



Enfermedad inflamatoria intestinal (II): diagnóstico y tratamiento

ENRIQUE MEDINA

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

Puntos clave

El grado de alerta diagnóstica es clave para mejorar el retraso diagnóstico en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica (EII-P).

Un adecuado diagnóstico del tipo de enfermedad, extensión y severidad es básico para optimizar el tratamiento.

La enterorresonancia magnética debe sustituir al tránsito digestivo completo o tomografía computarizada por su rentabilidad y menor radiación.

El tratamiento de la EII-P debe establecer estrategias para minimizar el uso de corticoides, como el empleo precoz de tiopurinas o, ante recaídas, el uso de antifactor de necrosis tumoral (TNF). La nutrición enteral debe ofrecerse como primera opción terapéutica en la enfermedad de Crohn.

Aunque muy eficaces en la inducción y mantenimiento, la terapia *top-down* con anti-TNF se reserva para casos severos o complicados por los riesgos potenciales del tratamiento y la ausencia de estudios en Pediatría.

Los pacientes en tratamiento con inmunomoduladores o anti-TNF deben seguir medidas preventivas de infecciones y tener actualizado su calendario vacunal.

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son las formas clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Tras exponer en la primera parte aspectos de su clasificación, etiopatogenia y clínica, se consideran ahora su diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico debe basarse inicialmente en la sospecha clínica, optimizando criterios de derivación a centros especializados, donde se realizarán tanto un estudio endoscópico protocolizado, como pruebas de imagen de intestino delgado en la EC. El tratamiento debe perseguir la mejoría clínica, la curación de las lesiones intestinales y el mantenimiento de la remisión sin brotes de actividad, preservando la nutrición y el crecimiento. La nutrición enteral es el tratamiento de elección en la EC frente a los corticoides. Los inmunomoduladores y los fármacos biológicos se emplean con precocidad en los esquemas terapéuticos por su beneficio clínico y ahorro de esteroides, considerando siempre aspectos de seguridad por sus potenciales efectos adversos.

Diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal

El diagnóstico se basa en la combinación de una serie de hallazgos clínicos, analíticos, endoscópicos o radiológicos, que deben determinar el tipo de EII y su correcta clasificación (fig. 1).

Historia clínica y exploración física

Ambas son claves para el diagnóstico de sospecha. El retraso en el diagnóstico, mayor en la EC, puede conducir a que la enfermedad esté más evolucionada, con más afectación del crecimiento y peor respuesta al tratamiento¹. Algunas situaciones que se deben destacar, entre las muchas que pueden surgir, serían las siguientes. Deben derivarse a aquellos niños con diarrea con sangre de más de 1 semana de evolución con coprocultivo negativo o cuando la diarrea sea severa (más de 6 deposiciones al día o con síntomas asociados)². Debe sospecharse la EII ante entencimientos del crecimiento y la pubertad, con edad ósea retrasada y estudios etiológicos negativos; en casos de dolor abdominal crónico o diarrea con síntomas o signos de alarma según los criterios de Roma de la patología funcional; en casos de fisuras anales crónicas o múltiples, fuera de la línea media, y otros hallazgos de la enfermedad perianal; con aftas bucales recurrentes, anorexia persistente, artritis y otras manifestaciones extradigestivas que pueden anticiparse a las intestinales. Y, sobre todo, ante niños con historia familiar de EII, uno de los principales factores de riesgo.

La exploración física debe ser completa, incluyendo la región perianal. Deben valorarse aspectos de la nutrición realizando una historia dietética y un cálculo de la cantidad de nutrientes, la medición de la velocidad de crecimiento, el estadio puberal y el cálculo la talla diana genética, importante predictor de la talla final.

El diagnóstico diferencial es amplio e incluye causas infecciosas, alérgicas, vasculitis o inmunodeficiencias (tabla 1).

Exámenes de laboratorio

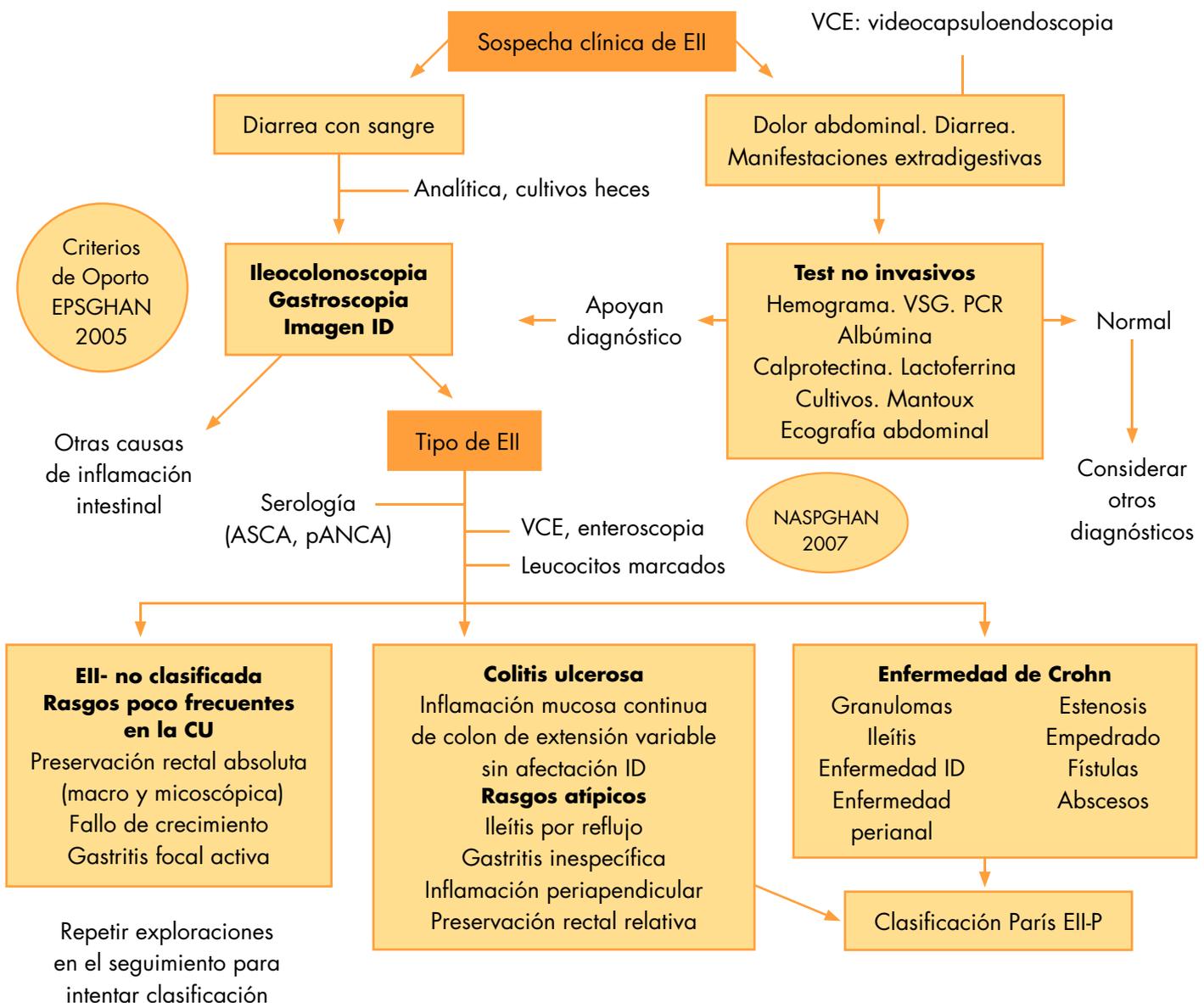
– En sangre:

