

## ACTUALIZACIONES

### Tratamiento de las Enfermedades Inflamatorias Intestinales en la Población Pediátrica: Una Revisión de la Literatura.

Álvaro Vega G.<sup>1</sup>, Francisco Pinto E.<sup>1</sup> y Carmen Gloria Rostion A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Alumno V Medicina, Facultad de Medicina Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Tutor Docente, Cirujano Infantil, Servicio Cirugía Infantil Hospital Roberto del Río y  
Facultad de Medicina Universidad de Chile

#### Resumen

El tratamiento de la EII en niños tiene como objetivo la remisión de la enfermedad y lograr una funcionalidad lo más cercano posible a lo normal. Existen muchas opciones de medicamentos que se deben utilizar de acuerdo al estado de la enfermedad, su intensidad y ubicación. Para colitis ulcerosa (CU) activa se pueden utilizar aminosalicilatos, antibióticos, glucocorticoides, ciclosporina, infliximab y cirugía, de acuerdo a la severidad y cuando se encuentra inactiva se recomiendan aminosalicilatos o azatiopina (AZA) o mercaptopurina (6MP). En enfermedad de Crohn (EC) activa se utiliza terapia enteral, glucocorticoides, Metrotrexato (MTX), infliximab y cirugía, también de acuerdo a la severidad. Y cuando permanece inactiva aminosalicilatos, AZA, 6MP, MTX o infliximab. Para enfermedad regional, se propone utilizar fármacos tópicos. La cirugía se utiliza generalmente como último recurso, frente a enfermedad refractaria y a complicaciones agudas que comprometan la vida del paciente. El tratamiento de la EII ha cambiado mucho por lo que es importante estar al tanto para entregar a cada paciente el más adecuado en forma oportuna, ya que la enfermedad puede alterar de forma importante su desarrollo y vida futura.

**Palabras clave:** Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn, Tratamiento, Cirugía.

**Abreviaciones:** EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal, CU: Colitis Ulcerosa, EC: Enfermedad de Crohn, AZA: azatiopina, 6MP: mercaptopurina, MTX: Metrotrexato.

#### Abstract

The goal of inflammatory bowel disease therapy is to keep the disease on remission and obtain functionality as close to normal as possible. Several medications are available, that should be used in order of disease activity, intensity and location. Aminosalicylates, antibiotics, glucocorticoids, cyclosporine, infliximab and surgery can be used in active ulcerative colitis to induce remission. Aminosalicylates, azathioprine or mercaptopurine can be used to maintain disease on remission. Enteral therapy, glucocorticoids, methotrexate, infliximab and surgery can induce remission in active Crohn disease. Aminosalicylates, azathioprine, mercaptopurine, methotrexate and infliximab should be useful to keep disease on remission. Regional disease should be treated with topical therapy. Surgery is usually required as last source, when patient is refractory to medical therapy or acute complications appear. Inflammatory bowel disease therapy has experienced significant changes in time, so it is important to keep actualized in order to give each patient the most specific management on time, and minimize possible development and future life disruptions.

**Key words:** Inflammatory bowel disease, Ulcerative colitis, Crohn disease, Therapy, Surgery.

#### Introducción

El tratamiento de la EII en niños es un tema de difícil abordaje, debido a que la evidencia publicada es pobre y la mayoría de los conocimientos actuales han sido adaptados de la

experiencia en adultos. Por otro lado, la terapia médica ha sufrido avances significativos, sobre todo en la última década, lo que se ha acompañado de variaciones importantes que es necesario tener presentes para brindar el mejor tratamiento disponible (1, 2).

El objetivo del tratamiento es lograr la remisión clínica e histológica de la inflamación intestinal, con los menores efectos adversos posibles derivados de los medicamentos que se utilicen. Conseguido esto, se espera poder prevenir recurrencias y empeoramiento de la enfermedad, promover el crecimiento normal del niño mediante una nutrición adecuada y disminuir la necesidad de cirugía, para así lograr una funcionalidad lo más normal posible, minimizar las alteraciones físicas, psicológicas y sociales, y mantener una buena calidad de vida (3, 4, 5).

Un buen tratamiento debe ser seguro, de fácil uso y costo-efectivo y se debe planear de acuerdo a tres variables. La primera corresponde al estado de la enfermedad. Si ésta se encuentra activa, lo que se persigue es inducir su remisión. En cambio, si la enfermedad se encuentra inactiva, el objetivo será mantenerla en remisión. En general, los medicamentos utilizados para la inducción son más potentes, potencialmente más tóxicos y de inicio de acción más corto en comparación con los utilizados para la mantención (1). La segunda variable corresponde a la intensidad con que se presentan los síntomas cuando se encuentra activa. Por último, se debe considerar la localización de la enfermedad en el tubo digestivo. Si la mucosa afectada es inaccesible y aislada, como en el caso de la ileítis, será necesario utilizar tratamiento sistémico. En cambio, en enfermedad rectal, es posible utilizar agentes tópicos.

