



Puntos clave

● La enfermedad inflamatoria intestinal sigue habitualmente un curso crónico y su incidencia aumenta en la edad pediátrica.

● El fenotipo inicial de la enfermedad inflamatoria en pediatría (EII-P) es diferente del fenotipo del adulto, con formas más extensas.

● La nueva clasificación de París de la EII resalta peculiaridades de esta afectación y las diferencias entre niños pequeños y mayores o adolescentes, reconociendo la importancia del retraso de crecimiento en la enfermedad de Crohn (EC).

● El espectro de la EII-P va desde formas monogénicas precoces infrecuentes hasta formas poligénicas similares genéticamente a las formas del adulto.

● La clínica de la EII es heterogénea, digestiva o extradigestiva, lo que puede producir retraso en el diagnóstico.

● La EII-P puede complicarse con fallo de crecimiento, sobre todo en la EC, y condicionar una talla adulta inferior a la genética.

Enfermedad inflamatoria intestinal (I): clasificación, etiología y clínica

ENRIQUE MEDINA

Médico adjunto. Gastroenterología Infantil. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España
emedina.hdoc@salud.madrid.org

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad que se diagnostica cada vez con más frecuencia en los niños y adolescentes, en los cuales se puede presentar con características clínicas especiales, sobre todo con la alteración del crecimiento y desarrollo puberal. La EII pediátrica (EII-P) puede ser una enfermedad severa con una repercusión médica, psicológica y sociofamiliar importante, que requiere idealmente un manejo en unidades multidisciplinares. El pediatra general debe reconocer sus formas de presentación digestivas y extradigestivas, contribuir a su diagnóstico precoz con criterios de derivación adecuados y colaborar en algunos aspectos importantes del manejo conjunto de estos pacientes, que debe hacerse en función de su larga evolución. Se exponen en este artículo aspectos novedosos de su clasificación y etiopatogenia junto a aspectos clínicos relevantes. En una segunda parte se expondrá su diagnóstico y tratamiento.

Concepto

La EII incluye 2 tipos de procesos inflamatorios idiopáticos y crónicos intestinales: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). La CU afecta solo al colon, comenzando por el recto, con una extensión proximal continua, exclusivamente mucosa. La EC afecta preferentemente al ileón y el colon, pero puede aparecer en cualquier zona del tracto

digestivo, de forma transmural y discontinua. Ambas siguen un curso intermitente con brotes de actividad y remisión. Cuando no se logra definir entre ambos tipos, en formas de afectación cólica exclusiva, se emplea el término de EII no clasificada (EII-noC), antes colitis indeterminada.

Historia natural y clasificación de la enfermedad inflamatoria intestinal

En los últimos años, se han publicado estudios importantes sobre la historia natural de la EII-P^{1,2}. La EC presenta inicialmente un fenotipo inflamatorio (80-90%). Las formas complicadas, estenosantes o fistulizantes, menos frecuentes al inicio, aumentan al doble en los siguientes 5 a 10 años. La distribución de las lesiones es más extensa, ileocólica y del tracto digestivo superior con menos ileítis aisladas (más frecuentes en adultos). La CU también es más extensa (pancolitis) y severa que las formas de adulto (más proctitis o colitis izquierda), progresando de una forma más rápida. Un 30-50% de los pacientes requieren inmunomoduladores a los 12 meses. A los 10 años, un 10-30% de los casos de EII precisarán cirugía. La clasificación de Montreal³ de la EII se basa en la extensión de la inflamación, en la severidad clínica y, en el caso de la EC, en

Lectura rápida

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), enfermedades sin curación definitiva pero en las que se han conseguido importantes avances en los últimos años. Ambas siguen un curso crónico variable y heterogéneo, con períodos de actividad y remisión.

