



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y PEDIATRÍA

**TESIS DOCTORAL**

**EFICACIA DE LA NUTRICIÓN ENTERAL EXCLUSIVA EN LA  
ENFERMEDAD DE CROHN PEDIÁTRICA: FACTORES  
PREDICTIVOS DE RESPUESTA Y DE MANTENIMIENTO DE LA  
REMISIÓN**

Víctor Manuel Navas López

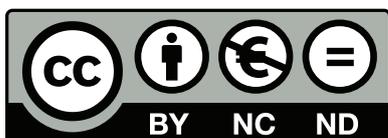
Málaga 2015



Publicaciones y  
Divulgación Científica

AUTOR: Víctor Manuel Navas López

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)

D. CARLOS SIERRA SALINAS, Doctor en Medicina, Jefe de la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil del Hospital Materno-Infantil de Málaga

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación que presenta D. VÍCTOR MANUEL NAVAS LÓPEZ titulado **“Eficacia de la nutrición enteral exclusiva en la enfermedad de Crohn pediátrica: factores predictivos de respuesta y de mantenimiento de la remisión”** ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que tiene el contenido y rigor científico necesarios para ser sometido al superior juicio de la comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido y firmo el presente certificado en

Málaga, a 15 de Diciembre de 2014

Fdo.: Dr. Carlos Sierra Salinas



D. ALBERTO BUENO SÁNCHEZ, Doctor en Medicina y Profesor Titular de Pediatría  
de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación que presenta D. VÍCTOR MANUEL NAVAS LÓPEZ titulado **“Eficacia de la nutrición enteral exclusiva en la enfermedad de Crohn pediátrica: factores predictivos de respuesta y de mantenimiento de la remisión”** ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que tiene el contenido y rigor científico necesarios para ser sometido al superior juicio de la comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido y firmo el presente certificado en

Málaga, a 15 de Diciembre de 2014

Fdo.: Dr. Alberto Bueno Sánchez



## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Carlos Sierra, maestro y amigo, trabajador incansable, persona sabia, generosa y bondadosa. Sin su ayuda este proyecto no sería una realidad. Gracias jefe.

Al Dr. Alberto Bueno Sánchez, por su inestimable ayuda en la elaboración de esta tesis.

Al Dr. Antonio Jurado por creer en mi y brindarme la primera oportunidad.

Al Profesor D. Antonio Martínez Valverde, por su apoyo y confianza.

Al Profesor D. Manuel Martínez Morillo, por ayudarme cuando más lo necesitaba.

A Alfonso, Beatriz, José Ramón y Antonia por todo lo que me habéis enseñado.

A Juan Antonio Soult y Miguel Muñoz, *“Ladran Sancho, señal que cabalgamos”*.

A los profesores Dan Turner y Arie Levine por sus aportaciones que sin duda han enriquecido el presente trabajo.

A mis compañeros del Hospital Materno Infantil, médicos adjuntos y residentes por todos estos años.

A Alejandro Unda, no lo olvido compañero.

A Consuelo, Cecilia y Ana, mis compañeras de viaje.

A Marta, Iñaki, Lydia y Juan Carlos, por su incondicional apoyo.

A Olga Pérez (IBIMA) por su asesoramiento en el análisis estadístico.

A Ana Ariza y Sonia Lacasa por vuestra inestimable ayuda.

A Enrique, Juan, Joaquín y Pedro por tantas horas de compañía, letras y silencio.



## DEDICATORIA

Quiero dedicar esta tesis doctoral de forma muy especial a mi mujer Sara, compañera y amiga incondicional. Gracias por tu apoyo constante y por contagiarme tanta ilusión. Esta tesis es tuya también. Gracias amor.

A mis tres hijos, Víctor, Ismael y Pablo Manuel, auténticos motores de mi vida. Gracias cracks. Siento mucho el tiempo que no os dediqué.

A mis padres, Manuel e Isabel, por quererme y apoyarme en todo. Sin vosotros no sería nada.

A mis hermanos Carlos y María Gema, el amor personificado.

A Tita Vi por tu apoyo incondicional. No se cómo agradecerte todo lo que haces por nosotros. Muchas gracias madrina. Esta tesis también es tuya.

A mi compadre Pablo, mi amigo y confidente, muchas gracias. A Eña y mis niños Julia y Pablo por vuestro cariño y apoyo.

A Sergio y Silvia, Carol y Sergito, mi familia.

A mis tíos, primos, suegros, cuñados, sobrinos y ahijados.

Al *Holandés errante*, mi amigo del alma. Siempre a mi lado *abuelo*, creyendo en mí y apoyándome. Gracias hermano.

A Anja y mis amigos del *Team Maravillas* por tantos años de amistad de la buena.

A Pilar Cantalapiedra, gracias por aquel sabio consejo. Te recordaré siempre.

A Javier y Thais, a Juan José y Ana, por vuestra amistad y apoyo.

A Virginia Pozo, con mucho cariño. Tu ayuda ha sido fundamental. Gracias de corazón.

A Ángel Malpartida, gracias amigo. Hace un año que me *reilusionaste*.

A David, Conchi, Juanda y Belén. Mis amigos de aquella época irrepetible del “*Trío galleta*”.

A mis amigos de “Nosotros si que valemos”, gracias por tantos buenos ratos.

A mis colegas y amigos que dedican tantas horas al estudio de la enfermedad inflamatoria intestinal y que hacen la vida de estos pacientes más fácil. Gracias por permitirme aprender tanto de vosotros.

A mis pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, a sus padres y hermanos, vosotros sois los auténticos protagonistas de esta historia.

*“No se distinguir entre besos y raíces, no se distinguir lo complicado de lo simple. Y ahora estás en mi lista de promesas a olvidar. Todo arde si le aplicas la chispa adecuada”*

Al Dr. Carlos Pons Torija, padrino, maestro, mentor y amigo. Tú me enseñaste a amar la medicina y al paciente. Te echo mucho de menos. A ti, mi querido padrino, te dedico esta tesis. Siempre en mi corazón.



## TABLA DE CONTENIDOS

LISTA DE TABLAS .....	XVI
LISTA DE FIGURAS.....	XVIII
LISTA DE ILUSTRACIONES.....	XX
LISTA DE ANEXOS .....	XXI
ABREVIATURAS .....	XXII
PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS .....	XXIV
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>25</b>
1. Aspectos históricos. Primeras descripciones de la enfermedad de Crohn.....	25
2. Historia de la nutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal.....	36
3. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal .....	38
4. Etiopatogenia .....	42
4.1 Efectos de la nutrición enteral sobre la enfermedad de Crohn.....	45
4.2 Contribución de la dieta en la patogénesis de la enfermedad de Crohn.....	47
4.3 Permeabilidad intestinal y enfermedad inflamatoria intestinal .....	47
4.4 Efectos de la dieta en la permeabilidad intestinal, penetración bacteriana y vulnerabilidad frente a la microbiota o a los antígenos bacterianos .....	49
4.5 Efectos de la dieta en el microbioma .....	52
5. Desarrollo de la clasificación de la enfermedad inflamatoria intestinal: De Roma a París.....	55
5.1 Desarrollo de la clasificación de Roma para la enfermedad de Crohn .....	58
5.2 Desarrollo de la clasificación de Viena para la enfermedad de Crohn .....	59
5.3 Desarrollo de la clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn .....	62
5.4 Desarrollo de la clasificación de París para la enfermedad de Crohn.....	64
6. Diferencias fenotípicas de la enfermedad de Crohn: Justificación del desarrollo de la clasificación de París. Aspectos prácticos. ....	65
7. Diagnóstico de la enfermedad de Crohn: Criterios de Oporto.....	68
8. Índices de actividad de la enfermedad de Crohn .....	72
9. Calprotectina fecal .....	74
10. Manifestaciones clínicas y endoscópicas de la enfermedad de Crohn. Aspectos diferenciales con la colitis ulcerosa.....	76

11.	Tratamiento de la enfermedad de Crohn .....	80
<b>II.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DE ESTE ESTUDIO .....</b>	<b>83</b>
1.	Objetivos del estudio .....	83
<b>III.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>84</b>
1.	Población a estudio .....	84
2.	Diseño del estudio.....	85
3.	Periodo de estudio y población de estudio.....	85
4.	Criterios de inclusión y de exclusión.....	85
5.	Metodología de recogida de datos .....	86
6.	Clasificación fenotípica de los pacientes: retraso del crecimiento y afectación perianal.....	88
7.	Estimación de la gravedad del brote. Criterios de remisión y de respuesta. Introducción precoz del tratamiento inmunomodulador.....	88
8.	Protocolo de recogida y transporte de muestras de heces. Determinación de niveles de calprotectina fecal.....	89
9.	Protocolo de Nutrición enteral exclusiva. Estimación de los requerimientos energéticos .....	90
10.	Análisis estadístico.....	93
11.	Aspectos éticos.....	95
<b>IV.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>96</b>
1.	Datos demográficos .....	97
2.	Características de los pacientes.....	100
3.	Biomarcadores .....	102
4.	Criterios de Oporto .....	104
5.	Tasas de remisión y de respuesta a nutrición enteral exclusiva.....	105
6.	Factores predictivos de respuesta .....	114
7.	Calprotectina fecal. Respuesta de los niveles a la nutrición enteral exclusiva.....	115
8.	Tratamiento combinado durante la nutrición enteral exclusiva.....	117
9.	Seguimiento .....	117
10.	Actividad de tiopurina metiltransferasa .....	118
11.	Recaída. Tiempo hasta la recaída. Factores predictivos de remisión libre de esteroides a los 12 meses.....	119

12. Cirugía.....	128
<b>V. DISCUSION .....</b>	<b>129</b>
1. Incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal.....	129
2. Remisión clínica. Eficacia de la nutrición enteral exclusiva .....	130
3. Eficacia de la nutrición enteral parcial .....	135
4. Respuesta a nutrición enteral exclusiva: evolución de las cifras de calprotectina fecal.....	140
5. Utilización de inmunomoduladores.....	141
<b>VI. LIMITACIONES DEL PRESENTE ESTUDIO.....</b>	<b>144</b>
<b>VII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>146</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>148</b>
<b>IX. ANEXOS .....</b>	<b>181</b>

