos recomendable que la mesalazina por sus efectos secundarios: dolor de cabeza, síntomas gastrointestinales y más raramente, reacción alérgica (<0,1%)⁴

CORTICOIDES

- Los corticoides orales deben usarse de tratamiento de segunda línea en aquellos pacientes con CU leve-moderada que no hayan respondido al tratamiento con 5-ASA (oral y/o rectal)⁴.
- Pueden considerarse primera línea en aquellos casos de CU moderada (PUCAI = 64)⁴.
- Se deben utilizar corticoides intravenosos en la CU grave⁴.
- Se deben de utilizar los **5-ASA con corticoides orales con bajo efecto sistémico** (dipropionato de beclometasona y budesonida) para aquellos pacientes con CU leve refractaria⁴.
- Los corticoides no se deben usar para la terapia de mantenimiento⁴.

- **Dosis⁴:**
 - Prednisona/ prednisolona: 1 mg/kg/d vía oral hasta un máx. de 40 mg durante 2-3 semanas seguidas de un periodo de descenso de 5 mg por semana, hasta 8-10 semanas. Después, suspender.
 - Corticoides bajo efecto sistémico:
 - Pacientes > 30 kg:
 - Dipropionato de beclometasona: 5 mg diarios durante 4 semanas.
 - Budesonida-MMX: 9mg diarios durante 4 semanas, 6 mg durante 2 semanas y 3 mg durante 2 semanas.
 - Pacientes < 30 kg: no se ha establecido dosis y no existe formulación líquida disponible.
- **Cortico-dependencia:** se aplica a aquellos pacientes que son incapaces de suspender la terapia con corticoides en menos 3 meses sin recaídas de la enfermedad o aquellos que para remisión necesitan al menos 3 meses de tratamiento con corticoides⁴.
- Un tratamiento largo y con dosis altas de glucocorticoides (>3 meses) se ha asociado con supresión adrenal en el 20% de los niños con EII⁴.

FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Fármacos biológicos anti-TNF

- Se debe considerar infliximab en aquellos casos de enfermedad crónicamente activa o corticodependencia, no controlada con 5-ASA y tiopurinas, tanto para la inducción como para el mantenimiento a la remisión⁴.
- El adalimumab y el golimumab, son otros fármacos anti-TNF a considerar en aquellos casos que no responden inicialmente o con pérdida de respuesta o intolerancia a infliximab, basado en los niveles en suero y anticuerpos^{4,28}.

Infliximab y Adalimumab: dosificación, misma que en la Enfermedad de Crohn (Ver: ENFERMEDAD DE CROHN, *Fármacos biológicos anti-TNF*)

Golimumab^{4,28}: Dosis

- Inducción:
 - Peso > 45kg: 200 mg en semana 0 y 100 mg en semana 2.
 - Peso < 45 kg: 90 mg/m² (máximo 200 mg) en la semana 0, 45 mg/m² (máximo 100 mg) en la semana 2.
 - Los niños <45 kg tienden a tener exposiciones relativamente más bajas, por lo que, para lograr exposiciones comparables a las observadas en adultos, podría ser necesaria una dosis de inducción de 120 mg/m² en la semana 0 y 60 mg/m² en la semana 2 en este grupo de pacientes.
- Mantenimiento: Los niveles objetivo en el mantenimiento son de > 2 mg/mL.
 - Peso > 45kg: Mantenimiento con 100 mg cada 4 semanas.
 - Peso < 45 kg: Mantenimiento 45 mg/m² (máximo 100 mg) cada 4 semanas.

Fármacos biológicos no anti-TNF

- El **vedolizumab** debe considerarse en aquellos casos de corticodependencia o enfermedad crónicamente activa que falla al tratamiento con anti-TNF⁴.
- Se debe prescribir el vedolizumab en monoterapia, ya que su combinación con tiopurinas resulta controvertido^{4,29}.
- **Dosis**: se basan en las dosis utilizadas en estudios pediátricos²⁹:
 - Pacientes de ≥40 kg:
 - Dosis de inducción: 300 mg en las semanas 0, 2 y 6 (perfusión intravenosa).
 - Dosis de mantenimiento: 300 mg cada 8 semanas (perfusión intravenosa).
 - Pacientes de <40 kg:
 - Dosis de inducción: 6 mg/kg hasta un máximo de 300 mg en las semanas 0, 2 y 6 (perfusión intravenosa).
 - Dosis de mantenimiento: 6 mg/kg hasta un máximo de 300 mg cada 8 semanas (perfusión intravenosa).
- El efecto del vedolizumab en la CU se ha visto a partir de la semana 6 de tratamiento, pero la respuesta completa se consigue a la semana 14⁶.
- Puede considerarse intensificar los intervalos entre infusiones (cada 4 semanas) durante el mantenimiento en pacientes parcialmente respondedores al tratamiento⁶.

GRANULOCITO-MONOCITO AFÉRESIS (GMA)

A pesar de que los datos en la CU pediátrica son limitados, en general apoyan el posible beneficio clínico de la aféresis en algunos de estos pacientes refractarios, incluso a inmunosupresores, pudiendo limitar el empleo de corticoides^{4,10}.

- La GMA constituye una alternativa terapéutica para aquellos pacientes con enfermedad refractaria a la primera línea de tratamiento, ya que presenta un buen perfil de seguridad^{10,30}.
- **Modalidades de tratamiento**¹¹:
 - GMA regular: 1 sesión por semana, 5-10 semanas de duración.
 - GMA intensiva: 2 sesiones por semana, 2-5 semanas de duración.
 - Esta modalidad parece tener mayor tasa de remisiones que la regular.

Se debe administrar una dosis intravenosa única de heparina (5000 E) para prevenir la trombosis del catéter venoso³⁰.

- **Retratamiento**: existe posibilidad de retratamiento con ciclos repetidos de aféresis^{10,11,30,31}.
- **Volemia**:
 - La pauta estándar de tratamiento es de 60 min por sesión a un flujo de 30ml/h se procesan aproximadamente 1.800ml/sesión, con una fracción de volumen sanguíneo circulante (VSC) que depende de sexo, edad y talla³⁰.
 - Podría adaptarse el flujo de la bomba, y sobre todo el tiempo de duración de las sesiones de cada paciente, en función de sus características antropométricas^{10,11,30,32}.
- **Seguridad**:
 - La mayor parte de efectos adversos observados fueron leves (dolor en la zona de punción, cefalea, náuseas, vómitos y fotofobia).³⁰
 - Las limitaciones de este procedimiento se relacionan con la dificultad de obtener adecuados accesos venosos periféricos o los problemas de relacionados con el circuito en su mayoría solventables con un personal de enfermería entrenado en los procedimientos de aféresis^{30,33}.

- Recientemente, se ha comunicado que es posible aplicar la técnica con régimen intensivo de 2 sesiones/semana utilizando un único acceso venoso de punción con resultados comparables en efectividad, seguridad y problemas del circuito al empleo convencional de dos accesos venosos antecubitales³³.

OTRAS INTERVENCIONES

- El trasplante de microbiota fecal no debe usarse rutinariamente en el tratamiento de la CU pediátrica⁴.
- Los antibióticos no deben usarse rutinariamente para la inducción o el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU pediátrica⁴.
- Los probióticos pueden considerarse en pacientes con CU leve como tratamiento adyuvante o en pacientes intolerantes a los 5-ASA⁴.
- Inmunoglobulinas intravenosas, aloe-vera. Omega-3 y otros tipos de tratamientos no deben considerarse como tratamiento principal⁴.

5.3.1.3. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL INDETERMINADA

- El **tratamiento** de los pacientes con **EIInc debe basarse en el tratamiento de la CU** en aquellos pacientes con un perfil de gravedad de la enfermedad similar⁴.
 - El diagnóstico de EIInc se debe realizar después de una evaluación endoscópica completa que incluya ileocolonoscopia, gastroscopia y evaluación del intestino delgado⁴.
 - Aunque no éste validado para esta indicación, es razonable usar el PUCAI para la evaluación de la actividad de la enfermedad en la EIInc dada la similitud clínica de ésta con la CU⁴
 - Se debe usar el algoritmo *PIBD-Classes* para el diagnóstico de la EIInc^{4,5}.
 - Mientras los ASCA+ y los pANCA- son perfiles más sugestivos de EC y ASCA – y pANCA + para la CU, su precisión diagnóstica es baja si se usa como prueba única en el contexto de debut de la EIInc⁴.

5.3.2. Tratamiento de Mantenimiento

INMUNOMODULADORES

Se usan tanto en CU como para EC.

Metotrexato

- El **metotrexato**, de elección en el mantenimiento de la remisión clínica o tras las tiopurinas, en caso de ineficacia de éstas o intolerancia⁶.
- **Dosis:** administración subcutánea 1 vez a la semana, 15 mg/m² (según SC) hasta un máximo de 25 mg⁶.
 - Si se consigue la curación de la mucosa, se puede reducir la dosis a 10 mg/m² 1 vez a la semana hasta un máximo de 15 mg/m².
 - No hay diferencias entre el metotrexato subcutáneo u oral, por lo que se puede administrar oral tras 4 meses de administración subcutánea, debido a que las inyecciones son dolorosas y menos cómodas que la vía oral. En caso de intolerancia o pérdida de efectividad por la vía oral, se puede volver a la administración subcutánea^{4,6}.
- Se recomienda el tratamiento con ácido fólico: 5 mg 24-72 h después de la dosis de metotrexato 1 vez a la semana o un 1mg/d 5 días a la semana⁶

Tiopurinas

- En pacientes que hayan alcanzado la remisión, las tiopurinas (azatioprina o 6-mercaptopurina) pueden usarse para el mantenimiento de la remisión⁶.
- Para conseguir la máxima efectividad se requiere tratamiento 8-16 semanas, así pues, debemos iniciar el tratamiento al mismo tiempo que el de inducción⁶.
- **Dosis⁶:**
 - Azatioprina 2.0–2.5 mg/kg 1 vez al día.
 - 6-mercaptopurina: 1.0–1.5 mg/kg 1 vez al día.
- **Actividad TPMT:** se debe determinar la actividad de TPMT (fenotipo o genotipo), ya que permite identificar a pacientes con alto riesgo de mielosupresión grave. En nuestro hospital se tienen en cuenta los siguientes valores:

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

- Pacientes con actividad baja o ausente de TPMT tienen mayor riesgo de desarrollar mielotoxicidad severa si se administran dosis convencionales de tiopurinas⁶.
- Se debe realizar una monitorización hematológica y hepática mensual en los tres primeros meses y al menos una vez cada 3 meses después de este periodo⁶.
- La prueba de determinación de metabolitos puede ser de ayuda para ajustar el tratamiento en pacientes con respuesta subóptima⁶. No se realiza en nuestro hospital.
- Las tiopurinas deben considerarse después del alta de un episodio de colitis aguda grave^{6,34}.
- Efectos adversos⁴:
 - La toxicidad hematológica ocurre en el 2-14% de los casos, típicamente en los primeros meses de tratamiento.
 - Los pacientes pueden desarrollar una pancreatitis las primeras semanas de tratamiento (7%)⁶. Requiere suspender el tratamiento.
 - La elevación de enzimas hepática a valores superiores al doble del normal puede ser transitoria o debe resolverse en el caso de suspender el tratamiento o reducir dosis. En caso de nueva elevación, se debe retirar el tratamiento y evaluar los metabolitos tiopurínicos si es posible⁶.
 - Náuseas y vómitos por azatioprina: disminuir dosis, o cambiar por 6-mercaptopurina o usar dosis menores con alopurinol⁶.
 - En un pequeño porcentaje se ha visto aumentada la incidencia de linfomas (Linfoma T hepatoesplénico de células grandes) y cáncer de piel no melanoma¹.

