

## **El niño y la Enfermedad Inflamatoria Intestinal**

Juan Carlos Vitoria  
Catedrático de Pediatría  
Universidad del País Vasco/EHU

### **Introducción**

La Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa son enfermedades crónicas que requieren un compromiso a largo plazo de todos los agentes implicados en su terapéutica. El tratamiento de los niños y adolescentes con estas enfermedades inflamatorias intestinales (EII) presenta algunas características que siempre conviene tener en cuenta. Al igual que en los adultos, el objetivo principal es inducir y mantener en remisión la actividad de la enfermedad, así como minimizar las complicaciones derivadas de ésta y de los tratamientos que se establezcan. Un punto fundamental en la terapia de los pacientes pediátricos es tratar de obtener un crecimiento y desarrollo normal. Para esto, es preciso establecer programas individualizados, que deben incluir medidas nutricionales, farmacológicas, psicosociales, y ocasionalmente intervenciones quirúrgicas.

Un diagnóstico precoz, una nutrición adecuada y un control de la actividad de la enfermedad son las premisas necesarias para obtener un crecimiento lineal óptimo, una maduración sexual correcta, así como una buena calidad de vida. Al contrario que en los adultos, en los cuales predominan los síntomas gastrointestinales, en los niños y adolescentes estos son con frecuencia muy sutiles e inespecíficos. Desgraciadamente, esto no sólo retrasa el diagnóstico de la enfermedad, sino que en ocasiones produce una percepción de falta de actividad de la misma, lo que da lugar a que los pacientes, los padres y a menudo los médicos, sean reacios a establecer intervenciones terapéuticas más agresivas. Tanto los propios pacientes como sus padres necesitan ser informados, de que seguir las conductas básicas del tratamiento de estas enfermedades, es compatible con una vida saludable y fructífera. Además, la participación activa de la familia en la adhesión del niño al tratamiento es fundamental para conseguir los objetivos marcados. La negativa y la mala adherencia a los programas terapéuticos por parte de los pacientes y sus padres, es la mayor causa de recaída en las EII. Unos incentivos especialmente interesantes para obtener una buena respuesta a nuestra propuesta terapéutica, son el deseo de obtener el máximo potencial de crecimiento y maduración, así como el conocer las posibles consecuencias de la no adhesión al tratamiento.

### **Epidemiología**

Existen numerosas dificultades para conocer de forma precisa los datos de incidencia de ambas enfermedades en la edad pediátrica, pero la mayoría esta de acuerdo que las EII se manifiestan durante la infancia y adolescencia en un 20% de los casos. Los estudios epidemiológicos en niños no son muy numerosos y en nuestro país son prácticamente inexistentes.

En Europa al igual que en América del Norte se ha comunicado un incremento neto de las EII pediátricas en la década de los 80-90 (1,2,3,4) y este incremento se ha producido por el mayor número de casos de EC, que en algún país incluso ha doblado su número (1). Sin embargo la frecuencia de CU permanece estable (Tabla I).

Tabla I : Incidencia de EII en niños y adolescentes

Incidencia 100.000 hab. Año					
País	Edad	Años de estudio diagnóstico	EC	CU	
Escocia (2,3)	≤ 16 años	1981-83	2.3	1.6	
		1990-92	2.8	-	
Gales (1)	<16 años	1989-93	3.1	0.7	
Francia (6)	≤15 años	1984-89	2.1	0.5	
Noruega (7)	≤15 años	1984-85	2.5	4.3	
Dinamarca (8)	<15 años	1962-87	0.2	2.0	
Canadá (9)	≤17 años	1991-96	3.7	2.7	

La variabilidad geográfica de las EII es notable. Son más prevalentes en Norte América y Nor-Oeste de Europa, especialmente Escandinavia y Reino Unido. En el sur de Europa, Sudáfrica, y Australia las tasas de incidencia son algo más bajas y estas enfermedades son raras en Asia, Africa, y América Latina. No obstante la distribución entre EC y CU es similar en todo el mundo. Un estudio colaborativo Europeo cuidadosamente diseñado, confirma que las tasas de incidencia son más altas en las regiones del norte que en las del sur, pero este gradiente norte-sur es menos importante de lo que previamente se decía (5). Las cifras de incidencia para la EC en niños y adolescentes en Noruega y Francia (6,7) son similares, de 2.5 y 2.1 respectivamente. Las tasas de incidencia en niños y adolescentes Norteamericanos son algo superiores a las que conocemos de la mayor parte de países de Europa, con un 3.7 y 2.7 para la EC y CU respectivamente (9). En un estudio retrospectivo multicéntrico del norte de España publicado en nuestro país hace diez años (10), se encontró una incidencia de EC en niños menores de 15 años de 0.38 por 100.000, cifra muy inferior a las dadas en la literatura en esos años. Así mismo la incidencia de CU fue de 0.19 por 100000 habitantes, también muy inferior a las conocidas en países de nuestro entorno. No obstante, la impresión general es que las tasas de incidencia de las EII en España son más elevadas y de acuerdo con otras observaciones esta frecuencia es mayor en las áreas geográficas más industrializadas, con un crecimiento progresivo de los casos de EC.

El sexo masculino es el más frecuente en los casos de EC de comienzo en la infancia ( 4,9 ) al contrario de lo que se ha descrito en algunas series de adultos (11). Es más frecuente en la raza blanca y dentro de estos en los de origen judío sobre todo en los Ashkenazi (9, 12, 13). También existe un cierto grado de familiaridad en la prevalencia de las EII (14,15,16,17) y una mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes entre los familiares de los pacientes con EII pediátricas (4).

## Clínica

La edad media de presentación de las EII pediátricas en nuestro entorno es alrededor de los 9-10 años (10), no obstante existen casos en los que el diagnóstico se establece incluso en la época de la lactancia (18,19,20,21,22,23). En estas edades se han descrito muy pocos casos de EII, pero parece que están aumentando (24). Aunque por lo general estos casos tienen una alta tasa de morbilidad y mortalidad, la experiencia de algunos autores muestra que el diagnóstico a estas edades tan tempranas no implica necesariamente un peor pronóstico y como en los pacientes de más edad, la extensión y la severidad de la enfermedad determina la evolución (22).

El intervalo medio entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico fue de 1 año para la EC y de 8 meses para la CU, con un máximo de 7 y 3 años de intervalo respectivamente, en la serie pediátrica publicada en el norte de España (10). No obstante estos plazos se están acortando, cuanto mayor va siendo el grado de alerta de los pediatras ante esta enfermedad, considerada hasta hace no muchos años como propia de la edad adulta.