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla I.</b> Cambios en la incidencia de EII según diferentes grupos de edad .....	41
<b>Tabla II.</b> Distribución de los tipos EII de acuerdo con la edad de debut. ....	41
<b>Tabla III.</b> Efectos deletéreos de los diferentes componentes de la dieta.....	54
<b>Tabla IV.</b> Evolución de la clasificación de la EII.....	58
<b>Tabla V.</b> Extensión de la EC según el grupo etario al que pertenecen.....	66
<b>Tabla VI.</b> Hallazgos macroscópicos y microscópicos de la EC pediátrica luminal no tratada .....	71
<b>Tabla VII.</b> Puntos de corte recomendados para todas las versiones del PCDAI.....	73
<b>Tabla VIII.</b> Aspectos clínicos al debut de la EC y la CU.....	77
<b>Tabla IX.</b> Prevalencia de la afectación del crecimiento en niños con EC .....	78
<b>Tabla X.</b> Criterios de inclusión y exclusión.....	85
<b>Tabla XI.</b> Criterios para definir la remisión .....	89
<b>Tabla XII.</b> Composición de Modulen IBD <sup>®</sup> / Resource IBD <sup>®</sup> .....	91
<b>Tabla XIII.</b> Ecuaciones para la estimación del gasto energético basal (Schofield) .....	92
<b>Tabla XIV.</b> Características de los pacientes tratados con NEE.....	101
<b>Tabla XV.</b> Signos y síntomas al debut .....	102
<b>Tabla XVI.</b> Coeficientes de correlación de Spearman de las diferentes variables analizadas antes de iniciar la NEE .....	103
<b>Tabla XVII.</b> Coeficientes de correlación de Spearman de las diferentes variables analizadas en pacientes respondedores a la NEE.....	103
<b>Tabla XVIII.</b> Análisis por protocolo de la tasa de remisión según los criterios empleados. ....	105
<b>Tabla XIX.</b> Análisis por intención de tratar de la tasa de remisión según los criterios empleados. ....	105
<b>Tabla XX.</b> Actividad clínica y analítica basal en ambos grupos: respondedores y no respondedores. ....	107
<b>Tabla XXI.</b> Actividad clínica y analítica antes y después de la nutrición enteral exclusiva: Análisis por protocolo.....	108
<b>Tabla XXII.</b> Actividad clínica y analítica antes y después de la nutrición enteral exclusiva en pacientes respondedores. ....	108
<b>Tabla XXIII.</b> Actividad clínica y analítica antes y después de la nutrición enteral exclusiva en pacientes no respondedores. ....	109

<b>Tabla XXIV.</b> Variables predictivas de respuesta a la NEE. Modelos de regresión logística univariante y multivariante.....	114
<b>Tabla XXV.</b> Variación de las cifras de CF según la extensión de la enfermedad en pacientes respondedores a NEE.....	116
<b>Tabla XXVI.</b> Variables predictivas de remisión libre de esteroides en semana 52. ....	119
<b>Tabla XXVII.</b> Características diferenciales de los pacientes respondedores a NEE que recibieron tratamiento inmunomodulador de forma precoz o tardía .....	120
<b>Tabla XXVIII.</b> Características diferenciales de los pacientes respondedores a NEE que recibieron tratamiento inmunomodulador de forma precoz frente a aquellos que no lo recibieron. Se consideraron 8 semanas como el tiempo mínimo necesario para comienzo de acción de las tiopurinas. ....	123
<b>Tabla XXIX.</b> Características diferenciales de los pacientes respondedores a NEE que recibieron tratamiento inmunomodulador de forma precoz frente a aquellos que no lo recibieron. Se consideraron 12 semanas como el tiempo mínimo necesario para comienzo de acción de las tiopurinas. ....	126
<b>Tabla XXX.</b> Análisis de supervivencia. Tiempos medios de remisión libre de esteroides. ....	127
<b>Tabla XXXI.</b> Tasa de remisión clínica en niños con EC tratados con NEE durante el primer brote .....	131
<b>Tabla XXXII.</b> Indicaciones de la NEE según las características de la EC.....	134
<b>Tabla XXXIII.</b> Dieta de exclusión para la EC .....	139

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Numero de trabajos publicados por año sobre la enfermedad de Crohn. ....	35
<b>Figura 2.</b> Evolución de los casos diagnosticados de EII en España. ....	39
<b>Figura 3.</b> Gradiente de incidencia Norte-Sur en España. ....	40
<b>Figura 4.</b> Etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. ....	42
<b>Figura 5.</b> Diferencias en la contribución de los factores genéticos, ambientales y del sistema inmune en función de la edad de comienzo de la EII. ....	43
<b>Figura 6.</b> Hipótesis del “Ciclo de penetración bacteriana”. ....	46
<b>Figura 7.</b> Ejemplos de los diferentes efectos de los componentes de la dieta sobre la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana. ....	51
<b>Figura 8.</b> Maduración de la inmunidad mucosa y desarrollo de EII. ....	67
<b>Figura 9.</b> Criterios de Oporto para el diagnóstico de EII. ....	69
<b>Figura 10.</b> Algoritmo diagnóstico de la EII. ....	70
<b>Figura 11.</b> Las 4 fases de la monitorización de la EII. ....	75
<b>Figura 12.</b> Localización de la EC de acuerdo con la clasificación de París en 582 pacientes recién diagnosticados de EC siguiendo los criterios de Oporto. ....	76
<b>Figura 13.</b> Incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en España: relación con la velocidad de crecimiento y la densidad mineral ósea en niños españoles. ....	78
<b>Figura 14.</b> Retraso en el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria. ....	79
<b>Figura 15.</b> Guía ECCO/ESPGHAN. Inducción a la remisión de EC pediátrica. ....	81
<b>Figura 16.</b> Guía ECCO/ESPGHAN. Mantenimiento de la remisión de EC pediátrica. ....	82
<b>Figura 17.</b> Población menor de 14 años de la provincia de Málaga durante los años de la recogida de datos del presente estudio. ....	84
<b>Figura 18.</b> Nuevos casos de EII diagnosticados en la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil del Hospital Materno Infantil de Málaga durante el periodo Enero 2002-Junio 2014. ....	97
<b>Figura 19.</b> Evolución de las cifras de incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes menores de 14 años en la provincia de Málaga. ....	98
<b>Figura 20.</b> Evolución de las cifras de incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en NIÑOS menores de 14 años en la provincia de Málaga. ....	98

<b>Figura 21.</b> Evolución de las cifras de incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en NIÑAS menores de 14 años en la provincia de Málaga.....	99
<b>Figura 22.</b> Porcentaje de pacientes frente al total que recibe tratamiento con NEE en relación al año de diagnóstico.....	99
<b>Figura 23.</b> Pruebas complementarias realizadas al diagnóstico. Porcentaje de pacientes que cumplen los Criterios de Oporto.....	104
<b>Figura 24.</b> Actividad clínica y analítica basal en ambos grupos: respondedores y no respondedores.....	110
<b>Figura 25.</b> Actividad clínica y analítica basal y después de la nutrición enteral exclusiva: Análisis por protocolo.....	111
<b>Figura 26.</b> Actividad clínica y analítica antes y después de la nutrición enteral exclusiva en pacientes respondedores.....	112
<b>Figura 27.</b> Actividad clínica y analítica antes y después de la nutrición enteral exclusiva en pacientes no respondedores.....	113
<b>Figura 28.</b> Representación de los valores de calprotectina fecal en función de la gravedad del brote. ....	115
<b>Figura 29.</b> Comparación de las cifras medias basales de CF según la localización de la EC atendiendo a la clasificación de París.....	116
<b>Figura 30.</b> Tiempo transcurrido desde el comienzo de tiopurínicos hasta recaída clínica e inicio de tratamiento esteroideo.....	121
<b>Figura 31.</b> Tiempo transcurrido desde el comienzo de tiopurínicos hasta recaída clínica e inicio de tratamiento esteroideo. T° mínimo de acción de tiopurínicos: 8 semanas.....	124
<b>Figura 32.</b> Tiempo transcurrido desde el comienzo de tiopurínicos hasta recaída clínica e inicio de tratamiento esteroideo. T° mínimo de acción de tiopurínicos: 12 semanas.....	127

## LISTA DE ILUSTRACIONES

<b>Ilustración 1.</b> Primeras descripciones médicas de diarrea inflamatoria crónica. ....	25
<b>Ilustración 2.</b> Extracto del Manuscrito de GB Morgagni donde se realiza la descripción de un joven afecto de enfermedad de Crohn. ....	26
<b>Ilustración 3.</b> T. Kennedy Dalziel. ....	28
<b>Ilustración 4.</b> Extracto del artículo publicado en 1913 por TK Dalziel en el BMJ. ....	28
<b>Ilustración 5.</b> De izquierda a derecha: Dr. Oppenheimer, Dr. Crohn y Dr. Ginzburg. Año 1969. ....	29
<b>Ilustración 6.</b> Portada del artículo del JAMA publicado en 1932 y titulado "Regional ileitis, a pathological and clinical entity" firmado por Crohn, Ginzburg y Oppenheimer. ....	31
<b>Ilustración 7.</b> Signo de la cuerda descrito por Kantor. ....	34
<b>Ilustración 8.</b> Título del artículo publicado en 1964 sobre la intervención quirúrgica del presidente Eisenhower. ....	35

## LISTA DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI).....	181
<b>Anexo 2.</b> Índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI) .....	181
<b>Anexo 3.</b> Índice de Harvey Bradshaw.....	182
<b>Anexo 4.</b> Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI) .....	183
<b>Anexo 5.</b> Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (wPCDAI) .....	184
<b>Anexo 6.</b> Índice abreviado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (abbrPCDAI) .....	185
<b>Anexo 7.</b> Índice corto de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (shPCDAI) .....	186
<b>Anexo 8.</b> Índice modificado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (modPCDAI).....	186