Cuando no se logra etiquetar fenotípicamente entre EC y CU se habla de enfermedad inflamatoria no clasificada. Al comienzo, presenta diferencias con la del adulto porque tiene mayor extensión y severidad de las lesiones.

el comportamiento biológico (inflamatorio, estenosante, fistulizante o penetrante). En ella se establece un solo grupo de edad pediátrica por debajo de los 17 años, pero recientemente se ha propuesto una modificación de la misma en la llamada clasificación de París⁴ (tabla 1), que atiende a la presencia de algunas de las diferencias fenotípicas anteriores y entre niños de distintas edades, por encima o debajo de los 10 años (en menores de 10 años más formas de colitis en la EC, diferente respuesta serológica, tasas de colectomía menores en la CU). Se amplía y especifica la clasificación de la afectación del tracto digestivo superior y el intestino delgado en la EC (formas que cursan con más afectación del crecimiento, repercusión nutricional y más riesgo de cirugía) y de la extensión y la severidad en la CU (la pancolitis se asocia a un mayor riesgo de cirugía), se introduce el retraso de crecimiento como elemento diferenciador, todo ello por sus implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas en pediatría.

Epidemiología

La edad más frecuente de comienzo de la EII es entre la segunda y la cuarta décadas de la vida. Un 7-20% de todos los casos nuevos de EII aparecen por debajo de los 18 años⁵. Si bien globalmente es más prevalente la CU, en el niño predomina la EC⁶. La incidencia de la EII-P es variable entre países. Es más frecuente en los industrializados y en las latitudes nórdicas. En el Reino Unido la incidencia de la EII-P es de 5,2 /100.000 (3,1 EC; 1,9 CU; 0,6 EII-noC). En Francia, 5,2 y 0,8/100.000 para la EC y CU, respectivamente. En Norteamérica, la incidencia media es de 7,1/100.000 (4,5 EC). En una reciente revisión sistemática se ha puesto de manifiesto que las tasas de incidencia de la EC en estos países continúan en aumento⁷. En España se ha constatado un aumento de su prevalencia en los casos diagnosticados en hospitales de todo el país (Martin de Carpi, J. Registro SPIRIT). Es más frecuente en la raza caucásica y especialmente entre los judíos

Tabla 1. Clasificación de París de la enfermedad inflamatoria intestinal

Enfermedad de Crohn	
Edad al diagnóstico	A1a: 0-9 años A1b: 10-16 años A2: 17 a 40 años A3: > 40 años
Localización	L1: 1/3 distal íleon ± ciego L2: colon L3: ileocolon L4a: enfermedad alta proximal al Treitz L4b: enfermedad alta distal al Treitz y proximal al tercio distal íleon
Conducta	B1: no estenosante, no penetrante B2: estenosante B3: penetrante B2B3: estenosante y penetrante P: enfermedad perianal
Crecimiento	G0: sin evidencia de retraso de crecimiento G1: retraso de crecimiento
Colitis ulcerosa	
Extensión	E1: proctitis E2: colitis izquierda (distal al ángulo esplénico) E3: colitis extensa (distal al ángulo hepático) E4: pancolitis
Severidad	S0: nunca severa S1: alguna vez severa (PUCAI > 65)

askenazies. La mayoría de los casos de EII pediátrica aparece en los años de la adolescencia (edad media de 12 años), un 20% antes de los 10 años y 4% antes de los 5 años. La incidencia en estos 2 grupos de edad ha aumentado, sobre todo las formas de afectación cólica exclusiva⁸. En los niños, la EC es más frecuente en los varones (1,5:1) y no hay diferencias de sexo en la CU⁹.

Etiología

Las causas de la EII no se conocen con precisión, aunque en los últimos años ha habido progresos significativos en el conocimiento de su fisiopatología. Básicamente, existe una respuesta inflamatoria anómala frente a gémenes de la microbiota intestinal en personas con predisposición genética. Determinados factores ambientales pueden afectar a la composición de la flora bacteriana o acelerar y modular dicha respuesta inmune (fig. 1).

Factores ambientales

La influencia de factores ambientales explica el aumento de la incidencia en las últimas décadas, no atribuible a modificaciones genéticas. Se pone de relieve en el hecho del aumento de casos entre inmigrantes de países subdesarrollados, especialmente cuando migran antes de los 15 años¹⁰.

Mediante la alteración de los mecanismos de regulación inmunitaria intestinal actúan algunos factores ambientales claramente relacionados con la EII, como la apendicectomía, el tabaco o los fármacos anticonceptivos y antiinflamatorios, evidentemente de influencia dispar en pediatría. La apendicectomía es un factor protector para la CU, especialmente si se efectúa antes de los 20 años, y de riesgo para la EC. El tabaco, o en el caso de los niños la inhalación pasiva de humo, es un importante factor desencadenante y de mal curso de la EC.