Ciclosporina y Tacrolimus

- La ciclosporina y tacrolimus se encuentran indicados en CU grave refractaria a otros tratamientos, como medida temporal. Estos tratamientos tienen efectos adversos frecuentes y potencialmente graves, por lo que no son de uso como terapia inicial en estos pacientes².
- En fase de mantenimiento, la ciclosporina se puede usar vía oral durante periodos breves, con una dosis inicial de 8mg/kg/d por espacio de 1 a 3 meses⁶.
- El tacrolimus oral puede utilizarse en pacientes con CU seleccionados como otra opción de terapia puente en vez de corticoides, para las tiopurinas o tratamiento con vedolizumab³⁵. Las dosis más utilizadas han sido de 0,05 y 0,2 mg/kg /día en dos tomas⁶.
- El tacrolimus rectal puede considerarse en pacientes con proctitis ulcerativa que sean refractarios o presenten intolerancia a la mesalazina y a los corticoides tópicos. Dosis: 0.07 mg/kg/d, máximo 3mg/d⁶.

MANTENIMIENTO CON NUTRICIÓN ENTERAL (NE)

- En niños con EC de bajo riesgo que hayan conseguido remisión clínica, el tratamiento en monoterapia con NE de mantenimiento (al menos 50% de los requerimientos diarios nutricionales) pueden prolongar la remisión³⁶.
- La CDED es una buena opción para el mantenimiento a la remisión a largo plazo junto a la nutrición enteral parcial^{6,21}.

OPTIMIZACIÓN DE LOS NIVELES DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS PARA EL MANTENIMIENTO

Combinación con tratamiento inmunomodulador

- En pacientes que empiezan tratamiento con infliximab, se debe combinar tratamiento con un **inmunomodulador**⁶.
- Los estudios señalan que la combinación de estos fármacos, reducen la probabilidad de pérdida de respuesta secundaria debido al desarrollo de ADA y aumenta la probabilidad de permanecer con infliximab por más tiempo⁶.

- El tratamiento inmunomodulador concomitante se debe retirar tras 6-12 meses en terapia combinada con el fármaco biológico, ya que los niveles de éste se encuentran a niveles plasmáticos adecuados tras conseguir el objetivo terapéutico (curación transmural y de la mucosa)⁶.
- En pacientes que nunca han estado en tratamiento con anti-TNF, el **adalimumab** en monoterapia es una alternativa al adalimumab en terapia combinada⁶.
- La evidencia disponible sugiere que el tratamiento en monoterapia con adalimumab es apropiado cuando se inicia un primer tratamiento con anti-TNF⁶.
- En pacientes sensibilizados al infliximab o aquellos con alto riesgo de desarrollar pérdida de respuesta, parece ser prudente administrar adalimumab junto a un fármaco inmunomodulador concomitante⁴.

Control de los niveles plasmáticos de los fármacos biológicos [Anexo: Optimización de tratamiento anti-TNF y Niveles objetivo anti-TN]

- En pacientes con tratamiento con fármacos anti-TNF, se debe realizar un control temprano de los niveles plasmáticos del fármaco, con el objetivo de ajustar las dosis del tratamiento⁶.
- El control de los niveles plasmáticos del fármaco permite medir las concentraciones de fármaco e interpretar estas concentraciones ajustando la dosis para mantener las concentraciones óptimas⁴.
- Los fármacos anti-TNF son muy efectivos para el tratamiento de la EC pediátrica pero un 10-30% de los pacientes no responden al tratamiento de inducción y aproximadamente la mitad de aquellos que tienen una respuesta inicial, la pierden con el tiempo (LOR secundaria)⁶.
- En pacientes en tratamiento con infliximab, se debe de realizar un control a la cuarta infusión^{4,8}.
- En pacientes tratados con adalimumab, el primer control se debe realizar antes de la tercera dosis⁴.
- En pacientes con EC activa, los cuales se encuentran en tratamiento con anti-TNF, se debe realizar un control de los niveles plasmáticos para poder realizar cambios en el tratamiento, bien para ajustar la dosis empíricamente o cambiando el fármaco administrado⁴.

5.4. SEGUIMIENTO

5.4.1. Evaluación y predicción de la enfermedad

- Tras la estabilidad clínica inicial, se realizarán controles analíticos y clínicos^{4,8}.

ENFERMEDAD DE CROHN

- El descenso de la calprotectina fecal (<250 µg/g) se debe usar como marcador de respuesta terapéutica en pacientes con EC luminal, tras el tratamiento de inducción y en contexto de mejora clínica⁴.
 - Hay mayor probabilidad de curación de mucosa a nivel endoscópico en valores < 50 µg/g⁴.
- En pacientes con EC en remisión clínica, se debe reevaluar al paciente e incluso considerar ajustar el tratamiento, ante una elevación de la calprotectina⁴.
- Se debe utilizar el MINI-Index para evaluar el estado de la mucosa y poder seleccionar más apropiadamente los pacientes que necesiten una evaluación endoscópica⁶.

COLITIS ULCEROSA

- Se debe revisar la actividad de la enfermedad en cada visita utilizando el PUCAI. Si éste es ≥ 10 puntos, se debe modificar el tratamiento⁴.
- Se debe realizar colonoscopia al diagnóstico, preferiblemente antes de realizar cambios terapéuticos, para el cribado de cáncer y cuando hay una disociación entre los síntomas y los valores de calprotectina⁴.
- En caso de remisión clínica, se debe monitorizar la calprotectina⁴.

5.4.2. Adherencia terapéutica

- La adherencia terapéutica se debe evaluar en cada visita, con los controles de niveles plasmáticos y la necesidad de renovar recetas.⁴

5.4.3. Densidad mineral ósea

- Se debe de considerar realizar una densitometría en aquellos pacientes de alto riesgo como: enfermedad grave, malnutrición prolongada, amenorrea, pubertad retardada y/o corticodependencia⁴.

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

- Se debe suplementar con vitamina D si los niveles de 25-OH-vitamina D se encuentran <30 ng/ml (valores normales 30-100 ng/ml), independientemente del tratamiento con corticoides⁴.
- El tratamiento más importante de la osteopenia es, además de evitar el uso de corticoides, conseguir la curación de la mucosa, ya que la osteopenia puede ser consecuencia de las citoquinas inflamatorias⁴.
- El uso de bifosfonatos debe reservarse en casos extremos, como en las fracturas patológicas⁴.

5.4.4. Anemia

La anemia es una de las manifestaciones más frecuentes de la EII y se debe de seguir y tratar, al mismo tiempo que la EII¹⁹.

Screening y diagnóstico de la anemia

- Realizar screening de anemia, en el que se incluya: recuento de glóbulos rojos, recuento de reticulocitos, ferritina, PCR y saturación de transferrina. Se debe realizar¹⁹:
 - Al diagnóstico.
 - Cada 3 meses si EII activa.
 - Cada 6 meses si EII en remisión.
- En caso de síndrome anémico y/o hemoglobina baja (para edad, raza y sexo), determinar volumen corpuscular medio (VCM) para determinar etiología¹⁹.

Tratamiento

- Se debe tratar la anemia con suplementos de hierro oral, optimizando su aportación en la dieta y controlando la actividad de la enfermedad¹⁹.
- Para aquellos pacientes que no toleran o no responden al hierro oral y aquellos con enfermedad activa con anemia moderada-severa, se debe de administrar hierro intravenoso¹⁹.
- Si el paciente no responde al tratamiento con hierro, se debe considerar otras etiologías como la anemia enfermedad crónica, toxicidad hematológica, deficiencia vitamínica, entre otras¹⁹.
- En casos refractarios, remitir a Hematología¹⁹.

5.4.5. Cáncer

- **Cáncer Colorrectal (CCR):** realizar una colonoscopia a los 8-10 años tras el diagnóstico de EIIp, en el caso de que no exista ninguno de los siguientes factores de riesgo: antecedentes familiares de CCR, colitis extensa, enfermedad grave durante un largo periodo de tiempo⁴.
 - Posteriormente, se realizará una colonoscopia anual o bianual, debido al riesgo aumentado que tienen los pacientes con EIIp de padecer CCR^{4,8}.
- **Colangitis esclerosante primaria (CEP):** los pacientes con CEP presentan un riesgo aumentado de tener colangiocarcinoma durante la infancia. Por ello, se podría realizar un screening anual o bianual desde el momento del diagnóstico de la CEP, aunque en menores de 12 se puede posponer según factores de riesgo (tiempo desde debut de la enfermedad, antecedentes familiares, gravedad de la enfermedad durante su duración y extensión de esta)^{4,8}.

5.4.6. Transición

- Los adolescentes deben incluirse en los programas de adultos, los cuales pueden ser adaptados según la organización del Servicio de pediatría y el Servicio de adultos⁴.

5.4.7. Abordaje psicológico

- Se debe facilitar el acceso al apoyo psicológico según los recursos disponibles⁴.

5.5. EIIp y COVID-19

Debido a la situación actual de pandemia por SARS-CoV-2, resulta imposible no preguntarse cómo puede afectar esta infección a los niños con EIIp, ya que son niños con una enfermedad más extensa y severa que en la edad adulta, por lo que necesitan tratamiento inmunomodulador y fármacos biológicos con mayor frecuencia^{15,37}. Sin embargo, la evidencia actual apoya que los niños con EIIp no parecen presentar un riesgo aumentado de contagio comparado a la población general^{38,39}. Tampoco se ha visto mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 con relación a tratamiento sistémico inmunosupresor¹⁵. Además, la población pediátrica parece estar menos afectada de forma grave por la COVID-19^{15,37,40}.

- Se debe mantener el tratamiento estándar de la EIIp, incluyendo los fármacos biológicos, sobretodo aquellos pacientes con enfermedad grave^{37,38,40}.

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

- No parece estar justificado suspender el tratamiento en caso de un proceso febril agudo, independientemente del resultado de la PCR. En cualquier caso, deberemos individualizar en cada paciente ^{37,38,40}.

CORTICOIDES

- Los corticoides deben usarse en caso de recaída y retirarlo cuanto antes, como siempre se ha recomendado en los niños. En caso de la EC, se debe preferir la NEE ^{37,38,40}.
- En caso de tratamiento con corticoides, intentaremos mantener en dosis menores de 20 mg/ kg^{15,37,40}.

INMUNOMODULADORES

- No se debe suspender el tratamiento con inmunomoduladores, ya que el riesgo de recaída de la enfermedad es mayor que el de contraer la infección por SARS-CoV-2³⁷.

FÁRMACOS BIOLÓGICOS

- No se deben de reducir las dosis para prevenir la infección por SARS-CoV-2 ni plantear cambios de fármacos biológicos con el objetivo de cambiar de vía de administración (por ej. cambiar de infliximab intravenoso a adalimumab)^{37,38,40}.

ENDOSCOPIA

- Siempre que sea posible, se deberían posponer las cirugías y los procedimientos endoscópicos en contexto de pandemia^{38,40}.
- En caso de realizar endoscopias, el personal se deberá usar un equipo de protección completo, incluyendo mascarilla FFP3 o equivalente^{4,5}.

