

Protocolos de Digestivo

Enfermedad inflamatoria intestinal

C. BOUSOÑO GARCÍA, E. RAMOS POLO

*Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición infantil. Departamento de Pediatría.
Hospital Universitario Central de Asturias*

INTRODUCCIÓN

Bajo este nombre se engloban dos entidades de etiología idiopática, que tienen en común diferentes aspectos clínicos, histopatológicos y etiopatogénicos caracterizados por una inflamación recurrente y persistente del colon –Colitis ulcerosa– o de todo el aparato digestivo –Colitis granulomatosa o Enfermedad de Crohn–. Estas entidades debutan en un 20% de los casos en la edad pediátrica.

La **colitis ulcerosa (CU)** esta limitada al colon, es de naturaleza superficial, y se caracteriza por una agresión continua de la mucosa con ulceraciones, desestructuración de las criptas y depleción de células mucoides. La **enfermedad de Crohn o Colitis granulomatosa (EC)**, puede afectar todo el tracto digestivo desde la boca hasta el ano, y cursa con lesiones discontinuas, en empedrado, ulceraciones lineales profundas que afectan todas las capas del tubo digestivo e inflamación parcheada transmural con acúmulos linfoides y granulomas.

La **incidencia de ambas entidades** ha ido variando en el mundo occidental a lo largo del siglo pasado, incrementándose notoriamente en el caso de la EC y estabilizándose a partir de mediados de siglo en CU. En España tenemos una incidencia media de 5,5 (EC) y 9,8 (CU) casos por 100.000 habitantes y año. En *edad pediátrica*, la incidencia es lógicamente inferior y oscila entre 0,2 (Dinamarca) y 3,1 (Gales) casos por 100.000 habitantes y año para EC, y entre 0,5 (Fran-

cia) y 4,3 (Noruega) casos por 100.000 habitantes y año para CU. En niños se observa claramente un incremento progresivo de ambas entidades siendo la prevalencia global significativamente mayor en países desarrollados.

FISIOPATOLOGÍA

Aún hoy que se conocen mejor diferentes aspectos de su **fisiopatología**, sigue sin aclararse la naturaleza etiológica de ambas entidades, aunque se apoya la hipótesis de que la *predisposición genética individual*, junto a *factores ambientales* relacionados fundamentalmente con una mejora en la capacidad adquisitiva de la población, higiene exquisita, la “modernización” y refinamiento de nuestra dieta y los programas masivos de vacunación (*teoría de la higiene*), llevarían a una *pérdida de la tolerancia intestinal a la flora residente* autóctona, quizás condicionada por episodios previos de infección intestinal, que originan la puesta en marcha de mediadores proinflamatorios específicos (IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α) e inespecíficos (prostaglandinas proinflamatorias, radicales superóxidos, etc.) y respuesta linfocitaria CD4 (Th1), que se perpetúa en el tiempo, condicionando el carácter crónico y recurrente de estos procesos. Para EC destacan como factores de riesgo el consumo de azúcares refinados, antibioterapia indiscriminada, tabaquismo pasivo e infecciones perinatales, y para CU antibioterapia y consumo de azúcares refinados. Entre los factores de protección para EC los

Correspondencia: Carlos Bousño García. Urbanización las Alondras Nº 20. 33013 Oviedo.
Correo electrónico: ringerbou@yahoo.es

© 2006 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.1/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

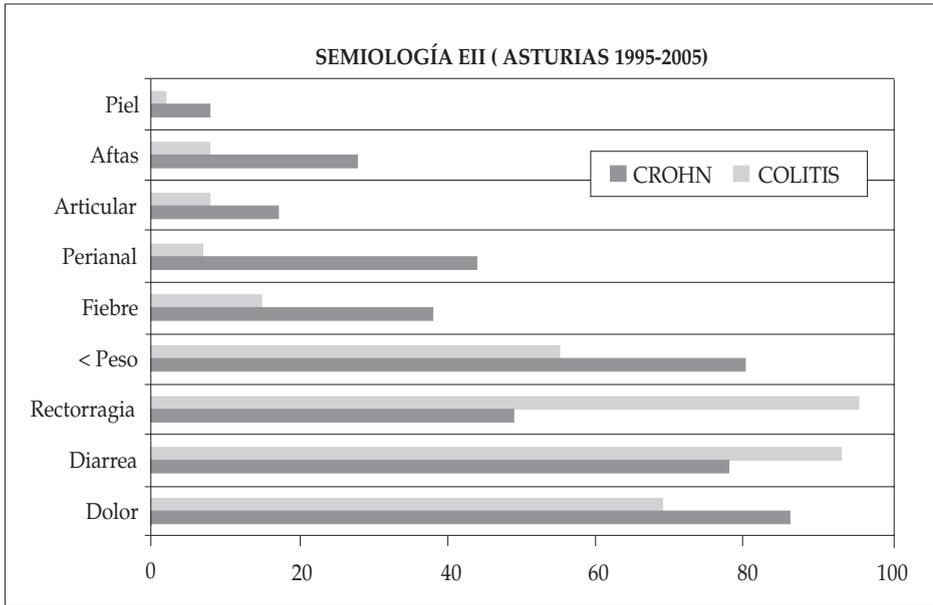


Figura 1. Semiología clínica de la enfermedad inflamatoria intestinal en edad pediátrica. Asturias 1995-2005.

de orden dietético (consumo W3, fibra y lactancia materna) y en colitis además la apendicectomía.