La sintomatología de las EII es muy variada y la frecuencia de los síntomas depende del tipo de enfermedad, aunque cuando la EC se limita al colon los síntomas pueden ser superponibles. No obstante, la diarrea, el dolor abdominal, la rectorragia, la astenia, la pérdida de peso, y la fiebre son los síntomas más frecuentes. La frecuencia de los síntomas al diagnóstico en niños y adolescentes con EC y CU pueden verse en la tabla II (10).

**Tabla II**

### Manifestaciones clínicas al diagnóstico en una serie de 59 pacientes con EII

	<b>EII</b>	<b>EC</b>	<b>CU</b>	<b>CI</b>	
	n=59	n=33	n=23	n=3	
	%	%	%	%	
<b>Digestivas</b>					
Diarrea	84,7	87,8	82,6	66,6	
Rectorragia	74,5	54,5	100,0	100,0	
Dolor abdominal		83,0	87,7	74,0	100,0
Tenesmo	37,2	36,3	34,6	33,3	
Moco heces	59,3	54,5	60,8	100,0	
Vómitos	28,8	39,3	17,3	0,0	
Anemia	66,1	87,8	34,6	33,3	
Fisuras anales	20,3	20,3	4,3	33,3	
Fístulas digestivas		18,6	30,3	0,0	33,3
<b>Extradigestivas</b>					
Astenia	64,4	84,8	39,1	33,3	
Pérdida peso	69,4	87,8	39,1	100,0	
Eritema nodoso		8,4	15,1	0,0	0,0

Afectación ocular	1,6	3,0	0,0	0,0	
Afectación articular	22,0	30,3	13,0	0,0	
Afectación hepática	3,3	6,0	0,0	0,0	
Afectación vías urinarias		3,3	6,0	0,0	0,0
Fiebre 50,8	75,7	21,7	0,0		
Retraso crecimiento	22,0	36,3	4,3	0,0	
Retraso puberal	8,4	15,1	4,3	0,0	
Acropáquias	8,4	15,1	0,0	0,0	

---

El síntoma más característico de la CU es la diarrea muco-sanguinolenta. Cuando solo esta afectado el recto (proctitis), se puede presentar, de forma intermitente, sangre en unas heces que por otro lado pueden estar bastante bien formadas y remedar de esta forma el cuadro de un pólipo rectal. Los retortijones en el bajo vientre, sobre todo antes de defecar, son un acompañante habitual de la diarrea, pero por lo general el dolor abdominal es menos importante que en la EC. La pérdida de peso y las alteraciones del crecimiento también son por lo general menos importante en la CU que en la EC (10).

Los síntomas iniciales de la EC son más sutiles y varían en relación con la extensión y la localización anatómica de las lesiones inflamatorias. Cuando existe un dolor abdominal aislado, una anemia aislada o una pérdida de peso, que en un principio no harían sospechar una EII, un exploración cuidadosa nos puede dar pistas que nos orienten a su diagnóstico. Un estancamiento de la curva de crecimiento o un retraso puberal son signos muy inespecíficos de enfermedad crónica, pero deberíamos tener en cuenta la EC en el diagnóstico diferencial. Las lesiones perianales también deberían plantearnos este diagnóstico.

El cuadro clínico de dolor abdominal y diarrea, acompañados de pérdida de peso, apetito y con frecuencia fiebre, constituyen el cuadro clásico de presentación de la EC. Las manifestaciones extra-intestinales son frecuentes y pueden incluir síntomas a diversos niveles como son artritis, uveítis, eritema nodoso, aftas orales recurrentes, afectación hepática, etc...

Las lesiones perianales pueden ser un síntoma aislado de presentación de la EC o bien acompañar a los síntomas digestivos. La presencia de fístulas o abscesos perianales recurrentes, así como las excrecencias cutáneas (tags), obligan a descartar la EC.

El compromiso perianal, es una complicación común en niños y adolescentes con EC. Su prevalencia no está del todo clara, con cifras muy variables en la literatura, que oscilan entre el 13 % y el 62 % de los casos (25). Esto obedece probablemente, entre otros factores, a la falta de unanimidad en los criterios de inclusión de ciertas lesiones, como papilas, colgajos hipertróficos de piel, etc. Tolia (25), establece una clasificación de la severidad de las lesiones perianales de la EC en el niño, que permite encuadrar los distintos grados de afectación perianal y analizar su prevalencia en la población pediátrica con EC.

La enfermedad perianal, puede preceder o coincidir en el tiempo con la aparición de la enfermedad primaria, o aparecer a lo largo de la misma (26, 27, 28). Está constituida por un grupo complejo de lesiones, que además pueden confundirse fácilmente con otras patologías, tales como enfermedades de transmisión sexual, hemorroides o abusos sexuales

( 29 ). El diagnóstico de la EC, puede resultar difícil en aquellos pacientes con afectación perianal y que no presentan otros síntomas.

La enfermedad perianal altamente destructiva (EPAD), ha sido ampliamente descrita en la población adulta con EC. Se caracteriza por ulceraciones cavitadas que no cicatrizan (30,31) o fístulas complejas de alto débito (32) y se ha asociado a mal pronóstico (32,33). Sin embargo, la EPAD ha sido escasamente referida en la edad pediátrica (23). Tiene una importante morbilidad y es frecuentemente la principal causa de estrés psicológico, sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes, en quienes parece ser más frecuente (34). Es habitualmente crónica, con respuesta variable al tratamiento médico, muchas veces resistente al mismo, y en ocasiones puede requerir cirugía.

La EC puede presentarse como un retraso del crecimiento. Una curva de crecimiento lenta y un retraso en la maduración sexual pueden preceder al desarrollo de la clínica intestinal clásica y ser los síntomas guía en la presentación de la EC. Esta alteración del crecimiento esta directamente relacionada con la malnutrición secundaria a la reducción de la ingesta y de la absorción, así como a un incremento de los requerimientos y de las pérdidas de nutrientes. Además la propia enfermedad tiene un potente efecto anorexígeno, probablemente debido a la producción excesiva de citoquinas proinflamatorias como la Interleukina 1 o el Factor de Necrosis Tumoral. Más tarde, con la evolución de la enfermedad, se puede añadir a esto la repercusión de la terapia corticoidea sobre el crecimiento (figura 1).