ANEXOS

I. PROCESO DE ELABORACIÓN

a. Elaboración Búsqueda bibliográfica

TABLA I. REVISIÓN DE BIBLIOGRAFÍA (1): PUBMED				
Búsquedas	Búsqueda: Tesoros utilizados	Filtros	Resultados	Seleccionados
1ª Búsqueda	Búsqueda: "Pediatric ulcerative colitis" Tesauro: MeSH	"Practice Guideline"	2	2
	Búsqueda: " Pediatric Crohn's disease " Tesauro: MeSH	"Last 5 years"	2	2
<i>Search details:</i> "Pediatric ulcerative colitis" [Supplementary Concept] Filters: Practice Guideline, in the last 5 years Sort by: Most Recent <i>Search details:</i> "Pediatric Crohn's disease" [Supplementary Concept] Filters: Practice Guideline, in the last 5 years Sort by: Most Recent				
2ª Búsqueda	Búsqueda: "vedolizumab", "Inflammatory Bowel Diseases" Tesauro: MeSH	"Free full text" "Last 5 years" "Child: birth- 18 years"	16	5
	Búsqueda: "ustekinumab", "Inflammatory Bowel Diseases" Tesauro: MeSH		5	2
	Búsqueda: "infliximab", "Inflammatory Bowel Diseases" Tesauro: MeSH		104	2
	Búsqueda: "Nutritional Support", "Pediatric Crohn's disease" Tesauro: MeSH		13	4
	Búsqueda: crohn exclusion diet		5	2
<i>Search details:</i> ("vedolizumab" [Supplementary Concept]) AND "Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh] Filters: Free full text, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, Child: birth-18 years Sort by: Most Recent <i>Search details:</i> ("Ustekinumab"[Mesh]) AND "Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh] Filters: Free full text, in the last 5 years, Child: birth-18 years Sort by: Most Recent <i>Search details:</i> ("Infliximab"[Mesh]) AND "Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh] Filters: Free full text, in the last 5 years, Child: birth-18 years Sort by: Most Recent <i>Search details:</i> ("Nutritional Support"[Mesh]) AND "Pediatric Crohn's disease" [Supplementary Concept] Filters: Free full text, in the last 5 years, Child: birth-18 years Sort by: Most Recent <i>Search details:</i> ("crohn"[All Fields] OR "crohn s"[All Fields] OR "crohns"[All Fields]) AND ("exclusion"[All Fields] OR "exclusions"[All Fields]) AND ("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[All Fields])				

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

3ª Búsqueda	Búsqueda: "Leukocyte L1 Antigen Complex", "Inflammatory Bowel disease" Tesauro: MeSH	"Free full text", "Systematic Review" "Child: birth-18 year"	3	2
Search: ("Leukocyte L1 Antigen Complex"[Mesh]) AND "Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh] Filters: Free full text, Systematic Review, Child: birth-18 year				
4ª Búsqueda	Búsqueda: "Blood Component Removal "Inflamamtory Bowel Diseases" Tesauro: MeSH	"Last 10 years" Free full text	405	7
Search details: (("Blood Component Removal"[Mesh]) AND "Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh] Filters: Free full text, by: Most Recent				
5ª Búsqueda	Búsqueda: " COVID-19", "Inflammatory Bowel Diseases" Tesauro: MeSH	"Free full text" "Last 1 year" "Child: birth-18 years"	29	3
Search details: ("COVID-19" [Mesh]) AND "Inflammatory Bowel Diseases" [Mesh] Filters: Child: birth- 18 years Sort by: Most Recent				

TABLA I. REVISIÓN DE BIBLIOGRAFÍA (2): OTRAS BASES DE DATOS

COCHRANE

Búsquedas	Búsqueda: Tesoros utilizados	Filtros	Resultados	Seleccionados
1ª Búsqueda	Búsqueda: "Inflammatory Bowel Disease" "Pediatric Crohn's disease" Tesauro: MeSH	Cochrane Reviews	12	1
		Cochrane Protocols	16	1
	Búsqueda: "Inflammatory Bowel Disease" "Pediatric ulcerative colitis" Tesauro: MeSH	Cochrane Reviews	12	0
		Cochrane Protocols	12	0

PORTAL GUÍA SALUD

Búsquedas	Búsqueda: Tesoros utilizados	Filtros	Resultados	Seleccionados
1ª Búsqueda	Búsqueda: "Productos", "Guías de Práctica Clínica"	"(K00-K95) ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO" "Pediatría y sus Áreas Específicas"	0	0

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

TABLA I. REVISIÓN DE BIBLIOGRAFÍA (3): OTRAS BASES DE DATOS

SCIENCE DIRECT				
Búsquedas	Búsqueda: Tesoros utilizados	Filtros	Resultados	Seleccionados
1ª Búsqueda	Búsqueda: "Pediatric ulcerative colitis" Tesauro: MeSH	"Practice Guideline" "2020-2017"	5	0
	Búsqueda: " Pediatric Crohn's disease " Tesauro: MeSH		30	0
2ª Búsqueda	Búsqueda: crohn exclusion diet	"2021-2019" "Gastroenterology"	38	0
3ª Búsqueda	Búsqueda: granulocitoaféresis	"2021-2020"	29	1
	Búsqueda: granulocyte apheresis and inflammatory bowel disease		26	0
WEB OF SCIENCE				
Búsquedas	Búsqueda: Tesoros utilizados	Filtros	Resultados	Seleccionados
1ª Búsqueda	Búsqueda: " Pediatric Crohn's disease ", "vedolizumab" Tesauro: MeSH	TOPIC "Last 5 years"	19	2
	Búsqueda: " Pediatric Crohn's disease ", "ustekinumab" Tesauro: MeSH	TOPIC "Last 5 years"	15	0
	Búsqueda: "Pediatric ulcerative colitis", "vedolizumab" Tesauro: MeSH	TOPIC "Last 5 years"	20	0
2ª Búsqueda	Búsqueda: crohn exclusion diet	TOPIC 2021-2020	19	3
3ª Búsqueda	Búsqueda: "Inflammatory bowel disease", "COVID-19" Tesauro: MeSH	TOPIC "Pediatrics"	17	1

b. Proceso de validación: AGREE II

AGREE II: Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care

EVALUACIÓN GLOBAL DE LA GUÍA

Para cada pregunta, por favor elija la respuesta que mejor caracteriza la guía evaluada

1. Puntúe la calidad global de la guía.

1 La calidad más baja posible	2	3	4	5	6	7 La calidad más alta posible
----------------------------------	---	---	---	---	---	----------------------------------

2. ¿Recomendaría esta guía para su uso?

Sí

Sí, con modificaciones

No

Notas:

- Guía con recomendaciones claras para los usuarios meta (pediatras). Además, incluye puntos de práctica clínica con el objetivo de complementar la evidencia y apoyar las recomendaciones, ayudando al profesional que consulte esta guía.
- Se describe de manera sencilla el proceso de elaboración, a pesar de que no describe de manera explícita el proceso de validación.
- Las recomendaciones están graduadas según la escala de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.
-

Guideline Update

EVALUACIÓN GLOBAL DE LA GUÍA

Para cada pregunta, por favor elija la respuesta que mejor caracteriza la guía evaluada

1. Puntúe la calidad global de la guía.

1 La calidad más baja posible	2	3	4	5	6	7 La calidad más alta posible
----------------------------------	---	---	---	---	---	----------------------------------

2. ¿Recomendaría esta guía para su uso?

- Sí
- Sí, con modificaciones
- No

Notas:

- Recomendaciones claras, con evidencia adicional para complementar las recomendaciones.
- Objetivos, población diana y metas meta claros.
- Proceso de elaboración bien desarrollado. Consenso formal (Delphi).
- No impacto económico.
- Si proceso de implementar al aplicar la guía.

II. PROTOCOLO ASISTENCIAL

a. Manifestaciones extradigestivas de la EIIP

TABLA II. MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES DE LA EIIP ¹	
Musculoesqueléticas	- Artritis, sacroileitis y espondilitis - Osteoporosis/osteopenia - Polimiositis y necrosis aséptica
Piel y mucosas	- Eritema nodoso, pioderma gangrenoso, aftas orales, glositis y vasculitis - Granulomatosis y pioestomatitis - Fisuras y fístulas
Hígado y páncreas	- Colangitis esclerosante primaria, pancreatitis, hepatitis, hígado grado y colelitiasis
Oculares	- Uveítis, epiescleritis y úlceras corneales
Renales	- Cálculos de oxalato cálcico, compresión ureteral y nefritis intersticial
Vasculares	- Trombosis e hipercoagulabilidad
Metabólicas	- Retraso del crecimiento y pubertad

b. Diferencias Endoscopias e Histológicas Entre la EC y la CU

TABLA III. DIFERENCIAS MACRÓSCOPICAS ENTRE LA EC y CU ¹		
	ENFERMEDAD DE CROHN	COLITIS ULCEROSA
Distribución	Segmentaria: Recto no afecto 50%	Continua: Recto afecto
Afectación íleon terminal	Úlceras, estenosis y engrosamiento	Afectación 10% (ileitis por reflujo)
Afectación colorrectal	Granulomas, más en colon derecho Recto afecto +	Continua, inicio en colon izquierdo Recto afecto +++
Mucosa	Úlceras aftosas, lineales, en empedrado y fisuras	Úlcera y granular
Estenosis	Frecuentes	Raras
Fístulas	10%	No
Perforación	Rara	Megacolon tóxico
Pseudopólipos	+	+++

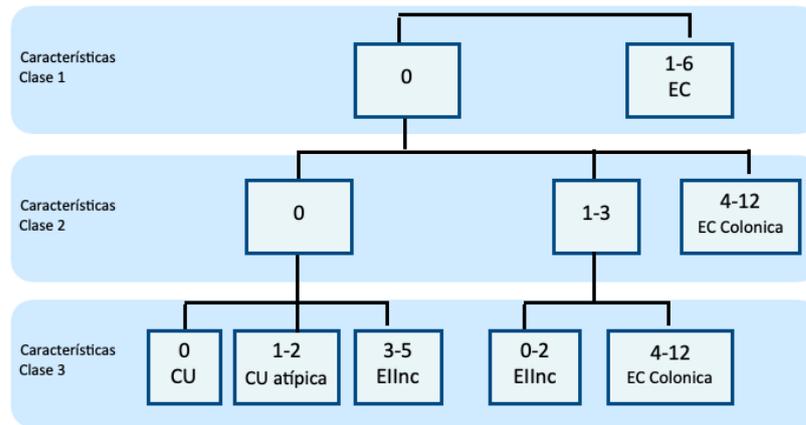
ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

TABLA IV. DIFERENCIAS HISTOLÓGICAS ENTRE LA EC Y LA CU ¹		
	ENFERMEDAD DE CROHN	COLITIS ULCEROSA
Distribución	Discontinua y transmural	Continua
Distorsión arquitectura	Mínima	Mucha
Metaplasia de células De Paneth	Infrecuente	Frecuente
Edema	Marcado	Mínimo
Hiperplasia linfoide	Frecuente	Infrecuente
Abscesos crípticos	Presentes, escasos	Frecuentes
Granulomas epiteloideos	Frecuentes	Ausentes
Úlceras aftosas	Frecuentes	Raras
Submucosa	Normal, inflamada y adelgazada	Normal y adelgazada
Agregados linfoides en submucosa	Presencia	Ausencia
Hiperplasia neural	Frecuente	Rara
Pseudopólipos	Poco frecuente	Frecuente
Inflamación ileal	Frecuente	Mínima
Afectación anal	Granulomas	Inespecífica
Ganglios linfáticos	Granulomas	Hiperplasia reactiva

c. Clasificación de París

TABLA VIII. Clasificación de París de la enfermedad inflamatoria intestinal en la edad pediátrica ¹			
Enfermedad de Crohn		Colitis ulcerosa	
Edad del diagnóstico	A1a: 0-<10 a A1b: 10-17 a A2: 17-40 a A3: >40 a	Extensión	E1: proctitis E2: colitis izquierda E3: colitis extensa E4: pancolitis
Localización	L1: 1/3 distal ileal terminal ± cecal aislada L2: cólica L3: ileocólica L4a: afectación alta proximal a ángulo de Treitz L4b: afectación alta distal a ángulo de Treitz y proximal a 1/3 distal de íleon	Severidad	S0: nunca severa S1: severa en alguna ocasión
Comportamiento	B1: no fistulizante, no estenosante B2: estenosante B3: fistulizante B2B3: estenosante y fistulizante en el mismo o diferente tiempo P: afectación perianal asociada	Crecimiento	G0: sin retraso G1: con retraso
Crecimiento	G0: sin retraso en el crecimiento G1: retraso en el crecimiento		

d. PIBD-Classes



Algoritmo 1. PIBD-Classes^{4,5}

Tabla X. Características divididas por clases		Características
Clase 1	1	Al menos un granuloma en cualquier lugar del TGI, alejado de un absceso críptico
	2	Al menos: una ulceración profunda, mucosa en empedrado o estenosis en cualquier lugar del TGI o del intestino delgado [excluyendo estómago]
	3	Enfermedad fistulizante [interna o perianal]
	4	Importantes verrugas perianales inflamadas
	5	Yeyuno engrosado o asas íleales en radiología u otra evidencia de inflamación en el intestino delgado en cápsula endoscópica no compatible con ileitis por reflujo.
	6	Cualquier inflamación ileal en presencia de ciego normal [incompatible con ileitis por reflujo]
Clase 2	1	Aparición de lesiones parcheadas con mucosa macroscópica y microscópicamente normal en pacientes no tratados [excluyendo lesión parcheada en recto y en ciego]
	2	Preservación rectal completa [macroscópica y microscópica]
	3	Colon macroscópicamente normal entre mucosa inflamada, pero con inflamación microscópica [relativamente parcheada]
	4	Retraso del crecimiento significativo [velocidad de altura <2 DS mínimo], no explicado por otras causas [ej. Enfermedad celíaca, tratamiento con corticoides prolongado, o deficiencia de la hormona del crecimiento]
	5	Inflamación transmural del colon en ausencia de colitis severa.
	6	Pequeñas úlceras no profundas [incluyendo ulceraciones aftosas] en cualquier lugar del intestino delgado, en estómago o colon [en el contexto de mucosa normal] y no explicado por otras causas [AINES, <i>H. pylori</i>]
	7	Úlceras no profundas, múltiples (≥5) y pequeñas [incluyendo ulceraciones aftosas], en cualquier lugar del intestino delgado, en estómago o colon [en el contexto de mucosa normal] y no explicado por otras causas [AINES, <i>H. pylori</i>]
	8	Ileitis, a pesar de ser compatible con ileitis por reflujo, pero en presencia de inflamación leve aislada del ciego
	9	ASCA positivo en presencia de pANCA negativo.
	10	Inflamación de la mucosa en gradiente inverso (proximal > distal) [excepto diseminación rectal]
	11	