La **familiaridad** es el factor de riesgo más claro en edad pediátrica lo que viene avalado por diferentes estudios de base poblacional, de cohortes y de gemelos. El riesgo de aparición de EII en la fratria es de 10-35 para EC y 8-15 para CU. Son interesantes los fenómenos de *concordancia* (aparición de la misma entidad en los descendientes, que no es universal, pero sí destacada) y *anticipación* (debut adelantado en 16 años de media en los descendientes de 1^{er} grado).

Los **estudios del genoma** han detectado diferentes genes candidatos para la EC, normalmente denominados como IBD 1-8 y localizados en diferentes locus cromosómicos. El más importante de ellos ya que puede condicionar un riesgo de hasta 30 veces mayor para padecer EC se denomina **IBD1** y se localiza en 16 q12-13 que codifica para un grupo de proteínas denominadas CARD15 del grupo de las CASPASAS (Familia de CARD15/NOD). Estos genes tienen que ver con el reconocimiento de membrana frente a la flora autóctona y frente a patógenos. Las mutaciones de estos genes serían responsables de perpetuar la inflamación por activación del factor de replicación nuclear NF-kb, con la consiguiente síntesis de citocinas y mediadores inflamatorios. Varios estudios han demostrado que existe correlación estadística entre ciertos polimorfismos NOD2-CARD15 y un fenotipo más agresivo de EC, en concreto la forma ileal

y estructurante. Otro gen, conocido como **IBD5** localizado en 5q31 se ha asociado específicamente a enfermedad perianal en EC. Por lo que respecta a CU se supone un mecanismo poligénico y de los genes candidatos clonados hasta ahora el más significativo es MUC3A (7q22) que codifica para diversas glicoproteínas o mucinas que protegen al epitelio intestinal de la agresión. Otros genes codifican para proteínas que condicionan el carácter de la afección, por ejemplo para pancolitis se encuentra una mayor asociación con HLA-DR3-DQ2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES

Ambas entidades comparten muchas de sus manifestaciones y complicaciones extraintestinales, como queda reflejado en un estudio retrospectivo de casos registrados en nuestro hospital como EII de debut pediátrico (< 18 años). Sin embargo, la EC cursa clásicamente con pérdida de peso, anorexia, astenia y dolor abdominal con/sin diarrea en la mayoría de los casos, mientras que CU lo hace con diarrea mucosanguinolenta o invasiva, rectorragia, cólicos y tenesmo. En nuestra serie, un 36% de los casos de EII presentaban complicaciones extradigestivas (articulares, cutáneas, hepáticas, pancreáticas, sistémicas, etc.) debutando incluso como tales en un 11% en EC (Fig. 1).

Las **formas de presentación de EC** en nuestro hospital a lo largo de estos 20 años, son la clásica (67%), con mani-

festaciones extradigestivas (11%), enfermedad perianal predominante (6,6%), retraso de talla y desarrollo sexual (6,6%), fallo de medro (4%) o hallazgo casual en laparotomía por abdomen agudo (4%).

El **retraso del crecimiento y la malnutrición** son dos complicaciones de enorme trascendencia en Pediatría que están condicionadas por déficit de aporte y anorexia, exceso de pérdidas energéticas y malabsorción, deterioro de la velocidad de crecimiento por influencia de linfocitoquinas (TNF- α , INF γ) e iatrogenia por el uso de corticoides/salicilatos/inmunosupresores). El retraso del crecimiento definido como una velocidad inferior a 2 DS de más de 2 años de duración, estaba presente en el 37% de los casos de EC al diagnóstico en nuestra experiencia.

DIAGNÓSTICO

Los reactantes de fase aguda inflamatoria (VSG, Proteína C Reactiva, Orosomucoide) reflejan el daño tisular aunque son inespecíficas. Más recientemente han aparecido nuevos marcadores de actividad inflamatoria útiles en el diagnóstico y seguimiento de estos enfermos y así destacan el empleo del hematócrito, albúmina y VEGF (*Vascular endothelial Growth factor*), pero muy especialmente la **calprotectina fecal**. La Calprotectina es una proteína fijadora de Ca⁺⁺ y Zn⁺⁺ (PM 36 kD) muy abundante en los neutrófilos, donde constituye hasta el 60% de las proteínas del citosol que tiene una actividad bacteriostática y fungicida y demuestra un papel antilinfoproliferativo en cultivo de células tumorales. Es un marcador fácil y barato de emplear, que refleja de forma inespecífica la inflamación tisular, sin interferirse por la presencia de sangre en heces y que traduce la migración de neutrófilos de la mucosa inflamada hacia la luz. Existen diferentes trabajos en la literatura que avalan su empleo, con una gran especificidad (90-96%) aunque escasa sensibilidad (70-75%).