## ABREVIATURAS

5-ASA	5 aminosalicilatos
6-MP	6 mercaptopurina
6-TGN	6 tioguanina
a.C.	Antes de Cristo
abbrPCDAI	Índice abreviado de Actividad de la Enfermedad de Crohn Pediátrica Abbreviated Pediatric Crohn's Disease Activity Index
ADA	Adalimumab
AGA	American Gastroenterology Association
AIEC	Escherichia coli adherente e invasiva
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
AMA	American Medical Association
ASCA	Anticuerpos anti Saccharomyces cerevisiae
AZA	Azatioprina
BMJ	British Medical Journal
CDAI	Índice de actividad de la enfermedad de Crohn Crohn's Disease Activity Index
CF /FC	Calprotectina fecal
cm	Centímetro
COX-2	Ciclooxigenasa 2
CU	Colitis ulcerosa
dl	Decilitro
DMO	Densidad mineral ósea
EC	Enfermedad de Crohn
EDS	Endoscopia digestiva superior
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
EIIInC	Enfermedad Inflamatoria Intestinal no clasificada
EnteroRM	Enterorresonancia magnética
g	Gramos
GEB	Gasto energético basal
GET	Gasto energético total
h	Hora
Hab.	Habitantes
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de confianza
IC	Ileocolonoscopia
IFX	Infliximab
IgA	Inmunoglobulina A
IgG	Inmunoglobulina G
IL	Interleuquina
IM	Inmunomodulador
JAMA	Journal of the American Medical Association
Kcal	Kilocalorías
Kg	Kilogramo
KJ	Kilojulios
L	Litro
LSI	Índice de Lloyd-Still
m	Metro
MF	Marcadores fecales
mg	Miligramos
mm	Milímetros
modPCDAI	Índice modificado de Actividad de la Enfermedad de Crohn Pediátrica Modified Pediatric Crohn's Disease Activity Index
mOsm	Miliosmoles
MTX	Metotrexate
ND	No disponible
NEE	Nutrición enteral exclusiva
NNT	Número necesario de pacientes a tratar para reducir un evento

OR	Odds ratio
PCDAI	Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica Pediatric Crohn's Disease Activity Index
PCR	Proteína C reactiva
PGA	Physician Global Assessment
PI	Permeabilidad intestinal
PUCAI	Índice de Actividad de la Colitis Ulcerosa Pediátrica Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
RAR	Reducción absoluta del riesgo
RIQ	Rango intercuartílico
SCD	Dieta de carbohidratos específicos
shPCDAI	Índice corto de Actividad de la Enfermedad de Crohn Pediátrica Short Pediatric Crohn's Disease Activity Index
Spp	Especies
TGF- $\beta$	Factor de crecimiento transformante beta
TGS	Tracto Gastrointestinal Superior
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
VC	Velocidad de crecimiento
VCE	Videocapsuloendoscopia
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
vs	Versus
VSG	Velocidad de sedimentación globular
wPCDAI	Índice ponderado de Actividad de la Enfermedad de Crohn Pediátrica Weighted Pediatric Crohn's Disease Activity Index
$\mu\text{g}$	Microgramos
$\mu\text{L}$	Microlitros

## PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS

Del presente estudio se han extraído las siguientes publicaciones:

1. Navas-López VM, Blasco-Alonso J, Maseri SL, Girón Fernández-Crehuet F, Serrano Nieto MJ, Vicioso Recio MI, Sierra Salinas C. Exclusive enteral nutrition continues to be first line therapy for pediatric Crohn's disease in the era of biologics. *An Pediatr (Barc)*. 2014 Apr 2. pii: S1695-4033(14)00137-4. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.02.027. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24704330.
2. Navas López VM, Blasco Alonso J, Sierra Salinas C, Barco Gálvez A, Vicioso Recio MI. Efficacy of exclusive enteral feeding as primary therapy for paediatric Crohn's disease]. *An Pediatr (Barc)* 2008;69(6):506-14.

Y comunicaciones orales a Congresos:

1. Eficacia del tratamiento nutricional primario en la enfermedad de Crohn pediátrica. XVII Congreso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Alicante, 20 al 22 de mayo de 2010. En: *Rev Esp Pediatr* 2010; 66(Supl 2): 153-224.
2. Faecal calprotectin remains high with the Primary Therapy Nutritional in Crohn's disease. 40º Congreso de la ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition). Barcelona, 9 al 12 de Mayo 2007. En: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(6):e257.

# I. INTRODUCCIÓN

## 1. Aspectos históricos. Primeras descripciones de la enfermedad de Crohn

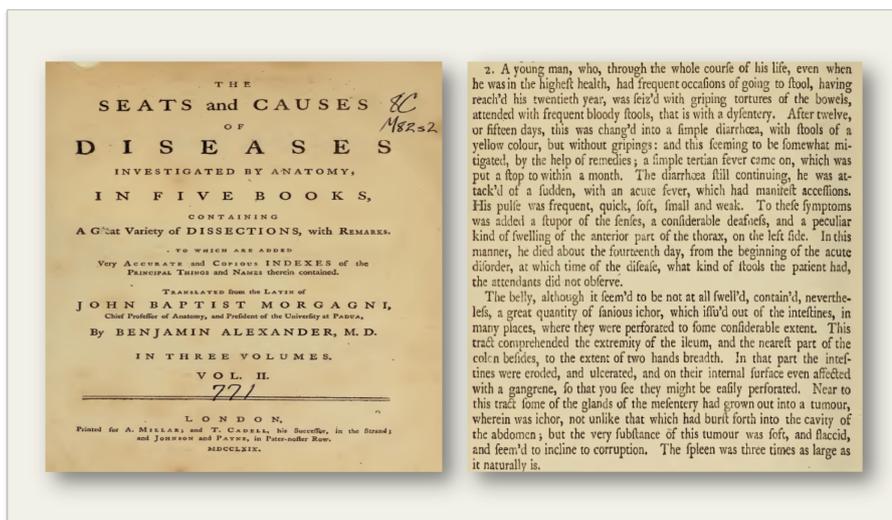
Las primeras descripciones de diarrea aguda y crónica acompañadas o no de sangre se remontan miles de años atrás (Hipócrates de Cos 460-370 a.C.)<sup>1</sup>. Una de las primeras descripciones no médicas de lo que podría corresponder a una enfermedad inflamatoria intestinal (EII), probablemente una enfermedad de Crohn (EC), data del año 893 cuando John Asser o Asserius Menevensis obispo galés escribe la obra “Life of Alfred”, biografía del Rey Alfredo el Grande, rey de Wessex<sup>2,3</sup>.



**Ilustración 1.** Primeras descripciones médicas de diarrea inflamatoria crónica.  
A. Antonio Benivieni (1443-1502). B. Giovanni Battista Morgagni (1682-1771).  
C. Hospital de Santa María Nueva de Florencia.

Sin embargo, hasta el siglo XV no llegó la primera descripción médica de diarrea inflamatoria crónica, cuando el Hospital de Santa María Nueva de Florencia (Ilustración 1) permitió disecciones no solo a Leonardo da Vinci sino también a Antonio Benivieni (1443-1502)<sup>4</sup>. Benivieni, en sus 15 autopsias, publicadas a título póstumo,

comparó los hallazgos anatomopatológicos con el curso clínico de sus pacientes fallecidos, “XCV” tenía “cólicos en los intestinos”, llamados por los griegos disentería... con un intestino propenso a ulcerarse, por lo tanto el excremento viene manchado de sangre y moco”. Ambos, “XCV” y “XCVI”, con síntomas similares y además, el desgaste y la fatalidad con “entrañas ... erosionadas internamente” podrían haber tenido también alguna forma de EII<sup>5</sup>. En 1769 Morgagni reportó la historia de un joven de 20 años propenso a los ataques de diarrea durante décadas, con fiebre y un absceso rectal drenado de forma espontánea que tuvo “adenopatías mesentéricas, erosiones, ulceración y perforación de íleon y de la parte del colon más cercana a éste con una extensión de dos manos”, muy cerca de una descripción detallada de una EC, aunque sin poder excluir una fiebre tifoidea (Ilustración 2)<sup>6</sup>.



**Ilustración 2.** Extracto del Manuscrito de GB Morgagni donde se realiza la descripción de un joven afecto de enfermedad de Crohn.

Cuarenta y cuatro años más tarde, en 1813, Combe y Saunders publican “A singular case of stricture and thickening of the ileum” donde describen tres áreas de estenosis de íleon terminal secundarias a una condición granulomatosa “benigna” que acabó con la muerte del paciente<sup>7,8</sup>. A lo largo del siglo XIX hubo un creciente reconocimiento de causas no infecciosas de la ulceración del colon. En 1859, Sir

Samuel Wilks publicaba el resultado de la autopsia de Miss Isabella Banks que murió en un estadio precoz de su gestación *“In the small intestine nothing remarkable was observed until the lower end of the ileum was reached, when at about three feet from its termination in the caecum, the mucous membrane commenced to exhibit an inflammatory response. In the caecum, inflammation of the most acute and violent character was observed ...”*<sup>9</sup>.