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

	12	Afectación severa del estómago y del duodeno, no explicada por otras causas [ej. Enfermedad celíaca o <i>H. pylori</i>] ≥ 1 ulceración profunda o empedramiento severo en estómago no explicado por otras causas [ej. Enfermedad celíaca, AINES o <i>H. pylori</i>]
Clase 3	1	Duodenitis focal crónica en la histología
	2	Colitis activa focal en la histología en más de una biopsia
	3	Varias ulceraciones aftosas [< 5] en el colon o en estómago
	4	Diarrea no sanguinolenta
	5	Gastritis focal mejorada en histología
<p>a. Ulceraciones aftosas o empedramiento severo en estómago se puntúa como ítem #12 Clase 2; si las ulceraciones en el duodeno o en el esófago son pequeñas y no profundas, se puntúan como #6 Clase 2.</p> <p>b. Si el ciego presenta inflamación leve, se puntúa como #8 Clase 2.</p> <p>c. Si las úlceras son profundas, se puntúa como #2 Clase 1.</p> <p>d. Ileitis por reflujo: segmento corto no estenótico con eritema o edema en presencia de pancolitis incluyendo la válvula ileocecal, sin granulomas o úlceras profundas.</p>		

e. PUCAI y wPCDAI

TABLA VII. PUCAI (Índice de actividad de Colitis Ulcerosa) ¹		
Dolor abdominal	- No dolor	0
	- Dolor que puede ser ignorado	5
	- Dolor que no puede ser	10
Sangrado rectal	- Ausente	0
	- Escaso, en < 50% de deposiciones	10
	- Escaso en la mayoría de las deposiciones	20
	- Abundante (>50% del contenido de las deposiciones)	30
Consistencia de las heces	- Formadas	0
	- Parcialmente líquidas	5
	- Líquidas	10
Número de deposiciones/día	- 0-2	0
	- 3-5	5
	- 6-8	10
	- > 8	15
Deposiciones nocturnas	- No	0
	- Sí	10
Nivel de actividad	- Sin limitación de la actividad	0
	- Limitación actividad ocasional	5
	- Actividad muy restringida	10
Puntuación total (0-85) 0-9: remisión 10-34: actividad leve 35-64: actividad moderada > 65: brote grave		

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

TABLA VI. wPCDAI (Índice de actividad de Crohn pediátrica modificado)		
Historia clínica (7 días)		
Dolor abdominal	- Ninguno	0
	- Leve, no interfiere con actividad	10
	- Intenso, afecta actividad	20
Deposiciones/día	- 0-1 líquidas, sin sangre	0
	- ≤2, semiblandas, con sangre escasa	7,5
	- Sangrado abundante, o ≥ 6 deposiciones líquidas o diarrea nocturna	15
Estado general	- Bueno, no limitación de actividad	0
	- Regular. Dificultad ocasional para mantener la actividad	10
	- Deficiente. Limitación frecuente de la actividad	20
Exploración física		
Peso	- Ganancia ponderal o pérdida/mantenimiento voluntario	0
	- Mantenimiento involuntario o pérdida 1-9%	5
	- Pérdida de peso >10%	10
Afectación perianal	- Ausentes, colgajos o mamelones asintomáticos	0
	- 1-2 fístulas indoloras, drenaje y no dolor	7,5
	- Fístula activa, drenaje, dolor y absceso	15
Manifestaciones extraintestinales	- Ausentes	0
	- Presentes	10
Pruebas complementarias		
VSG (mm/h)	- <20	0
	- 20-50	7,5
	- > 50	15
Albúmina (d/dl)	- ≥ 3,5	0
	- 3,1-3,4	10
	- ≤ 3	20
Puntuación total (0-120) ≤ 12,5: remisión clínica 12,5-40: enfermedad leve 40-57,5: enfermedad moderada > 57,5: enfermedad grave		

f. MINI-INDEX

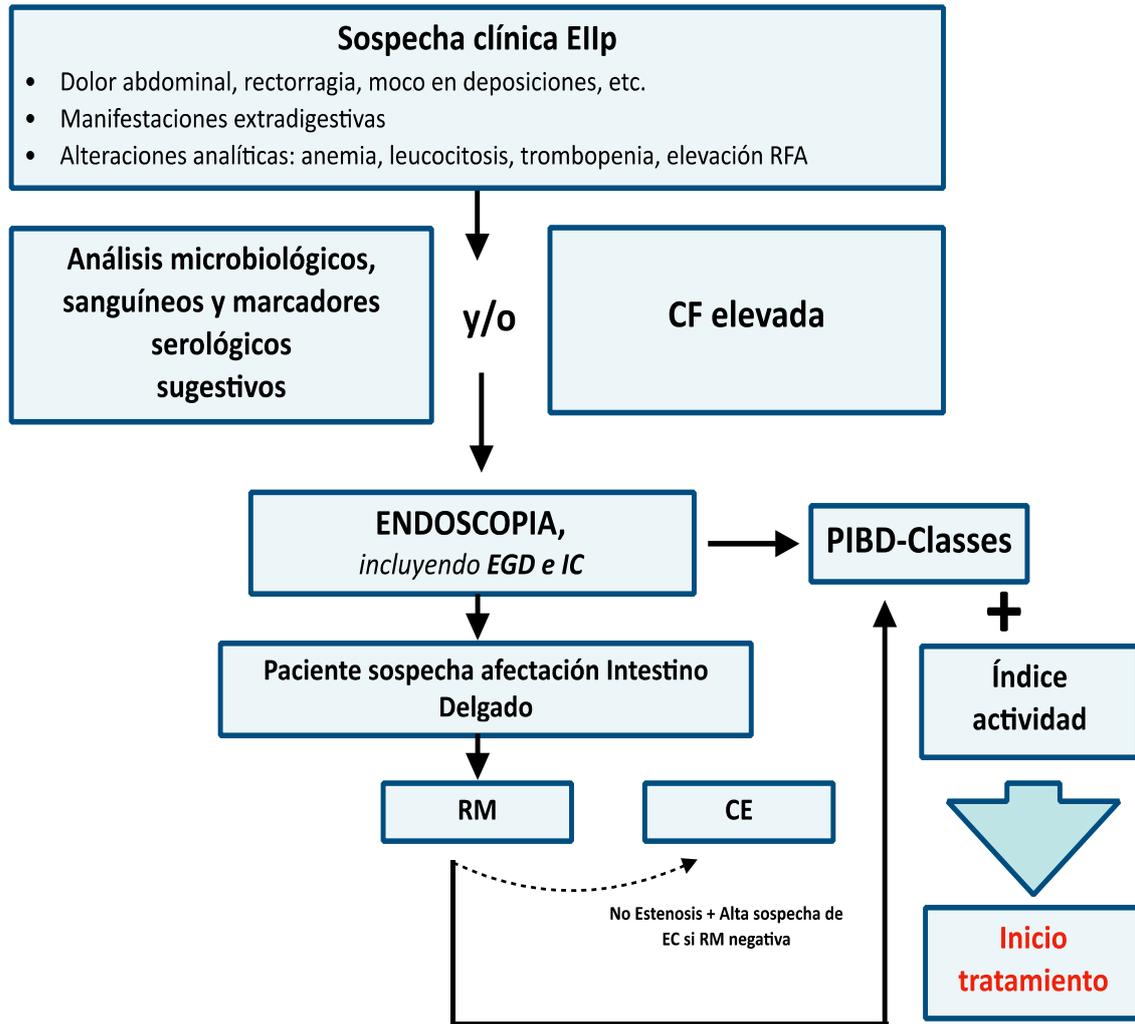
TABLA IX. MINI-INDEX ^{6,9}	
Item	Points
Heces	
0 – 1: Normal o heces líquidas, sin sangre	0
≤ 2: Semiformadas con poca sangre, o 2-5 líquidas	4
Sangrado abundante o ≥ 6 líquidas, o diarreas nocturnas	8
Calprotectina fecal	
< 50 µg/g	-3
50-99.9 µg/g	0
100-299.9 µg/g	5
300-599.9 µg/g	7
600-899.9 µg/g	9
> 900 µg/g	12
PCR y VSG	
VSG < 10 mm/h o 5 < PCR mg/dL	0
> 30 VSG ≥ 10 mm/h o > 10 PCR ≥ 5 mg/L	1
> 50 VSG ≥ 30 mm/h o > 30 PCR ≥ 10 mg/L	2
VSG ≥ 50 mm/h o PCR ≥ 30 mg/L	5
Suma MINI	-3 - 25

1. Si es posible, se deben considerar tanto la PCR como la VSG.
 2. Puntuar el valor más alto de PCR o VSG
 3. La intención es puntuar el patrón de las heces durante la semana anterior. Primero categorizar según si ha habido sangre en las heces o no.
 Si no hay sangre en las heces, se debe puntuar de la siguiente manera:

- Heces formadas o más de 1 pérdida fecal diaria = 0
- 2-5 heces líquidas o pérdida fecal diaria en 1 o más días = 4
- 6 o más heces líquidas o pérdida fecal en 1 o más días o diarrea nocturna = 8
- Cualquier sangrado importante (grandes cantidades en heces o en el color del agua del baño) = 8.

PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; MINI-ÍNDICE: índice no invasivo de inflamación de la mucosa.