La **endoscopia digestiva alta/baja** con toma de muestras para estudio histopatológico se demuestra como la prueba más sensible para el diagnóstico, localización y extensión, diferenciando en un 85-90% de los casos ambas entidades. La **radiología convencional** (simple de abdomen, tránsito baritado intestinal y enema opaco de doble contraste) tienen un papel aún decisivo en el diagnóstico. Por otro lado, en nuestra experiencia, la **gammagrafía Tc99 HMPAO-leucocitos**, resulta de extraordinario interés para la localización

de las lesiones, especialmente cuando no se dispone de ileoscopios o la colonoscopia es incompleta al no alcanzar la región ileocecal. Tiene una alta correlación con la colonoscopia, es de fácil interpretación y muy bien aceptada por los niños. En su debe, citar que no define detalles anatómicos como fístulas o estenosis, no permite el diagnóstico histológico y puede verse alterada si existe un sangrado intestinal significativo. En un estudio de rendimiento diagnóstico comparado la gammagrafía se demuestra muy superior a la radiología convencional con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 92%. Otros estudios de imagen como los ultrasonidos, TAC y RMN deben emplearse a menudo no solo para el diagnóstico sino especialmente para las complicaciones de la EII. Así, los ultrasonidos pueden mostrar dilatación y engrosamiento de la pared, y estenosis o cambios de calibre de forma no invasiva, siendo su especificidad del 90% en manos expertas aunque la sensibilidad global es de solo un 39%. Tanto TAC como RMN muestran mejor la existencia de masas inflamatorias susceptibles de abordaje quirúrgico, abscesos, fistulizaciones y estenosis teniendo un papel singular para la caracterización de las diferentes formas de EC y para el seguimiento de ambas entidades.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la Tabla I se reconocen los hallazgos más característicos para ambas entidades. Las lesiones más características de CU son la distorsión y abscesos de criptas y depleción de células mucoides mientras que para EC lo representan los acúmulos linfocíticos y los granulomas. Un 10%, al menos, deben etiquetarse de entrada como formas indeterminadas, y esperar que el tiempo y la evolución definan cada paciente (recordemos siempre que en EII existen enfermos más que enfermedades). Entre los tests serológicos destacan los pANCA, autoanticuerpos de clase IgA, frente a citoplasma de neutrófilos, muy específicos de CU (95%) con menor sensibilidad y los ASCA (Ac. frente a *saccharomyces cerevisiae*) que son muy específicos de EC (91%) aunque poco sensibles (60%). Un patrón pANCA + ASCA - es muy sugerente de CU, al igual que uno ASCA + pANCA - lo es de EC, si bien su ausencia no excluye ninguna de ambas entidades.

TRATAMIENTO MÉDICO

En espera de un tratamiento curativo, que permita la restitución *ad integrum* de la mucosa intestinal inflamada

TABLA I. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Colitis ulcerosa		Enfermedad de Crohn
Pancolitis 60% Colitis izquierda 25% Recto 15%	DISTRIBUCIÓN	Ileocólica 70% Ileal 20% Cólica 10%
Afectación continua y difusa Eritema, edema, friabilidad y exudado Úlceras únicas o múltiples Pseudopólipos	ENDOSCOPIA	Afectación discontinua, segmentaria y asimétrica Eritema focal no friable Aftas y ulceraciones lineales Estenosis y fístulas
Úlceras superficiales Inflamación difusa Abscesos de criptas Depleción células mucoides	ANATOMÍA PATOLÓGICA	Úlceras profundas Fisuras Inflamación parcheada transmural Granulomas
Pérdida de haustras Acortamiento y estrechez Espiculaciones Úlceras en "botón de camisa"	RADIOLOGÍA	Estenosis Rigidez Imagen en empedrado Engrosamiento de la pared Fisuras, fístulas, úlceras lineales

nuestros objetivos actuales son la de inducir la remisión de la actividad (contamos con nutrición enteral, corticoides convencionales y budesonida, y antagonistas de TNF- α) y en segundo lugar favorecer el mantenimiento y evitar la aparición de recaídas (aminosalicilatos, inmunosupresores).

Tratamiento nutricional

De enorme trascendencia en Pediatría, ya que es el único con el que se consigue la remisión sin afectar el crecimiento y desarrollo sexual del niño, presenta, sin embargo, limitaciones en CU y exige un mejor conocimiento de sus indicaciones precisas, del tipo de dietas elegidas y de la duración del soporte nutricional para prevenir recaídas. Desde el momento del diagnóstico se debe iniciar un programa de alimentación que permita cubrir las necesidades, compensar las pérdidas y corregir las deficiencias, proporcionando al organismo de la energía suficiente para conseguir un balance metabólico positivo para estimular un crecimiento normal. Si ya existe retraso en el desarrollo es imprescindible que la ingesta calórica sea suficiente para normalizar la velocidad del crecimiento.