Se han correlacionado marcadores de higiene como la falta de agua caliente sanitaria antes de los 11 años, compartir cuarto y baño, contacto con animales domésticos o el hacinamiento, como factores protectores¹¹. Todos ellos se relacionan con la llamada teoría de la higiene, que intenta explicar el aumento de esta y otras enfermedades de base inmunitaria por la exposición a un medio con menos patógenos que tendría como consecuencia un sistema inmunológico menos preparado para el control de la inflamación. Determinados factores como las dietas occidentalizadas, más ricas en azúcares simples y grasas, el uso precoz de antibióticos en los niños¹², la ausencia de alimentación con leche materna o determinadas infecciones podrían intervenir en la patogenia a través de la modificación de la microbiota. A pesar de implicarse a determinados factores ambientales en la patogenia de la EII, la etiología de la EII es compleja y no se ha podido establecer una causa única.

Lectura rápida



La EC suele tener un fenotipo inflamatorio al inicio de predominio ileocecal, con mayor afectación gastrointestinal. La forma de la CU más frecuente es la pancolitis. La clasificación de Montreal de la EII de 2005 incluye criterios de edad pediátrica en un solo grupo por debajo de los 17 años, también tipo y extensión de la afectación.

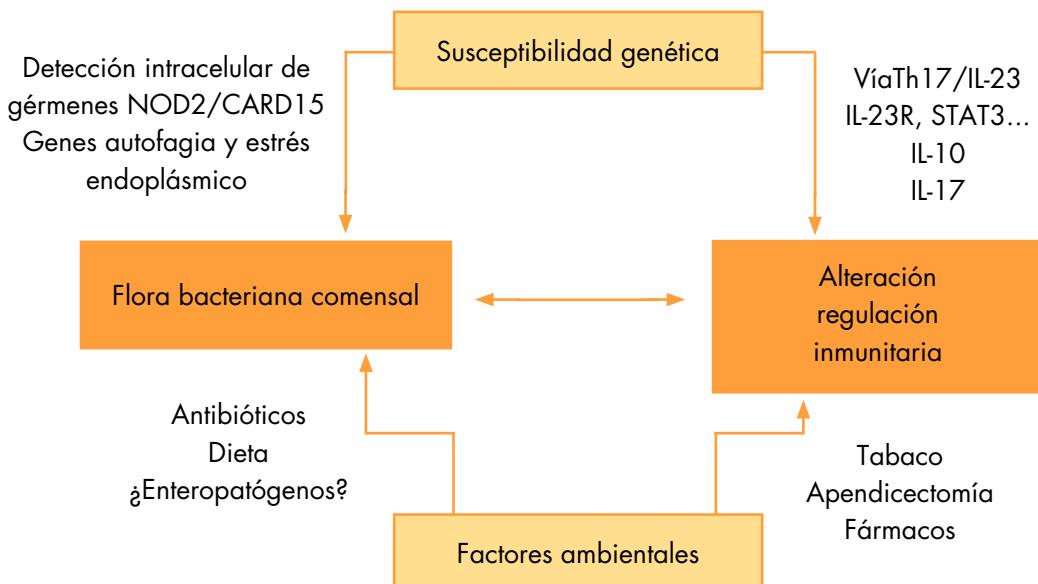


Figura 1. Patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. Relación entre los mecanismos de susceptibilidad genética y factores ambientales. Vía de señalización Th17 (T helper17)/IL-23 (interleucina 23). IL-10: interleucina 10; IL-17: interleucina 17; IL-23R: receptor interleucina 23; NOD2/CARD15: nucleotide-binding oligomerization domain protein 2. Caspase recruitment domain family 15; STAT3: signal transducer and activator of transcription 3.



Lectura rápida



En la nueva clasificación de París de la EII se han recogido aspectos peculiares de la EII pediátrica (EII-P), como la subdivisión de la edad pediátrica, ya que los menores de 10 años presentan características fenotípicas y pronósticas diferentes, la inclusión del retraso del crecimiento como un aspecto singular o la afectación diferenciada del intestino delgado según el tramo afectado.

nados agentes infecciosos (*Mycobacterium tuberculosis*, etc.), en ninguno de ellos ha podido demostrarse una relación causal clara.