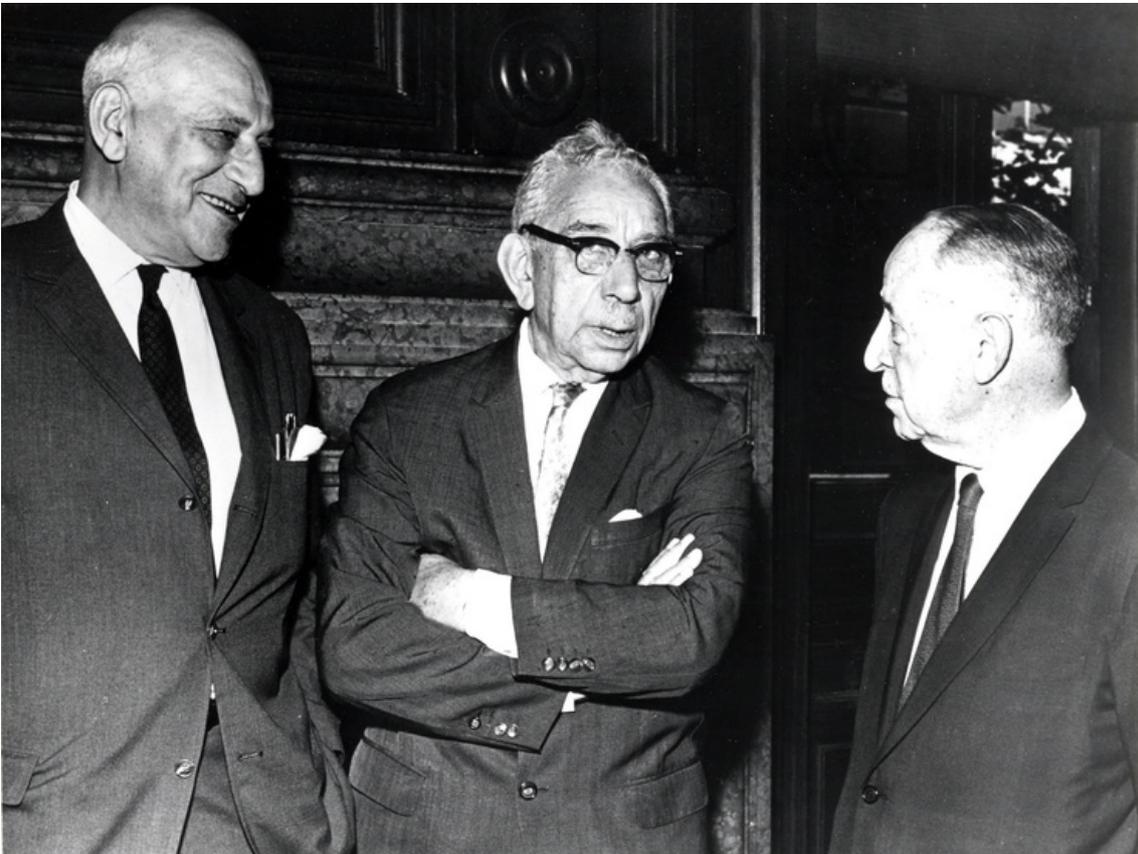
Allchin, en 1885<sup>10</sup>, publicó un caso típico de un paciente con EII y en el informe de autopsia se podía leer “ulceración folicular colónica”. El propio Allchin declaró que “el término disentería no debería aplicarse como adjetivo a cualquier diarrea con ulceración del colon, cuando los factores etiológicos específicos de esta enfermedad estaban lejos de ser dilucidados”. A principios de 1900 L. Mummery, cirujano en el hospital de San Marcos en Londres afirmaba que “el avance más importante en nuestro conocimiento de estos casos se ha debido a la invención del sigmoidoscopio eléctrico”<sup>11</sup>, hecho que propició la primera descripción de un caso de colitis ulcerosa (CU) por Sir Arthur Hurst a través de un sigmoidoscopio. Este autor, sin embargo, defendía que la CU era una disentería infecciosa en la que otros factores habían influido para convertirla en un cuadro crónico.

En relación al descubrimiento de la EC, debemos destacar seis descubridores de la forma ileal y hasta ocho para la forma colónica. En la forma ileal: TK Dalziel (Cirujano de Edimburgo en 1913, Ilustración 3), E Moschowitz y AO Wilensky (Hospital Monte Sinaí y Hospital Beth de Israel en 1923) y BB Crohn, L Ginzburg y G Oppenheimer (Hospital Monte Sinaí en 1932); en la forma colónica TK Dalziel, E



factores porque los cirujanos de su hospital se estaban preparando para la segunda guerra mundial. La contribución de Moschcowitz y Wilensky no parece que suscitara respuesta alguna ni en su propio hospital.

El 11 de diciembre de 1931 BB Crohn escribió a la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) *“Tengo una contribución científica importante y me gustaría presentarla antes de la reunión de la AGA del próximo mes de mayo. He descubierto, creo, una nueva enfermedad intestinal, que hemos denominado ileítis terminal. Quiero*



**Ilustración 5.** De izquierda a derecha: Dr. Oppenheimer, Dr. Crohn y Dr. Ginzburg. Año 1969.  
Fuente: <http://www.mountsinai.org/>

*presentar estos datos antes de la reunión en forma de abstract. Afectuosos saludos. PD: Desearía que el nombre del Dr. Leon Ginzburg estuviera junto con el mío, mediante invitación, en la lectura del artículo. B.B.C.”*

En 1932 apareció un artículo en el JAMA (Journal of the American Medical Association) titulado “Regional ileitis, a pathological and clinical entity” firmado por tres autores del Hospital Monte Sinaí de Nueva York: BB Crohn, L Ginzburg y G Oppenheimer<sup>14,15</sup>, resultado de un trabajo colaborativo (Ilustración 5). Todas las intervenciones quirúrgicas fueron practicadas por el mismo cirujano, el doctor AA Berg, Crohn estudió las piezas resecadas y siguió a los pacientes después de la cirugía mientras que L Ginzburg y G Oppenheimer desarrollaron su actividad en el departamento de anatomía patológica donde su interés por la EII y la variedad granulomatosa iba en aumento. Berg rehusó a aparecer en el artículo de JAMA y consideró que dado que las investigaciones clínicas realizadas por Crohn y las anatomopatológicas conducidas por Ginzburg y Oppenheimer iban en paralelo, la forma de aparecer en el artículo debería ser en orden alfabético, como así fue (Ilustración 6).

Previo a la publicación en JAMA, se expusieron dos presentaciones en diferentes reuniones científicas. La primera de las dos fue el 2-3 de mayo de 1932 en Atlantic City, en la AGA, por Ginzburg y Oppenheimer en colaboración con Crohn, y fue publicada posteriormente en “1932 Transactions of the AGA” , en el número de Annals of Surgery de diciembre de 1933. La segunda presentación, titulada “Terminal Ileitis”, fue defendida por Crohn el 13 de mayo de 1932 en la sección de Gastroenterología y Coloproctología de la AMA (American Medical Association) en Nueva Orleans. Los autores pretendían describir desde un punto de vista clínico y anatomopatológico los hallazgos de una enfermedad localizada casi de forma exclusiva en el ileon terminal que afectaba fundamentalmente a adultos jóvenes.

important in making the intestinal incision for any ureteral transplantation. The intestine should be held by four traction loops, which, when possible, should include any visible vessel in the intestinal wall that may cross the proposed line of incision. With a very sharp lance pointed knife, the peritoneum and part of the muscular coat are cut. The knife is now turned flatwise and, with the point of the knife the remaining muscle fibers are teased through with gentle strokes, which cause the muscle ends to separate without damage to the submucosal vessels or membrane. With the handle of the knife, the muscle coat is pushed back, exposing the outer surface of the intestine mucous membrane. This part of the operation must be done very delicately.

Technic 3, because of its simplicity, seems destined to assume an important rôle. Based on experimental surgery on animals and the very limited experience reported herein, it seems safe to say, even now, that it is the method of choice for treating exstrophy of the bladder in young children and in case of accidental injury to a ureter in the course of an abdominal or a pelvic operation. Conceivably, after it has been more fully tried and developed, it may supplant other methods in all cases whenever two good kidneys are present. It must constantly be borne in mind that *simultaneous bilateral transplantation cannot be done by this technic*.

Of three dogs in which bilateral transplantation was done by this technic, all died within forty-eight hours. It is not feasible in dilated ureters with damaged kidneys, in single ureters in which the other kidney has been removed for tuberculosis, or in cases of advanced cancer in which time is important.

Technic 2 has given remarkable results in patients with two good kidneys, such as are usually found in vesicovaginal and other types of fistulas. I have had no deaths in this type of case and under the circumstances would hesitate to use any other method. Nevertheless, it is a serious operation in the hands of those who are not well grounded in the principles and fine points of abdominal and intestinal surgery.

Technic 3 will be a much safer operation in the hands of one who is doing his first transplantation operation. This technic is attractive from another standpoint. It is so simple that it lends itself perfectly to experimental surgery, by which any surgeon preparing to do ureteral transplantation may readily perfect his technic before he attempts to do the operation on the human being. Most of my experimental work was done in my regular operating room. After I had completed the morning's work, an anesthetized dog was brought in and the operation performed, after which the dog was easily cared for outside without any special surroundings. I would not convey the impression that this operation is without danger, for the fate of the kidney depends on the accuracy of a very delicate operation. If the transfixion suture does not definitely penetrate both the lumen of the ureter and the lumen of the intestine, the kidney is lost. Sometimes it is difficult to isolate definitely a ureter from its surrounding connective tissue. The degree of tightness with which the transfixion suture is tied is important. It must be sufficiently tight to strangulate the tissues within its bite but not sufficient to cut through the intestinal mucous membrane at the time it is placed. I would especially urge the use of experimental surgery as preliminary training for the performance of this operation.

611 Lovejoy Street.

## REGIONAL ILEITIS

A PATHOLOGIC AND CLINICAL ENTITY

BURRILL B. CROHN, M.D.

LEON GINZBURG, M.D.

AND

GORDON D. OPPENHEIMER, M.D.

NEW YORK

We propose to describe, in its pathologic and clinical details, a disease of the terminal ileum, affecting mainly young adults, characterized by a subacute or chronic necrotizing and cicatrizing inflammation. The ulceration of the mucosa is accompanied by a disproportionate connective tissue reaction of the remaining walls of the involved intestine, a process which frequently leads to stenosis of the lumen of the intestine, associated with the formation of multiple fistulas.

The disease is clinically featured by symptoms that resemble those of ulcerative colitis, namely, fever, diarrhea and emaciation, leading eventually to an obstruction of the small intestine; the constant occurrence of a mass in the right iliac fossa usually requires surgical intervention (resection). The terminal ileum is alone involved. The process begins abruptly at and involves the ileocecal valve in its maximal intensity, tapering off gradually as it ascends the ileum orally for from 8 to 12 inches (20 to 30 cm.). The familiar fistulas lead usually to segments of the colon, forming small tracts communicating with the lumen of the large intestine; occasionally the abdominal wall, anteriorly, is the site of one or more of these fistulous tracts.

The etiology of the process is unknown; it belongs in none of the categories of recognized granulomatous or accepted inflammatory groups. The course is relatively benign, all the patients who survive operation being alive and well.