Para lograr unos aportes adecuados se intentará en primera instancia la vía oral con una dieta diversificada y equi-

librada. Si la ingesta es deficiente, se deben aportar suplementos orales que complementen las comidas, preferentemente por boca y solo si fracasa se empleará la suplementación mediante sondas u ostomías. Es también recomendable no instaurar regímenes restringidos (fibra, lactosa, etc.) sin indicación clara, y en todo caso debe evaluarse la suplementación vitamínico-mineral (hierro, folatos, zinc, vitamina B12) cuando sus niveles o depósitos corporales disminuyan. El uso de la nutrición enteral como suplemento de la oral puede ser muy útil en EII en determinadas circunstancias por períodos breves de tiempo, mediante débito continuo, diurna o nocturna o mediante bolos. Aunque inicialmente se empleaba como una técnica de soporte nutricional previa o posterior a la cirugía (reduce la morbilidad postoperatoria de estas enfermedades, disminuyendo por un lado las infecciones y por otro mejorando la velocidad de crecimiento), actualmente se reconoce al menos una tasa de éxitos para inducir la remisión en EC del 60% como media, aunque sea inferior a la obtenida con corticoides (85-90%). Las medidas de soporte entérico parecen inferiores en colitis ulcerosa (40% de éxitos), pero siempre estaría indicada en EC leve-moderado en edad pediátrica como tratamiento de primera línea.

Un tratamiento de dos semanas con nutrición enteral es suficiente para que desaparezca la inflamación aguda, y si se mantiene cuatro semanas la remisión obtenida posteriormente se equipara a la de grupos tratados con corticoides. Se han propuesto varios mecanismos para explicar los beneficios de la alimentación enteral en EC:

1. Con dietas elementales la absorción de nutrientes evita los tramos más distales del intestino, evitando las áreas más afectas habitualmente, disminuyendo allí la motilidad y secreciones inflamatorias.
2. Traslocación bacteriana favorable.
3. Disminución de antígenos alimentarios.
4. Cambios en la permeabilidad intestinal.
5. Mediante dietas elementales se aportarían nutrientes como glutamina, importantes para el efecto de barrera epitelial.
6. Con la modificación de las grasas y precursores de eicosanoides derivados de araquidónico se disminuye la síntesis de mediadores de inflamación.
7. Mejoría de la inmunocompetencia con la restitución nutricional.

También se ha demostrado que no existen ventajas del empleo de dietas elementales frente a dietas poliméricas, mucho mejor aceptadas por el paciente y de similar eficacia. En un reciente ensayo controlado multicéntrico randomizado (Ludvigsson JF y cols.), se ha demostrado que los índices de remisión a las 6 semanas son incluso superiores en el segundo grupo (82% mediante Nutrison® frente a 69% con Elemental 028®) al comparar los scores del *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) y además ganaban por término medio 2,5 kg más.

Actualmente se debate si en la constitución de estas formulaciones puede tener interés la presencia de *glutamina* por su papel inductor del efecto de barrera epitelial colónica y los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) especialmente el *butirato*, por ser un sustrato energético del coloncito, junto a la ausencia de derivados sulfurados en la dieta.

Otros han estudiado el efecto antiinflamatorio en la enfermedad de Crohn del aceite de pescado, rico en w3 capaz de disminuir la producción de leucotrienos inflamatorios y suprimir la actividad de ciertas citocinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF). En efecto, la administración de ácidos grasos polinsaturados (AGPI) de la serie w3 puede atenuar la respuesta inflamatoria a través de una alteración en el balan-

ce de eicosanoides, en favor de aquellos menos activos. Estudios *in vitro* han demostrado también que los AGPI w3 disminuyen la producción de citoquinas de la serie Th1.

Gasull y cols. han publicado en 2002 mejores respuestas (73 vs. 23% de remisiones a las 4 semanas) en pacientes tratados con dietas elementales ricas en linoleico (45%) y pobres en oleico (28%), frente a las mismas con la proporción inversa (79% oleico y 6,5% linoleico). Bamba T y cols. han demostrado en 2003 que la composición de las grasas en la dieta elemental parece tener consecuencias sobre las tasas de remisión obtenidas y así cuanto más ricos son en triglicéridos de cadena larga, menor es la respuesta (80% de remisión con MCT, 40% con cadena media y tan solo un 25% con triglicéridos de cadena larga). Más aún, Bannerjee K y cols han publicado en 2005 que más que a un efecto nutricional, la alimentación enteral consigue las tasas de remisión en EC de niños mediante una rápida respuesta antiinflamatoria, con disminución de la síntesis de IL-1 y 6 y estimulando la secreción de IGF-1.

Finalmente, nuevas estrategias en nutrición enteral, como la adición de factor de crecimiento beta-2 o el tratamiento hidrotérmico de los cereales procesados plantean un futuro prometedor. Pese a todo, de momento, los trabajos publicados han demostrado pocas ventajas terapéuticas en la inducción de remisión o prevención de recidivas, por lo que se hacen necesarios nuevos ensayos bien diseñados a doble ciego y placebo controlados.