Genética

Aunque se han descrito raras formas monogénicas de comienzo infantil¹³, como mutaciones del gen de la interleucina 10 (IL-10) o de su receptor (IL-10R), el espectro principal de la EC y CU pediátricas son formas genéticas complejas, poligénicas y de penetrancia variable. Apoyan la base genética de la EII la agregación familiar de casos y, especialmente, la concordancia en gemelos monocigóticos (37% para la EC y 10% para la CU). Se estima que el riesgo de presentar EII cuando un parente está afectado de EC es del 9,2% y del 6,2% cuando lo está de CU.

Se han identificado múltiples locus de susceptibilidad mediante estudios de ligamiento o de asociación genómica (*genome-wide association studies*). Los mecanismos genéticos alterados en la respuesta inmunitaria innata frente a la microbiota son:

1. Reconocimiento de antígenos bacterianos: gen NOD2-CARD15 y otros; el gen NOD2-CARD15 codifica una proteína expresada en monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos y células epiteliales, que actúa como un receptor intracelular de reconocimiento de patrones (RRP) (antígenos bacterianos, en este caso el muramidipeptido).
2. Autofagia, proceso de reciclado de organelas o bacterias intracelulares: gen ATG16L1, IRGM y otros.
3. Estrés endoplásmico, regulado por genes cuya alteración conduce a la formación excesiva de proteínas con plegamiento erróneo y a la apoptosis celular. En la respuesta inmunitaria adaptativa o adquirida, se han relacionado especialmente genes de la vía inflamatoria Th17-IL 23, tanto en la EC como en la CU, o genes de la vía de señalización de la IL-10 en la CU¹⁴. Otros genes implicados afectan a mecanismos de la permeabilidad intestinal (DLG5: gen que codifica una proteína relacionada con el mantenimiento de la integridad epitelial, relacionado con la EC) o también a moléculas del HLA.

En algunos estudios de asociación genómica se han identificado algunos locus específicos de la EII-P, entre otros: mutaciones de los genes que codifican la IL-27; gen MT-MR3, que interviene en la autofagia, y gen CAPN10 uno, que interviene en el mecanismo de estrés endoplásmico. No obstante, en la mayoría de los estudios publicados, no se muestran unas diferencias significativas

entre la EII de comienzo precoz o tardío y la influencia de dichas variantes puede además ser diferente entre poblaciones¹⁵. El avance en los conocimientos genéticos y en la relación genotipo-fenotipo permitirá mejorar el enfoque terapéutico en el futuro.

Clínica

La EC y la CU tienen manifestaciones comunes, pero existen diferencias en la frecuencia de cada uno de los síntomas y signos; además, algunos son exclusivos de la EC, que tiene, en general, una mayor heterogeneidad en su presentación y curso clínico. Los síntomas dependerán de la localización de la inflamación y de su severidad. En muchos casos, la presencia de síntomas inespecíficos o solamente extradigestivos provoca un retraso considerable en el diagnóstico (de varios meses), en especial en la EC¹⁶. Debido al aumento de su incidencia, el papel del pediatra de atención primaria es clave en la sospecha diagnóstica de la enfermedad.

Enfermedad de Crohn

La forma más habitual de presentación es con un conjunto variable de manifestaciones digestivas, fundamentalmente dolor abdominal y diarrea, siendo el primero más frecuente en el niño, al contrario que en el adulto, en que predomina la diarrea⁹. Suele estar localizado en el cuadrante inferior derecho o bien ser periumbilical, intenso, a veces posprandial o nocturno, y repercutir en la calidad de vida. Todo ello, junto a la presencia de otros síntomas o signos digestivos o extradigestivos, serán datos de alarma que lo distinguirán del dolor funcional. En caso de afectación gastroduodenal, el dolor podrá ser epigástrico y tener características dispépticas. La diarrea puede variar en intensidad, ser nocturna y, en la enfermedad cólica, contener sangre o moco. Se estima que al diagnóstico al menos un 50% de los pacientes tienen pérdida de peso y alrededor de un 20% tiene un índice de masa corporal (IMC) bajo, sobre todo en la afectación de intestino delgado. Por otra parte, dado el aumento general de la obesidad, un 10% de los niños con EC (y un 20-30% con CU) tienen un IMC consistente con sobrepeso o riesgo de obesidad¹⁷.