1. Determinaciones combinadas de rutina: hemograma, bioquímica y marcadores de inflamación como la velocidad de sedimentación (VS) o la proteína C reactiva (PCR). Cuando los resultados están alterados los test son de ayuda, pero pueden ser normales en formas leves, sobre todo en la CU³. Ello no debe demorar el estudio diagnóstico si la sospecha clínica es alta. La PCR es mejor marcador de inflamación que la VS en la EII, especialmente en la EC. De vida media más corta, su elevación es más precoz y su normalización más rápida con el tratamiento. Es un marcador de curación mucosa y en los ensa-

yos con fármacos biológicos la elevación de la PCR es predictor de buena respuesta⁴. En la CU, una vez identificado cuál se asocia mejor a inflamación en un paciente determinado, ese marcador suele ser fiel a lo largo del tiempo⁵. La hipoalbuminemia en la EC aporta severidad en el *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) y se ha correlacionado con un mayor riesgo de cirugía y de enfermedad ósea. La elevación de las transaminasas puede relacionarse con la actividad inflamatoria, problemas nutricionales o enfermedades asociadas (colangitis esclerosante primaria o hepatitis autoinmunitaria).

2. Serología: la determinación de varios anticuerpos como anticuerpos antineutrófilo de patrón perinuclear (pANCA), anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) y otros dirigidos frente a antígenos bacterianos (anti-OmpC, anti-CBir1, anti-I2, antiglicanos),

Figura 1. Esquema diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría, basado en los Criterios de Oporto y de la NASPGHAN^{10,11}.
CU: colitis ulcerosa; EII-P: enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica; ID: intestino delgado; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.



Lectura rápida

El diagnóstico precoz de la enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría (EII-P) debe basarse en mantener un grado especial de alerta o sospecha, dada la creciente incidencia de la misma, identificando síntomas o signos de alarma que sugieran una ágil derivación al especialista por parte del pediatra de atención primaria.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría

Enfermedad	EC	CU
Causas infecciosas		
Apendicitis aguda	++	-
Adenitis mesentérica	++	-
Tiflitis	++	++
Colitis o ileítis (<i>Yersinia</i> , <i>E. coli</i> enteropatógeno, <i>Campylobacter</i> , <i>Shigella</i> , <i>Mycobacterium</i> TBC ^a , <i>Anisakis</i> ^a , <i>Entamoeba</i> , <i>Clostridium difficile</i>)	+	+++
Vasculitis		
Púrpura de Schönlein-Henoch, síndrome hemolítico urémico; lupus eritematoso sistémico, isquemia...	+	+++
Inmunodeficiencias		
Enfermedad granulomatosa crónica ^a	++	+
Síndrome de Wischkot Aldrich, NEMO...	++	+
Alérgicas		
Colitis o enteritis eosinofílica	+	+++
Otras		
Glucogenosis tipo 1b	++	-
Sarcoidosis ^a	++	-
Úlcera rectal solitaria	+	
Enterocolitis Enfermedad de Hirschprung	+	++
Linfoma	++	+
Síndrome de Hermansky-Pudlak ^a	++	+

^aEnfermedades que cursan con lesiones granulomatosas.

algunos no disponibles aún en la práctica, puede usarse en varios escenarios. Para la distinción entre EII y otras enfermedades no ofrece un rendimiento diagnóstico superior a las determinaciones de rutina, porque individualmente los anticuerpos tienen sensibilidad baja. La utilización de un panel serológico con múltiples anticuerpos no supera tampoco las determinaciones analíticas de rutina⁶. Además, la positividad en sí misma como test de cribado no es suficiente para el diagnóstico, siendo necesaria la evaluación endoscópica. La serología puede ser útil, sin embargo, para la distinción fenotípica entre EC o CU, los ASCA positivos en la EC y pANCA en la CU o la EC de afectación cólica, e incluso llegar a tener un valor pronóstico: la positividad de los ASCA se ha relacionado con enfermedad ileal y el fenotipo estenosante⁷. La positividad a un mayor número de anti-

cuerpos condiciona un mayor riesgo de evolución a formas complicadas⁸. Los anticuerpos tienen un perfil dependiente de la edad⁹ (ASCA más frecuentes en niños mayores y adolescentes, anti-CBir1 más frecuente en niños pequeños).

3. Las determinaciones genéticas no están disponibles en la clínica de rutina. Es posible que en el futuro, junto a determinaciones serológicas, puedan ayudar a identificar y clasificar mejor la EII.

- *En heces*: la calprotectina y lactoferrina son proteínas liberadas por los neutrófilos que migran a la pared intestinal y que pueden determinarse cuantitativamente en las heces, permaneciendo estables 7 días en el caso de la primera y un día la segunda. Valores elevados pueden ayudar a diferenciar la EII de procesos funcionales. En pacientes con sospecha de EII, la sensibilidad de la calprotectina es del 92% y la especificidad del 76%¹⁰. Los marcadores fecales predicen los brotes en el curso de la enfermedad y su negativización se correlaciona con la curación mucosa⁴.

Al diagnóstico y en brotes de actividad, deben realizarse cultivos en heces para enteropatógenos habituales y *Clostridium difficile*.