Actualmente, gracias al mejor entendimiento de la patogénesis de la EII, existen diversas alternativas de tratamiento, que se utilizan de acuerdo a las variables recién vistas. Se pueden dividir en seis categorías (5, 6): glucocorticoides; aminosalicilatos, incluyendo sulfasalazina y mesalamina; antibióticos de amplio espectro; inmunomoduladores, como Azatioprina (AZA), mercaptopurina (6MP), metotrexato (MTX) y ciclosporina; los llamados agentes biológicos, que corresponden a anticuerpos monoclonales que tienen como blanco proteínas específicas involucradas en el desarrollo de la enfermedad, de

los cuales el más utilizado corresponde a Infliximab, anticuerpo anti factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ); y por último, la nutrición enteral exclusiva, que si bien no es un medicamento como tal, en un efectivo tratamiento en EC. Finalmente, la cirugía juega un rol muy importante en el tratamiento de la EII, generalmente en último término, una vez que el tratamiento médico ha fallado.

Se procederá a revisar el tratamiento de CU y EC por separado, de acuerdo a la etapa en que se encuentra la enfermedad, su severidad y localización.

### Colitis Ulcerosa

#### a. Inducción de remisión

##### Enfermedad leve

Si la enfermedad es leve, es decir, menos de 4 deposiciones por día, diarrea sin o con mínima sangre y ausencia de síntomas sistémicos (como fiebre), se puede utilizar aminosalicilatos, que reportan hasta un 80% de éxito. La dosis de inicio de sulfasalazina es de 25 mg/kg/día y se puede llegar hasta 70, con lo cual es generalmente bien tolerada. Se recomienda que los pacientes en tratamiento con sulfasalazina reciban 1 mg/día de folato suplementario (1, 7, 8).

La sulfasalazina, el primer aminosalicilato estudiado para el tratamiento de EII, está compuesta por un agente antiinflamatorio (mesalamina) unido a un *carrier* (sulfapiridina), que permite su liberación en el colon. Actualmente existe una variedad de medicamentos que incluyen mesalamina más otros tipos de *carriers* o ninguno, con características similares a la sulfasalazina y que evitan la toxicidad asociada a la sulfapiridina, que sería la responsable de la mayoría de los efectos adversos dosis-dependiente. Entre ellos encontramos Asacol<sup>®</sup>, Pentasa<sup>®</sup>, olsalazina y balsalazida (1).

Estas nuevas preparaciones parecen ser mejor toleradas en niños. Sin embargo son más costosas y no presentan necesariamente mejores resultados. Se ha visto que olsalazina tendría menor efectividad que sulfasalazina (9), no así balsalazida, que sería mejor (10, 11).

Los efectos adversos más frecuentes de sulfasalazina son cefalea, fotosensibilidad, bochornos, exantema cutáneo, mialgias, náuseas y fiebre, que son dosis dependiente. Hasta un 20% de los pacientes puede experimentar efectos adversos idiopáticos severos, como pancreatitis, leucopenia y hepatitis. Igualmente, los nuevos fármacos han sido asociados a efectos adversos propios, como empeoramiento de la colitis, pancreatitis, anemia, nefritis intersticial y proteinuria. Es por esto que se recomienda realizar análisis de orina cada año, hemograma completo cada dos años y pruebas de función hepática y pancreática periódicamente a los pacientes en tratamiento crónico con aminosalicilatos (1, 7).

Es importante tratar con la dosis adecuada, debido a que la subdosificación es la causa más frecuente de falla en el tratamiento (3). Una vez que la enfermedad remite, los aminosalicilatos son útiles para mantenerla en remisión, por lo que el tratamiento se debe continuar, como se verá más adelante.

### Enfermedad moderada

En caso de enfermedad moderada, es decir, mayor a 4 deposiciones por día, con sangre, dolor abdominal, con o sin síntomas sistémicos, el tratamiento de elección son los glucocorticoides orales, con los que se consiguen muy buenos resultados. Son igualmente útiles en pacientes refractarios a aminosalicilatos. Los más utilizados son la prednisona y la prednisolona, con dosis de 1-2 mg/kg/día, máximo 40 mg/día. El tratamiento se debe mantener con dosis completa durante 4 a 6 semanas, y luego disminuir la dosis en forma progresiva durante 1 a 3 meses, para minimizar la toxicidad (1, 3, 4).

La respuesta inicial al tratamiento se espera en 2 a 4 días. Si no hay respuesta, se puede emplear metilprednisolona endovenosa (ev), 1-2 mg/kg/día dividido en 2 dosis, con el paciente hospitalizado (1).