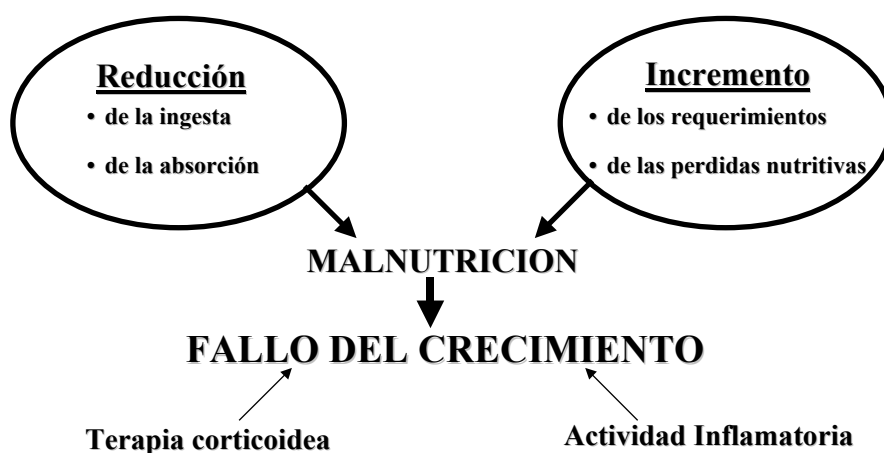


Figura 1: Fisiopatología del retraso del crecimiento en las EII

En ocasiones, cuando lo que predomina es la pérdida de peso, la EC puede simular una anorexia nerviosa. En la serie de pacientes pediátricos del norte de España (10) (figura 2) el 54.5% de los niños con EC presentaban un grado de desnutrición más o menos importante al diagnóstico y un 24% retraso de crecimiento. Estos síntomas fueron menos acusados en la CU.

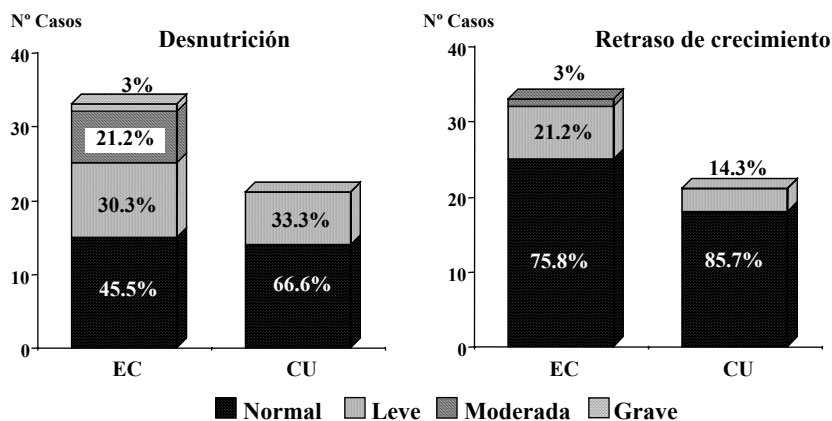


Figura 2: Estado nutricional y crecimiento al diagnóstico en 60 casos de EII (10)

Tanto la EC como la CU, pueden presentar acompañando a los síntomas intestinales o incluso precediéndoles, manifestaciones extraintestinales (tabla I). Los órganos que con mayor frecuencia se ven envueltos son la piel, las articulaciones, el hígado, los ojos y los huesos (35).

### Diagnóstico

No existe ningún test que por si mismo diagnostique la EC o la CU. El diagnóstico se realiza sobre la base de una historia clínica compatible, y con el apoyo de estudios radiológicos del intestino delgado y colon, junto con la ileo-colonoscopia y la toma de biopsias. A esto hay que añadir la exclusión de otras causas de inflamación intestinal. Son muy importantes los cultivos de heces para descartar infección por *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *E. Coli* enterohemorrágico, y *Clostridium difficile* (toxina). Las técnicas serológicas son importantes para valorar la infección por *Yersinia* o *Entamoeba histolytica*. También se debe realizar un estudio de huevos, quistes y parásitos en las heces. En los casos de riesgo hay que descartar la Tuberculosis intestinal. Hay que recordar, que en esta era de la globalización y de los viajes por el mundo, la tuberculosis continua siendo una amenaza (36).

Tras el estudio de los pacientes podemos llegar a tres categorías diagnósticas: EC, CU y Colitis indeterminada. Este ultimo diagnóstico se reserva para aquellos niños que tienen un diagnóstico histológico de colitis, pero en los cuales es imposible, al menos de entrada, caracterizarla como una CU o una colitis de Crohn.

El diagnóstico de la EC en el niño se basa en la combinación de la historia clínica y los hallazgos radiológicos, endoscópicos e histológicos. Un diagnóstico de presunción se puede realizar, cuando exista una historia clínica compatible y encontramos hallazgos radiológicos típicos de EC. Un diagnóstico de certeza lo realizaremos, al igual que en los adultos, cuando encontremos unos hallazgos histológicos característicos. La presencia de

granulomas no caseificantes en la biopsia o la demostración de ulceraciones ileales en la endoscopia, o la presencia de ileítis histológica con una apariencia radiológica característica, son hallazgos que permiten establecer un diagnóstico definitivo de EC.

Para una aproximación diagnóstica deberemos realizar una historia clínica detallada y una exploración física minuciosa con un especial énfasis en la valoración del estado de nutrición y en el desarrollo puberal. Una analítica básica debe incluir como mínimo, una hematemetría completa con plaquetas y Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), una proteína C reactiva, y una determinación de albúmina sérica. Los reactantes de fase aguda están elevados en el 90% de los niños con EC. Una radiografía de carpo nos permitirá valorar la edad ósea y la maduración en los niños con retraso de crecimiento.

Los estudios de imagen son muy importantes para valorar la extensión de la enfermedad y tratar de diferenciar la EC de la CU. La ecografía abdominal, con su nula agresividad, puede ser un arma útil en la detección temprana de la EC en niños (38) y también puede ser una excelente herramienta para el seguimiento de niños con EC (39,40). Los estudios isotópicos con leucocitos marcados con Tc-HMPAO<sup>99m</sup> constituye una técnica, mínimamente invasiva, muy útil en el diagnóstico y en la estrategia terapéutica de las EII, ya que provee información de la presencia, intensidad, y extensión de la enfermedad, especialmente en el ileon terminal (41). Tiene una alta sensibilidad y especificidad, pero no reemplaza a la endoscopia para el diagnóstico inicial, sobre todo por la necesidad de las biopsias.