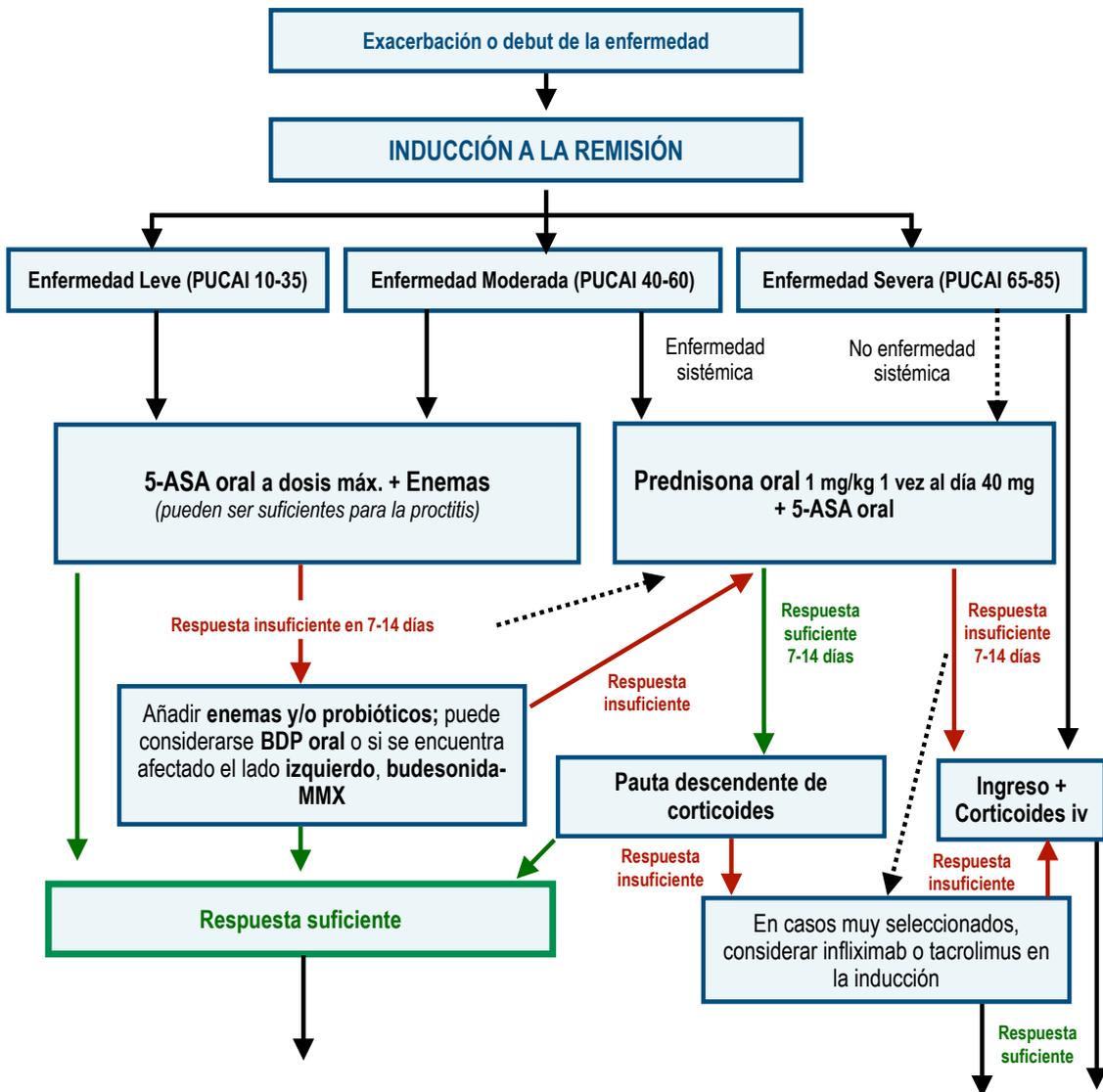
g. Algoritmo actuación diagnóstica



Algoritmo 2 Diagnóstico EIIp

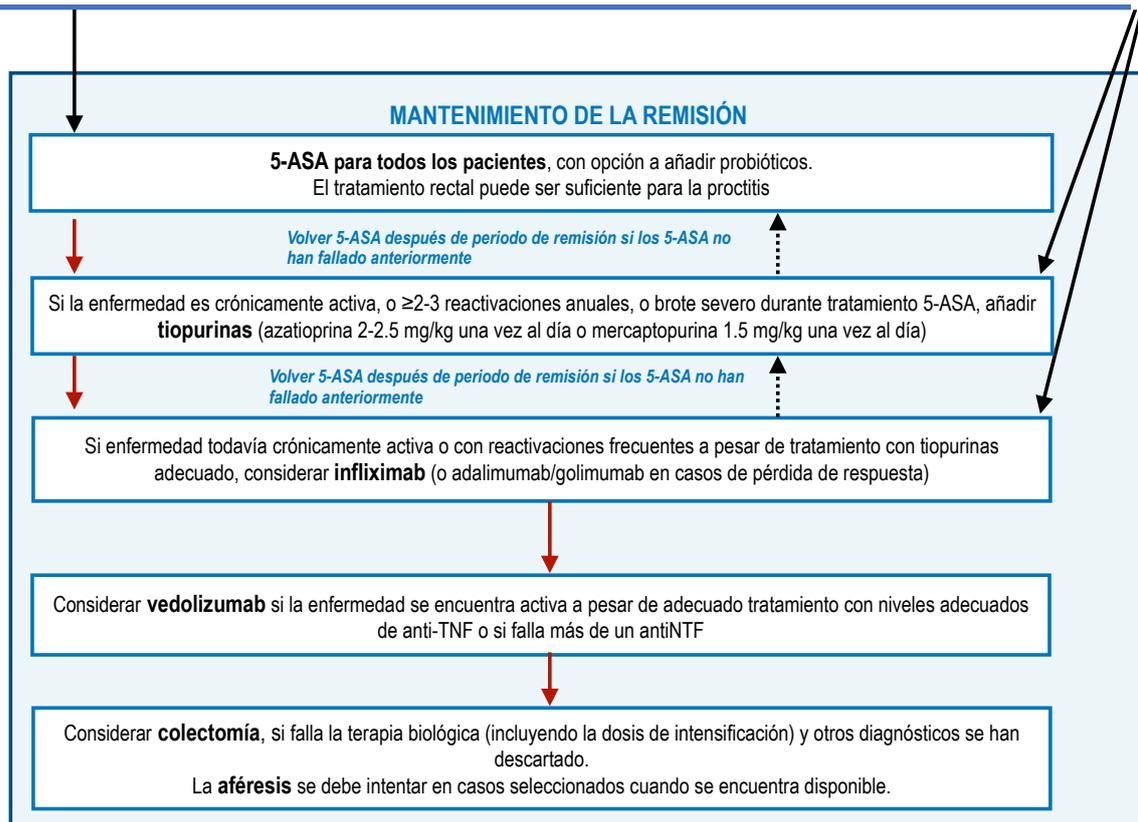
h. Algoritmos terapéuticos

COLITIS ULCEROSA⁴



Algoritmo 3. Tratamiento de inducción CU

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

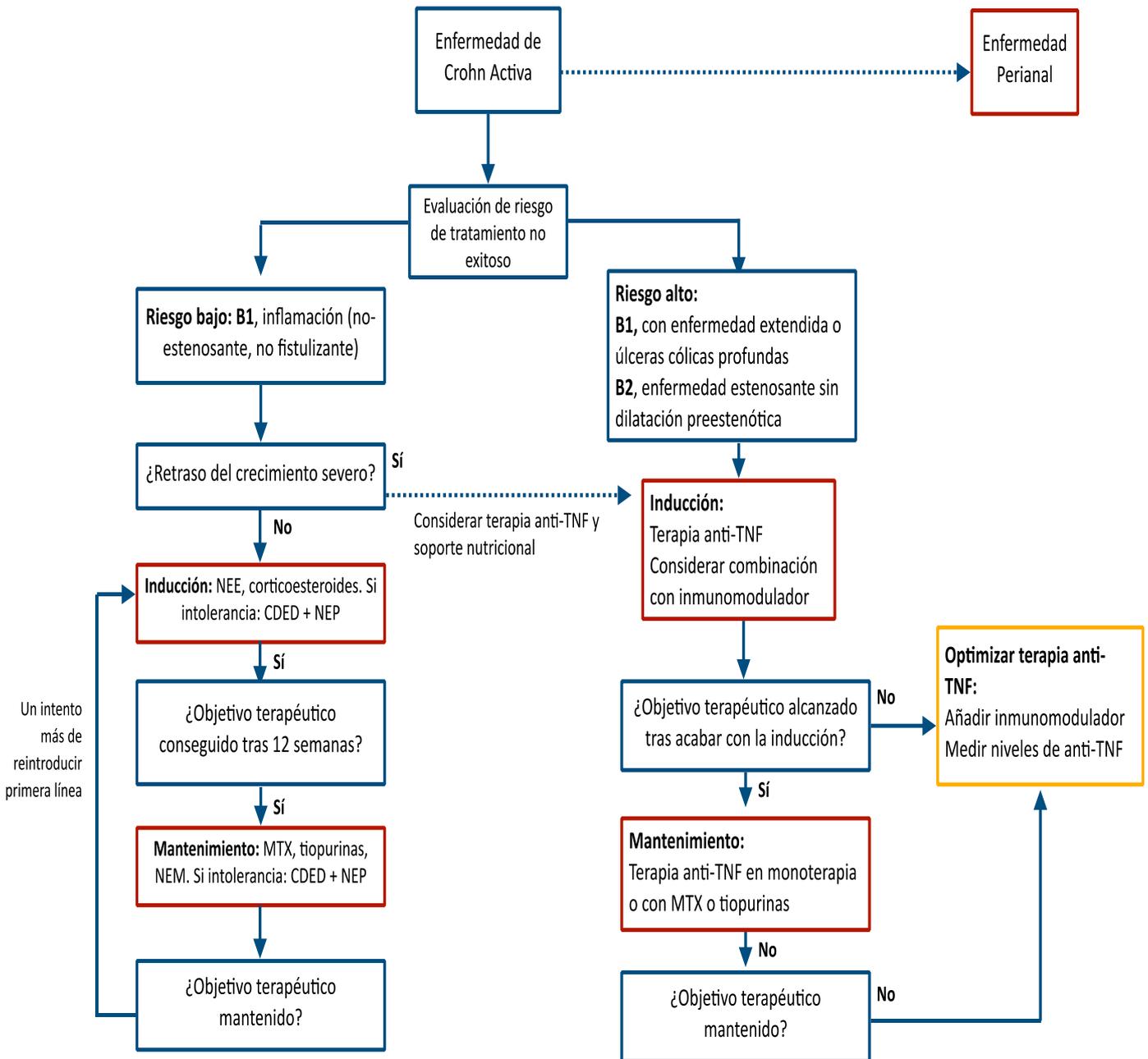


Algoritmo 4. Tratamiento mantenimiento CU

ENFERMEDAD DE CROHN⁶

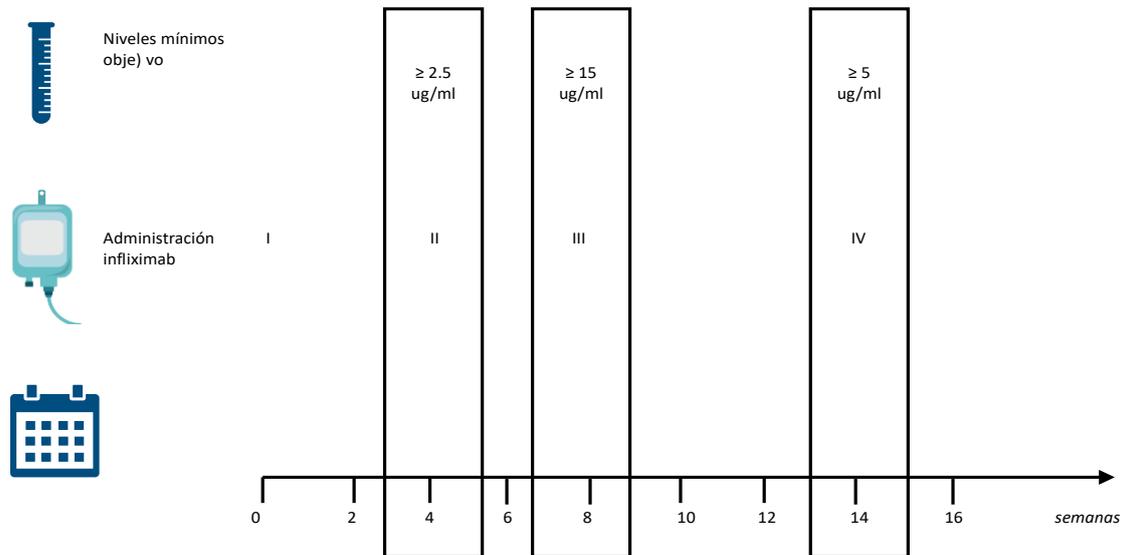
TABLA XI. Predictores de resultado terapéutico pobre en la enfermedad de EC y terapia de inducción propuesta

Clasificación de París		Factores de riesgo adicionales	Riesgo estratificado	Tratamiento de inducción propuesta
B1	Inflamatoria	Ninguno	Bajo	NEE, cor) coides
B1	[no-estenósante, no-fistulizante]	No remisión clínica ni bioquímica después de 12 semanas de tratamiento de inducción	Medio	Considerar an) -TNF
B1 + G1		Retraso del crecimiento	Medio	NEE, considerar an) -TNF
B1 [L3+L4]		Enfermedad extendida o úlceras profundas cólicas	Alto	An) -TNF
B1 + p		Enfermedad perianal	Alto	An) -TNF en combinación con an) bioterapia, cirugía o ambas
B2	Enfermedad estenosante	Ninguno Dilatación preestenó) ca, obstruc) va	Alto Alto	An) -TNF Resección intes) nal en combinación con tratamiento an) -TNF postoperatorio
B3	Enfermedad fistulizante		Alto	Cirugía en combinación con tratamiento an) -TNF postoperatorio