En otras ocasiones, el único síntoma puede ser la disminución de la velocidad de crecimiento, la enfermedad perianal (con una constelación variable de tags o repliegues carnosos, abscesos o fístulas más o menos complejas), o bien distintas manifestaciones extradigestivas. La exploración física puede

mostrar palidez (anemia), malnutrición, retraso puberal, masa abdominal inflamatoria, dedos en palillo de tambor o enfermedad perianal. Para la valoración de la intensidad se utiliza el score Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI), que incluye síntomas y signos clínicos, datos analíticos y del crecimiento (tabla 2).

Colitis ulcerosa

Los síntomas más frecuentes son diarrea y rectorragia, asociadas a dolor abdominal cólico y a síntomas de urgencia defecatoria o tenesmo. Las formas de presentación varían en gravedad según la severidad y la extensión de la afectación: proctitis, proctosigmoiditis, colitis izquierda o pancolitis.

Lectura rápida



La EII-P ha aumentado en frecuencia en las últimas décadas. Hasta un 20% de todos los casos de EII se presentan en la edad pediátrica, sobre todo alrededor de la pubertad. La etiopatogenia es compleja y no bien conocida, relacionándose con una respuesta inflamatoria anómala a la microbiota, en la que participan factores genéticos y ambientales múltiples.

Tabla 2. Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica

Historia (1 semana)		
Dolor abdominal	Estado general y actividad	Heces (al día)
0: ninguno	0: sin limitaciones de actividad	0: 0-1 líquidas, sin sangre
5: leve. Breve, no influye en actividad diaria	5: ocasional dificultad para actividades diarias de la edad	5: hasta 2 semiformadas con sangre escasa, o 2-5 líquidas
10: Moderado/severo: diario, largo, afecta actividad, nocturno	10: limitación frecuente de actividad	10: sangrado abundante, o > 6 líquidas o diarrea nocturna
Laboratorio		
Hematocrito		
<10 años:	11-19 años (mujeres):	11-14 años (varones):
0: > 33%. 2,5: 28-32%	0: ≥ 34%. 2,5: 29-33%	0: ≥ 35%. 2,5: 30-34%
5: < 28%	5: < 29%	5: > 30%
		15-19 años (varones):
		0: ≥ 37%. 2,5: 32-36%
		5: > 32%
Velocidad de sedimentación		
0: < 20 mm/h	2,5: 20-50 mm/h	5: > 50 mm/h
Albúmina		
0: ≥ 3,5 g/dl	5: 3,1-3,4 g/dl	10: ≤ 3,0 g/dl
Exploración física		
Talla		
0: < 1 percentil descenso	5: ≥ 1 < 2 percentiles descenso	10: > percentiles descenso
Talla seguimiento		
0: velocidad crecimiento ≥ -1 DE	5: velocidad de crecimiento < -1 DE, > -2 DE	10: Velocidad de crecimiento ≤ -2 DE
Abdomen		
0: no dolor, no masas	5: dolor o masa palpable	10: dolor, defensa involuntaria, masa definida
Enfermedad perirrectal		
0: no, tags asintomáticos	5: 1-2 fistulas inactivas, drenaje escaso, no dolor palpación	10: fistula activa, drenaje, dolor, o absceso
Manifestaciones extradigestivas		
Fiebre ≥ 38,5 °C durante 3 días en la última semana, artritis, uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso		
0: ninguna	5: una	10: ≥ 2

PCDAI > 30 brote moderado o severo. PCDAI 11-29 brote leve. PCDAI < 10 remisión clínica.

Tomado de Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1991;12:439-47.



Lectura rápida

El espectro de la EII-P va desde formas monogénicas tempranas infrecuentes hasta formas poligénicas similares a las del adulto, aunque se han identificado algunos genes implicados en el debut temprano que se relacionan con la inmunidad innata o adquirida. La clínica de la EII-P incluye síntomas y signos digestivos, como diarrea, dolor abdominal o sangrado rectal, o manifestaciones inespecíficas o extraintestinales que dificultan y retrasan el diagnóstico, condicionando en ocasiones una mayor extensión de la enfermedad o la presencia de complicaciones.