Endoscopia e histología

La endoscopia es la exploración inicial de elección ante la sospecha de EII. La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas estableció en 2005 un protocolo para la evaluación inicial del paciente con sospecha de EII, destacando la importancia de realizar una ileocolonoscopia y una endoscopia alta con toma seriada de biopsias para una valoración diagnóstica adecuada (Criterios de Oporto)¹¹. Este protocolo inicial permite valorar adecuadamente la localización y la extensión de las lesiones y diferenciar entre EC y CU, disminuyendo la probabilidad del diagnóstico de EII no clasificada (EII-noC)¹² (fig. 1).

Típicamente, en la CU la enfermedad comienza en el recto y alcanza una variable extensión proximal. Se puede apreciar diferente intensidad de la inflamación con pérdida del patrón vascular normal de colon, friabilidad al roce, hiperemia, úlceras pequeñas o confluentes, mucosa de aspecto granujiento y hemorragias espontáneas (fig. 2). En las formas evolucionadas aparecen pseudopólipos, pérdida de haustración y de pliegues mucosos. La inflamación mucosa es continua, pero se han descrito en los niños rasgos atípicos como la distribución parcheada con

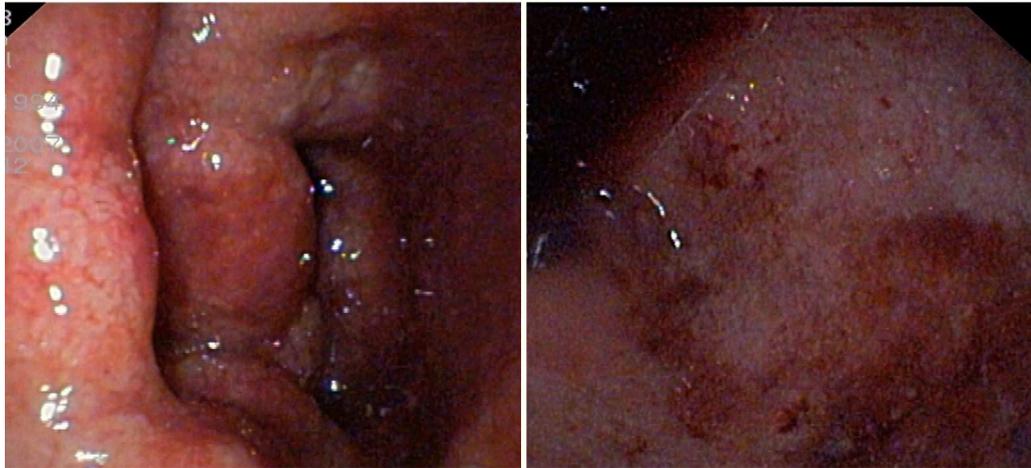


Figura 2. Imagen endoscópica en la colitis ulcerosa. Aspecto granujiento, inflamación continua, úlceras pequeñas confluentes, hemorragias.

preservación rectal en un 23% de los niños con CU sin tratamiento, la ileítis por reflujo o la inflamación periapendicular con proctitis¹². Los hallazgos histológicos afectan a la mucosa y submucosa superficial, son inespecíficos y deben diferenciarse de otras formas de colitis infecciosas o alérgicas donde no suelen encontrarse hallazgos de cronicidad, a saber: distorsión arquitectural de la mucosa, infiltrado inflamatorio en la profundidad de las criptas, metaplasia células de Paneth y depleción de moco. Un 10-30% de los casos iniciales de CU pediátrica pueden no mostrar estos signos de cronicidad especialmente en niños menores de 10 años¹³. La presencia de abscesos crípticos y de infiltrado neutrofilico superficial indica actividad.

En la EC la zona más frecuentemente afectada es la región ileocecal. La afectación cólica se produce con más frecuencia en niños. Se encuentra afectación en la endoscopia alta en un porcentaje variable de casos (hasta en 40%), contribuyendo a su diagnóstico^{14,15}. Las lesiones son segmentarias y profundas. Inicialmente úlceras aftosas, pequeñas, hasta irregulares y lineales con aspecto de la mucosa en empedrado (fig. 3). Las lesiones histológicas son focales, pueden existir fisuras hacia capas profundas y especialmente granulomas no necrotizantes, lejos de las criptas, en la submucosa o folículos linfoides. Se identifican en el 61% de los casos pediátricos cuando la investigación es completa y, de ellos, el 42% se encuentra en íleon terminal o tracto digestivo superior¹⁶.

Técnicas de imagen

Se emplean para estudiar el intestino delgado en la EC, la enfermedad perianal y valorar la extensión de la EII y sus posibles

complicaciones extraluminales. Las técnicas de corte axial, como la ecografía o la enterorresonancia, han sustituido al tránsito digestivo con contraste baritado, por su mejor sensibilidad y especificidad, y por la creciente preocupación por las dosis acumuladas de radiación. Permiten la identificación de la EC transmural y extraluminal, no valorables por endoscopia¹⁷.

La ecografía es una técnica inicial adecuada, disponible, no invasiva, aunque explorador dependiente que, sin o con contraste oral, valora la afectación ileal y de colon (grosor de la pared, estratificación, rigidez, pérdida de haustración...) pudiendo graduarse la afectación si se dispone de la cuantificación por Doppler de la vascularización intestinal. La enterorresonancia necesita de la colaboración del paciente que debe ingerir un contraste oral abundante (polietilenglicol) o bien darlo por sonda (enteroclisia). Se realiza con contraste por vía intravenosa (gadolinio). Permite valorar la actividad inflamatoria por el engrosamiento de la pared con hipercaptación de contraste, ulceración, aumento de la vascularización mesentérica e inflamación perientérica¹⁸ (fig. 4), con una sensibilidad y especificidad elevadas, y distinguir entre estenosis por fibrosis o inflamación. La resonancia magnética pélvica es crucial junto con la exploración bajo anestesia para el estudio de la enfermedad perianal y descartar abscesos que contraindiquen el uso de tratamiento biológico hasta su tratamiento. La tomografía computarizada debe reservarse para situaciones especiales o de urgencia, por las elevadas dosis de radiación que supone¹⁹.

La gammagrafía con leucocitos marcados (Tc^{99} HMPAO) puede ayudar a definir la

Lectura rápida

Los antecedentes de EII en familiares cercanos son un importante factor de riesgo. Las determinaciones analíticas de rutina (hemograma, albúmina, bioquímica, velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva) contribuyen al diagnóstico y superan en sensibilidad a la serología ante la sospecha de EII.