En resumen, el soporte nutricional es una parte fundamental del tratamiento de la EII en niños, pudiendo inducir la remisión en enfermos de Crohn y prevenir y reducir el hipocrecimiento, la maduración sexual y la malnutrición en ambas entidades. Reduce la morbilidad peri y postoperatoria. La composición óptima de la dieta aun está por dilucidar aunque sean preferibles las dietas poliméricas frente a las elementales. Otros factores como la composición en grasas, glutamina, vía de administración y tiempo de tratamiento pueden influir en su eficacia pero hacen falta más conocimientos para establecer su trascendencia

Corticosteroides

De sobra conocidos por sus beneficios en EII, tienen en su efecto sus graves secundarismos: Cushing, hipertricosis, deformación de la imagen corporal, osteoporosis, predisposición a infecciones, cataratas, y muy especialmente el

retraso en el desarrollo sexual y enlentecimiento de la velocidad de crecimiento, que obligan a la búsqueda de alternativas terapéuticas en el futuro. Su mecanismo de acción más probable es el de inhibir la síntesis de linfocinas proinflamatorias, al interferir con la transcripción y síntesis de DNA bloqueando la respuesta del promotor de transcripción epitelial NF κ B. Otras actuaciones significativas radican en su papel inmunomodulador y regulador de la respuesta inflamatoria inespecífica. Los fármacos más empleados son prednisona/prednisolona a razón de 1-2 mg/kg/día durante 1 mes seguido de una retirada progresiva a razón de 5 mg/semana. Una alternativa reciente es el empleo de budesonida de liberación ileal o en enemas, a dosis de 9 mg/kg/día debido a sus menores efectos sistémicos en razón a un metabolismo hepático muy lento que bloquea el 90% de la droga en el tejido hepático impidiendo parcialmente los secundarismos, aunque su eficacia se reduzca del 85-90% a un 55-60% frente a prednisona.

A pesar de un sinnúmero de complicaciones, un 90% de pacientes responden al manejo con corticoides aunque la respuesta es clínica y menos veces histológica. Los graves secundarismos en niños junto a la corticodependencia y refractariedad nos obligan a buscar alternativas como el manejo nutricional exhaustivo. Se calcula que un 30-50% de pacientes hacen corticodependencia y un 20% corticorefractariedad. Las razones que se aducen son por un lado una sobreexpresión del gen de resistencia multidrogas, un bloqueo del receptor selectivo en el epitelio o finalmente una síntesis excesiva de citoquinas. Hoy por hoy, solo podemos bloquear parcialmente este último fenómeno mediante tioguanidas y posiblemente infliximab.

Aminosalicilatos (Mesalazina)

Su mecanismo de acción es múltiple, destacando su papel proapoptosis, inhibitorio sobre los CD4-T, síntesis de Interferon gamma y TNF α y muy especialmente en el bloqueo de la inflamación inespecífica a través del incremento en la síntesis de prostaglandinas antiinflamatorias como ciclooxigenasa y disminución de la proinflamatorias como lipooxigenasa. Existen diferentes formulaciones en el mercado de mesalazina, dependiendo del mecanismo de liberación de su composición molecular y del sitio de acción. En Pediatría, los más empleados han sido la clásica salazopirina (60% éxitos en remisión y más de 50% en prevención de recidi-

vas) que tiene como defecto los frecuentes secundarismos e idiosincrasia al parecer por la molécula sulfapiridina que actúa como vehículo, y los más modernos derivados 5-ASA bien en forma de gránulos de liberación lenta -Pentasa®- o con cubierta entérica (Lixacol® y Claversal®), con una eficacia algo superior sobre sulfasalazina (70% en remisión y 60-65% en prevención de recidivas).

Fármacos anti-TNF α

El protagonismo del TNF α en la inflamación crónica intestinal es de enorme trascendencia. TNF α es sintetizado por macrófagos tras un estímulo genético-ambiental, desencadenando una repuesta en cascada que afecta a los monocitos (síntesis de citoquinas proinflamatorias IL1, IL6 y más TNF α), células del endotelio (citoquinas, adhesinas, factores de coagulación y radicales iNOS), linfocitos B (anticuerpos), linfocitos T (IL2, IFN γ), adipocitos (disminución de lipoproteinlipasa), fibroblastos (IFN β , colagenasa), miocito (proteolisis), osteoclasto (reabsorción ósea), sistema nervioso central (fiebre, sueño) y elevación de reactantes de fase aguda inflamatoria.

Infliximab® es un anticuerpo monoclonal quimérico capaz de confundir los mecanismos de alerta celulares, bloqueando TNF α tanto en forma soluble como ligada a membrana, favoreciendo de forma notable la apoptosis celular e inhibiendo la inflamación aberrante. Su empleo en Pediatría para el manejo de la EC es ya amplio, superando los 300 pacientes en EDCPC, y demostrando una mejoría rápida de los síntomas con éxitos en remisión del 80% o más, así como eficacia en terapias de mantenimiento especialmente en formas fistulizantes y no-obstructivo no-fistulizante o inflamatorias propiamente dichas. La taquifilaxia, el coste y sus graves aunque raros secundarismos –enfermedad del suero, *lupus-like*, linfomas, reactivación de tuberculosis– son sus limitaciones más significativas, por lo que hoy por hoy su uso en Pediatría se limita a EC severa y refractaria, aunque muchos ensayos indiquen su utilidad en primera línea en EC fistulizante por sus beneficios frente a corticoides.