En los niños, la proctitis aislada es menos frecuente que en el adulto y se extiende a zonas proximales en un 30-50% de los casos¹⁸. La pancolitis es la forma más frecuente en pediatría. En la afectación leve no existen síntomas sistémicos y la exploración física es normal. En casos moderados, el número de deposiciones es mayor con malestar, fiebre o pérdida de peso y anemia. Al menos en un 10% de los casos la presentación es en forma de colitis severa, con más de 5 deposiciones con sangre abundante e importante repercusión sistémica. El score de actividad Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) es una herramienta sencilla que utiliza parámetros exclusivamente clínicos para valorar el grado de severidad (tabla 3).

Manifestaciones extradigestivas

La EII se considera una enfermedad multisistémica de tal forma que hasta un 30% de los pacientes desarrolla algún tipo de manifestación extradigestiva a lo largo de la evolución (tabla 4). La mayoría se relacionan con la inflamación intestinal, aunque algunas, como la colangitis esclerosante primaria, la espondilitis anquilosante o la uveítis, puedan seguir un curso independiente de la actividad intestinal. Las más frecuentes son musculoesqueléticas (articulares, óseas), cutáneas, orales u oculares. Otras son consecuencia del daño intestinal por contigüidad (uropatía obstructiva, fistulas) o por malabsorción (hiperoxaluria, litiasis renal). En los pacientes con EII existe un estado de hipercoagulabilidad con tendencia trombótica debido a factores diversos co-

Tabla 3. Índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica.

	Variable	Puntuación
1. Dolor abdominal		
No		0
Puede ignorarse		5
No puede ignorarse		10
2. Sangrado rectal		
No		0
Sangre escasa en < 50% deposiciones		10
Sangre escasa en la mayoría de las deposiciones		20
Sangre abundante (> 50% de las deposiciones)		30
3. Consistencia de la mayoría de las heces		
Formadas		0
Parcialmente formadas		5
Completamente deshechas		10
4. Número de heces al día		
0-2		0
3-5		5
6-8		10
> 8		15
5. Heces nocturnas		
No		0
Sí		10
6. Nivel de actividad		
No limitada		0
Parcialmente limitada		5
Severamente limitada		10
Suma		0-85

PUCAI < 10: remisión. PUCAI 10-34: brote leve. PUCAI 35-64: brote moderado. PUCAI > 65 brote severo.

Turner D, O'tley AR, Mack D, Hyams T, de Bruijne J, Uusova K, et al. Development and evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI): a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133:423-32.



mo la inflamación, reposo, cirugía, trombocitosis, presencia de anticuerpos antifosfolípido, alteraciones genéticas (hiperhomocistinemia, factor V Leyden, etc.) o tratamientos (metotrexato). Un paciente con tromboembolismo y estudio hematológico negativo debe ser estudiado para el diagnóstico de EII¹⁹.

Existe también una base genética en las manifestaciones extradigestivas, como lo demuestra la concordancia en gemelos y fundamentalmente la asociación con los HLA, por ejemplo HLA B27 con la espondilitis anquilosante y HLA B8/DR3 con la colangitis esclerosante.

Enfermedad mineral ósea

Los niños y adolescentes con EII están expuestos a sufrir déficit óseos por el efecto negativo de las citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], IL-1, IL-6...) en la fase activa de la enfermedad, por el retraso puberal, la malnutrición y la malabsorción, o por ingesta reducida de nutrientes (vitamina D, calcio) y por los tratamientos con corticoides²⁰. La prevalencia de este problema es variable (entre un 8 y 40%), mayor en la EC, sobre todo en casos de retraso de crecimiento, maduración sexual y bajo índice masa magra. La variabilidad de la prevalencia se debe, en parte, a la dificultad de interpretación de la densitometría ósea, que debe ser

comparada con estándares adecuados según el sexo y la edad o el tamaño. Debe ajustarse a la edad ósea. Se define una baja densidad mineral ósea (DMO) como un Z score $\leq 2,0$ desviaciones estándar (DE), frente al T score del adulto $< 2,5$ DE (comparación con la media de DMO de adultos jóvenes en momento del pico de masa ósea). La pérdida de DMO puede predisponer a fracturas, sobre todo en la vida adulta. Este aspecto de la enfermedad, clínicamente silente en la mayoría de los casos, debe ser valorado al diagnóstico y especialmente en niños con tratamiento esteroideo, mal control de la enfermedad o historia de fracturas. Precisa entonces tratamiento con vitamina D, calcio o en casos severos, bifosfonatos.