Such, in essence, is the definition of a disease, the description of which is based on the study, to date, of fourteen cases. These cases have been carefully observed and studied in their clinical course; the pathologic details have resulted from a close inspection of resected specimens from thirteen of fourteen patients operated on by Dr. A. A. Berg.

### RELATIONSHIP OF REGIONAL ILEITIS TO OTHER BENIGN INTESTINAL PROCESSES

There exists in the medical literature a heterogeneous group of benign intestinal lesions which have now and then been described under the caption of "benign granulomas." The latter loose term covers a multiplicity of conditions in which both large and small intestines may be involved; it includes all chronic inflammatory lesions of the intestine whose etiology is either unknown or attributable to an unusual physical agent. It represents a lodge-podge or melting-pot in which are thrown all those benign inflammatory intestinal tumors which are neither neoplastic nor due to a specific bacterial agent. Within this group one finds descriptions of foreign body tumors, chronic perforating lesions with gross inflammatory reactions, traumas of the mesentery with intestinal reactions, Hodgkin's granuloma, a late productive reaction to released strangulated hernias of the intestinal wall and numerous other and similar conditions. The so-called benign granulomas all present a tumor-like inflammatory mass which usually simulates carcinoma

From the Mount Sinai Hospital.  
Read before the Section on Gastro-Enterology and Proctology at the Eighty-Third Annual Session of the American Medical Association, New Orleans, May 13, 1932.

**Ilustración 6.** Portada del artículo del JAMA publicado en 1932 y titulado "Regional ileitis, a pathological and clinical entity" firmado por Crohn, Ginzburg y Oppenheimer.

Un grupo de 14 pacientes jóvenes (el menor tenía 17 años y sólo dos superaban los 40) que habían sido intervenidos presentaban una inflamación subaguda-crónica necrotizante y cicatrizante, las ulceraciones mucosas se acompañaban de una reacción desproporcionada del tejido conectivo circundante produciendo estenosis de la luz intestinal asociado a la formación de fistulas.

Los 14 pacientes con enteritis regional comunicados por BB Crohn en la AGA constituían sólo un pequeño subconjunto de un grupo mucho mayor de los casos que se presentaron por Ginzburg y Oppenheimer en la reunión de la AGA dos semanas antes

de la presentación de Crohn en Mayo de 1932. Bajo el título "Nonspecific granulomata of the intestines (inflammatory tumors and strictures on the bowel)".

Los 52 pacientes que componían este grupo fueron clasificados como:

1. Granulomatosis extraintestinal o periintestinal secundaria a perforaciones intestinales cerradas (generalmente causada por perforación por hueso de pollo o espinas de pescado)
2. Granulomas secundarios a trastornos vasculares del intestino (con mayor frecuencia después de la reducción de una hernia incarcerada)
3. Estenosis ulcerada, hipertrófica y localizada en el íleon terminal (es decir, enteritis regional )
4. Colitis hipertrófica localizada
5. Úlceras simples penetrantes en el colon
6. Lesiones secundarias a la inflamación de los apéndices del intestino, como la apendicitis, diverticulitis y tiflitis

Todos estos casos fueron seguidos por Ginzburg y Oppenheimer en el departamento de anatomía patológica del Hospital Monte Sinaí y el objetivo de dicha investigación era dilucidar la evolución de las lesiones. Ginzburg señaló: "Estábamos contemplando pacientes con masas abdominales y obstrucción intestinal que estaban siendo incorrectamente diagnosticados de tuberculosis o carcinoma. Los pacientes, además de recibir pronósticos erróneos sobre su enfermedad no eran tratados de forma correcta siendo sometidos, en muchas ocasiones a demasiadas intervenciones quirúrgicas y en otras a muy pocas"<sup>16</sup>.

En la discusión tras la exposición de Crohn en 1932, J Arnold Burger sugirió cambiar “terminal” por “regional”. No cabe duda, en este momento histórico, que ambos trabajos debían haberse presentado de forma conjunta para poder apreciar la magnitud de la aportación realizada por el grupo. La difusión del trabajo de Ginzburg y Oppenheimer, publicado en 1933, solo alcanzó a 100 miembros de la AGA a diferencia de lo ocurrido con el artículo de Crohn publicado en JAMA en 1932, que obtuvo gran difusión. Aunque en 1933 ya había datos consistentes de la existencia de una EC colónica, el departamento de anatomía patológica, influenciado por los pensamientos de Crohn era reacio a asumir esta idea y se postulaba que la afectación colónica no era más que una extensión, a través de una fistula, de la enfermedad desde el íleon terminal. Finalmente se aceptó por parte de Crohn la existencia también de una colitis granulomatosa.

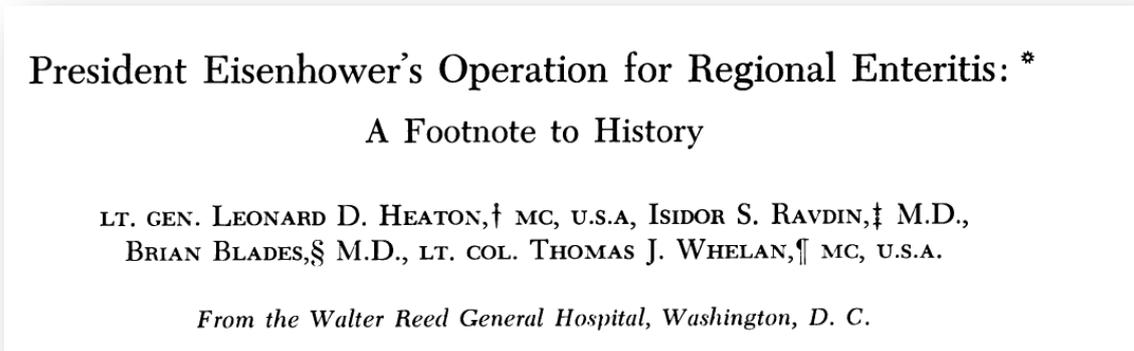
Desde los años 30 hasta la década de los 60 el conocimiento y el interés por la EC fue en aumento en la comunidad médica de la época. Kantor<sup>17</sup> describe el “signo de la cuerda” (Ilustración 7); Hadfield<sup>18</sup> publica el artículo definitivo sobre los hallazgos histológicos en la “enteritis regional”; Bissell<sup>19</sup> aporta el primer caso de ileitis asociada a fistula perirrectal. La afectación duodenal fue documentada por Gottlieb y Alpert en 1937<sup>20</sup> y Ross<sup>21</sup> describió la afectación gástrica de la enfermedad. La descripción de la EC esofágica por Franklin y Taylor<sup>22</sup> en 1950, la publicación de Lockhart-Mummery y Morson en 1960<sup>23</sup> y la identificación de lesiones orales en 1969 por Dudeney<sup>24</sup> junto con la evidencia de que las regiones aparentemente sanas pueden ser histológicamente anormales proporcionaron, a finales de los 60, la evidencia de que la EII granulomatosa era realmente panentérica<sup>25-27</sup>.



**Ilustración 7.** Signo de la cuerda descrito por Kantor (Flecha).  
Tomado de : <http://www.learningradiology.com>

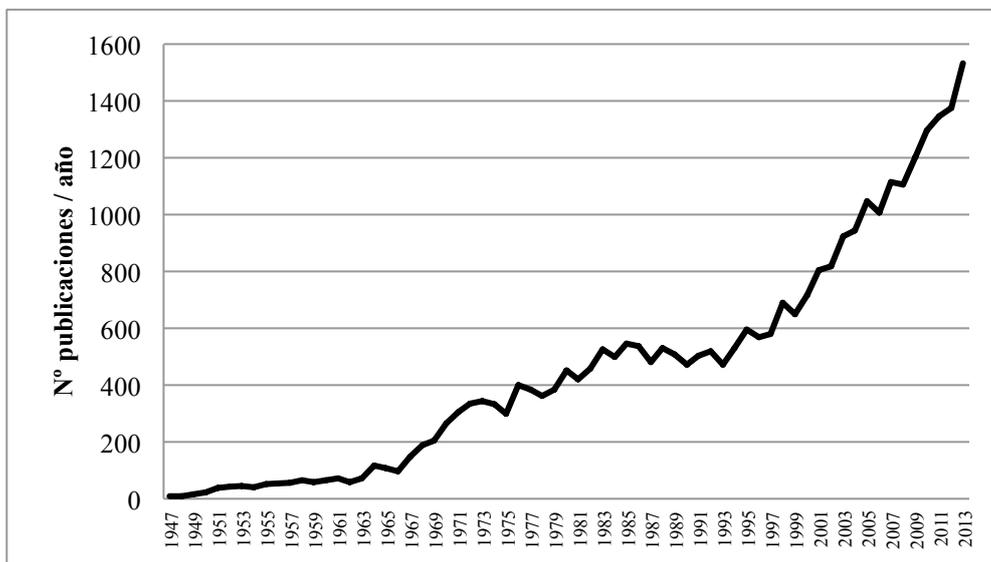
La primera referencia al epónimo EC data de 1933, en la publicación de Harris et al “Chronic cicatrizing enteritis: Regional ileitis (Crohn): A new surgical entity”<sup>28</sup>. Schwartz atribuyó la primera apelación de “Enfermedad de Crohn” a los británicos en una revisión de casos en mayo de 1939<sup>29</sup>. En 1950, Armitage y Wilson<sup>25</sup> revisaron la literatura y comunicaron 34 casos del Infirmary General de Leeds. Durante la discusión de la nomenclatura apuntaron que *nonspecific granuloma*, *regional ileitis*, *regional enteritis*, *regional enterocolitis* y *cicatrizing enteritis* eran términos utilizados comúnmente y aseveraron: “El nombre enfermedad de Crohn ha estado unido a la mayoría de los casos en este hospital, evita confusión, no tiene ninguna pretensión de exactitud patológica, transmite un significado exacto, es fácilmente recordado por los estudiantes y paga un muy merecido tributo” aunque, no obstante, podría haber sido de otra manera.