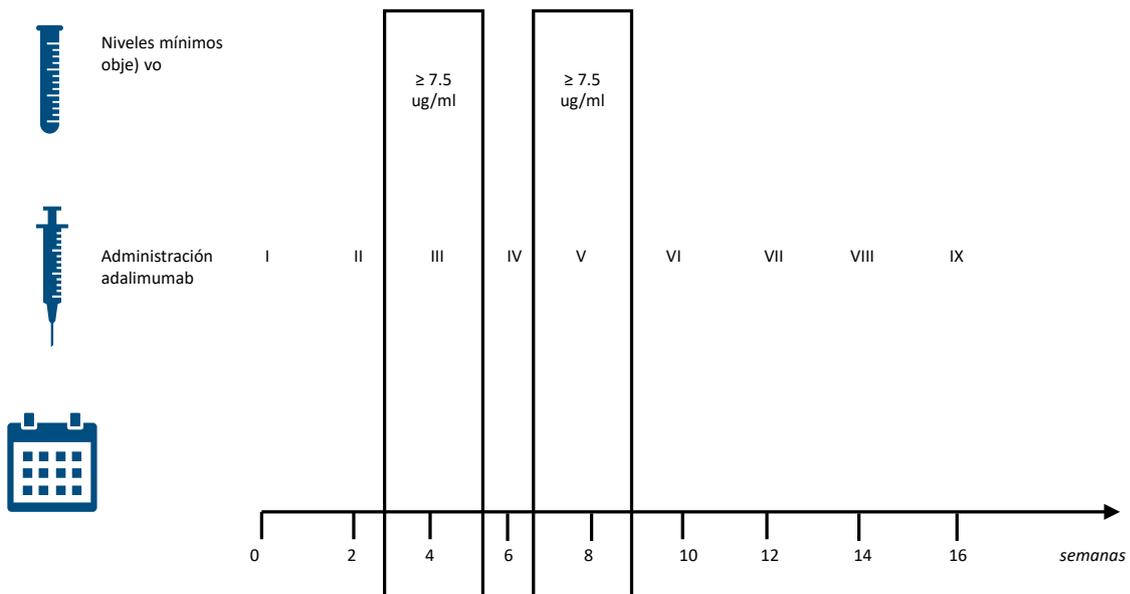


Algoritmo 5. Tratamiento de la EC Inducción y Mantenimiento

i. Niveles objetivo anti-TNF

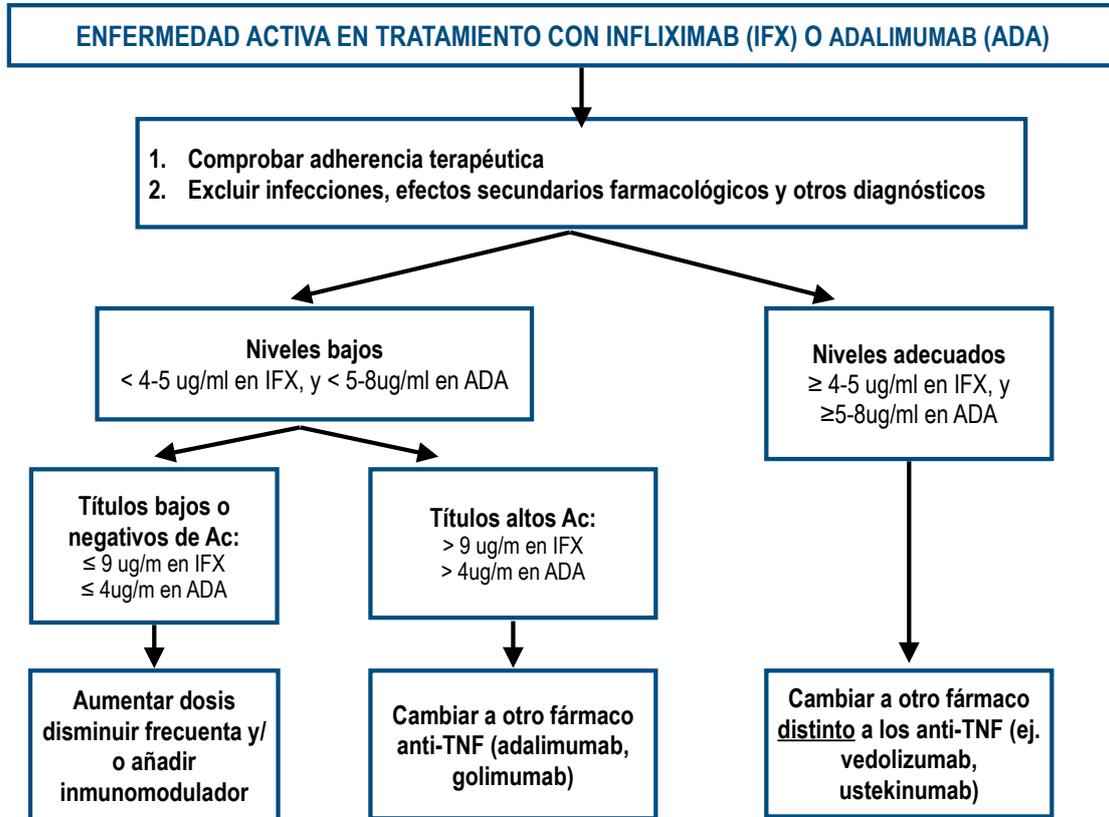


Algoritmo 6. Algoritmo Niveles Objetivo Infiximab⁶



Algoritmo 7. Algoritmo Niveles Objetivo Adalimumab⁶

j. Optimización de tratamiento anti-TNF



Algoritmo 8. Optimización tratamiento anti-TNF para las EIIp. ^{4,6}

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

k. Tablas de fármacos, dosificación y nombre comercial

TABLA XI. Fármacos, dosificación y vías de administración			
FÁRMACO	DOSIS	OBSERVACIONES	PRESENTACIÓN COMERCIAL
Prednisona o prednisolona	Oral: 1-1.5 mg /kg (máx. 40-60 mg/d)	Dosis única mañana, 2-4 s. Disminución gradual c/ semana 5 mg	- Prednisona: comprimidos de 5, 10, 30 y 50mg - Estilsona® gotas orales 7mg/ml (10ml)
MeJ Iprednisolona	Intravenosa 1mg/kg/día (máx 60mg/d)	c/12-24h. Tras 24-48 horas pasar a vía oral	Urbason® - Comprimidos de 4, 16 y 40mg - Viales de 8, 20, 40 y 250mg
Budesonida	Oral: 9 mg/día	Dosis diaria durante 8 s. 9 mg/d por 6 s y descender a 6 mg/d por 2 s y 3mg/d a las 2 s siguientes.	Entocord® cápsulas 3mg Intestifalk 9 mg Intestifalk 3 mg
	Vía rectal (enema/espuma): 2 mg	Dosis diaria	Entocord® enema 2mg
Dipropionato de beclometasona	Oral: 5 mg	Dosis diaria durante 4 s	Clipper 5 mg comprimidos gastroresistentes
Mesalazina	Oral: 60-80 mg/kg/d (hasta 4.8 g/d).	c/8-12h	- Mezavant 1200 mg comprimidos - Asacol 400-800 mg comprimidos - Claversal® comprimidos 500mg - Pentasa®granulado 1g , 2g y 4g comprimidos y sobres - Salofalk 500 mg, 1,5 g y 3g sobres granulados
	Rectal: 25 mg/ kg hasta 1 g diarios.	c/8-12h	- Pentasa®supositorios 1g - Claversal® espuma rectal 1g enema 500 mg - Salofalk® espuma y enema 1g enema 4g
Tiourpurinas	6-Mercaptopurina (6-MP)	Oral: 1 –1.5 mg/kg 1 vez al día.	c/24h - Mercaptopurina Silver® comprimidos 50mg - Mercaptopurina Xaluprine Susp. Oral 20 mg/ml
	AzaJ oprina	Oral: 2- 2.5 mg/kg 1 vez al día	c/24h Ver niveles de actividad TMPT (U/ml) - Azatioprina comprimidos: 50-100m - Azatioprina Susp. Oral 50 mg/ml
Metotrexate (MTX)	Sc: 15 mg/m2 hasta un máx. 25 mg	Administración semanal. Reducir a 10mg/m2 si curación de la mucosa (máx 15/m2)	Metoject® jeringas precargadas: - 7,5mg/0,5ml - 10mg/0,2ml - 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 Plumas - 25 mg - 22,5 mg - 20 mg - 15 mg - 17,5 mg
Ácido fólico	Oral: 5 mg	Añadir al tratamiento con MTX: 5 mg 24-72 h después de la dosis de metotrexato 1 vez a la semana o un 1mg/d 5 días a la semana	Acfol® comprimidos 5mg
Tacrolimus	Oral: 0,05 y 0,2 mg/kg/d Tópico: 0.07 mg/kg/d	Oral, cada 12 horas Monitorizar niveles plasmáticos	Prograf®: - Cápsulas 0.5, 1 y 5mg - Ampollas vía intravenosa: 5mg/ml (1ml) Advagraf®: - Cápsulas liberación prolongada 0.5, 1 y 5mg - Cápsulas liberación modificada 3mg Cápsulas liberación gradual - 0,75 mg, 1 mg y 4 mg

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

Ciclosporina	Vía iv: 2-4 mg/kg/d	Vía iv: durante 7-10 días, con ajuste de dosis posterior.	Sandimmun®: - Ampollas vía intravenosa 250mg/5ml
	Oral: 8 mg/kg/día	Oral: 1-3 meses.	Sandimmun®: - Cápsulas blandas de 25, 50 y 100mg - Solución oral 100mg/ml (50m)
Talidomida	Oral: 1.5-2 mg/Kg/día en 1 dosis (máximo 300 mg/d)	Descartar embarazo en pacientes con actividad sexual.	Comprimidos de 50 mg
Infliximab	5 mg/kg	3 dosis de inducción en 6 semanas (semanas 0-2-6), seguidas de tratamiento de mantenimiento con dosis de 5mg/kg c/8 s - Si peso <30 kg o enfermedad extendida con hipoalbuminemia: 10 mg/kg	- Remicade®vial100mg - Inflectra®vial100mg - Infliximab: Pluma precargada o jeringa de 120 mg - Polvo o liofilizado 100 mg/10 ml , Vial 120 mg/1 ml
Adalimumab	<i>Dosis de inducción: (0-2-4)</i> > 40 kg: 160 mg sc, 2ª s, 80 mg. < 40 kg: 80 mg sc, 2ª semana, 40 mg; 4s. <i>Mantenimiento:</i> > 40 kg, 40 mg/s, si < 40 kg, 20 mg/s.		Humira®: - jeringa precargada 40mg/0,4ml - pluma precargada 40mg/0,4ml - pluma precargada 80 mg/0,8 ml Imraldi® - pluma precargada 40 mg/0,8 ml - jeringa precargada 40 mg/0,8 ml
Golimumab	<i>Dosis de inducción: (0-2)</i> > 45 kg: 200 mg sc 0s, 100 mg 2s < 45 kg: la dosis debe basarse en el SC (115 mg y 60 mg/m2 a la 0 y 2s) <i>Mantenimiento:</i> 60 mg/m2 si el peso < 45 kg y 100 mg si el peso es superior.	Los niveles objetivo en el mantenimiento son de > 2 mg/mL.	Simponi®: pluma recargada - 100mg/1ml: pluma de 1 ml - 50mg/0,5 ml: pluma de 0,5 ml
Vedolizumab	<i>Dosis inducción:</i> ≥40 kg: 300 mg i.v, en semanas 0-2-6 Si dosis individualizada: 6mg/kg (300 mg máx. ajustar según SC) <i>Dosis de mantenimiento:</i> 300 mg c/8s.	Pueden usarse corticoides como terapia puente hasta la 16s. Si baja respuesta, reducir intervalos de infusión c/4s.	Entyvio®: 300 mg en 1 UD
Ustekinumab	<i>Dosis inducción:</i> 1ª dosis: 6mg/kg iv (máximo 520 mg). Cada 8 s: 90 mg, ajustando la dosis según SC (1.73m2)		Stelara®: - 130 mg/26 ml: concentrado para solución para 1 vial - 45mg/0,5 ml: 1 jeringa precargada de 0,5 ml - 90 mg/1ml: 1 jeringa precargada de 1 ml - 45 mg/0,5 ml: 1 solución inyectable de 0,5 ml
Metronidazol	Oral: 30 mg/kg	Cada 2 o 3 veces al día.	Comprimidos 250mg Flagyl® solución oral 125mg/5mL Solución perfusión intravenosa 500mg/100mL
Ciprofloxacino	Oral: 20 mg/kg	Cada 12 horas	Comprimidos 250 y 500mg Cetraxal® suspensión oral 100mg/mL (100ml) Solución perfusión intravenosa 200mg/100ml y 400mg/100ml