Retraso de crecimiento

La afectación del crecimiento y el desarrollo puberal es un aspecto específico de la EII pediátrica y su reconocimiento, prevención y tratamiento constituyen un objetivo básico en el manejo de esta enfermedad. Puede ocurrir entre el 15 y el 40% de los niños con EII en algún momento de su evolución. El principal factor implicado es la actividad inflamatoria intestinal y mal control de la enfermedad. Se caracteriza por una caída en la velocidad de crecimiento reflejada en el descenso del percentil de talla de una o más DE con respecto

Lectura rápida



El retraso de crecimiento y la enfermedad mineral ósea son consecuencia de la inflamación intestinal y junto a la valoración nutricional forman una parte especial de la evaluación de la EII-P. El retraso de crecimiento puede ser el único síntoma y condicionar una talla adulta inferior al potencial genético en situaciones de mal control de la enfermedad. Es más frecuente en varones. Junto a la enfermedad ósea, puede presentarse o a lo largo de la evolución, favorecido por los corticoides.

Tabla 4. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal

Localización	Manifestaciones extraintestinales
Sistema musculosquelético	Artritis periférica, sacroileítes, espondilitis anquilosante Osteoartropatía hipertrófica Osteoporosis/osteopenia Necrosis aséptica, polimiositis
Piel y mucosa oral	Reactivas: eritema nodoso, pioderma gangrenoso, aftas orales, vasculitis necrotizante Específicas: granulomatosis orofacial y cutánea, pioestomatitis vegetans, fisuras, fistulas Nutricionales: acrodermatitis enteropática, glositis
Hígado y páncreas	Colangitis esclerosante primaria Pancreatitis idiopática Asociadas: hepatitis autoinmune, pericolangitis, hepatitis granulomatosa, pancreatitis autoinmune Hígado graso, colelitiasis en EC ileal
Ojos	Uveítis, epiescleritis, úlceras corneales
Riñón	Cálculos de oxalato cálcico, compresión ureteral, nefritis intersticial
Vascular	Hipercoagulabilidad. Trombosis venosas
Sistema metabólico y hormonal	Retraso de crecimiento y pubertad retrasada

Bibliografía recomendada

Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008;135:1106-13.

Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1114-22.

Estudios prospectivos epidemiológicos poblacionales donde se establecen diferencias fenotípicas de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica en relación con el adulto y su historia natural en Francia (registro EPIMAD) y en Escocia.

Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1314-21.

Es un artículo importante donde se modifica la Clasificación de la enfermedad inflamatoria intestinal de Montreal, introduciendo aspectos diferenciales de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica.

Henderson P, Van Limbergen JE, Wilson DC, Satsangi J, Russell RK. Genetics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:346-61.

Revisión reciente que pondrá al día al lector interesado en los avances en la genética de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica, con estudio de los genes de la vía IL27, autofagia o estrés endoplásmico.