Inmunosupresores

Los derivados de **tiuoguanina (AZT/6-MT)** están indicados especialmente para el rescate de la corticodependencia/resistencia y en el mantenimiento de EC y CU. Su mecanismo de acción es antilinfoproliferativo, antiinflamatorio e

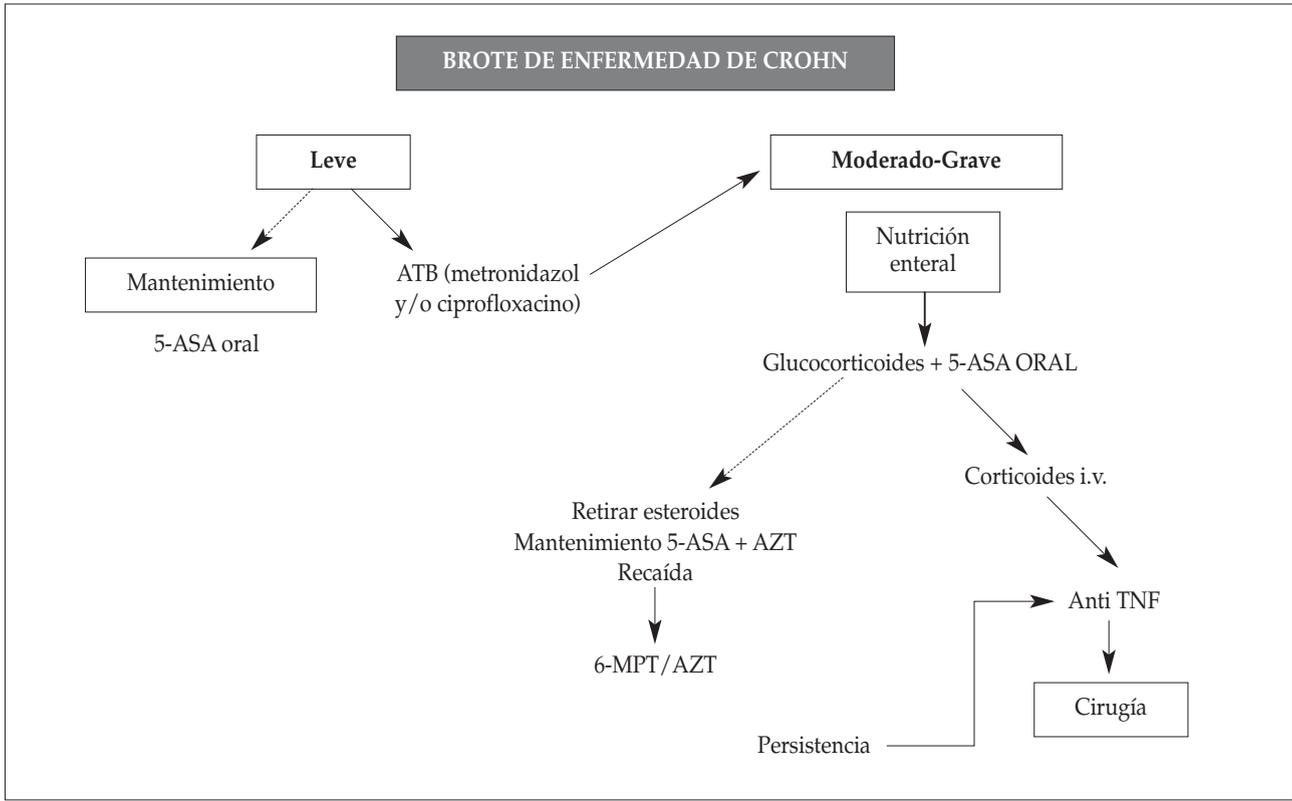


Figura 2. Esquema terapéutico de la enfermedad de Crohn (Modificado de Grupo Español de trabajo de la enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa, GETECCU 2004). En línea discontinua figura la recomendación a seguir en caso de éxito, mientras que en línea continua lo aconsejable en caso de fracaso.

inhibitorio de los CD4 y T-NK. La dosis habitual de AZT es de 2-2,5 mg/kg/día, empezando con dosis inferiores hasta alcanzar los niveles adecuados. Debe monitorizarse su respuesta mediante la determinación periódica de hemogramas, función hepática y pancreática así como por niveles de TMPT el enzima responsable de su activación. Su eficacia es singular a partir de los 3 meses de acción consiguiendo el mantenimiento y la prevención de recidivas en más del 70% de los casos independientemente de que se trate de CU o EC, pero de formas leves o moderadas. También es eficaz en formas leves de EC, asociado a corticoides o nutrición enteral para conseguir la remisión.