Lectura rápida

La serología es útil sin embargo en la diferenciación del tipo de EII y puede tener en ocasiones valor pronóstico (peor evolución). Los marcadores fecales como la calprotectina y lactoferrina ayudan en el diagnóstico diferencial entre EII y otras enfermedades, y sirven de control no invasivo de la curación de las lesiones mucosas. Ante la sospecha de EII en el niño, debe realizarse una ileocolonoscopía y una endoscopia alta, con estudio radiológico del intestino delgado en la enfermedad de Crohn (EC), porque ello permite la diferenciación del tipo de EII y efectuar un tratamiento adecuado.

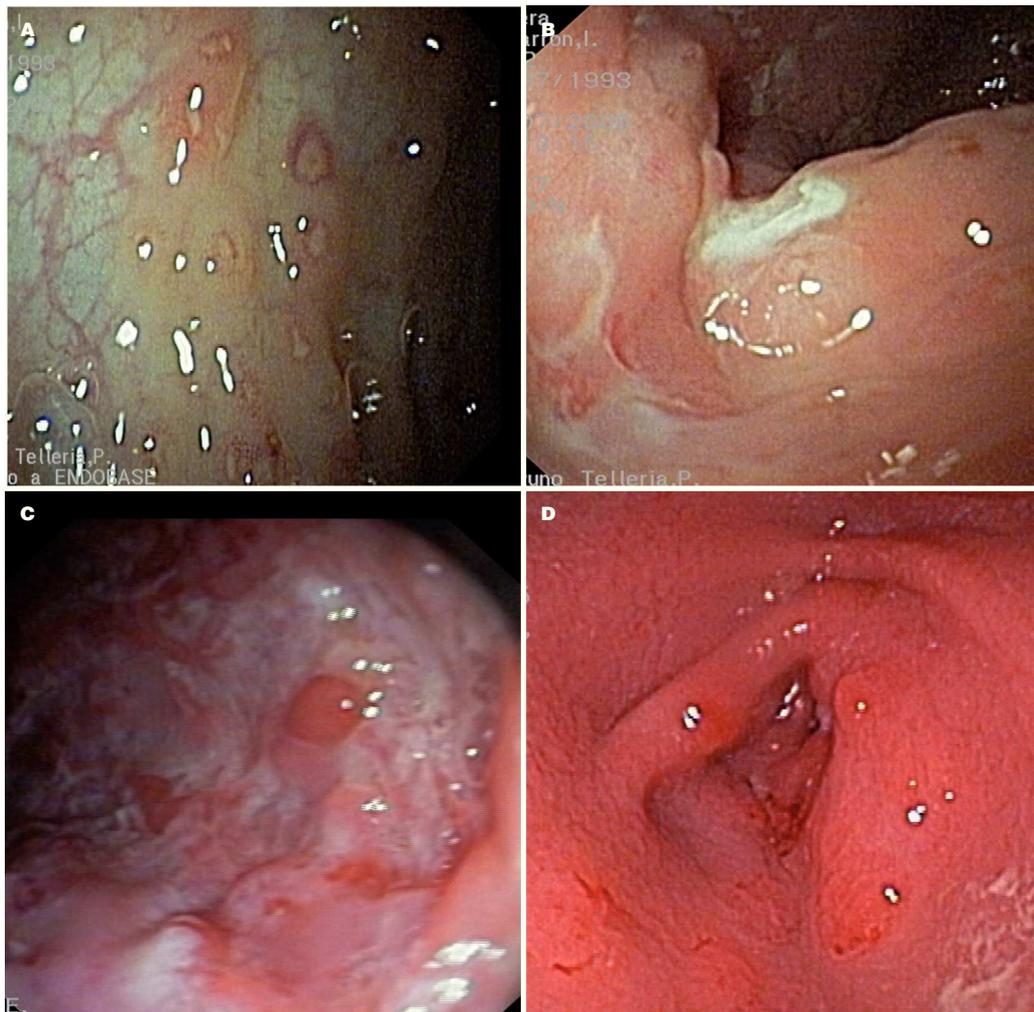


Figura 3. Imagen endoscópica en la enfermedad de Crohn. A) Úlceras aftoides. Áreas de mucosa respetadas. B) Úlceras irregulares abigarradas. C) Empedrado. D) Estenosis de piloro por inflamación y úlceras.

extensión de la enfermedad, diferenciar EC de CU o valorar una estenosis como inflamatoria por la captación de trazador. Aunque atractiva por sus bajas dosis de radiación hay falsos positivos y negativos, y es una técnica imprecisa en la localización anatómica.

La capsuloendoscopia²⁰ (CE) y la enteroscopia con doble balón²¹ permiten en casos seleccionados la valoración de la mucosa del intestino delgado y, además con la segunda, tomar biopsias o realizar procedimientos terapéuticos como dilataciones de estenosis. Útiles en casos de EII-noC o en casos de EC con síntomas o signos no explicados. La CE debe ir precedida de una técnica de imagen para descartar estenosis (riesgo de retención de la cápsula) o bien utilizar antes la llamada cápsula *patency*, inactiva, que se disolvería espontáneamente tras 30 h si es atrapada. La CE puede usarse en niños pequeños colocándola con endoscopia en duodeno.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la EII-P son inducir la remisión clínica de la enfermedad activa, mantenerla sin recaídas o brotes de actividad, permitir un crecimiento adecuado al potencial genético y minimizar efectos adversos. Se acepta que además es conveniente procurar la curación de las lesiones intestinales y no conformarse solo con la mejoría de los síntomas. Deben perseguirse también objetivos de calidad de vida atendiendo a aspectos psicológicos, familiares, escolares o sociales.

El tratamiento médico se basa en la localización, extensión y severidad de la afectación. El empleo de medicaciones específicas en la EII se extrapola en muchas ocasiones de evidencias de los estudios en población adulta, por la escasez de ensayos clínicos aleatorizados en pediatría²².





Figura 4. Resonancia magnética en la enfermedad de Crohn. A) T1. Corte longitudinal. Captación de contraste, estenosis inflamatoria de ileon. B) T1 corte longitudinal. Signo del peine (proliferación fibrograsa e ingurgitación vasos mesentéricos). C) Corte transversal. Absceso de psoas.

Tratamiento médico de la enfermedad de Crohn

Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa

El tratamiento inicial o de primera línea suele ser el tratamiento nutricional o los corticoides. En las formas severas o complicadas pueden usarse de entrada los tratamientos biológicos. Al elegir alguno de ellos es importante diseñar una estrategia adecuada para el mantenimiento de la remisión y valorar la situación y el impacto potencial en el crecimiento.