Indudablemente las clásicas pruebas radiológicas con contraste de bario, continúan teniendo un valor muy importante en el diagnóstico de las EII, pero las nuevas tecnologías como la tomografía axial computerizada (TAC) y sobre todo la resonancia magnética (RM) son herramientas que nos proporcionan una información muy valiosa para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes. La RM utilizando una sustancia hiperosmolar como el polietilen-glicol o el manitol, para distender las asas intestinales, puede mostrar lesiones intra y extramurales en la EC, provee una información muy útil a cerca de la localización, extensión, y actividad inflamatoria de la enfermedad, sin el uso de radiaciones ionizantes. Además es reproducible, fácil de realizar y muy bien tolerada por los pacientes pediátricos. Su alta correlación con la endoscopia ileal, la histología, así como con los índices de actividad de la EC, convierten a esta técnica en una magnífica herramienta para monitorizar la evolución de la enfermedad y evaluar el efecto de la terapia en los niños con EC (42,43,44,45). Incluso algunos autores la han considerado como una arma de primera línea en la aproximación diagnóstica del niño con sospecha de EC (42).

Al igual que en la EC en los casos de diarrea sanguinolenta en que se sospeche una CU es necesario realizar una analítica básica similar que incluya los reactantes de fase aguda. Por lo general, están menos alterados que en la EC y pueden permanecer normales a pesar de presentar una inflamación extensa del colon.

Se ha sugerido que las determinaciones de anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo (ANCA) y anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) pueden servir como screening de EII entre los niños con síntomas sugestivos y ayudar a diferenciar la CU, donde los ANCA son más frecuentes, de la EC donde son más frecuentes los ASCA. En un reciente trabajo (37) que valora el papel de estas serologías y las compara con los análisis de laboratorio rutinarios, concluye que estos test tienen una alta especificidad para el diagnóstico de las EII, mientras que los análisis de rutina son muy sensibles. Cuando estos test serológicos se combinan con el sangrado rectal, la hemoglobina, y la VSG, la sensibilidad mejora notablemente. Sin embargo en la mayor parte de los niños, con la historia clínica y los

análisis de laboratorio de rutina se puede establecerse la sospecha EII así como la necesidad de estudios endoscópicos, añadiendo muy poco beneficio los test serológicos.

Un punto importante en el diagnóstico inicial y en los brotes evolutivos de las EII es valorar el grado de actividad de la enfermedad. El impacto de las distintas estrategias terapéuticas tiene una gran importancia en el programa de tratamiento de los pacientes. En los niños con EC esta valoración debe incluir no sólo los signos y síntomas habituales, sin también parámetros de crecimiento. Para la monitorización de la respuesta terapéutica en esta enfermedad se usa un índice denominado PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index), desarrollado en 1991 por Hyams y cols (46) como contrapartida al CDAI utilizado en los adultos, que no tiene en cuenta parámetros propios de la EC infantil. Este índice valora síntomas subjetivos (dolor abdominal, número de deposiciones líquidas, y estado general-actividad), examen físico (peso, talla, exploración abdominal, enfermedad perianal, y manifestaciones extraintestinales), y tres tests de laboratorio rutinarios (Hematocrito, velocidad de sedimentación globular y albúmina). Este índice es el único que se ha validado en la EC pediátrica y es el más usado para valorar la actividad de la enfermedad en todos los ensayos clínicos (47,48). Recientemente se ha podido comprobar que este índice responde a mejoras en la actividad de la enfermedad en periodos tan cortos como de 4-8 semanas, por lo que puede ser un instrumento útil en los ensayos clínicos con cortos intervalos de tiempo (49). No obstante, recibe algunas críticas por parte de los pacientes e investigadores, sobretodo por que incluye tests de laboratorio que requieren una punción venosa y esto puede ser especialmente importante en los niños. En este sentido recientemente (50) se ha ponderado el valor diagnóstico de los tres test de laboratorio y de las tres variables del examen físico, empleados en este índice. Los autores ponen de manifiesto que la exclusión de los tests de laboratorio y de dos parámetros (talla, y manifestaciones extraintestinales) analizados en la exploración física del PCDAI, no causa una pérdida significativa de la capacidad discriminativa del mismo, denominando a este nuevo instrumento "Índice clínico". No existe un índice de actividad para la CU pediátrica y se han utilizado varios para reflejar el grado de actividad de la enfermedad (51,52,53,54). Estos índices de actividad de las EII son útiles, cuando se estudia la respuesta terapéutica, pero por lo general no ayudan a los médicos a determinar la actuación más adecuada.

### **Tratamiento**

La terapia de las EII esta diseñada para inducir la remisión de la actividad de la enfermedad, mantenerla y prevenir las recaídas. En pediatría un crecimiento normal y el desarrollo puberal son indicadores adicionales del éxito del tratamiento y del mantenimiento de la remisión. Es de gran importancia establecer no solo la severidad de la enfermedad sino también su naturaleza, localización y extensión, para de esta forma poder establecer un plan de tratamiento adecuado, que va a incluir una combinación de medidas nutricionales, medicamentosas y posiblemente cirugía. En pediatría y en unas enfermedades crónicas como estas, tienen especial relevancia los efectos a largo plazo de los tratamientos. La no adhesión a los mismos también es un problema muy importante, especialmente en los adolescentes.

### **Medidas nutricionales**

En los adultos, la alimentación enteral no es tan efectiva como los corticoides en el tratamiento primario de la EC, sin embargo cada vez hay más evidencia de su eficacia en los niños especialmente en los de nuevo diagnóstico (55). La alimentación enteral mejora la nutrición, promueve el crecimiento y el desarrollo puberal y evita la toxicidad sistémica de los corticoides. No hay suficientes evidencias para preferir las dietas elementales sobre las

dietas poliméricas, más baratas y de mejor sabor, para el tratamiento de niños con EC (56-60). Tampoco existen evidencias, como se ha sugerido, que las colitis de Crohn sean refractarias a la terapia nutricional (55). La alimentación enteral también puede promover el mantenimiento de la remisión en niños con EC (61). La terapia nutricional es de especial importancia en el tratamiento de complicaciones extraintestinales, tales como el retraso del crecimiento y de la maduración sexual de los pacientes con EII (62-65). En la CU la nutrición como terapia primaria tiene poco éxito (66).

Un tratamiento de dos semanas con nutrición enteral en un niño con EC es suficiente para que desaparezca la inflamación aguda. Cuando este tratamiento se prolonga durante cuatro semanas se mantiene una remisión de la enfermedad de forma comparable a los pacientes tratados con esteroides (67) y cuando el tratamiento se prolonga durante 11 semanas, la tasa de recaídas a largo plazo es menor en el grupo tratado nutricionalmente, 1 de 10, que en el grupo de esteroides, 5 de 9 (68). Estos resultados conducen a considerar el tratamiento nutricional con alimentación enteral, como el tratamiento de elección para los pacientes con brotes agudos de EC en edad pediátrica (69). Estos resultados también se obtienen con la nutrición parenteral (70) y esta puede ser muy importante en algunos pacientes sobre todo cuando se realiza de forma domiciliaria (71), pero obviamente la nutrición enteral es la preferida.