La **ciclosporina**, cuya actividad depende de la inhibición directa de linfocinas proinflamatorias, está especialmente indicada para el rescate de las formas severas o refractarias de CU (4 mg/kg vía i.v.), aunque sus notables secundarismos y su ineficacia para mantener la remisión y prevenir las recidivas limitan notablemente su empleo en Pedia-

tría. Otros fármacos sobre los que no existe suficiente evidencia científica para su empleo en Pediatría son tacrolimus, micofenolato-mofetilo y metotrexate.

Como **esquema terapéutico** proponemos un método adaptado a Pediatría modificado del Grupo Español de trabajo en CU y EC (Figs. 2 y 3). En EC leve, el tratamiento de elección sería los 5-ASA y en caso de buena respuesta se mantendrían a dosis inferiores según tolerancia por vía oral. Si no existe respuesta, recomiendan el empleo de antibióticos (metronidazol/ciprofloxacino). En ambas situaciones, si se producen fracasos o resistencias al tratamiento de mantenimiento o si de entrada se asiste a un brote moderado-grave la indicación fundamental sería la nutrición enteral en niños o el empleo de glucocorticoides + 5-ASA en principio por vía oral o i.v. si no existiese respuesta inmediata (< 1 semana). El mantenimiento se hará mediante AZT/6-MPT + 5-ASA. Como fármaco de elección para el rescate de corticodependencias, resistencias o fracasos al mantenimiento tendríamos

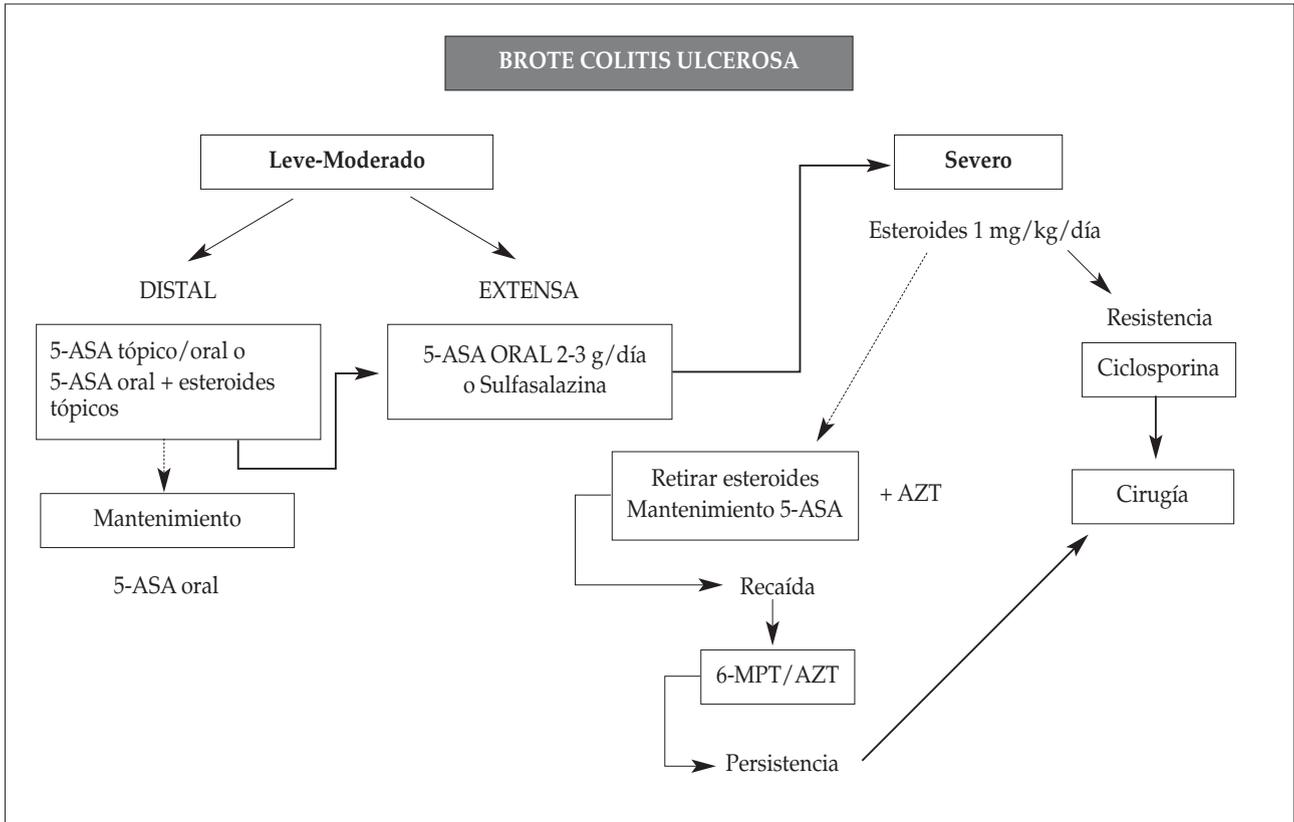


Figura 3. Esquema terapéutico de la colitis ulcerosa (Modificado de Grupo Español de trabajo de la enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa, GETECCU 2004). En línea discontinua figura la recomendación a seguir en caso de éxito, mientras que en línea continua lo aconsejable en caso de fracaso.