Nutrición enteral exclusiva. Es el tratamiento de elección en la mayoría de los países de Europa²³ en la EC de cualquier localización.

Se utiliza una dieta polimérica, de proteína entera, por su mejor aceptación por vía oral, durante 6 a 8 semanas de forma exclusiva. Las dietas elementales tienen la misma eficacia por vía oral o por sonda. Consigue la remisión en un 60-80% de los pacientes en el debut de la enfermedad mejorando de forma global la situación nutricional del paciente²⁴. Ofrece peores resultados en el tratamiento de las recaídas. Tiene una mayor eficacia que los corticoides para inducir la curación de las lesiones mucosas²⁵. El paciente precisa de adecuado soporte médico y dietético para asegurar la ingesta de volúmenes adecuados. No se conoce el mecanismo de acción, especulándose que podría estar mediado por la modificación de la flora intestinal²⁶. Tras el cese del tratamiento, las recaídas son frecuentes, por lo que la estrategia de mantenimiento puede

Lectura rápida

Las técnicas radiológicas de corte axial (ecografía y, en especial, resonancia magnética intestinal) permiten valorar mejor que el tránsito digestivo la afectación inflamatoria, definir el grado de actividad y valorar complicaciones extraluminales sin aumentar la exposición a radiación. El tratamiento de la EI-P se basa en la intensidad y localización de las lesiones. Debe perseguirse tanto la mejoría clínica como la curación de las lesiones mucosas. En la EC la nutrición enteral y los corticoides ofrecen la misma eficacia clínica en inducir la remisión, aunque la primera es mejor en la curación mucosa.



Lectura rápida

Se recomienda la introducción precoz de tiopurinas para el mantenimiento de la remisión bien al diagnóstico en casos de riesgo o ante la primera recaída. Los antifactor de necrosis tumoral (TNF) se emplean cada vez más precozmente por su eficacia en formas refractarias y sus beneficios en el crecimiento y calidad de vida. La terapia *top-down* (empleo inicial de anti-TNF) se reserva para los casos de comienzo o complicado. La mesalazina es útil en la colitis ulcerosa (CU), tanto para inducir la remisión como en el mantenimiento.

ser el uso de nutrición enteral parcial (combinar dieta normal y dieta polimérica líquida) con distintas estrategias o el uso de inmunomoduladores (azatioprina) de forma precoz.

Corticoides. Son eficaces para inducir la remisión clínica (no así la curación mucosa) en pacientes con EC moderada o severa a dosis de 1 o 2 mg/kg, con un máximo de 40-60 mg al día hasta la mejoría clínica con descenso progresivo de la dosis hasta su retirada completa en 8-12 semanas. Las estrategias actuales aconsejan minimizar su uso, empleando precozmente un inmunomodulador como mantenimiento. La corticodependencia ocurre en un 30% de los pacientes²⁷. En las formas leves ileocólicas es eficaz la budesonida por vía oral²⁸ de liberación selectiva en íleon y colon proximal, de acción tópica, con menos efectos adversos que los corticoides convencionales por su rápido metabolismo hepático. La dosis es de 9 mg al día durante varias semanas con descenso posterior.

Fármacos biológicos. Son diferentes anticuerpos monoclonales frente a mediadores de la inflamación, en especial antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α): infliximab (químérico, único autorizado hasta el momento, de infusión intravenosa) y adalimumab (humanizado, se administra por vía subcutánea, precisa autorización especial para su uso). Con certulizumab (anti-TNF humanizado unido a una molécula de polietilenglicol) no existen aún estudios pediátricos. Otro biológico de uso esporádico es el natalizumab, anticuerpo monoclonal anti α -integrina. Los anti-TNF han supuesto un avance considerable en el control de la EC severa o refractaria a los tratamientos anteriores. Un estudio pediátrico, multicéntrico con infliximab, aleatorizado y abierto, compara 2 regímenes de administración de mantenimiento en 112 pacientes (estudio REACH)²⁹. Tras la inducción con 5 mg/kg/dosis a las 0, 2 y 6 semanas, en un 88% hubo respuesta clínica (mejoría PCDAI en al menos 15 puntos) y un 59% estaba en remisión (PCDAI < 10) a las 10 semanas. Adalimumab suele emplearse tras la pérdida de eficacia con infliximab como tratamiento de rescate. También en un estudio multicéntrico internacional se trató a 192 niños con EC moderada severa en los que fracasó el tratamiento convencional. De ellos, 83 habían recibido previamente infliximab (pérdida de eficacia o intolerancia). Aunque el estudio se diseñó para valorar distintas dosis de mantenimiento tras la inducción, esta consiguió unas tasas altas de respuesta clínica a las 4 semanas (en el 80% descenso PCDAI de < 15 puntos) con una pauta de 160 mg/80 mg (0 y 2 semanas) en los pacientes de más de 40 kg,

o de 80 mg/40 mg en los menores de 40 kg³⁰. El tratamiento con anti-TNF se emplea cada vez de una forma más precoz ya que así parece más eficaz en la inmunomodulación y en el objetivo de la curación mucosa³¹, con el posible beneficio de cambiar la historia natural de la enfermedad y evitar las complicaciones de la acumulación del daño tisular. Su uso como primera línea de tratamiento (terapia *top-down*) en estudios aleatorizados en adultos se ha mostrado más eficaz que la terapia convencional (enfermedad libre de esteroides al año 62 frente al 42%; $p = 0,03$)³². En los niños solo existe un estudio retrospectivo de 36 pacientes distribuido en 3 grupos (azatioprina/infliximab, corticoides/5-ASA y corticoides/azatioprina) en el que el número de recaídas al año y 2 años era significativamente menor con este esquema³³. Sin embargo, la prolongada evolución de esta enfermedad, la incertidumbre sobre efectos adversos a largo plazo de estos tratamientos y la ausencia de estudios prospectivos amplios indican prudencia y selección adecuada del paciente por balance riesgo-beneficio. Además de las formas severas (sobre todo si tienen enfermedad perianal), podría considerarse la terapia *top-down* en formas inflamatorias muy extensas o con afectación del crecimiento. Identificar precozmente factores de riesgo (clínicos, serológicos, genéticos) ayudará en el futuro a seleccionar los pacientes que se puedan beneficiar de este esquema terapéutico.

Mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn pediátrica

Inmunomoduladores. Las tiopurinas, azatioprina (AZA) o mercaptopurina (6-MP), son hoy ampliamente empleadas como terapia de mantenimiento en los niños, por su eficacia en los estudios de adultos y especialmente por el ahorro de esteroides. En pediatría, un importante estudio demostró que la introducción de 6-MP en la inducción a la remisión con corticoides, favorecía el mantenimiento de la remisión libre de esteroides frente al grupo de corticoides y placebo a los 18 meses (el 98 frente al 50%)³⁴ sin aumentar los efectos adversos. Ambas son profármacos tras cuyo metabolismo intracelular se generan metabolitos activos en la inmunosupresión. Tardan unos 2 o 3 meses en alcanzar eficacia por lo que hay que anticipar su uso. La mayoría de los pacientes pueden recibir dosis de 2 a 3 mg/kg/día de AZA o 1,5 mg/kg/día de 6-MP, aunque se recomienda la determinación de la actividad de la enzima tiopurilmetiltransferasa (TPMT) para detectar aquellos pacientes con actividad muy baja y riesgo de mielosupresión. Si son eficaces deben man-



tenerse al largo plazo, sobre todo en caso de fracaso o intolerancia a las tiopurinas puede usarse metotrexato. En estudios retrospectivos consigue el mantenimiento de la remisión en alrededor del 40% de los pacientes³⁵. Parece más eficaz por vía subcutánea semanal que por vía oral. Se recomienda la administración de ácido fólico oral.

Fármacos biológicos. Al iniciar la terapia con biológicos, la administración pautada es más eficaz que la esporádica o a demanda. En el estudio REACH los pacientes que consiguieron la remisión con infliximab continuaron tratamiento cada 8 o cada 12 semanas, consiguiéndose mejores resultados con la primera pauta. Un 56% permanecía en remisión a las 54 semanas. Un 38% requirió aumentar la dosis o acortar el intervalo de dosificación²⁹. Es frecuente que en la práctica clínica un porcentaje variable necesite ajustar la dosis o los intervalos para mantener la remisión por el desarrollo de anticuerpos anti-infliximab y bajos niveles del fármaco. El tratamiento combinado con AZA en este sentido ha demostrado ser más eficaz en el mantenimiento de la remisión y en la curación mucosa que infliximab en monoterapia en el estudio SONIC de adultos³⁶. No obstante, en los pacientes pediátricos, existe el riesgo de desarrollar linfoma hepatoesplénico de células T, una forma infrecuente y mortal de linfoma, descrito sobre todo en varones jóvenes por lo que el tratamiento combinado debe individualizarse con precaución especial en varones jóvenes³⁷ (riesgo estimado 1:3.534 pacientes varones < 35 años con tratamiento combinado). Con adalimumab, los pacientes del estudio prospectivo anterior, tras la inducción, se aleatorizaron para recibir dosis de 40 o 20 mg (> 40 kg) y de 20 o 10 mg (< 40 kg) cada 2 semanas. En la semana 26, un 57% de los pacientes anti-TNF *naïve* estaban en remisión clínica (PCDAI < 10), un 45% en la semana 52. Los resultados fueron mejores con las dosis más altas y peores en los pacientes con tratamiento anti-TNF previo³⁰. En el estudio REACH y en otros retrospectivos se ha demostrado un beneficio en el crecimiento y en la calidad de vida³⁸.

Tratamiento de la colitis ulcerosa

Tratamiento de la enfermedad activa

El tratamiento se realizará en función de la extensión y severidad (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index [PUCAI]). Las formas de proctitis o proctosigmoiditis, raras, se

tratan con 5-aminosalicilatos (5-ASA) rectales (supositorios, espuma o enemas según la extensión de la afectación). Son más eficaces que la budesonida rectal. Suele ser necesario el uso de mesalazina oral (5-ASA con protección entérica) (50-75 mg/kg/día, máximo 4 g), debiendo elegir la preparación adecuada al cumplimiento del paciente (comprimidos o gránulos). Estos fármacos no pueden partirse o disgregarse puesto que la protección permite que lleguen al lugar de acción en íleon y colon. La protección de 5-ASA en las formulaciones de mesalazina es variable: con Eudagrit (liberación pH dependiente, Claversal®, Lixacol®, Salofalk®), con etilcelulosa (liberación secuencial por disgregación en intestino delgado y grueso, Pentasa®) o sistema MMX, doble matriz lipofílico e hidrofílico que permite su liberación prolongada (Mezavant®). Solo el profármaco sulfasalazina (sulfapiridina-5ASA) puede prepararse en solución.

En las formas extensas, los corticoides se necesitan para inducir la remisión junto a los 5-ASA, con unas tasas de respuesta del 60%. En la CU no es eficaz la nutrición enteral. En casos de colitis severa (PUCAI > 65) un 30% de los pacientes son refractarios a los corticoides, utilizándose entonces ciclosporina, tacrolimus o infliximab para evitar la colectomía³⁹. Los 2 primeros se mantienen unos meses para después conseguir el mantenimiento con tiopurinas. En el caso de infliximab, suele dejarse de mantenimiento. En todos los pacientes con brotes severos debe descartarse la sobreinfección por citomegalovirus y *Clostridium difficile*.

Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento con mesalazina o sulfasalazina por vía oral es eficaz en el mantenimiento de la remisión a dosis más bajas que en la inducción. La administración en dosis única favorece el cumplimiento. En casos de corticodependencia, se usan las tiopurinas y en casos refractarios el infliximab. Con azatioprina se consigue que un 50% de los pacientes se mantengan en remisión al año⁴⁰. Tras conseguir la remisión con infliximab, aproximadamente un 40% la mantiene con dosificación bimensual⁴¹.

Tras 8 años de evolución, los pacientes con CU deben someterse a colonoscopias periódicas para la detección de displasia y cáncer de colon.

Otros tratamientos

Los antibióticos se emplean en la enfermedad perianal (metronidazol o ciprofloxacina) como tratamiento de primera línea. También en la reservoritis tras la colectomía en CU.

Lectura rápida

En las formas severas se utilizan los corticoides, ciclosporina o anti-TNF y en las formas localizadas el tratamiento tópico rectal con mesalazina. La cirugía es la opción en las complicaciones o la refractariedad al tratamiento médico. Deben considerarse los riesgos del tratamiento con inmunomoduladores y anti-TNF, en especial las infecciones y el linfoma, e instaurar medidas de optimización y prevención como la determinación de la actividad de la tiopurilmetiltransferasa, el cribado de la tuberculosis, la serología y la actualización vacunal.



Lectura rápida

Deben abordarse aspectos psicosociales y familiares en el enfoque global de la enfermedad por la repercusión que en todos estos aspectos tiene la EII-P y procurar una transición ordenada del paciente a las unidades de adultos.