En un estudio retrospectivo (61) el 60 % de los pacientes que habían inducido la remisión con una alimentación enteral, recaían 12 meses más tarde, mientras que los pacientes que continuaban con una alimentación enteral nocturna permanecían en remisión más tiempo. Otro estudio (72) randomizado y controlado analiza, como terapia de mantenimiento de la EC durante 80 semanas, una terapia nutricional cíclica (dieta semielemental exclusiva 4 semanas cada periodo de 16 semanas) versus dosis bajas de prednisona (0.33 mg/kg cada dos días). En él se pudo comprobar que los niños que recibían terapia nutricional tenían significativamente menos recaídas y un marcado incremento de la velocidad de crecimiento.

Recientemente se ha publicado (73) como tras el éxito de la alimentación enteral en el tratamiento de la EC activa, la administración de una dieta polimérica suplementaria sin restricción de la dieta normal se asocia a una prolongación de los periodos de remisión en niños y adolescentes.

Como resumen y basados en los resultados de diversos estudios pediátricos (55) podemos decir que la nutrición enteral como terapia primaria está indicada para inducir y mantener la remisión y para mejorar el crecimiento; la estrategia para inducir la remisión consiste en la administración durante 6 o más semanas de una dieta polimérica, a poder ser por vía oral, o si esto no es posible mediante sonda nasogástrica de forma continua o intermitentemente por las noches; no deben comer ningún otro alimento por boca excepto agua; la ingesta calórica y proteica deben ser cuando menos el 140% - 150 % de las RDA para la altura y la edad (74). Para el mantenimiento de la remisión se puede utilizar un tubo nasogástrico o se puede valorar la realización de una gastrostomía endoscópica percutánea y administrar una alimentación nocturna 5/7 días por semana o una alimentación enteral exclusiva intermitente 1 de cada 4 meses. Durante el tratamiento es interesante valorar el gasto energético en reposo, si es posible, y hacer una valoración antropométrica así como del estadio puberal. Antes de realizar una gastrostomía percutánea endoscópica, es necesario realizar una endoscopia y biopsia del estómago para descartar EC gástrica. En todo caso la administración de una dieta polimérica suplementaria, sin restricción de la dieta normal, puede ayudar a mantener la remisión en niños y adolescentes.

### **Medidas farmacológicas**

El tratamiento farmacológico constituye uno de los pilares fundamentales del tratamiento de las EII en niños y adolescentes. Las armas terapéuticas utilizadas en ambas enfermedades son similares pero no idénticas.

Los Aminosalicilatos, la sulfasalacina y el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA, mesalamina o mesalazina), son drogas de primera línea que tienen unos modestos efectos antiinflamatorios. Se usan habitualmente para tratar un grado de actividad leve o moderado de la enfermedad, mantener la remisión, y prevenir la recaída de la EC después de la cirugía (75,76,77). Se ha visto que existe una respuesta dosis dependiente tanto en la terapia de la enfermedad activa como en el mantenimiento (75, 77). Las preparaciones orales y rectales se pueden utilizar en combinación para obtener el máximo beneficio y obtener los efectos deseados. Una recomendación importante en el tratamiento de los niños con EII es que debe evitarse cualquier preparado de salicilato durante las 6 semanas siguientes de recibir la vacuna de la varicela, dado el mayor riesgo teórico de padecer un síndrome de Reye. Los datos farmacodinámicos respecto a los aminosalicilatos en niños son muy limitados. Son efectivos en la CU y en el mejor de los casos han mostrado una mínima eficacia en mantener la remisión en la EC. La mesalazina es actualmente más popular que la sulfasalacina por el temor a los efectos secundarios de esta (78), pero hay que tener en cuenta que la sulfasalacina es más barata y puede administrarse más fácilmente como suspensión que las tabletas de mesalazina (55). La dosificación del 5-ASA es de 50-100 mg/kg/ día, máximo 4 gr /día, en tres o cuatro dosis. La dosis de sulfasalacina es de 25-40 mg/kg/día, en dos a cuatro dosis, aumentando lentamente hasta 50-70 mg/kg/día con un máximo de 4-6 gr/día.

Los corticoesteroides junto con la sulfasalacina y el 5-ASA han sido ampliamente usados como tratamiento primario tanto de la EC como de la CU. Su toxicidad es el mayor inconveniente para su uso. La desmineralización ósea y el retraso del crecimiento son las principales desventajas que presenta su utilización. El crecimiento lineal es habitualmente normal cuando se usan regimenes de días alternos en la administración, no obstante no existen estudios controlados y randomizados que analicen este régimen de tratamiento, por lo que la terapia con corticoides a días alternos no se recomienda a largo plazo. Las nuevas formulaciones de los esteroides como es la budosemida tienen como objetivo obtener el máximo efecto a nivel de la mucosa intestinal minimizando los efectos sistémicos. La utilización a corto plazo se ha relacionado con menos efectos secundarios que con los corticoides clásicos. No obstante la administración prolongada en los niños con asma ha mostrado que afecta la tasa de crecimiento, aunque la reducción en la velocidad de crecimiento se ha mostrado transitoria y la talla adulta no se ha visto afectada (55). Recientemente se han realizado dos estudios (79, 80) multicéntricos, controlados y randomizados, comparando la budosemida vs la prednisona en niños con EC activa. En ambos estudios no se han podido establecer diferencias significativas, en cuanto a la eficacia, entre la budosemida y la prednisona, pero los efectos secundarios asociados al uso de corticoides fueron mucho menores en el grupo tratado con budosemida. Se han descrito una hipokaliemia severa (81) y una hipertensión intracraneal benigna (79) en niños en tratamiento con budosemida oral. Los enemas de budosemida son una buena opción en niños con CU (82). La dosis de prednisona en niños es de 1-2 mg/kg/día máximo de 60 mg/día. No está bien establecida la dosis de budosemida en niños, por lo que se utiliza la dosis de 8-9mg/día del adulto (83).

Los antibióticos han sido usados en el tratamiento de las EII, pero existen pocos datos acerca de su papel en el tratamiento. El agente que más se ha utilizado ha sido el metronidazol y aunque no existen ensayos controlados en población pediátrica, parece ser seguro y relativamente efectivo en la EC perianal de los niños (84). La eficacia de las quinolonas como el ciprofloxacino no ha sido estudiado en niños con EII.