El epónimo “enfermedad de Crohn” tarda en establecerse en la comunidad científica, como muestra, un artículo publicado 14 años después de la aportación de Armitage y Wilson, acerca de la intervención quirúrgica realizada al presidente Eisenhower (Ilustración 8)<sup>30</sup>.



**Ilustración 8.** Título del artículo publicado en 1964 sobre la intervención quirúrgica del presidente Eisenhower. Tomado de referencia 30.

Desde las primeras descripciones de EC, el número de publicaciones sobre este tema ha ido creciendo de forma exponencial como puede verse en la Figura 1.



**Figura 1.** Numero de trabajos publicados por año sobre la enfermedad de Crohn. Datos obtenidos de <http://www.pubmed.org>. Palabra clave: Crohn's disease

## **2. Historia de la nutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal**

La utilización de la nutrición enteral en la EC transcurre paralela, como no podía ser de otra manera, al desarrollo de las fórmulas enterales. La vía rectal fue una de las primeras empleadas en el antiguo Egipto para aportar nutrientes a los enfermos. Hay datos del uso de la nutrición enteral en el siglo XVI de la mano de Capivacceus, Aquapendente, Boerhave, Von Helmont o Einhorn<sup>31,32</sup>. En esta época se utilizaban mezclas de alimentos como leche, whisky, carne de vacuno, etc.

En 1939, Stengel y Ravdin diseñaron el primer hidrolizado de caseína que aportaba en 1024 kcal, 74 g de proteínas y 181 g de glucosa<sup>33</sup>. Paralelamente comenzaban a ver la luz trabajos que ponían de manifiesto el efecto positivo de la nutrición enteral en pacientes quirúrgicos. En la década de los 50 se comercializan mezclas nutritivas en forma de polvo que, una vez reconstituidas, aportaban 3500 kcal, 210 g de proteínas, 600 g de hidratos de carbono, 30 g de grasas, vitaminas y minerales. Durante las décadas de los 50 y 60 se desarrollan las fórmulas químicamente definidas y es durante la segunda parte de la década de los 60 cuando se publican los beneficios en salud de la utilización de estas dietas. Este momento histórico es clave y de gran trascendencia ya que el desarrollo de las formulaciones parenterales y la publicación de sus efectos beneficiosos interfiere, en una primera instancia, con la evolución de la nutrición enteral. En esta línea, en 1968 Dudrick et al<sup>34</sup> publica el caso de un niño que estuvo 5 meses con nutrición parenteral exclusiva, este hecho fue acogido con entusiasmo por la comunidad científica convirtiéndose, la nutrición parenteral en el soporte nutricional de elección indicándose cuando el paciente no era capaz de comer en unos pocos días.

Pese al entusiasmo generalizado, los defensores de la nutrición enteral continuaban con la convicción de que cualquier paciente podría ser tratado con esta modalidad. A finales de los 60, Thompson y colaboradores junto con Schwarz Bio-Research (Orangeburg) diseñaron una dieta elemental (Dieta elemental Codelic), desarrollada después de ser empleada por la NASA en la carrera espacial. Esta dieta, también conocida como la “Dieta del Espacio”<sup>35</sup>, contenía 18 aminoácidos purificados, sacarosa, 11 minerales, 12 vitaminas hidrosolubles, 3 vitaminas liposolubles y etil linoleato, se empleó con éxito por Stephens y colaboradores<sup>36</sup> en 1969, el primer caso publicado de un paciente con EC tratado, aunque no con fines de alcanzar la remisión, con nutrición enteral. En 1971 Voitk et al<sup>37</sup> experimenta con tratar a pacientes con EII en espera de intervención quirúrgica con fórmula elemental comprobando mejoría clínica, del estado nutricional y en algunos casos la remisión de la sintomatología evitando la intervención quirúrgica. No obstante en esta misma época hay todo un auge del empleo de nutrición parenteral en pacientes con EII por considerar que el reposo intestinal era clave para alcanzar la resolución del cuadro<sup>38-43</sup>. La publicación de series de casos<sup>37,44-49</sup> y posteriormente el estudio controlado de O’Morain<sup>50</sup> promovieron el resurgir del uso de esta modalidad terapéutica en la EC quedando la nutrición parenteral indicada sólo en aquellos pacientes que requerían soporte nutricional y en los que la alimentación por vía enteral no era posible.

En nuestro país los primeros casos y series de casos de EC en niños se publican a finales de los 70 y principios de los 80, en todos ellos el tratamiento recibido fue esteroides sistémicos<sup>51-57</sup>. El 23 de febrero de 1981 el grupo coordinado por MA Gassull del Hospital Universitario de Bellvitge administran por primera vez en nuestro país

NEE con fórmula elemental a un paciente con EC<sup>58</sup>. Este grupo fue también pionero en el empleo de las fórmulas poliméricas para este mismo fin<sup>59</sup> y los primeros en comprobar que la NEE era igual de efectiva que los esteroides<sup>60</sup>.

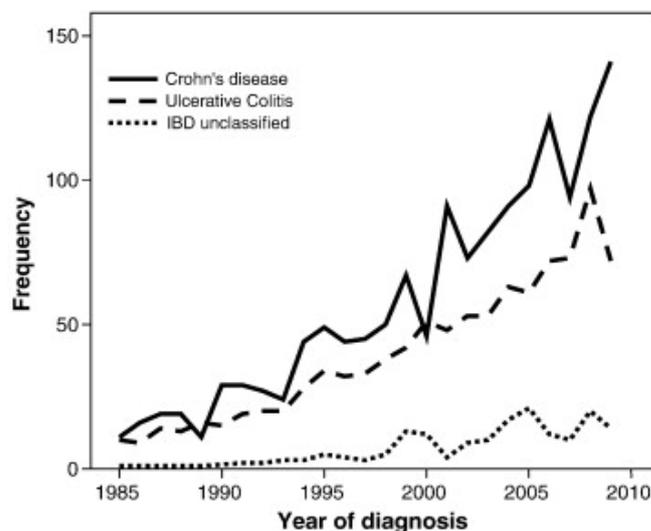
Con posterioridad a las publicaciones del grupo de MA Gassull, el grupo liderado por JC Vitoria publica la primera serie pediátrica, compuesta de 5 pacientes, de uso de NEE en la EII<sup>61</sup> a la vez que forma parte de un estudio multicéntrico del norte de España que recluta a 60 pacientes<sup>62</sup>. Con posterioridad nuestro grupo publica una serie de pacientes con EC tratados de forma exclusiva con NEE<sup>63</sup> cuyos datos se actualizan en una publicación posterior, siendo ésta última la serie más amplia publicada en nuestro país hasta la fecha<sup>64</sup>.

### **3. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal**

Hasta el 30% de los casos de EII se diagnostican antes de los 18 años, el 20% antes de los 10 años y un 5% antes de los 5 años. La incidencia y prevalencia de la EC y la CU varían en todo el mundo. En ausencia de cambios en los aspectos genéticos (a través de la migración), los cambios de incidencia en diferentes países fronterizos entre sí resaltan la importancia de los factores ambientales en la patogénesis de la enfermedad<sup>65</sup>. Se postula que la occidentalización de la sociedad puede ser la responsable del incremento de incidencia de EII en países donde ésta se consideraba una entidad rara. Del mismo modo, el desarrollo de EII en familias que han emigrado desde áreas de baja a otras regiones de alta incidencia resalta el papel fundamental de los desencadenantes ambientales<sup>66,67</sup>.

Varios estudios epidemiológicos<sup>65,68-71</sup> confirman que en los últimos años se ha producido un incremento del número casos de EII, concretamente de EC. El aumento en la incidencia no ha sido uniforme en todos los países / regiones, de muchos de los cuales no hay datos disponibles.

Estas variaciones en la incidencia de EII también han acontecido en España en los últimos 25 años tal y como ponen de manifiesto los trabajos multicéntricos coordinados por Martín de Carpi et al<sup>72,73</sup>. En nuestro país, la incidencia global de EII ha pasado de 0,97/10<sup>5</sup> hab. menores de 18 años en 1996 a 2,8 /10<sup>5</sup> hab. menores de 18 años, evidenciándose asimismo la presencia de un gradiente Norte – Sur (3,5 /10<sup>5</sup> hab. vs 2,0 /10<sup>5</sup> hab.; p<0,001). El incremento de incidencia (Figura 2) se constató tanto en EC (de 0,53 /10<sup>5</sup> hab. en 1996 a 1,7 /10<sup>5</sup> hab. en 2009) como en CU (de 0,39 /10<sup>5</sup> hab. en 1996 a 0,88 casos /10<sup>5</sup> hab. en 2009).



**Figura 2.** Evolución de los casos diagnosticados de EII en España. Referencias 72 y 73.

Numerosos estudios han notificado una mayor predisposición de EII en latitudes nórdicas comparadas con regiones del sur. Este gradiente de diferencia también es visible entre diferentes regiones del mismo país<sup>65,74-76</sup> (Figura 3).



**Figura 3.** Gradiente de incidencia Norte-Sur en España. Datos del registro SPIRIT<sup>72</sup>. Incidencia < 3 casos / 100.000 hab. (verde). Incidencia > 3 casos / 100.000 hab. (rojo).

Cabe recordar que el aumento de la incidencia no ha ocurrido de forma homogénea en todos los grupos de edad. Tal y como puede verse en la tabla I, que reúne datos de varios estudios publicados en diferentes países, el mayor incremento se ha producido en las edades más precoces. En Canadá, la EII de debut muy precoz (< 6-10 años) presenta una incidencia de  $4,37/10^5$  hab. y una prevalencia de  $14/10^5$  hab. ( $\sim 0,3/2000$ ), la más alta del mundo. En la tabla II también puede verse el incremento del número de casos en edades precoces en nuestro país<sup>72,73</sup>.

**Tabla I. Cambios en la incidencia de EII según diferentes grupos de edad**

Edad	Cambios en incidencia	IC 95%	p
0-4	+5,0% / año	0,5% - 10,5%	0,032
5-9	+7,6% / año	4,4% - 10,8%	<0,0001
10-14	+0,63% / año	-0,9% – 2%	0,407
15-17	-0,21% / año	-1,3% – 0,9%	0,72

Datos procedentes de las referencias: 65,77-80. Adaptado con permiso de : Muise A. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: NEOPICS State of art lecture. NASPGHAN 2012<sup>81</sup>.