En un reciente estudio, el uso combinado de azitromicina y metronidazol fue eficaz en la remisión de formas leves de EC⁴². Los probióticos se han utilizado como tratamiento adjunto a los 5-ASA en el mantenimiento de la CU y en las formas crónicas de reservoritis. De interés en pediatría es el uso granulocitoféresis para el tratamiento de las formas corticodependientes de CU en niños de más de 25 kg de peso, por sus escasos efectos adversos⁴³.

Cirugía en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica

En la EC las indicaciones quirúrgicas son la refractariedad al tratamiento, la enfermedad localizada con retraso de crecimiento para permitir el *catch up* en estadios puberales, las estenosis intestinales (técnica de estricture-plastia para preservar intestino), o la enfermedad perianal severa. En casos de resección, debe realizarse una adecuada profilaxis de la recidiva postoperatoria con controles endoscópicos y tratamiento médico (tiopurinas o biológicos en los pacientes de riesgo).

En la CU la colectomía urgente se realizará en casos de colitis severa sin respuesta al tratamiento o megacolon tóxico. También de forma programada en casos de refractariedad: proctoclectomía y anastomosis ileoanal con reservorio. Debe informarse a la familia de la posibilidad de reservoritis que precise de tratamiento crónico, de la mayor frecuencia de deposiciones que pueden provocar alteración de la calidad de vida y del riesgo de infertilidad en mujeres.

Efectos adversos y aspectos de seguridad

Se resumen en la tabla 2 los principales efectos adversos de los distintos fármacos.

Al iniciar el tratamiento con inmunosupresores o biológicos debe darse una información adecuada a la familia y al paciente sobre el riesgo y el beneficio de dichos tratamientos, y tener en cuenta los siguientes aspectos:

1. Mejorar el estado nutricional del paciente si está afectado ya que la malnutrición favorece las infecciones oportunistas.
2. Determinar actividad TPMT antes de iniciar tiopurinas.
3. Realizar una prueba de Mantoux y una radiografía de tórax antes de iniciar tratamiento

con biológicos, ya que los anti-TNF pueden reactivar una infección tuberculosa latente.

4. Descartar abscesos perianales o intestinales por riesgo de infección diseminada con anti-TNF.

5. Revisar el calendario vacunal y realizar serologías (hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana, virus herpes). En el caso de la varicela, considerar la vacunación previa al tratamiento (al menos 3 semanas) o profilaxis postexposición con gammaglobulina. Los niños no deben recibir vacunas de virus vivos una vez iniciado el tratamiento o hasta 3 meses después de su retirada, incluyendo los que hayan recibido dosis de corticoides de 20 mg de prednisona (2 mg/kg en pacientes con menos de 10 kg) durante 2 semanas o más. Testar en lo posible la respuesta a vacunas puestas durante el tratamiento. Vacunación en mujeres jóvenes sin actividad sexual frente al papiloma antes del inicio del tratamiento.

6. Vacunación antigripal anual.

7. En el recién nacido cuya madre ha recibido tratamiento con biológicos en el embarazo, deben evitarse las vacunas de virus vivos durante los primeros 6 meses de vida.

8. No está contraindicada la lactancia en caso de que la madre reciba tiopurinas o anti-TNF.

Aspectos generales del manejo del niño con enfermedad inflamatoria intestinal

El manejo del niño con EII debería realizarse en centros especializados con servicios que ofrezcan agilidad y calidad en los cuidados: atención telefónica a demanda y accesibilidad rápida ante síntomas de recaída, equipación radiológica y endoscópica apropiada con disposición de anestesia en la sala de endoscopias, equipo multidisciplinar que incluya, entre otros, al endocrinólogo, psicólogo y cirujano pediátrico. Se debe establecer un plan anticipado de la transición del paciente a Unidades de adultos, preferiblemente con visitas conjuntas para facilitar el cambio de especialista.

Además de las recomendaciones vacunales, desde un punto de vista general desde Atención Primaria, debe tenerse en cuenta evitar la sobreutilización de antiinflamatorios no esteroideos y de antibióticos (posibilidad de favorecer la infección por *Clostridium difficile*), mantener una cierta alerta ante infec-

Tabla 2. Efectos adversos del tratamiento médico en la enfermedad inflamatoria intestinal

Medicación	Efectos adversos
5-aminosalicilatos	Hipersensibilidad, déficit de folatos (sulfasalacina), diarrea, dispepsia, nefritis intersticial, cefalea, pancreatitis
Corticoides	Cushing, acné, cataratas, estrías, osteopenia, supresión crecimiento, cambios de humor, insomnio, supresión eje adrenal
Tiopurinas	Pancreatitis, hepatitis, leucopenia, dolor abdominal, aumento riesgo de linfoma
Metotrexato	Náuseas y vómitos, hepatitis, neumonitis, déficit de fólculo, fibrosis hepática, alopecia
Antifactor de necrosis tumoral	Reacciones infusionales anafilácticas, infecciones oportunistas, síndrome lupus-like, reactivación tuberculosis, aumento riesgo de linfomas, psoriasis durante la pubertad.

ciones serias en pacientes con inmunosupresores o biológicos, consejos en la educación sanitaria para evitar alimentos con riesgo de contaminación, evitar el inicio del hábito de fumar, favorecer la adherencia al tratamiento y colaborar en el tratamiento y el soporte nutricional. En especial, debe considerarse el impacto psicológico de la enfermedad (vergüenza y limitaciones por frecuentes deposiciones, aspecto físico por corticoides, retraso puberal, preocupación por el futuro, etc.), la repercusión familiar o escolar (ausencias, no fácil disposición de aseos, acoso, fracaso escolar, etc.) y abordar de forma conjunta estos aspectos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía



- Importante
- Muy importante
- Epidemiología
- Metanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. ● 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.
2. ● Murphy MS. Management of bloody diarrhoea in children in primary care. *BMJ.* 2008;336:1010-5.
3. Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics.* 2007;119:1113-9.

4. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;140:1817-26.
5. Turner D, Mack DR, Hyams J, LeLeiko N, Otley A, Markowitz J, et al. C-reactive (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) or both? A systematic evaluation in pediatric ulcerative colitis. *J Crohn Col.* 2011;5:423-9.
6. Benor S, Russell GH, Silver M, Israel EJ, Yuan Q, Winter HS. Shortcomings of the inflammatory bowel disease Serology 7 panel. *Pediatrics.* 2010;125:1230-6.
7. Zhuludev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2235-41.
8. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, Picornell Y, Nebel J, Wrobel I, et al. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1105-11.
9. Markowitz J, Kugathasan S, Dubinsky M, Mei L, Crandall W, LeLeiko N, et al. Age of diagnosis influences serologic responses in children with Crohn's disease: a possible clue to etiology? *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:714-9.
10. Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3369.
11. ●● IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. **flamatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis—the Porto criteria.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:1-7.
12. ●● North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; Colitis Foundation of America, Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, Glickman JN, Gold BD, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:653-74.
13. Glickman JN, Bousvaros A, Farraye FA, Zhuludev A, Friedman S, Wang HH, et al. Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:190-7.
14. 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.
15. 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.
16. De Matos V, Russo PA, Cohen AB, Mamula P, Baldassano RN, Piccoli DA. Frequency and clinical correlations of granulomas in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:392-8.
17. ● Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereño B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:125-45.

Bibliografía recomendada

North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; Colitis Foundation of America, Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, Glickman JN, Gold BD, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:653-74.

Documento de consenso NAPSUGHAN que analiza los criterios diagnósticos diferenciales entre la CU y la EC, en concreto aspectos endoscópicos e histológicos atípicos en la CU, tanto en la endoscopia alta (gastritis inespecífica) como en la colonoscopia (preservación rectal, parcheado, etc.), basándose en un riguroso estudio de la evidencia disponible con el objetivo de disminuir en lo posible el diagnóstico de EII-noC.

Murphy MS. Management of bloody diarrhoea in children in primary care. *BMJ.* 2008; 336:1010-5.

Revisión práctica y clara para el pediatra de atención primaria del manejo de la diarrea sanguinolenta, con diagnóstico diferencial de las principales causas, incluyendo la EII, y criterios para su derivación.

Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:744-53.

Ensayo clínico aleatorizado que compara corticoides (n = 19) y dieta polimérica (n = 18) en el tratamiento inicial de la EC pediátrica donde se constata una eficacia similar de la terapia nutricional (remisión 79 frente al 67% a las 10 semanas) pero mayor en la curación mucosa (74 frente al 33%).

Bibliografía recomendada

Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, Janneke van der Woude C, Sturm A, De Vos M, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. J Crohn Col. 2010;4:63-101.

Biancone L, Michetti P, Travis S, Escher JC, Moser G, Forbes A, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: special situations. J Crohn Col. 2008;2:63-92.

Documentos de consenso estratificados por evidencia científica del manejo terapéutico de la EC y CU pediátricas y en otras situaciones especiales como el embarazo.

Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010;362:1383-95.

Es el estudio SONIC. Realizado en adultos, analiza los resultados del tratamiento combinado (azatioprina más infliximab) frente a monoterapia con cada uno de ellos, en pacientes que antes no habían recibido estos fármacos. El estudio demuestra una mayor eficacia del tratamiento combinado, con mayores niveles de IFX y menos anticuerpos anti-IFX, aspecto importante para optimizar el tratamiento con biológicos ya que por ello pueden perder eficacia con el tiempo. El dilema en pacientes jóvenes, y sobre todo varones, es un mayor riesgo de linfoma hepatoesplénico de células T.

18. Gee MS, Nimkin K, Hsu M, Israel EJ, Biller JA, Katz AJ, et al. Prospective evaluation of MR enterography as the primary imaging modality for pediatric Crohn disease assessment. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197:224-31.
19. Sauer CG, Kugathasan S, Martin DR, Applegate KE. Medical radiation exposure in children with inflammatory bowel disease estimates high cumulative doses. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:2326-32.
20. Cohen SA, Klevens AI. Use of capsule endoscopy in diagnosis and management of pediatric patients, base don meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:490-6. MET
21. De Ridder L, Mensink PB, Lequin MH, Aktas H, De Krijger RR, Van der Woude CJ, et al. Single-balloon enteroscopy, magnetic resonance enterography, and abdominal US useful for evaluation of small-bowel disease in children with (suspected) Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 2012;75:87-94.
22. ● Wilson DC, Thomas AG, Croft NM, Newby E, Akobeng AK, Sawcenco A, et al. Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:S14-S34.
23. ● Sandhu B, Fell JM, Beattie RM, Mitton SG, Wilson DC, Jenkins H, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:S1-S13.
24. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:795-806.
25. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:744-53.
26. Leach ST, Mitchell HM, Eng WR, Zhang L, Day AS. Sustained modulation of intestinal bacteria by exclusive enteral nutrition used to treat children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:724-33.
27. Markowitz J, Hyams J, Mack D, Leleiko N, Evans J, Kugathasan S, et al. Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1124-9.
28. Escher JC; European Collaborative Research Group on Budesonide in Paediatric IBD. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:47-54.
29. ● ● Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology.* 2007;132:863-73.
30. ● ● Hyams JS, Griffiths AM, Markowitz J, Baldassano R, Faubion WA, Colletti RB, et al. Induction and maintenance adalimumab therapy for the treatment of moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2011;140:S90.
31. De Bie CI, Escher JC, De Ridder L. Antitumor necrosis factor treatment for pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Sep 20. doi: 10.1002/ibd.21871. [Epub ahead of print]
32. D'Haens G, Baert F, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet.* 2008;371:660-7.
33. Lee JS, Lee JH, Lee JH, Lee HJ, Kim MJ, Lee HJ, et al. Efficacy of early treatment with infliximab in pediatric Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16:1776-81.
34. ● Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2000;118:895-902.
35. Turner D, Grossman AB, Rosh J, Kugathasan S, Gilman AR, Baldassano R, et al. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2804-12.
36. ● ● Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1383-95.
37. Sherlock ME, Griffiths AM. Medical therapy for pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012 Feb 16. [Epub ahead of print].
38. Walters TD, Gilman AR, Griffiths AM. Linear growth improves during infliximab therapy in children with chronically active severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:424-30.
39. ● Turner D, Travis SP, Griffiths AM, Ruemmele FM, Levine A, Benchimol EI, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:574-88.
40. Hyams JS, Lerer T, Mack D, Bousvaros A, Griffiths A, Rosh J, et al. Outcome following thiopurine use in children with ulcerative colitis: a prospective multicenter registry study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:981-7.
41. Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Winter HS, et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; Dec 8. [Epub ahead of print].
42. Levine A, Turner D. Combined azithromycin and metronidazole therapy is effective in inducing remission in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5:222-6.
43. Martín de Carpi J, Vilar P, Prieto G, García Novo MD, Ribes C, Varea V. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in paediatric inflammatory bowel disease: a prospective pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:386-91.