Los efectos adversos del tratamiento con glucocorticoides son diversos, ampliamente conocidos y pueden traer consecuencias muy importantes en el desarrollo de un niño. Aparecen con el tratamiento prolongado y son dependientes de la dosis administrada. Los primeros en presentarse son acné, cara de luna, hirsutismo y

estrías. Luego puede aparecer pérdida ósea, aumento de peso, intolerancia a la glucosa, cataratas, hipertensión, depresión y retardo del crecimiento, que si bien en EII es multifactorial, los esteroides juegan un rol muy importante en su desarrollo. Es por esto que la exposición total debe ser la mínima necesaria y la suspensión lo más precoz posible. Además, debe evitarse su uso en niños con pérdida ósea y con retraso importante del crecimiento, especialmente en grados de Tanner 2 ó 3, cuando la ventana para el crecimiento es estrecha. Por último, cabe decir que no sirven como terapia de mantención, y que es frecuente el desarrollo de córticodependencia y resistencia en alrededor del 20% a 50% de los pacientes, según distintas series publicadas. (1, 3, 7).

Se ha propuesto a la budesonida como una alternativa menos tóxica, debido a su mayor efecto de primer paso hepático, aunque menos efectiva (12). Se recomienda suplementar calcio y vitamina D a los pacientes durante el tratamiento esteroideal (13).

### Enfermedad severa

Se presenta hasta en un 15% de los pacientes, con deposiciones hemorrágicas frecuentes, deshidratación, fiebre, anemia, hipoalbuminemia. La colitis fulminante es una forma de presentación muy aguda y severa, caracterizada por fiebre persistente o alta, dolor abdominal, anemia e hipoalbuminemia intensas y aspecto tóxico (5).

Se debe hospitalizar al paciente y tratar con glucocorticoides ev, además de todas las medidas de soporte necesarias. Es recomendable agregar antibióticos de amplio espectro, metronidazol o ciprofloxacino, especialmente en pacientes con colitis fulminante. Por último es necesario suspender la alimentación enteral, y llevar a cabo una monitorización estricta y búsqueda de complicaciones, como perforación intestinal o megacolon tóxico (14).

Alrededor del 50% de los pacientes no responden al tratamiento corticoideal. En estos casos se puede optar por tratamientos inmunosupresores alternativos, como ciclosporina 4-10 mg/kg/día vía oral (vo), con lo que se espera una respuesta positiva en alrededor de 80% de los pacientes en 6 a 7 días. Es generalmente bien

tolerada. Sus principales efectos adversos son hipertensión arterial (HTA), nefrotoxicidad y convulsiones, por lo que un 25% de los pacientes necesita disminuir la dosis o suspenderla, y no puede ser administrada por tiempo prolongado. Una alternativa a la ciclosporina es el tacrolimus, que muestra resultados similares. Si no hay mejoría en un plazo de 5 a 10 días, se debe considerar a la cirugía como el siguiente paso en el tratamiento (14, 15, 16, 17).

Una vez suspendida la ciclosporina, el 40 a 70% de los pacientes presenta recaídas en los primeros 6 meses, lo que lleva generalmente a la colectomía. Sin embargo, el tratamiento sirve para evitar la colectomía de urgencia, adaptar al paciente a su diagnóstico y a la necesidad de una potencial ileostomía, y además permite al paciente llegar a una eventual cirugía en buenas condiciones, lo que disminuye los riesgos de ésta (1, 16).

Se ha visto que el inicio de la terapia de mantención con AZA o 6MP, durante el retiro de la ciclosporina, aumenta en un 50% a 60% el número de pacientes que no necesitan de colectomía, por lo que se recomienda su uso en estos pacientes (17).

Por último, se ha comenzado a utilizar Infiximab en CU pero son series con bajo número de pacientes y los resultados publicados son dispares en cuanto a la inducción de remisión. Tres estudios muestran que infliximab es útil en colitis aguda refractaria a corticoides, no así en pacientes córticodependientes y que en la mayoría de los pacientes en que infliximab fue útil, éste se pudo retirar y la enfermedad se mantuvo en remisión. En cambio dos estudios muestran resultados menos favorables, inclusive sin diferencias significativas entre infliximab y placebo. Sin duda faltan estudios para establecer claramente el rol de infliximab en el tratamiento de CU en niños (18, 19, 20, 21, 22).

### Enfermedad Regional

Si únicamente se encuentra afectado el recto (proctitis) o el colón izquierdo, no es necesario el tratamiento sistémico y se puede manejar con tratamiento tópico.

En proctitis se puede utilizar supositorios y enemas de mesalamina. La respuesta es de 75% en alrededor de 3 semanas y se puede repetir si es

necesario. Para enfermedad recurrente se utilizan los enemas para mantener la remisión. Si la respuesta es parcial, se puede probar con combinación de mesalamina oral y tópica o enemas de hidrocortisona. Últimamente se ha visto que los enemas de budesonida serían una alternativa eficaz y menos tóxica.

Para colitis izquierda se puede utilizar enemas de mesalamina o hidrocortisona o una combinación de ambos en pacientes de difícil manejo. Si el paciente es refractario será necesaria la incorporación de tratamiento oral (1).

### b. Mantención de la remisión

El tratamiento de elección son los aminosalicilatos, que se continúan con las mismas dosis con las que se consiguió inducir la remisión, en forma permanente (23).