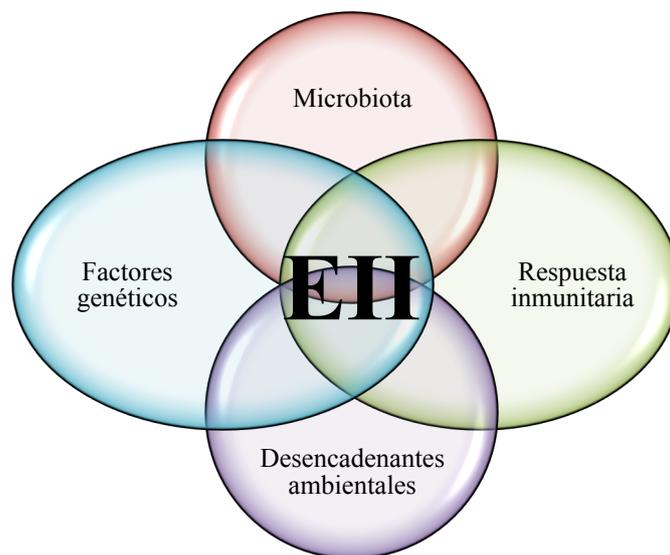
**Tabla II. Distribución de los tipos EII de acuerdo con la edad de debut. Datos de los estudios SPIRIT<sup>72</sup> y EXPERIENCE<sup>73</sup>**

	“PERIODO TEMPRANO” (1985-1995)			SPIRIT (1996-2009) <sup>72</sup>			EXPERIENCE (1985-2009) <sup>73</sup>			Total
	Grupo 1 (0-5 a)	Grupo 2 (6-12 a)	Grupo 3 (13-17 a)	Grupo 1 (0-5 a)	Grupo 2 (6-12 a)	Grupo 3 (13-17 a)	Grupo 1 (0-5 a)	Grupo 2 (6-12 a)	Grupo 3 (13-17 a)	
EC	13 (30,2%)	117 (54,7%)	148 (62,2%)	56 (25,7%)	535 (55,2%)	574 (62%)	69 (26%)	652 (55%)	722 (62%)	1443 (55%)
CU	21 (48,8%)	92 (43,0%)	85 (35,7%)	109 (50%)	359 (37%)	320 (35%)	130 (50%)	451 (38%)	405 (35%)	986 (38%)
EIInC	9 (20,9%)	5 (2,3%)	5 (2,1%)	53 (24,3%)	76 (7,8%)	25 (3%)	62 (24%)	81 (7%)	30 (3%)	173 (7%)
<b>Total</b>	43 (8,7%)	214 (43,2%)	238 (48,1%)	218 (10,3%)	970 (46,0%)	919 (43,7%)	261 (10%)	1184 (45,5%)	1157 (44,5%)	<b>2602</b>

EC: Enfermedad de Crohn; CU: Colitis ulcerosa; EIInC: enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada. a: años. Entre paréntesis % de pacientes dentro del grupo etario. Datos tomados de referencias 72 y 73.

## 4. Etiopatogenia

La EII es un trastorno crónico cuya etiopatogenia aún no está bien dilucidada (Figura 4). Se postula que es un defecto en la interacción microbioma-huésped condicionado por factores ambientales en personas genéticamente predispuestas lo que da lugar a una alteración en la respuesta inmune innata y adquirida<sup>82,83</sup>.

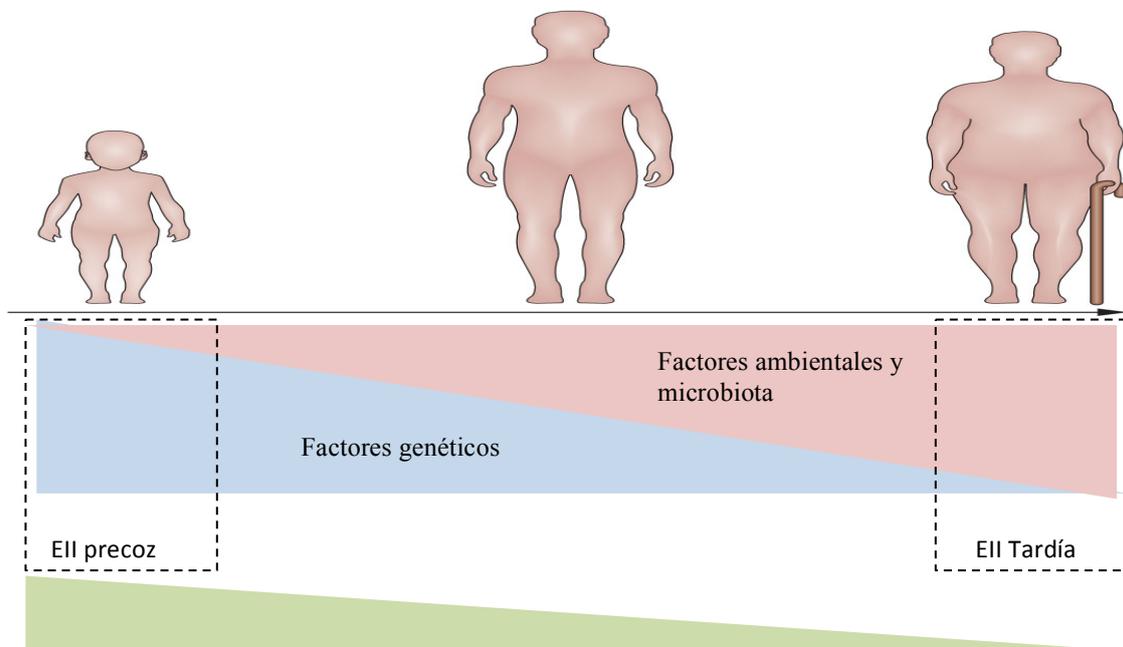


**Figura 4.** Etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. Modificado y adaptado de referencia 83. Con permiso.

Éstos y otros factores tienen un papel diferenciador dependiendo del momento en el que acontece la EII. En la EII de debut precoz predominan los factores genéticos sobre los ambientales, hecho diferencial a lo acontecido en los adultos y ancianos con EII (Figura 5).

En la actualidad el factor ambiental más importante, que tiene relación causa efecto en el desarrollo de la EII, se considera relacionado con un desbalance en la

relación huésped-microbiota que da lugar a una pérdida de la función de barrera intestinal y por consiguiente a una disminución de la diversidad de la microbiota.



Alteraciones en el sistema inmune innato y adaptativo relacionadas con la edad

**Figura 5.** Diferencias en la contribución de los factores genéticos, ambientales y del sistema inmune en función de la edad de comienzo de la EII. Se describe una prevalencia aumentada de historia familiar de EII en aquellos pacientes con debut precoz en los que ha habido menos tiempo de exposición a los factores ambientales que en edades más tardías. Adaptado de referencia 84.

La teoría de la higiene intenta explicar como la mejoría de las condiciones higiénicas da lugar a una disbiosis intestinal en individuos genéticamente predispuestos al desarrollo de EII. Esta hipótesis implica el incremento en la frecuencia de enfermedades inmunológicas que puede ser atribuido a la falta de exposición a los patógenos entéricos durante la niñez. Se genera una disbiosis intestinal que puede consistir en un desbalance entre bacterias comensales o en la aparición de patógenas que dan lugar a un estado inflamatorio crónico. Se han relacionado, entre otras bacterias, *Yersinia spp*, *Listeria spp*<sup>85</sup>, *Mycobacterium Avium Paratuberculosis*<sup>86-87</sup> *spp*, *Escherichia coli spp adherente invasiva*<sup>88</sup> y *Clostridium difficile spp*<sup>89</sup>.

Dado que la EII es más común en el hemisferio norte, la mayoría de los estudios de los factores de riesgo relacionados con la microbiota se han realizado en esa región. Aunque se podría especular que la mejora en las condiciones sanitarias es responsable de la disminución de diversidad microbiana, la contaminación industrial podría servir como otra explicación de la modificación del entorno. Es poco probable que la predisposición exógena para el desarrollo de la EII pueda explicarse mediante un único factor ambiental. Se podría decir que los factores de riesgo derivados de la industrialización actúan favoreciendo la disbiosis intestinal y sobre el desbalance microbiano generado, a éstos se añaden factores que bien pueden incrementar la inestabilidad microbiana o la vulnerabilidad del huésped<sup>90</sup>.

Otro aspecto estudiado han sido los factores socioeconómicos y familiares. Varios estudios concluyen que el tamaño de la familia y el número de hermanos puede influir en el desarrollo de CU (familias numerosas y número elevado de hermanos mayores) o EC (familias pequeñas con pocos hermanos mayores). La relación con las mascotas del domicilio no queda claramente dilucidado. Otros factores estudiados son la utilización de antibióticos y el acceso a los servicios sanitarios<sup>91-93</sup>.

El tabaco está aceptado como un factor de riesgo en la EC, condiciona un empeoramiento del curso de la enfermedad, una disminución de la respuesta al tratamiento y mayores tasas de recaída y complicaciones<sup>94-95</sup>. Entre los fármacos que se consideran que incrementan el riesgo de EII se encuentran los AINEs y los anticonceptivos orales. Los actuales inhibidores de la COX-2 han demostrado ser eficaces y seguros en la mayoría de los pacientes con EII y no se han asociado ni a efectos secundarios ni a mayor riesgo de exacerbaciones<sup>96-99</sup>.

Si bien el tabaco y los anticonceptivos orales son factores de riesgo menos frecuentes en la edad pediátrica, el empleo de AINEs si que es algo más habitual de lo deseable<sup>100</sup>.

Aunque con discreta variación en los resultados, la literatura muestra una fuerte relación directa entre la apendicetomía previa y el desarrollo de EC e inversa con la CU<sup>90</sup>.