I. Fichas Dieta Exclusión EC

DIETA DE EXCLUSIÓN PARA LA ENFERMEDAD DE CROHN Y NUTRICIÓN ENTERAL PARCIAL²¹

TABLA XII. FICHAS DIETA DE EXCLUSIÓN PARA LA ENFERMEDAD DE CROHN + NUTRICIÓN ENTERAL PARCIAL (I)	
FASE 1: SEMANA 0 a 6	
NUTRICIÓN ENTERAL PARCIAL: 50% de las necesidad energéticas diarias	
ALIMENTOS OBLIGATORIOS	
Alimentos ricos en proteínas: Pechuga de pollo fresco 150-200 g como mínimo. 2 huevos al día.	Frutas: 2 plátanos/ día. 1 manzana/día pelada.
Alimentos ricos en proteínas: 100-150 g de pescado blanco fresco 1 vez/ semana en sustitución al pollo.	Frutas: 1 aguacate/día (no más de medio aguacate por comida). 5 tomates cherry, se pueden usar más tomates para preparar salsa de tomate casera. 2 pepinos/día melón cantalupo/día.
Alimentos ricos en proteínas: 100-150 g de pescado blanco fresco 1 vez/ semana en sustitución al pollo.	Frutas: 1 aguacate/día (no más de medio aguacate por comida). 5 tomates cherry, se pueden usar más tomates para preparar salsa de tomate casera. 2 pepinos/día melón cantalupo/día. 3 frescas (225 g de hojas crudas/d). 3 hojas de lechuga 1 vez al día.
Alimentos ricos en hidratos: arroz blanco, fideos de arroz sin conservantes y harina de arroz para hornear.	Vegetales: 2 tomates/día (o 6 tomates cherry), se pueden usar más tomates para preparar salsa de tomate casera. 2 pepinos/día melón cantalupo/día.
Alimentos ricos en hidratos: arroz blanco, fideos de arroz sin conservantes y harina de arroz para hornear.	Vegetales: 2 tomates/día (o 6 tomates cherry), se pueden usar más tomates para preparar salsa de tomate casera. 2 pepinos/día melón cantalupo/día. 3 frescas (225 g de hojas crudas/d). 3 hojas de lechuga 1 vez al día.
Condimentos: Aceite de oliva o canola. Especies puras: sal, pimienta, pimentón, canela, comino, cúrcuma. Hierbas frescas: menta, orégano, cilantro, romero, salvia, albahaca, tomillo, eneldo, perejil. Otros: cebolla de todos los tipos, ajo, jengibre, zumo limón natural. Edulcorantes: miel 63 mg/d, azúcar 16 g/d.	Bebidas: agua, agua con gas, infusiones (se pueden agregar rodajas de limón, lima y naranja u hojas de menta para dar sabor). 1 vaso de zumo de naranja recién exprimido al día. Infusión de manzanilla.
ALIMENTOS NO PERMITIDOS	
Alimentos ricos en proteínas: carne y pescados procesados (precocinados o ahumados), mariscos, carne roja, cerdo, pavo y otras partes del pollo, productos de soja, lácteos, helado, leches vegetales (arroz, almendras y soja)	Frutas: deshidratadas y todas las demás frutas.
Alimentos ricos en hidratos: productos de trigo (cereales de desayuno, pan, productos horneados de cualquier tipo), levadura de panadería, productos sin gluten no mencionados anteriormente, productos de soja, legumbres (lentejas, guisantes, garbanzos y alubias), maíz, patatas congeladas, todas las demás harinas.	Vegetales: verduras congeladas, col rizada, puerros, espárragos, alcachofas.
Condimentos: margarina. Salsas, aderezos para ensaladas. Siropes, mermelada de cualquier tipo, edulcorantes artificiales. Mezclas de especias. Otros aceites y aceites spray.	Otros: productos enlatados. Aperitivos envasados (patatas fritas, galletitas saladas, palomitas de maíz, etc.), caramelos, chocolate, pasteles, galletas. Chiclé.

TABLA XII. FICHAS DIETA DE EXCLUSIÓN PARA LA ENFERMEDAD DE CROHN + NUTRICIÓN ENTERAL PARCIAL (II)

FASE 2: SEMANA 7 a 12	
NUTRICIÓN ENTERAL PARCIAL: 25% de las necesidad energéticas diarias	
ALIMENTOS OBLIGATORIOS	
<p>Alimentos ricos en proteínas: Pechuga de pollo fresco 150-200 g como mínimo. 2 huevos al día.</p>	<p>Alimentos ricos en carbohidratos: 2 patatas frescas/día, peladas, cocidas y enfriadas antes del consumo.</p>
ALIMENTOS PERMITIDOS	
<p>Alimentos ricos en proteínas: 100-150 g de pescado blanco fresco 1 vez/ semana en sustitución al pollo. Una lata de atún en aceite de oliva o de canola una vez a la semana. No se recomienda carne roja. En caso de consumir, limitar a un filete fresco de carne magra sin procesar (200 g 1 vez a la semana)</p>	<p>Alimentos ricos en carbohidratos (ilimitados): arroz blanco, fideos de arroz sin conservantes y harina de arroz para hornear. 1/2 boniato/ día. Pan integral 1 rebanada/día. Lentejas, guisantes, garbanzos o alubias secos, sin cocinar 100g/día. Quinoa (ilimitada). 50 g avena (se permite una ración de avena o galletas 1 o 2 días).</p>
<p>Condimentos: Aceite de oliva o canola. Especies puras: sal, pimienta, pimentón, canela, comino, cúrcuma. Hierbas frescas: menta, orégano, cilantro, romero, salvia, albahaca, tomillo, eneldo, perejil. Otros: cebolla de todos los tipos, ajo, jengibre, zumo limón natural. Edulcorantes: miel 63 mg/d, azúcar 16 g/d. Bicarbonato sódico o levadura en</p>	<p>Frutas: 1 aguacate/día (no más de medio aguacate por comida). 5 fresas maduras/día. 1 rodaja de melón cantalupo/día. Una pera, melocotón o kiwi al día. 10 arándanos (25 g) pueden sustituir las fresas permitidas. A partir de la semana 10, se pueden introducir pequeñas cantidades de todas las frutas (excepto de las no permitidas).</p>
<p>Vegetales: 2 tomates/día (o 6 tomates cherry), se pueden usar más tomates para preparar salsa de tomate casera. 2 pepinos/día pelados. 1 zanahoria/día. Espinacas frescas (225 g de hojas crudas/d); 3 hojas de lechuga 1 vez al día. Calabacín (1 grande o 2 pequeños), 4-6 champiñones frescos, 2 cogollos de brócoli o coliflor (no al mismo tiempo).</p>	<p>Frutas secas: almendras o nueces, sin sal, sin tostar, sin procesar 6-8/día. Tahini (sin emulsionantes ni sulftos), 36g/día.</p>
ALIMENTOS NO PERMITIDOS	
<p>Alimentos ricos en proteínas: carne y pescados procesados (precocinados o ahumados), mariscos, carne roja, cerdo, pavo y otras partes del pollo, productos de soja, lácteos, helado, leches vegetales (arroz, almendras y soja)</p>	<p>Alimentos ricos en carbohidratos: productos de trigo (cereales de desayuno, pan, productos horneados de cualquier tipo). Levadura de panadería, productos sin gluten no mencionados anteriormente. Productos de soja. Maíz (permitido a partir semana 10). Patatas congeladas, todas las demás harinas.</p>
<p>Condimentos: margarina. Salsas, aderezos para ensaladas. Siropes, mermelada de cualquier tipo, edulcorantes artificiales. Mezclas de especias. Otros aceites y aceites spray.</p>	<p>Frutas: deshidratadas y todas las demás frutas. Vegetales: verduras congeladas, col rizada, puerros, espárragos, alcachofas. Otros: productos enlatados. Aperitivos envasados (patatas fritas, galletitas saladas, palomitas de maíz, etc.), caramelos, chocolate, pasteles, galletas. Chicle.</p>

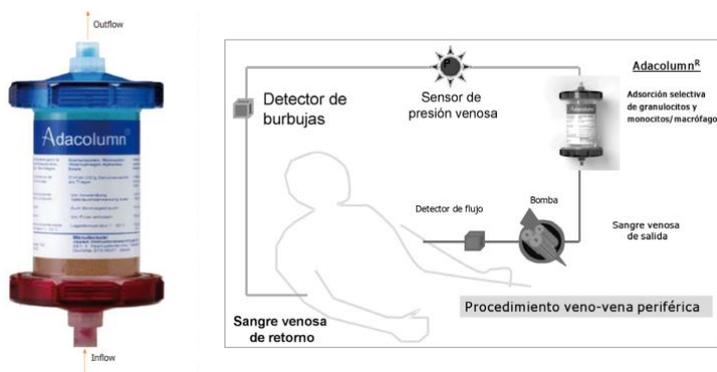
TABLA XII. FICHAS DIETA DE EXCLUSIÓN PARA LA ENFERMEDAD DE CROHN + NUTRICIÓN ENTERAL PARCIAL (III)	
FASE DE MANTENIMIENTO: A PARTIR DE LA SEMANA 13	
<p>No hay alimentos obligatorios, pero los potencialmente dañinos deben evitarse. Las comidas entre semanas son más estrictas que las del fin de semana. Algunos alimentos permitidos pueden consumirse con mayor canVdad.</p>	
NUTRICIÓN ENTERAL PARCIAL: 25% de las necesidad energéticas diarias	
DIETA FASE 2 DURANTE 5 DÍAS/ SEMANA + ALIMENTOS Y BEBIDAS ADICIONALES A LOS PERMITIDOS EN LA FASE 2	
<p>Entre semana (Lunes a Viernes)</p> <p>Alimentos ricos en proteínas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se pueden usar otras partes del pollo. Evitar: la piel, alas y vísceras. - Marisco fresco, pescado blanco o salmón 1 vez por semana. Evitar: pescado y marisco preenvasado. - Una ración al día se yogur natural sin procesar con toda la grasa natural y sin adVvos. 	<p>Alimentos ricos en carbohidratos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dos rebanadas de pan integral al día. - Se puede consumir una pequeña ración de pasta en lugar de pan (200 g cocida). <p>Frutas: todas las frutas y bayas, incluidas las deshidratadas sin sulfitos, excepto las frutas expresamente no permitiVdas.</p> <p>Vegetales: todos los vegetales excepto los expresamente no permitiVdos (siempre que no se padezca estenosis)</p> <p>Bebidas: una taza de café solo o té (no instantáneo o cápsulas y solo 1 taza al día).</p>
Las mismas restricciones para otros alimentos, bebidas y condimentos que en la fase 2.	
ALIMENTOS Y BEBIDAS NO PERMITIDOS EN NINGÚN MOMENTO	
<p>Alimentos ricos en proteínas: masas congeladas (bases de tarta o pizza), carnes procesadas como perritos calientes, salchichas, beicon, comidas preparadas (congeladas a parVr de productos frescos) y refrescos.</p>	<p>Frutas: caqui, granada, higo chumbo, maracuyá.</p> <p>Vegetales: apio crudo, col rizada en gran canVdad. Puerros.</p>
Fines de semana (sábados y domingos)	
<ul style="list-style-type: none"> - Se permiten alimentos que no están incluidos en la dieta de exclusión para la EC. - No comer en exceso los alimentos no incluidos. - Mantener alimentación variada también durante las comidas libres de los fines de semana. - Es preferible la comida casera a la congelada o procesa. 	
ALIMENTOS Y BEBIDAS NO PERMITIDOS EN NINGÚN MOMENTO	
<p>Desayuno casero libre y una comida casera libre (almuerzo o cena) por día los sábados y domingos (incluidos trigo, lácteos, pescado y otros Vpos de carne).</p>	<p>Comida o cena: filete, hamburguesa, carne de cerdo, marisco, salmón o atún, pasta de cualquier Vpo. Productos lácteos, incluidos el queso. Una ración de postre de cualquier pastel o galletas caseros o una bolsa de helado. Se puede uVlizar cacao en polvo y chocolate para hornear. Una botella de cerveza o una copa de vino (si pacientes adultos).</p>
COMER FUERA	
<p>En esta fase, se puede salir a comer una vez por semana en un restaurante, a cambio de un día completo de comida libre. UNA COMIDA EN UN RESTAURANTE = UN DÍA DEL FINDE DE SEMANA DE COMIDA LIBRE (un desayuno y un almuerzo o una cena libres), lo que significará que la dieta , ya sea del sábado o del domingo, será misma que la de un día entre semana. Se debe evitar la comida rápida y la comida china.</p>	