Los inmunomoduladores AZA y 6MP son también útiles en mantener la enfermedad inactiva. Se utilizan en situaciones específicas como enfermedad más severa, con reagudizaciones frecuentes, en intolerancia a aminosalicilatos, durante el retiro de ciclosporina o en pacientes que desarrollaron córticodependencia. Presentan un inicio de acción retardado, entre 6 a 16 semanas y las dosis son 1,5-2,5 mg/kg/día para AZA y 1-2 mg/kg/día para 6MP (24).

Las reacciones adversas incluyen supresión medular, pancreatitis, hepatitis, infección, náuseas, diarrea y exantema cutáneo que responden a disminución de la dosis, por lo que es importante el control regular con hemograma, nivel de amilasas plasmáticas y pruebas hepáticas. Hasta una 20% de los pacientes requiere suspender el tratamiento, generalmente por reacciones de hipersensibilidad o infecciones (24).

AZA se convierte en 6MP de manera no enzimática, y a su vez es metabolizado por la enzima tiopurina metil transferasa (TPMT). Idealmente se debería medir la actividad de esta enzima y considerar que aquellos pacientes que presentan alta actividad enzimática, tienen mayor riesgo de hepatotoxicidad, y aquellos con baja actividad, mayor riesgo de supresión medular (1, 3).

### Enfermedad de Crohn

#### a. Inducción de remisión

En EC el tratamiento de elección para inducir la remisión de la enfermedad para muchos autores es la nutrición enteral, con un 60 a 90% de éxito. Ésta corresponde a alimentación enteral exclusiva, con fórmula elemental o polimérica, durante 4 a 8 semanas, con cese absoluto de cualquier otro tipo de alimento por boca, a excepción de agua. Luego sigue un período de algunas semanas de retiro de la nutrición enteral y reincorporación de alimentos, cuidando detectar aquellos que producen regreso de síntomas para suspenderlos e intentar reintroducirlos más tarde. En 2 a 4 meses la mayoría de los niños vuelve a una dieta normal, con remisión de la enfermedad (4, 6, 25).

Este tipo de tratamiento es tan efectivo como los glucocorticoides, con la muy importante ventaja de promover el crecimiento y de ser completamente seguro cuando se ingiere por boca. La principal desventaja es su mala adhesión. De hecho, es poco utilizado en EEUU. Además se ha visto que es más efectivo en intestino delgado que en intestino grueso. En este último caso se puede agregar aminosalicilatos. Las excepciones para su uso son enfermedad muy severa o enfermedad perianal (25, 26, 27).

Existe un 30 a 50% de recaídas con nutrición enteral dentro del primer año. Sin embargo la mayoría de los casos responden a una nueva terapia. La alternativa a la nutrición enteral exclusiva es el uso de glucocorticoides, que es igualmente efectivo, pero con mayores efectos adversos (25, 26).

Hay autores que proponen el uso de nutrición enteral para inducir remisión, en niños que presentan compromiso del intestino delgado (con o sin compromiso de colon proximal), falla en el crecimiento o efectos adversos intolerables producidos por los corticoides (28).

Los aminosalicilatos, si bien también pueden ser utilizados para inducir remisión de enfermedad leve como monoterapia, se utilizan principalmente junto a nutrición enteral exclusiva o glucocorticoides. Además, sirven como terapia de mantención una vez que la enfermedad ha remitido.

Se ha visto que los antibióticos usados como monoterapia también podrían jugar un rol en inducir remisión de la enfermedad cuando ésta es leve, aunque con eficacia limitada puesto que la mayoría de los pacientes recae al discontinuar el tratamiento. Tanto aminosalicilatos como antibióticos (Pentasa 4 g/día y ciprofloxacino 1 g/día por seis semanas) logran remisión de EC leve a moderada en alrededor del 50% de pacientes adultos (4, 29, 30).

Si bien AZA o 6MP se utilizan para mantener la remisión de la enfermedad, también están indicados en reagudizaciones frecuentes y en corticodependencia, particularmente cuando ésta se asocia a toxicidad severa. Esto se ve con mayor frecuencia en enfermedad colónica. Además se deben considerar junto con glucocorticoides al momento del diagnóstico en niños con pancolitis o con enfermedad severa, puesto que disminuye el tiempo de uso y la dosis acumulativa de esteroides, y las recaídas a 18 meses en alrededor de 50%, en comparación con el tratamiento corticoidal convencional (31, 32).

Como ya se mencionó, la remisión también se puede lograr mediante glucocorticoides, aunque con efectos adversos significativos. Son una alternativa de tratamiento apropiada a la nutrición enteral, y son de elección en los casos de enfermedad severa. Se utilizan de la misma forma que en CU, es decir, prednisona o prednisolona oral 1-2 mg/kg/día, máximo 40 mg, por 4 a 6 semanas, y luego disminución gradual.

Si el paciente es refractario al uso de glucocorticoides, aún sumado a AZA o 6MP, se puede utilizar (MTX) subcutáneo a dosis bajas, semanal, que ha demostrado inducir la remisión de alrededor del 60% de estos pacientes y también sirve para mantener la remisión, aunque es frecuente la intolerancia al medicamento. Entre sus efectos adversos se cuentan náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, exantema cutáneo, artralgias, leucopenia y hepatotoxicidad. Éste último es el efecto que más limita su uso, por lo que se debe mantener control regular con pruebas hepáticas a pacientes en tratamiento prolongado (33, 34).