El papel de los Probióticos ha sido valorado en dos estudios pediátricos (85, 86). Los resultados parecen prometedores pero su eficacia en el tratamiento y mantenimiento de la remisión en la EC debe ser todavía aclarado. Por tanto no pueden ser recomendados de rutina en el tratamiento de las EII, sin embargo pueden ser útiles como coadyuvantes, sobre todo para mantener la remisión de la enfermedad.

La seguridad y eficacia en niños de los tratamientos con Azatioprina y su metabolito la 6-Mercaptopurina, han sido estudiados, hasta muy recientemente, solo en revisiones retrospectivas (87, 88). Se vio una mejoría clínica parcial o completa y se pudo discontinuar los corticoides en la mayoría de los pacientes. Las recaídas después de la cirugía también se pueden prevenir con estos fármacos (89). En un reciente estudio (90) para valorar el papel de estos fármacos en la terapia de la EC de nuevo diagnóstico, se pudo comprobar que la remisión se inducía igual que en el grupo control que solo recibió corticoides, pero las recaídas fueron mucho más frecuentes en ese grupo control. También se han mostrado efectivos para el tratamiento de la EC perianal de los niños (91).

Basados en estos datos podemos considerar que la Azatioprina y la 6-Mercaptopurina pueden ser considerados en el tratamiento inicial de la EC en niños, aunque dado el retraso en el comienzo de su acción se deban combinar con corticoides o terapia nutricional al menos durante tres meses. También se pueden utilizar para el mantenimiento de la remisión tanto en la EC como en la CU, cuando los esteroides no pueden ser disminuidos y retirados del tratamiento o existen muchas recaídas. Además se pueden utilizar como profilaxis después de la cirugía en la enfermedad perianal. La dosificación de la Azatioprina es de 2-2.5 mg/kg/día en una sola dosis y de la 6-Mercaptopurina 1.5mg/kg/día en una sola dosis. Se puede mantener el tratamiento incluso durante cuatro años o más, ajustando la dosificación a la ganancia de peso. Se deberán establecer los mismos controles que para los adultos. Las dosis se pueden modificar ahora en base al genotipo TPMT y a los niveles de metabolitos de la thiopurina.

Existen varios estudios pediátricos que ponen de manifiesto la eficacia de la ciclosporina en niños con CU severa que no responde a otros tratamientos (92, 93, 94) y con este fármaco se puede evitar una colectomía de urgencia. Cuando la cirugía se hace imprescindible la ciclosporina nos puede proporcionar el tiempo necesario para preparar a las familias para la aceptación de este tratamiento. Dada la numerosos efectos secundarios su utilización en pediatría debe restringirse a centros con experiencia donde se puedan determinar niveles del fármaco.

Existe poca experiencia en el uso del Methotrexate en niños con EC y solo se debe considerar su uso en niños que no respondan a las terapias convencionales con esteroides o Azatioprina /6-Mercaptopurina.

El éxito del Infliximab en los adultos con EC moderada-severa refractaria al tratamiento convencional o con enfermedad fistulizante, ha hecho que se evalúe este fármaco en niños. La experiencia es todavía muy limitada (95, 96) aunque estimulante.

Nuevos fármacos se están añadiendo al arsenal terapéutico de las EII, existen varios ensayos (97,98,99) pioneros realizados con Talidomida, Tacrolimus y Hormona de

Crecimiento en niños con EC y CU cuyos resultados parecen estimulantes, no obstante habrá que esperar a que se confirmen para poder recomendar su uso pediátrico.

## Bibliografía

- 1 Cosgrove M, Al-Atia RF, Jenkins HR. The epidemiology of paediatric inflammatory bowel disease, *Arch Dis Child* 74: 460–461, 1996
- 2 Barton JR, Gillon S, Ferguson A. Incidence of inflammatory bowel disease in Scottish children between 1968 and 1983: marginal fall in ulcerative colitis, three-fold rise in Crohn's disease, *Gut* 30:618–622, 1989.
- 3 Armitage E y cols. Incidence of juvenile-onset Crohn's disease in Scotland, *Lancet* 353:1496–1497, 1999.
- 4 Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, y cols. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990-2001. *Gut*;52:1432-1434, 2003.
- 5 Shivananda S and others, for the EC-IBD Study Group. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (ECIBD), *Gut* 39:690–697, 1996.
- 6 Gottrand F y cols. Incidence of inflammatory bowel diseases in children in the Nor-Pas-de-Calais region, *Arch Fr Pediatr* 48:25–28, 1991.
- 7 Olafsdottir EJ, Gjermund F, Haug K. Chronic inflammatory bowel disease in children in western Norway, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 8:454–458, 1989
- 8 Pena AS, Shivananda S, Mayberry JF. Epidemiology of ulcerative colitis. In O'Morain C. ed: *Ulcerative Colitis*. Ann Arbor; CRC Press,1991, pp 1-8.
- 9 Durno C. Mode of inheritance and demographics of pediatric-onset inflammatory bowel disease, MSc Thesis, University of Toronto, 1999.
- 10 Fernandez P, Lozano MJ, Vitoria JC, Sojo A, Gárate J, Martín Bejarano E y cols. Estudio multicéntrico de 60 casos de enfermedad inflamatoria intestinal crónica en la infancia en el norte de España. *An Esp Pediatr* 1994;40:435-442
- 11 Logan RFA: Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged? *Gut* 42: 309–311, 1998
- 12 Gilat T y cols. Inflammatory bowel disease in Jews. In McConnel R and others, editors: *The genetics and epidemiology of inflammatory bowel disease*, in *frontiers of gastrointestinal research*, New York, 1986, Karger.