Infliximab® y finalmente en caso de fracaso o complicaciones, la cirugía. En CU distinguen entre brotes leve-moderado y severo. En los primeros se deben manejar tópicamente mediante 5-ASA o budesonida en supositorios (proctitis), espumas (proctosigmoiditis) o enemas (colitis izquierda) o por vía oral si la lesión es extensa con aminosalicilatos a razón de 50 mg/kg/día. En caso de brotes graves la indicación inicial serían los corticoides y solo la refractariedad o resistencia abogarían por el empleo de ciclosporina. El tratamiento e mantenimiento se haría de forma similar a la enfermedad de Crohn mediante AZT/6-MPT y 5-ASA orales. La cirugía, curativa pese a la proctitis, se reservaría como último recurso o para el manejo de las complicaciones.

Tratamiento quirúrgico y expectativas de futuro

En ocasiones, el tratamiento médico es incapaz de controlar la evolución de la enfermedad. En esos casos, la resección

puede ser la única alternativa que, además, es curativa en caso de CU mediante reservorios ileoanales con/sin derivaciones u ostomías transitorias.

Las indicaciones del tratamiento quirúrgico en caso de CU serían colitis refractaria, megacolon tóxico, perforación o hemorragia masiva y singularmente prevención de cáncer. El cáncer aparece en CU ligado fundamentalmente al tiempo de evolución de la enfermedad siendo el riesgo significativo por encima de los 10 años tras el diagnóstico. Para la EC las indicaciones de cirugía parcial, serían obstrucción, fístulas, abscesos, megacolon tóxico, perforación, refractariedad y retraso del crecimiento.

Nuevos y más eficaces inmunosupresores, mejoría de la farmacocinética y vigilancia de los actuales, así como aparición de nuevos agentes como neuro-inmunomoduladores (anestésicos locales, heparina, etc.), y especialmente el desarrollo de la tecnología de pro/prebióticos, están en

la actual **perspectiva de futuro** prometedor de estas entidades.

Hacen falta en todo caso perfilar mejor los conocimientos, estudios bien diseñados de aplicación en niños, e incrementar el rigor y la metodología científica que debe buscar la curación y no solo la remisión clínica de la EII.

Entre estas expectativas ha aparecido recientemente la **Granulocitoferesis**. El procedimiento (1 ciclo semanal durante 5 semanas) consiste en practicar una aféresis, mediante una extracción por vía venosa a un débito de 30 centímetros cúbicos por minuto, con un total de 1.800 centímetros cúbicos de aféresis en una hora, de modo que la sangre pasa por un circuito de acetato de celulosa, donde se le adhieren granulocitos que mantienen la respuesta a nivel de la mucosa. La sangre se devuelve al organismo por otro acceso venoso y, en tres horas, se repuebla con granulocitos nuevos. La reducción en el número de granulocitos y la inmunomodulación (inhibición de L-selectina, activación de integrina, producción de factor de crecimiento e inhibición de IL1) permite retardar la aparición de recaídas hasta dos años, así como disminuir las dosis de corticoides, según se ha observado en los pacientes adultos, aunque esta experiencia todavía es breve, ya que no alcanza los tres años y requiere mayor experiencia en niños.

BIBLIOGRAFÍA

- Domenech E, Esteve M, Gomollon F, Hinojosa J, Panes J, Obrador A, Gassull MA; Grupo Espanol de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa. GETECCU-2005 recommendations for the use of infliximab (Remicade) in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2005; **28**: 126-134.
- Escher JC, Taminiu JA, Nieuwenhuis EE, Buller HA, Grand RJ. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: best available evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2003; **9**: 34-58.
- Hoffmann JC, Zeitz M, Bischoff SC, Brambs HJ, Bruch HP, Buhr HJ et al. Diagnosis and therapy of ulcerative colitis: results of an evidence based consensus conference by the German society of Digestive and Metabolic Diseases and the competence network on inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol* 2004; **42**: 979-983.
- Caprilli R, Angelucci E, Cocco A, Viscido A, Annese V, Ardizzone S, et al. Appropriateness of immunosuppressive drugs in inflammatory bowel diseases assessed by RAND method: Italian Group for IBD (IG-IBD) position statement. *Dig Liver Dis* 2005; **37**:407-417.
- Galandi D, Allgaier HP. Diet therapy in chronic inflammatory bowel disease: results from meta-analysis and randomized controlled trials. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002; **91**: 2041-2049.
- Hanauer SB, Present DH. The state of the art in the management of inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; **3**: 81-92.
- Akobeng AK, Zochs M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **1**: CD003574.
- Hilsden RJ, Verhoef MJ, Best A, Pocobelli G. A national survey on the patterns of treatment of inflammatory bowel disease in Canada. *BMC Gastroenterol* 2003; **3**(1): 10.
- Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, Stenhammar L, Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2004; **93**(3):327-35.
- Domenech E, Hinojosa J, Esteve-Comas M, Gomollon F, Herrera JM, Bastida G, Obrador A, Ruiz R, Saro C, Gassull MA; Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). Granulocyteapheresis in steroid-dependent inflammatory bowel disease: a prospective, open, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20**: 1347-52.