Por último infliximab ha significado un avance importante en el tratamiento de EC, con muy buenos resultados tanto en inducción como en mantención de la remisión. Se recomienda en

pacientes con enfermedad activa que no han respondido a ningún otro tratamiento; o en aquellos con falla severa del crecimiento con retraso puberal (en el contexto de enfermedad resistente a tratamiento); como primera línea en EC severa, perianal o fistulizante, y en intolerancia a glucocorticoides. También puede ser usado como alternativa a la prednisona en la enfermedad activa. Se administra en 3 infusiones de 5 mg/kg a 0-2-6 semanas, más administraciones de mantención cada 6 a 8 semanas. Generalmente es bien tolerado. Sus efectos adversos más frecuentes están relacionados con el momento de la infusión, y corresponden a disnea, cefalea, exantema cutáneo, bochornos. Presenta otros efectos adversos menos frecuentes correspondientes a fenómenos de hipersensibilidad retardada, como fiebre, prurito, mialgias, edema facial, disfagia, entre otros, además de infecciones por gérmenes oportunistas frente a los cuales se recomienda su suspensión. La formación de anticuerpos anti infliximab puede llevar a una disminución de la respuesta y a anafilaxis, lo que se puede minimizar con el uso de inmunosupresores concomitantes, pretratamiento con glucocorticoides y administración periódica regular (3, 4, 34, 35).

### Enfermedad Regional

Cuando la EC afecta la orofaringe se utiliza suspensión tópica de triamcinolona, prednisolona, difenidramina o sucralfato. Si no hay respuesta se pueden utilizar glucocorticoides sistémicos. Esta forma de presentación es particularmente difícil de tratar (1).

En EC gastroduodenal, se usan Aminosalicilatos de liberación retardada. Además se puede agragar sucralfato y bloqueadores de la bomba de protones si hay síntomas pépticos. Por último se utilizan glucocorticoides orales para inducción e inmunomoduladores para mantención de la remisión, al igual que en enfermedad ileocólica (1).

Para enfermedad perianal, fistulas o abscesos, se recomiendan antibióticos, metronidazol 10 mg/kg/día o ciprofloxacino 500 mg 2/día. AZA o 6MP también pueden ser útiles para el cierre de fistulas, lo que puede demorar varios meses de tratamiento. Sin embargo, infliximab ha cambiado significativamente el resultado en pacientes con enfermedad perianal refractaria o

fistulizante, siendo muy útil en estos casos. En adultos logra alrededor de 70% de reducción y 50% de cierre de todas las fistulas, con 5 mg/Kg a 0-2-6 semanas. También en adultos se probó ciclosporina con buenos resultados. Finalmente, en este tipo de pacientes la cirugía juega uno de sus papeles más importantes (36, 37).

### b. Mantención de remisión

Para mantener la enfermedad en remisión, el tratamiento de elección es AZA o 6MP, aunque si la enfermedad es leve se puede probar con aminosalicilatos. El MTX también es efectivo para mantener la enfermedad en remisión, pero su uso está limitado por su efecto hepatotóxico, por lo que se recomienda como alternativa una vez que AZA o 6MP no han logrado respuesta o el paciente presenta intolerancia. Por último infliximab también se puede utilizar para mantención, y se recomienda en los casos en que la inducción se realizó con este medicamento, mediante administración cada dos meses. Sin embargo, no hay consenso respecto de la seguridad de infliximab a largo plazo. Al igual que en CU los glucocorticoides no tienen ningún rol en la mantención de la enfermedad inactiva (1, 4, 33, 38, 39,).

Las dosis y efectos adversos de los medicamentos nombrados son similares a los vistos previamente en CU.

### Principios de la cirugía en EII

El tratamiento quirúrgico significa un paso muy importante dentro del tratamiento global de las EII. Es una decisión que involucra diversas consideraciones respecto al futuro de la enfermedad y a la calidad de vida del paciente luego de la operación, por lo que frecuentemente es difícil de tomar. Sin embargo, puede ser vital tanto en el curso agudo como crónico de la enfermedad y por lo mismo, es muy importante indicarla a tiempo, cuando corresponda.

En general, tanto en CU y EC, el tratamiento quirúrgico está indicado en la enfermedad crónica cuando se han agotado las diversas opciones de tratamiento médico y no se ha conseguido una remisión satisfactoria. Cuando sobreviene esta situación, se acompaña de

persistencia de síntomas, frecuente córticodependencia y aumento en el uso de glucocorticoides y su toxicidad derivada, falla en el crecimiento y retraso puberal, condiciones que justifican la intervención (1, 3, 4, 5, 6, 25).

La cirugía precoz puede ayudar a corregir la falla del crecimiento en los niños que están cerca de la pubertad. Si se realiza en el momento preciso antes de que el estirón puberal se complete, produce un repunte en el crecimiento del paciente y por otro lado permite discontinuar el uso de corticoides, ambos hechos muy importantes que favorecen un crecimiento cercano al normal (5, 6).