- 13 Roth MP y cols. Familial empiric estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews, *Gastroenterology* 96: 990–996, 1989.
- 14 Peeters M y cols. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics, *Gastroenterology* 111:597–603, 1996.
- 15 Bayless TM y cols. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members—potential hereditary influences, *Gastroenterology* 111:573–579, 1996.
- 16 Lee JCW, Lennard-Jones JE. Inflammatory bowel disease in 67 families each with three or more affected first-degree relatives, *Gastroenterology* 111:587–596, 1996.
- 17 Colombel JF y cols. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families, *Gastroenterology* 111:604–607, 1996.
- 18 Deslandres C, Paradis K, Rasquin A y cols. Outcome of patients with inflammatory bowel disease diagnosed before the age of two (abstract). *Gastroenterology* 1993; 104: A690
- 19 Yagi M, Uchiyama M y cols. An infant with intractable Crohn's disease: A case report. *Nutrition* 1995; 11: 758-60.
- 20 Baldi A, Di Martino MP, Vicidomini G y cols. Crohn's disease in infancy: A case report. *In Surg* 1998; 83: 154-6.
- 21 Pashankar D, Scriber R, Israel D. Perianal Crohn's Disease in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 80-82
- 22 Marx G, Seidman EG, Martín SR, Desandres C. Outcome of crohn's disease diagnosed before two years of age. *J Pediatr* 2002; 140: 470-3.
- 23 Ortiz L, López P, Sojo A, Vitoria JC. Afectación perianal grave en niños con enfermedad de Crohn. *Acta Paediatr Esp* 2003;61:205-209.
- 24 Dady IM, Thomas AG, Miller V, Kelsey AJ. Inflammatory bowel disease in infancy: an increasing problem? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:569-576
- 25 Tolia V. Perianal Crohn's disease in children and adolescent. *Am J Gastroenterology* 1996; 91:922-6.
- 26 Markowitz J, Grancher K, Rosa J y cols. Highly destructive perianal disease in children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 149-53.
- 27 Palder SB, Shandling B, Bilik Ret al. Perianal Complications of Pediatrics Crohn's disease. *J Pediatr Surg* 1991; 2(5): 513-5.
- 28 Sánchez C, Gómez Campendrá JA, González MI y cols. Enfermedad perianal en pacientes con Enfermedad de Crohn. *Acta Pediatr Esp* 1995; 53: 587-8.

- 29 Hernández R, Nieto I, Rodríguez JR y cols. Enfermedad perianal en niños con enfermedad de Crohn. *Acta Pediatr Esp* 1998; 56: 307-7.
- 30 Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 928-32.
- 31 Goebell H. Perianal Complications in Crohn's disease. *Neth J Med* 1990; 37: 547-51.
- 32 Francois Y, Vigna J, Descos L. Outcome of perianal fistulae in Crohn's disease-value of de Hughs' pathogenic classification. *Int J Colorect Dis* 1993; 8: 39-41.
- 33 Hughes L. Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease. *J R Soc Med* 1978; 71: 644-51.
- 34 Casson DH, Eltumi M, Tomlin S y cols. Topical Tacrolimus may be effective in the treatment of oral enad perianal Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 436-40.
- 35 Hyams JS: Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 19:7-21, 1994.
- 36 Gold BD, Westra SJ, Graeme-Cook FM. Case 40-2003: A 14-month-old boy with recurrent abdominal distention and diarrhea. *N Engl J Med* 2003;349:2541-9
- 37 Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, Greenwood D, Weisdorf-Schndele S. Role of serology and routine laboratory test in childhood inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease*, 2002; 8:325-329
- 38 Caiulo VA, Latini G. Ultrasound in the diagnosis of Crohn disease in childhood. *Eur J Pediatr* 2003; 162:285-286
- 39 Haber HP, Busch A, Ziebach R, Stern M. Bowel wall thickness measured by ultrasound as a marker of Crohn's disease activity in children. *Lancet* 2000;355:1239-40
- 40 Ruess L, Blask AR, Bulas DI, Mohan P, Bader A, Latimer JS, Kerzner B. Inflammatory bowel disease in children and young adults: correlation of sonographic and clinical parameters during treatment. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:79-84
- 41 Alberini JL, Badran A, Freneaux E, Hadji S, Kalifa G, Devaux JY, Dupont C. Technetium-99m HMPAO-labeled leukocyte imaging compared with endoscopy, ultrasonography, and contrast radiology in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001; 32:278-286
- 42 Laghi A, Borrelli O, Paolantonio P, Dito L, Buena de Mesquita M, Falconieri P, Passariello R, Cicchiara S. Contrast enhanced magnetic imaging of the terminal ileum in children with Crohn's disease. *Gut* 2003 52:393-7

- 43 Magnano G, Graneta C, Barabino A, Magnaguagno F, Rossi U, Cale MG, Toma P. Polyethylene glycol and contrast-enhanced MRI of Crohn's disease in children: preliminary experience. *Pediatric Radiology* 2003;33:385-391
- 44 Laghi A, Paolantonio P, Iafrate F, Borrelli O, Dito L, Tomei E, Passariello R. MR of the small bowel with a biphasic oral contrast agent (polyethylene glycol): technical aspects and findings in patients affected by Crohn's disease. *Radiol Med (Torino)* 2003;106:18-27
- 45 Broglia L, Gigante P, Papi C, Ferrari R, Gili L, Capurso L, Castrucci M. Magnetic resonance enteroclysis imaging in Crohn's disease. *Radiol Med (Torino)* 2003;106:28-35
- 46 Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS y cols. Development and validation of a paediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12:439-447
- 47 Mahdi g, Israel DM, Hassal E. Cyclosporine and 6-mercaptopurine for active refractory Crohn's colitis in children. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1355-59
- 48 Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R, Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137: 192-6
- 49 Kundhal PS, Critch JN, Zachos M, Otlely A R, Stephens D, Griffiths AM. Pediatric crohn disease activity index: responsive to short-term change. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003; **36**:83-89
- 50 Loonen H J, Griffiths AM, Merkus M P, Derkx H H F. A critical assessment of items on the pediatric crohn's disease activity index *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003; 36:90-95
- 51 Truelove SC, Witts LJ: Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial, *Br Med J* 2:1041-1043, 1955.
- 52 Ferry GD, Kirschner BS, Grand RJ, y cols. Olsalazine versus Sulfasalazine in mild to moderate childhood ulcerative colitis: results of the pediatric gastroenterology collaborative research group clinical trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,1993;17:32-38
- 53 Drossman DA, Li Z, Leserman J, y cols. Ulcerative colitis and Crohn's disease health status scales for research and clinical practice. *J Clin Gastroenterol* 1992;15:104-12.
- 54 Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, y cols. A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998;43:29-32.
- 55 Escher JC, Taminiu JAJM, Nieuwenhuis EES y cols. Treatment of inflammatoty bowel disease in childhood: best available evidence. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2003 ; 9:34-58
- 56 Matsui T, Ueki M, Yamada M, Sakurai T, Yao T. Indications and options of nutritional treatment for Crohn's disease. A comparison of elemental and polymeric diets. *J Gastroenterol*,1995;30:95-97.