a la talla previa, o el cese del crecimiento en un periodo de 6 meses al menos. También puede ser definido al final del crecimiento como un Z score de talla por debajo de 1 DE con respecto a la talla genética. Se presenta sobre todo en la EC, puede preceder durante meses a la clínica digestiva tras una caída significativa del peso ideal para la talla y condicionar una pérdida de talla final en un subgrupo de riesgo (el 19% de los adultos con EC diagnosticada antes de los 16 años tendrán una talla final inferior a su potencial genético). La enfermedad yeyunal y el retraso en el diagnóstico influyen negativamente en la talla adulta²¹. Su etiología es multifactorial²²: a) malnutrición (disminución de la ingesta, malabsorción, pérdidas incrementadas de nutrientes, aumento de requerimientos de energía); b) inflamación (influencia negativa de citocinas proinflamatorias), y c) corticoides. La malnutrición aumenta la resistencia periférica a la hormona de crecimiento y reduce la forma activa libre de la HC o insulin growth factor 1 (IGF-1). Las citocinas proinflamatorias tienen un efecto inhibidor directo sobre el cartílago de crecimiento (TNF- α) e influyen negativamente en la nutrición (disminución de leptina, anorexia). Las hormonas sexuales inducen la aceleración puberal del crecimiento dependiendo de la IGF-1 y de la hormona del crecimiento. Por ello, y por la inhibición directa de las hormonas hipofisarias liberadoras, el retraso del crecimiento se acompaña de retraso puberal. En las mujeres, la aceleración del crecimiento es anterior a la menarquia y en los varones es más tarde y más larga, por lo que los varones son más vulnerables a presentar alteraciones de crecimiento²³. Además, en un reciente estudio, se ha comprobado que la correlación de los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva) con los niveles de IGF-1 y las hormonas sexuales es mayor en varones en estadios 1 y 2 de Tanner que en mujeres, por lo que puede existir un mecanismo directo que explique la mayor incidencia del retraso del crecimiento en varones²⁴. Los corticoides reducen los niveles de IGF-1, aumentan el catabolismo proteico y desvían la diferenciación de las células mesenquimales de osteoblastos a adipocitos. La medición de la velocidad de crecimiento, la valoración del estadio puberal y la edad ósea, el cálculo del score Z cada 3 a 6 meses, forman parte del control específico pediátrico de la EII, individualizado en cada caso según la talla genética. Debe tenerse en cuenta su repercusión psicosocial y la posible necesidad de tratamiento hormonal específico por el endocrinólogo infantil²⁵.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

1. ● Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008;135:1106-13.
2. ● Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1114-22.
3. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnot DR, Berstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;9 Suppl A:5A-36A.
4. ●● Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1314-21.
5. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140:1785-94.
6. Kugathasan S, Cohen S. Searching for new clues in inflammatory bowel disease: tell tales from pediatric IBD natural history studies. *Gastroenterology*. 2008;135:1038-41.
7. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:423-39.
8. Benchimol EI, Guttmann A, Griffiths AM, Rabeneck L, Mack DR, Brill H, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut*. 2009;58:1490-7.
9. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003;88:995-1000.
10. Probert CS, Jayanthi V, Pinder D, Wicks AC, Mayberry JF. Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire. *Gut*. 1992;33:687-93.
11. Baron S, Turk D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut*. 2005;54:357-63.
12. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2687-92.
13. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med*. 2009;361:2033-45.
14. Kasera A, Zeissig S, Blumberg RS. Genes and environment: how will our concepts on the pathophysiology of IBD develop in the future? *Dig Dis*. 2010;28:395-405.
15. Henderson P, Van Limbergen JE, Wilson DC, Satsangi J, Russell RK. Genetics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:346-61.
16. ● Timmer A, Behrens R, Buderus S, Findeisen A, Hauer A, Keller KM, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr*. 2011;158:467-73.
17. Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA, Markowitz J, Keljo D, Rosh J, et al. Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two

- multicenter North American inception cohorts. *J Pediatr.* 2007;151:523-7.
18. ● Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Tilloy E, Brazier F, Merle V, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2080-8. EPI
19. Shikhare G, Kugathasan S. Inflammatory bowel disease in children: current trends. *J Gastroenterol.* 2010;45:673-82.
20. Mascarenhas MR, Thayu M. Pediatric inflammatory bowel disease and bone health. *Nutr Clin Pract.* 2010;25:347-52.
21. Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease. *Pediatrics.* 2006;118:124-9.
22. ● Walters TD, Griffiths AM. Mechanisms of growth impairment in pediatric Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:513-23.
23. Mason A, Malik S, Russell RK, Bishop J, McGrogan P, Ahmed SF. Impact of inflammatory bowel disease on pubertal growth. *Horm Res Paediatr.* 2011;76:293-9.
24. Gupta N, Lustig RH, Kohn MA, McCracken M, Vittinghoff E. Sex differences in statural growth impairment in Crohn's disease: role of IGF-1. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:2318-25.
25. ● Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:839-49.

Bibliografía recomendada

Timmer A, Behrens R, Buderus S, Findeisen A, Hauer A, Keller KM, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr.* 2011;158:467-73.

Estudio epidemiológico basado en un amplio registro de casos en Alemania y Austria, donde se analizan los factores asociados a un mayor retraso diagnóstico en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica, sobre todo los pacientes más pequeños y con afectación de intestino delgado.