Otro uso muy importante de la cirugía en las EII, corresponde al tratamiento de las complicaciones agudas que pueden presentar estas patologías en el momento en que se encuentran activas y también si el tratamiento medicamentoso genera niveles de toxicidad no tolerables. Igualmente la aparición de cáncer, otra complicación de las EII, necesita de tratamiento quirúrgico. Por último, si la enfermedad no es extensa y es factible resear el segmento afectado, también se puede considerar la cirugía (1, 3, 4, 5, 6, 25).

Debido a que CU y EC presentan características distintas, es que las metas y el pronóstico de la cirugía varía para cada una. Por lo tanto, si bien vimos que ambas enfermedades comparten indicaciones generales de tratamiento quirúrgico, es importante revisarlas por separado y conocer las particularidades de la cirugía en cada una de ellas.

### Colitis Ulcerosa

Por estar limitada al colon, la colectomía es un procedimiento curativo en CU, lo cual marca la diferencia fundamental con el tratamiento quirúrgico de la EC.

Las indicaciones de cirugía se pueden dividir en aquellas que son urgentes y aquellas que no lo son. Estas últimas representan el grupo más importante y tienen relación con la calidad de vida del paciente. Corresponden principalmente a refractariedad al tratamiento médico, incluyendo córticodependencia y falla del crecimiento. También se incluyen dentro de los indicadores de

tratamiento quirúrgico la displasia intestinal y la enfermedad neoplásica (1, 3, 4, 25).

Los casos en que se necesita de intervención urgente surgen frente a aquellas complicaciones agudas de la enfermedad y que pueden comprometer la vida del paciente. Entre éstas se cuentan la enfermedad fulminante refractaria, incluyendo el megacolon tóxico, la perforación intestinal, la hemorragia digestiva y la colitis severa (1, 3, 5, 25).

La cirugía de elección es la colectomía total con anastomosis ileoanal y formación de reservorio, lo que permite la continencia fecal. Se puede realizar en una o más etapas, dependiendo de la condición del paciente (1, 3, 5, 15).

Dentro de las complicaciones de esta cirugía, la que aparece más frecuentemente es la infección e inflamación del reservorio (*"pouchitis"*), que se puede presentar en la mayoría de los pacientes con seguimiento a largo plazo, frente a la cual algunos prefieren un ostomía permanente. Otras complicaciones son infección de la herida operatoria, escurrimiento, sepsis pelviana y hemorragia (1, 3, 5).

### Enfermedad de Crohn

La EC, a diferencia de CU, presenta una distribución difusa a lo largo del tubo digestivo, además de un curso evolutivo lo que implica que la cirugía no es curativa en este caso difícil de precisar, por lo que la decisión de intervenir es más difícil.

Las indicaciones de tratamiento quirúrgico en EC también se pueden agrupar en urgentes o no. De estas últimas, una vez más las principales son el manejo de la enfermedad y sus complicaciones refractaria al tratamiento médico, que corresponden más frecuentemente a enfermedad perianal (enfermedad fistulizante y abscesos) y a enfermedad localizada (estenosis). Otra indicación dentro de este grupo es la falla del crecimiento. Es importante destacar que se describen impresionantes recuperaciones del crecimiento después de la cirugía realizada durante la pubertad precoz. Por último, mencionar que el tratamiento de cáncer, si llega a aparecer, también es de resolución quirúrgica (1, 3, 4, 5, 25).

Las urgencias quirúrgicas, surgidas como complicaciones de la enfermedad son principalmente la perforación y la obstrucción intestinal (ésta última muy frecuente por enfermedad localizada que produce estenosis) y raramente el megacolon tóxico (3).

Se describe que entre un 50 a 90% de los pacientes con EC requerirá de cirugía durante el transcurso de la enfermedad (1, 3).

En cuanto al procedimiento quirúrgico, éste se basa en la localización de la enfermedad y la complicación que se busca tratar. Es importante que el paciente se encuentre en el mejor estado posible, con uso minimizado de glucocorticoides. Debido a la alta tasa de recurrencia y reoperación, el procedimiento más común es la resección intestinal segmentaria (del segmento afectado), que es efectiva a corto plazo y con la que se busca evitar complicaciones asociadas a síndrome de intestino corto y dependencia a nutrición parenteral a largo plazo (1, 3, 5).

Generalmente, para niños refractarios al tratamiento médico o con falla en el crecimiento, la resección involucra el ileon y el colon adyacente, lo que provee un intervalo libre de enfermedad de hasta 2 a 3 años. Los segmentos cortos que se han estenosado por fibrosis y que no presentan inflamación activa pueden ser tratados mediante una estenoplastia (3, 5).