m. Granulocitoaféresis

La *granulocitoaféresis* o aféresis de granulocitos (GMA) consiste en un sistema de filtrado de determinados componentes de la sangre (granulocitos y monocitos) que participan en el inicio, mantenimiento y perpetuación del proceso inflamatorio¹⁰. Fue desarrollada en Japón en el 2000 y fue usada en pacientes con EII, con buenos resultados^{10,31}.

Los estudios han demostrado que la eliminación de leucocitos del plasma puede reducir el número de leucocitos activados, así como también los niveles en suero de las citoquinas proinflamatorias¹¹.

Mecanismo



La GMA elimina selectivamente los granulocitos y monocitos del plasma mediante un dispositivo (Adacolumn®) que consiste en cuatro componentes³¹:

- Una columna de acetato de celulosa: la Adacolumn (G1-column), de 206 mm de longitud y 60 mm de diámetro y 335 ml de capacidad. Está hecha de policarbonato y se llena de 220 gr de acetato de celulosa, bañados en 130 ml de solución salina isotónica.
- El circuito extracorpóreo vena- vena
- El monitor (Adamonitor): es el centro del sistema y está formado por una bomba de sangre y otras cuatro unidades funcionales.
- La bomba: tiene unas unidades funcionales especiales, incluyendo un panel de ajuste del flujo y tiempo, un monitor de presión y un sistema de alarma de detección de fallos. Con la ayuda de estas unidades funcionales, si la presión real de la aféresis no coincide con los valores preestablecidos, el sistema dejará de funcionar automáticamente y sonará una

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

alarma. En lagunas ocasiones, se apagará automáticamente para garantizar la seguridad de los procedimientos de aféresis.

La columna y sus circuitos de sangre son de un solo uso¹¹.

Efectos¹¹

- Reduce los leucocitos inflamatorios e inhibe su infiltración.
- Afecta a la función de otras células inmunitarias.
- Regula las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias.

GMA y EIIp

Según la evidencia actual, la GMA es efectiva, bien tolerada y segura para niños y adolescentes con EIIp, tanto como alternativa terapéutica para aquellos en los que el tratamiento convencional no ha funcionado¹¹, como tratamiento de primera línea en niños de nuevo diagnóstico, aunque en este último caso los estudios son más limitados¹¹. Además, la GMA resulta una opción interesante ya que no presenta efectos secundarios sobre el desarrollo y crecimiento de los niños, que sí presentan los tratamientos de primera línea¹¹. También se ha sugerido que podría ser efectiva como primera línea, pero serían necesarios más estudios¹¹.

n. Algoritmo EIIp y COVID-19



III. 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 este TFG.

IV. PROCESO DE MONITOREO Y EVALUACIÓN

En este apartado se presentan los indicadores que nos permitirán comprobar la implantación y cumplimiento del protocolo y la repercusión de este en el Departamento de Salud de Castellón:

- Incidencia de niños con EIIP desde que se implanta el protocolo.
- Que pruebas diagnosticas son las más utilizadas.
- Que índices de actividad son los más utilizados
- % de niños que han respondido satisfactoriamente a la CDED y NEP.
- % niños que precisan de biológicos en el Hospital General Universitario de Castellón.
- % de niños que precisan de granulocitoaféresis 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 estos, como reumatología o psicología.

V. PROCESO DE ACTUALIZACIÓN DE 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.

DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES

No ha existido ningún tipo de financiación externa. Las autoras declaran no tener conflicto de intereses en la formulación de las recomendaciones y acciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hernani MT, Sánchez CS, Cid CM, Calatayud GÁ, Jiménez CR. Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. *Pediatría Integral*. 2019;23(8):406–16.
2. Medina Benítez E, Fuentes Lugo D, Cortina Suárez L, Prieto Bozano G. Enfermedad inflamatoria intestinal. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP. 2010;18:151–60.
3. Harris D. P. Enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría. *Gastroenterol latinoam*. 2018;48(3):299–307.
4. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Vol. 67, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018. 257–291.
5. Birnberg-Schwartz L, Zucker DM, Akriv A, Cucchiara S, Cameron FL, Wilson DC, et al. Development and validation of diagnostic criteria for IBD subtypes including IBdunclassified in children: A multicentre study from the pediatric IBD porto group of ESPGHAN. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(9):1078–84.
6. van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;15(2):1–24.
7. Rokkas T, Portincasa P, Koutroubakis IE. Fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease endoscopic activity: A diagnostic accuracy meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2018;27(3):299–306.
8. Oliva S, Thomson M, de Ridder L, Martín-De-Carpi J, van Biervliet S, Braegger C, et al. Endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease: A position paper on behalf of the Porto IBD Group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018;67(3):414–30.
9. Cozijnsen MA, ben Shoham A, Kang B, Choe BH, Choe YH, Jongsma MME, et al. Development and Validation of the Mucosal Inflammation Noninvasive Index For Pediatric Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(1):133-140.e1.
10. Chen X-L, Mao J-W, Wang Y-D. Selective granulocyte and monocyte apheresis in inflammatory bowel disease: Its past, present and future. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2020;11(3):43–56.
11. Rolandsdotter H, Eberhardson M, Fagerberg UL, Finkel Y. Granulocyte and monocyte apheresis for induction of remission in children with new-onset inflammatory bowel colitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018;66(1):84–9.

12. Levine A, Wine E, Assa A, Sigall Boneh R, Shaoul R, Kori M, et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* [Internet]. 2019;157(2):440-450.e8. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.021>
13. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014;20(8):1353–60.
14. Hansen R, Meade S, Beattie RM, Auth MK, Croft N, Davies P, et al. Adaptations to the current ECCO/ESPGHAN guidelines on the management of paediatric acute severe colitis in the context of the COVID-19 pandemic: a RAND appropriateness panel. *Gut*. 2020 Sep 1;gutjnl-2020-322449.
15. Fragoso RP, Rodrigues M. COVID-19 and pediatric inflammatory bowel disease: How to manage it? *Clinics*. 2020;75(11):1–8.
16. Hansen R, Meade S, Beattie RM, Auth MK, Croft N, Davies P, et al. Adaptations to the current ECCO/ESPGHAN guidelines on the management of paediatric acute severe colitis in the context of the COVID-19 pandemic: a RAND appropriateness panel. *Gut*. 2020;gutjnl-2020-322449.
17. AGREE Next Steps Consortium. Instrumento AGREE II Versión electrónica [Internet]. 2009. p. 57. Available from: <https://www.agreerust.org/>
18. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 2: Acute severe colitis - An evidence-based consensus guideline from the european Crohn's and colitis organization and the european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018;67(2):292–310.
19. Goyal A, Zheng Y, Albenberg LG, Stoner NL, Hart L, Alkhouri R, et al. Anemia in Children With Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper by the IBD Committee of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2020;71(4):563–82.
20. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;13(2):144–64.
21. Herrador-López M, Martín-Masot R, Navas-López VM. EEN Yesterday and Today . . . CDED Today and Tomorrow Marta. *Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital Regional Universitario de Málaga*. Málaga, Spain: MDPI; 2020.
22. Bishop C, Simon H, Suskind D, Lee D, Wahbeh G. Ustekinumab in pediatric Crohn disease patients. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016;63(3):348–51.
23. Dayan JR, Dolinger M, Benkov K, Dunkin D, Jossen J, Lai J, et al. Real World Experience with Ustekinumab in Children and Young Adults at a Tertiary Care Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2019;69(1):61–7.
24. Ledder O, Assa A, Levine A, Escher JC, de Ridder L, Ruemmele F, et al. Vedolizumab in paediatric inflammatory bowel disease: A retrospective multi-

- centre experience from the paediatric IBD porto group of ESPGHAN. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(10):1230–7.
25. Schneider AM, Weghuber D, Hetzer B, Entenmann A, Müller T, Zimmermann G, et al. Vedolizumab use after failure of TNF- α antagonists in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterology*. 2018;18(1):1–7.
 26. Conrad MA, Stein RE, Maxwell EC, Albenberg L, Baldassano RN, Dawany N, et al. Vedolizumab Therapy in Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2016;22(10):2425–31.
 27. Pediatría. C de M de la AE de. Talidomida. *Pediamécum* [Internet]. (Edición 2015). Available from: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/talidomida>.
 28. Pediatría. C de M de la AE de. Golimumab. (Edición 2105). Available from: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/golimumab>.
 29. Pediatría. C de M de la AE de. Vedolizumab. (Edición 2105). Available from: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/vedolizumab>
 30. Rodríguez-lago JLCI. Granulocitoaféresis en 2017. *Puesta al día*. 2017;16(2):62–9.
 31. Tanaka T, Sugiyama S, Goishi H, Kajihara T, Akagi M, Miura T. Treatment of children and adolescents with ulcerative colitis by adsorptive depletion of myeloid lineage leucocytes as monotherapy or in combination with low dose prednisolone after failure of first-line medications. *BMC Gastroenterology* [Internet]. 2013;13(1):1. Available from: *BMC Gastroenterology*
 32. Ruuska T, Küster P, Grahnquist L, Lindgren F, Wewer AV. Efficacy and safety of granulocyte, monocyte/macrophage adsorptive in pediatric ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(17):4389–96.
 33. Imai T, Yamasaki H, Mitsuyama K, Yamaga O. Single Needle Granulocyte and Monocyte Apheresis for Ulcerative Colitis : A Retrospective Safety Analysis. 2020;66(1):1–7.
 34. Aardoom MA, Veereman G, de Ridder L. A review on the use of anti-TNF in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(10).
 35. *Pediamécum* C de M de la AE de Pediatría. Tacrolimus [Internet]. 2016. p. 1–7. Available from: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/tacrolimus>
 36. Boneh RS, Shabat CS, Yanai H, Chermesh I, Avraham S ben, Boaz M, et al. Dietary therapy with the Crohn's disease exclusion diet is a successful strategy for induction of Remission in children and adults failing biological therapy. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(10):1205–12.
 37. Sociedad Española de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica. Guía para familias sobre trastornos digestivos en tiempos de pandemia [Internet]. 2020. p. 92. Available from: <https://www.seghnp.org/documentos>
 38. Turner D, Huang Y, Martín-de-Carpi J, Aloï M, Focht G, Kang B, et al. COVID-19 and Paediatric Inflammatory Bowel Diseases: Global Experience and Provisional Guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2020;70(6):727–33.

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

39. Burke KE, Kochar B, Allegretti JR. Immunosuppressive Therapy and Risk of COVID-19 Infection in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2021;27(2):1–7.
40. IBD Working Group. Position Statement: Management of PIBD during the SARS-CoV-2 pandemic [Internet]. BSPGHAN. p. 1–6. Available from: <https://bspghan.org.uk/news/covid-information-and-guidance-information>