- 57 Rigaud D, Cosbes J, Le Quintrec Y, Rene E, Gendre JP, Mignon M. Controlled trial comparing two types of enteral nutrition in treatment of active Crohn's disease: Elemental vs polymeric diet. *Gut* 1991;32:1492-1497.
- 58 Park HR, Galloway A, Danesh JZD, Russell RI. Double-blind controlled trial of elemental and polymeric diets as primary therapy in active Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991;3:483-490.
- 59 Raouf AH, Hildrey V, Daniel J, Walker RJ, Krasner N, Elias E, Rhodes JM. Enteral feeding as sole treatment for Crohn's disease: controlled trial of whole protein vs amino acid based feed and a case study of dietary challenge. *Gut* 1991;32:702-707.
- 60 Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, y cols. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995;108:1056-67.
- 61 Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in pediatric Crohn's disease. *Gut* 1996; 38 :543-8.
- 62 Kirschner BS, Klich JR, Kalman SS y cols. Reserval of growth retardation in Crhon's disease with therapy emphasising oral nutrntional restitution. *Gastroenterology*. 1981;80:10-15.
- 63 Belli DC, Seidman E, BouTthillier L y cols. Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1989;94: 603-10.
- 64 Aiges H, MarcovitzJ, Rosa J, Daun F. Home nocturnal supplemental naso-gastric feedings in growth retarded adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1989;97: 905-10.
- 65 Polk DB, Hattner JAT, Kerner JA. Improved growth and disease activity after intermittent administration of a defined formula diet in children with Crohn's disease. *JPEN* 1992;16:499-504
- 66 Seashore JH, Hillemeier AC, Gryboski JD. Total parenteral nutrition in the management of inflammatoty bowel disease in children: A limited role. *Am J Sur* 1982;143:504-7
- 67 Kirschner BS. Nutritional consequences of inflammatory bowel disease on growth. *J Am Col Nutr*,1988;7:301-08.
- 68 Ruuska T, Savilahti E, Mäki M, Örmälä T, Visakorpi JK: Exclusive whole protein enteral diet versus Prednisolone in the treatment of acute Crohn's disease i children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 2:175-180

- 69 Heuschkel R, Menache C, Megerian J, Baird A. Enteral Nutrition and Corticosteroids in the Treatment of Acute Crohn's disease in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 2-5.
- 70 Amarnath RP, Fleming CR, Perrault J. Home parenteral nutrition in chronic intestinal diseases: its effect on growth and development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:89-95.
- 71 Vargas JH, Ament ME, Berquist WE. Long-term home parenteral nutrition in pediatrics: ten years of experience in 102 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:24-32.
- 72 Seidman E, Jones A, Issenman R y cols. Relapse prevention/growth enhancement in pediatric Crohn's disease: a multicenter randomized controlled trial of intermittent enteral nutrition versus alternate day prednisone [abstract]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:344.
- 73 Verna S, Kirkwood B, Brown S, Giaffer MH. Oral nutrition supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2000;32: 769-774
- 74 Motil KJ, Grand RJ. Inflammatory Bowel Disease, In: Walker WA, Watkins JB, eds. *Nutrition in Pediatrics*. 2nd ed. Hamilton, Ontario: B.C. Decker, 1997:516-33.
- 75 Hanauer SB: Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996, 334:841-848.
- 76 Cohen MB, Seidman E, Winter H, y cols.: Controversies in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998, 4:203-227.
- 77 Winter HS, Ng S, eds: Consensus conference on the evaluation of drugs to treat children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998, 4:101-131.
- 78 Barden L, Lipson A, Pert P, y cols. Mesalazine in childhood inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1989;3:597- 603.
- 79 Levine AH, Broide E, Stein M, y cols. Evaluation of oral budesonide for treatment of mild and moderate exacerbations of Crohn's disease in children [abstract]. *Gastroenterology* 2001; 120(Suppl 1):A1114.
- 80 Escher JC, European Collaborative research group on Budesonide in Pediatric IBD. Budesonide versus prednisolone in children with active Crohn's disease: results of a European multicenter trial [abstract]. *Gastroenterology* 2002;122:A94.
- 81 Rosenbach Y, Zahavi I, Rachmal A, y cols. Severe hypokalemia after budesonide treatment for Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:352-5.
- 82 Ejderhamn J, Browaldh L, Oldaeus G, y cols. Treatment with glucocorticosteroid enemas in children with ulcerative colitis; a randomised single-blind multicenter comparison between budesonide and prednisolone [abstract]. *Gut* 1999;45(Suppl V):A170.

- 83 Vasiliauskas E. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Current Treatment Options in Gastroenterology 2000, 3:403–424
- 84 Grand RJ, Ramakrishna J, Calenda KA. Therapeutic strategies for pediatric Crohn disease. Clin Invest Med 1996;19:373–80.
- 85 Malin M, Suomalainen H, Saxelin M, y cols. Promotion of IgA immune response in patients with Crohn's disease by oral bacteriotherapy with Lactobacillus GG. Ann Nutr Metab 1996;40: 137–45.
- 86 Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, y cols. Is Lactobacillus GG helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:453–7.
- 87 Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. J Pediatr 1990;117:809–14.
- 88 Markowitz J, Rosa J, Grancher K, y cols. Long-term 6-mercaptopurine treatment in adolescents with Crohn' disease. Gastroenterology 1990;99:1347–51.
- 89 Kader HA, Raynor SC, Young R, y cols. Introduction of 6-mercaptopurine in Crohn's disease patients during the perioperative period: a preliminary evaluation of recurrence of disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;25:93–7.
- 90 Markowitz J, Grancher K, Kohn N, y cols. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. Gastroenterology 2000;119:895–902.
- 91 Jeshion WC, Larsen KL, Jawad AF, y cols. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the treatment of perianal Crohn's disease in children. J Clin Gastroenterol 2000;30:294–8.
- 92 Benkov KJ, Rosh JR, Schwersenz AH, y cols. Cyclosporine as an alternative to surgery in children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;19:290–4.
- 93 Treem WR, Cohen J, Davis PM, y cols. Cyclosporine for the treatment of fulminant ulcerative colitis in children. Immediate response, long-term results, and impact on surgery. Dis Colon Rectum 1995;38:474–9.
- 94 Ramakrishna J, Langhans N, Calenda K, y cols. Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6-mercaptopurine in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;22:296–302.
- 95 Ortiz-Paranza L, Valladares MC, Sojo A, Ituarte J, Vitoria JC. Experiencia clínica en niños con enfermedad de Crohn severa tratados con Infliximab. Rev Esp Pediatr 2003;59:159-164

96 Baldassano R, Braegger C P, Escher JC, y cols. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:833-838

97 Facchini S, Candusso M, Martelossi S, y cols. Efficacy of longterm treatment with thalidomide in children and young adults with Crohn disease: preliminary results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:178-81.

98 Bousvaros A, Kirschner BS, Werlin SL, y cols. Oral tacrolimus treatment of severe colitis in children. *J Pediatr* 2000;137:794-9.

99 Mauras N, George D, Evans J, y cols. Growth hormone has anabolic effects in glucocorticosteroid-dependent children with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Metabolism* 2002;51:127-35.