El riesgo de recurrencia postquirúrgico en EC es alto, lo mismo que la tasa de reoperación, que se ha estimado hasta en un 80% de los pacientes. La recurrencia de enfermedad sintomática es de 17% a 1 año, 38% a 2 años y 60% a 5 años, mientras que la recurrencia al examen endoscópico se estima entre 75 y 93% a 1 año. La recurrencia ocurre típicamente en el lugar de la resección (1, 3, 4, 5).

Estas cifras nos muestran claramente que el tratamiento quirúrgico no es curativo en EC. Sin embargo, cabe destacar que si bien la recurrencia es alta, cualquier intervalo libre de enfermedad, con disminución de requerimientos de corticoides, puede permitir un desarrollo normal del niño enfermo. El manejo de los pacientes que han sido sometidos a cirugía para evitar recaídas es foco de intenso debate. Actualmente se recomienda el uso de AZA o 6MP como tratamiento de elección, que

han mostrado buenos resultados. Un estudio en adultos que recibieron 6MP 50 mg/día mostró un 50% de recaídas a 24 meses, contra una 77% en el grupo placebo. También se ha utilizado metronidazol y mesalamina, con resultados más modestos (1, 3, 40, 41).

Las complicaciones de la cirugía incluyen principalmente infección de la herida operatoria, fuga y estenosis de la anastomosis, fistulas, obstrucción intestinal y hemorragia digestiva, además de la recurrencia, como se acaba de describir (3).

### En resumen:

Hemos visto que el tratamiento de las EI presenta muchas posibilidades, que se deben utilizar de acuerdo a las características específicas que presenta la enfermedad en cada enfermo (tablas 1 y 2). Es importante conocer todas estas posibilidades para poder dar al paciente la más adecuada para su condición, así como también detectar fallas en el tratamiento, efectos adversos, necesidad de cambio o de cirugía cuando ésta corresponda. Todo esto no busca otra cosa que optimizar la salud de los pacientes y llevarlos a una condición lo más normal posible, para así mejorar su calidad de vida, más aún en un período tan delicado e importante para su futuro.

Por último, a pesar de los avances, vemos que ningún tratamiento médico aparecido hasta ahora es capaz de curar la enfermedad, lo que nos muestra que todavía queda mucho camino que recorrer en este campo para lograr resultados verdaderamente satisfactorios.

### Referencias

1. Rufo P, Bousvaros A. Current therapy of inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics Drugs* 2006; 8 (5): 279-302.
2. Kim C, Ferry G. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology* 2004; 126: 1550-1560.
3. Diefenbach K, Breuer C. Pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006 May 28; 12 (20): 3204-3212.

4. Beattie R, Croft N, Fell J, Afzal N, Heuschkel R. Inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 2006; 91: 426-432.
5. Hyams J. Inflammatory bowel disease. *Pediatr Rev*. 2005 Sep; 26(9): 314-20.
6. Jenkins H. Inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child*. 2001; 85: 435-437.
7. Wyllie R, Sarigol S. The treatment of inflammatory bowel disease in children. *Clin Pediatr*. 1998; 37: 421-426.
8. Crohn's and Colitis Foundation of America. Medications for inflammatory bowel disease, 2003 [online]. Available from URL: <http://www.ccfca.org/info/brochures> [Accessed 2007 Jun 3].
9. Ferry GD, Kirschner BS, Grand RJ, et al. 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: 32-8.
10. Pruitt R, Hanson J, Safdi M, et al. Balsalazide is superior to mesalamine in the time to improvement of signs and symptoms of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (12): 3078-86.
11. Green JR, Lobo AJ, Holdsworth CD, et al. Balsalazide is more effective and better tolerated than mesalamine in the treatment of acute ulcerative colitis: the Abacus Investigator Group. *Gastroenterology* 1998; 114 (1): 15-22.
12. Keller R, Stoll R, Foerster EC, et al. Oral budesonide therapy for steroid-dependent ulcerative colitis: a pilot trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (6): 1047-52.
13. Homik J, Suarez-Almazar ME, Shea B, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000952.
14. Werlin SL, Grand R. Severe colitis in children and adolescents: diagnosis, course, treatment. *Gastroenterology* 1977; 73: 828-32.
15. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-5.
16. Naftali T, Novis B, Pomeranz I, et al. Cyclosporine treatment for severe ulcerative colitis. *Isr Med Assoc J* 2000; 2: 588-91.
17. Cohn RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporine in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (6): 1587-92.
18. Mamula P, Markowitz JE, Brown KA, et al. Infliximab as a novel therapy for pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34 (3): 307-11.
19. Russell GH, Katz AJ. Infliximab is effective in acute but not chronic childhood ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004 Aug; 39 (2): 166-70.
20. Fanjiang G, Russell GH, Katz AJ. Short- and long-term response to and weaning from infliximab therapy in pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Mar; 44(3): 312-7.
21. Su C, Salzberg BA, Lewis JD, Deren JJ, Kornbluth A, Katzka DA, Stein RB, Adler DR, Lichtenstein GR. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2577-2584.
22. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kuhbacher T, Ghosh S, Arnott ID, Forbes A. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003; 52: 998-1000.
23. Sutherland L, Roth D, Beck P, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD000544.
24. George J, Present DH, Pou R. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 (9): 1711-4.
25. Walker-Smith J A. Chronic inflammatory bowel disease in children: a complex problem in management. *Postgrad Med J* 2000; 76: 469-472.
26. Heuschkel RB, Menache CC, Megerin JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 8-15.
27. O'Sullivan M, O'Morain C. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006; 20 (3): 561-573.
28. Nutrition support for pediatric patients with inflammatory bowel disease: A clinical report of the North American Society for

- Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Jul; 9: 15-27.
29. Hildebrand H, Berg NO, Hoevels J, et al. Treatment of Crohn's disease with metronidazole in childhood and adolescence: evaluation of a six months trial. *Gastroenterol Clin Biol* 1980; 4 (1): 19-25.
  30. Colombel JF, Lémann M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL, Notteghem B, Mary JY. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Am J Gastroenterol.* 1999 Mar; 94(3): 674-8.
  31. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000545.
  32. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895-902.
  33. Mack DR, Young R, Kaufman SS, Ramey L, Vanderhoof JA. Methotrexate in patients with Crohn's disease after 6-mercaptopurine. *J Pediatr.* 1998 May; 132(5): 830-5.
  34. Hyams JS, Markowitz JF. Can we alter the natural history of Crohn disease in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Mar; 40(3): 262-72.
  35. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 445-458.
  36. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340 (18): 1398-405.
  37. Present DH, Lichtiger S. Efficacy of cyclosporine in treatment of fistula of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1994; 39 (2): 374-80.
  38. Pearson DC, May GR, Fick G, et al. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000067.
  39. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, et al. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3: CD000301.
  40. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004; 127 (3): 723-9.
  41. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995; 108 (6): 1617-21.

**TABLAS**

**Tabla 1: Medicamentos para el tratamiento de EII en niños**

	COLITIS ULCEROSA	ENFERMEDAD DE CROHN
Inducción de remisión		
Severidad		
Leve	Aminosalicilatos, antibióticos	Terapia enteral, aminosalicilatos, antibióticos
Moderada	Glucocorticoides	Terapia enteral, glucocorticoides
Severa	Glucocorticoides, antibióticos, ciclosporina, tacrolimus, infliximab, cirugía	Glucocorticoides, antibióticos, MTX, infliximab, cirugía
Enfermedad regional		
Proctitis	Supositorios de aminosalicilatos o hidrocortisona	
Colon izquierdo	Enemas de aminosalicilatos o hidrocortisona, budesonida	
Perianal		Antibióticos, infliximab
Mantenimiento de remisión	Aminosalicilatos, AZA, 6MP	Aminosalicilatos, AZA, 6MP, MTX, infliximab

**Tabla 2: Dosis y Efectos adversos de medicamentos para el tratamiento de EII en niños**

Fármaco	Dosis	Efectos adversos
<b>Aminosalicilatos</b>		
Sulfasalazina	50-70 mg/kg/día, divididos en 2 a 3 dosis	Cefalea, fotosensibilidad, bochornos, rash, mialgias, náuseas fiebre, pancreatitis, leucopenia, hepatitis, anemia, nefritis intersticial, proteinuria
Asacol®	50-75 mg/kg/día, divididos en 2 a 3 dosis	
Pentasa®	50-75 mg/kg/día, divididos en 2 a 3 dosis	
Olsalazina	25-35 mg/kg/día, divididos en 2 a 3 dosis	
Balsalazida	6,75 g/día (dosis adulto), dividido en 3 dosis	
<b>Glucocorticoides</b>		
Prednisona	1-2 mg/kg/día, 1 vez al día (máx 60 mg/día)	Acné, cara de luna, hirsutismo, estrías, pérdida ósea, aumento de peso, intolerancia a la glucosa, cataratas, hipertensión, depresión, retardo del crecimiento
Prednisolona	1-2 mg/kg/día, 1 vez al día (máx 60 mg/día)	
Budesonida	9 mg/día (dosis adulto), una vez al día	
<b>Inmunomoduladores</b>		
Azatriopina	1,5-2,5 mg/kg/día	Supresión medular, pancreatitis, hepatitis, infección, náuseas, diarrea, rash
Mercaptopurina	1-1,5 mg/kg/día	
Metotrexato	25 mg/m <sup>2</sup> /semana, SC	Náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, rash, artralgias, leucopenia, hepatotoxicidad
Ciclosporina	4-6 mg/kg/día, dividido en 2 dosis	Hipertensión, nefrotoxicidad, convulsiones, hiperplasia gingival, hirsutismo, hepatotoxicidad, temblor, parestesias, infecciones.
Tacrolimus	0,2 mg/kg/día, dividido en 2 dosis	Hipertensión, náuseas, hepatotoxicidad, infecciones, nefrotoxicidad, intolerancia a la glucosa, convulsiones.
<b>Agentes biológicos</b>		
Infliximab	5-10 mg/kg/dosis EV cada 4-6 semanas	Reacciones a la infusión, fiebre, prurito, mialgias, edema facial, disfagia, infecciones.