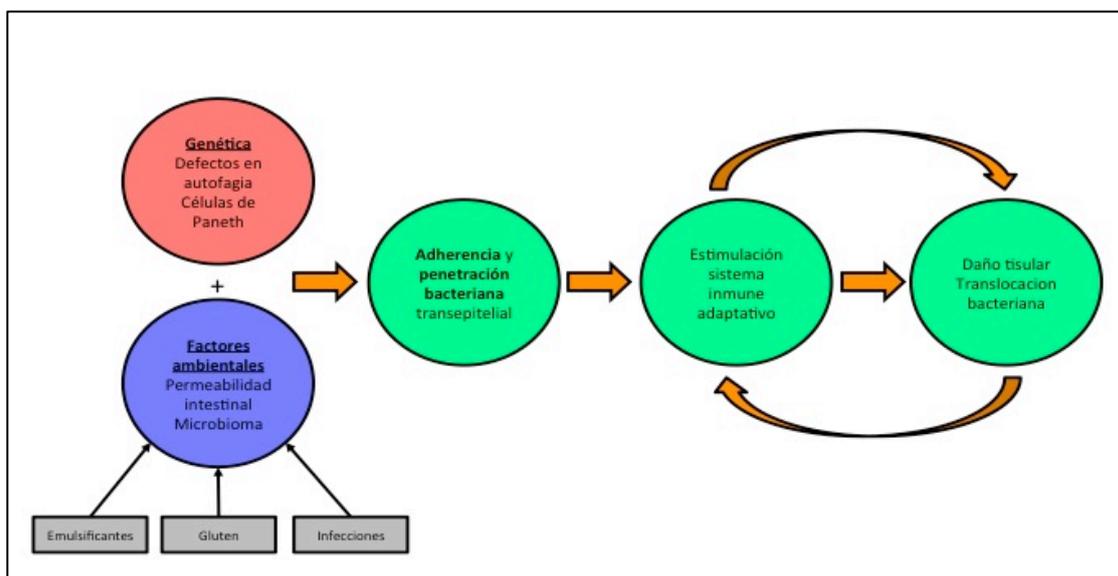
#### **4.1 Efectos de la nutrición enteral sobre la enfermedad de Crohn**

Una característica de la EC, no limitada a la infancia, es la respuesta eficaz a la NEE y el beneficio observado de la exclusión de la dieta normal (principio de exclusividad). La disregulación de la respuesta inmune innata frente a la microbiota o los antígenos nutricionales parece tener un papel importante en la patogenia de la EC<sup>101</sup>. En respuesta al contacto con los productos bacterianos la respuesta inflamatoria inicial está mediada por células Th1 y Th17 caracterizadas por la secreción de TNF- $\alpha$ , interferón  $\gamma$ , IL-12 e IL-23. Las bacterias pueden encontrarse en los granulomas o adheridas a la mucosa intestinal, los *biofilms* microbianos también pueden actuar como desencadenantes de una respuesta inmune adquirida.

Aunque se ha progresado en determinar factores genéticos e inmunológicos responsables de la susceptibilidad para el desarrollo de EII, comprender la contribución de los factores de riesgo ambientales no resulta tarea fácil. Un factor de riesgo ambiental que no ha sido explorado de forma adecuada es el efecto de la dieta en la EC

aunque se postula que puede ejercer un efecto importante sobre la composición de la microbiota y la funcionalidad y desarrollo del sistema inmunitario intestinal.

La NEE es una terapia efectiva para inducir la remisión en pacientes con EC<sup>102-103</sup>. El mecanismo de acción de la NEE es desconocido, se postula que la exclusión de la dieta de determinados alimentos o aditivos que intervienen en el “ciclo de penetración bacteriana” (Figura 6) es la responsable de la eficacia de esta modalidad terapéutica.



**Figura 6.** Hipótesis del “Ciclo de penetración bacteriana”. Adaptado de referencia 101.

La adherencia bacteriana al epitelio intestinal, su entrada y replicación en el interior de las células epiteliales, células dendríticas y macrófagos da lugar a una continua estimulación del sistema inmune adaptativo e inflamación. Si además el paciente presenta una predisposición genética portando genes responsables de la pérdida de la autofagia o de la disfunción de células de Paneth, el sistema inmune innato será incapaz de detectar y erradicar a estas bacterias, dando lugar a una continua estimulación de la respuesta inmune adaptativa, daño tisular, pérdida de la integridad epitelial e incremento de la entrada de bacterias cerrando un círculo vicioso de

inflamación denominado “ciclo de penetración bacteriana”.

## **4.2 Contribución de la dieta en la patogénesis de la enfermedad de Crohn**

La EC está claramente en aumento en los países expuestos a la industrialización y a la “*dieta occidental*”. Hay varios factores que pueden implicar a la dieta en la patogénesis de la EC o en el mantenimiento de su actividad. El argumento más sólido a favor de esta afirmación es la capacidad de la NEE para inducir remisión en la EC. Esta modalidad terapéutica es utilizada con menor frecuencia en adultos con EC, muy favorecida por la falta de resultados de su utilidad real en estos pacientes<sup>104</sup>. Los estudios publicados en niños con EC ponen de manifiesto como aproximadamente entre el 70%-90% (depende de la adherencia al tratamiento) de los pacientes con EC alimentados de forma exclusiva con fórmula líquida sin exposición a otros alimentos, alcanzan la remisión clínica y, a menudo, con normalización de los marcadores inflamatorios<sup>63</sup>. El efecto de la NEE es superior, al igual que ocurre con otras terapias empleadas en la EII, en niños con diagnóstico reciente y ha demostrado ser independiente del tipo de fórmula empleada. Por tanto, no parece ser tanto la composición de la NEE la responsable de la remisión observada en estos pacientes sino la exclusión o al menos la reducción significativa de ciertos componentes de la dieta occidental<sup>104,105-109</sup>.

## **4.3 Permeabilidad intestinal y enfermedad inflamatoria intestinal**

La presencia de una capa epitelial con función de barrera es crucial para el correcto funcionamiento del tracto gastrointestinal. Pese a que el epitelio sirve como

una barrera efectiva frente a microorganismos y macromoléculas nocivas, también debe permitir el paso de nutrientes esenciales y favorecer la exposición controlada del sistema inmune a los antígenos de la dieta y a los agentes bacterianos necesaria para el desarrollo y regulación del sistema inmune. La disfunción de esta barrera intestinal da lugar a un incremento en la permeabilidad intestinal, mecanismo que se considera el responsable inicial en la patogénesis de la EII y que puede incluso preceder a las lesiones inflamatorias y ser la responsable de desencadenar la respuesta inflamatoria a nivel de la mucosa. El incremento de la permeabilidad intestinal paracelular ocurre en ileitis y colitis aguda o crónica en humanos y en modelos *knock-out* murinos (*mdr1a*<sup>-/-</sup> o *IL10*<sup>-/-</sup>)<sup>110-113</sup>. Otros estudios han mostrado la importancia de las citoquinas, incluyendo el TNF- $\alpha$  e interferón- $\gamma$ , en el aumento de la permeabilidad intestinal modificando fundamentalmente las “tight junction” de las células epiteliales<sup>114</sup>. Las bacterias también desempeñan un papel muy importante en la regulación de este proceso y aunque no se ha identificado a una especie de bacteria como la única responsable del incremento de la permeabilidad intestinal en pacientes con EII, varias especies, entre las que se incluyen la *Escherichia coli adherente e invasiva (AIEC)*, son consideradas responsables de este mecanismo.

Resulta interesante como la permeabilidad intestinal se encuentra aumentada en los cónyuges de los pacientes con EC<sup>115</sup> y como precede al debut clínico y endoscópico de la enfermedad<sup>116</sup>. En el 48% de los pacientes con EC, en el 40% de sus familiares de primer grado y en el 5% de los controles sanos, se observó alteración en la permeabilidad intestinal, independientemente de la presencia de mutaciones en el gen *NOD2*<sup>117</sup>.

#### **4.4 Efectos de la dieta en la permeabilidad intestinal, penetración bacteriana y vulnerabilidad frente a la microbiota o a los antígenos bacterianos**

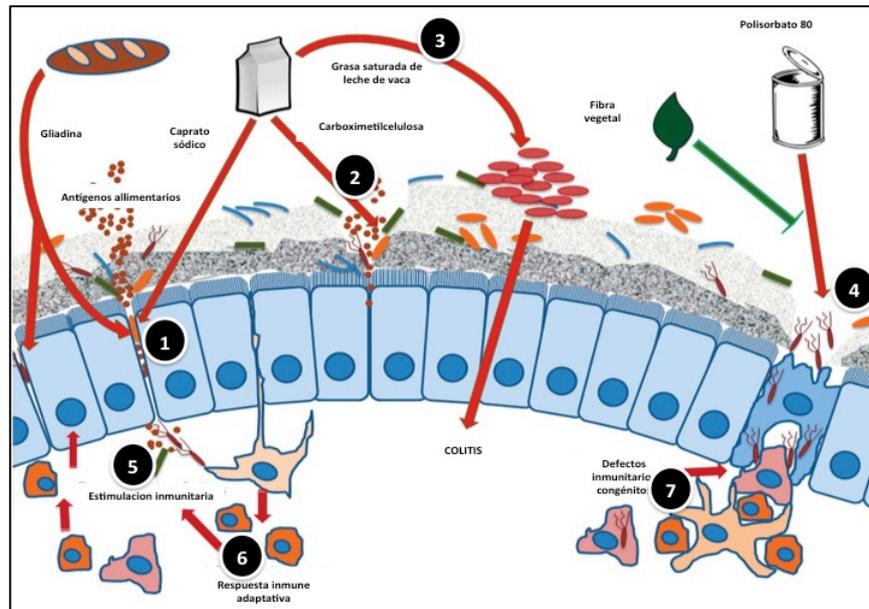
Dos posibles mecanismos pueden asociarse a los defectos de barrera epitelial en los pacientes con EC. En el primer escenario, la permeabilidad está aumentada de forma primaria, hay una mayor exposición de los antígenos bacterianos que dará lugar a una pérdida de la tolerancia e inflamación<sup>101</sup>. Un segundo escenario comienza con un aumento selectivo de la permeabilidad intestinal favoreciendo la translocación bacteriana, fenómeno que desencadena una respuesta inmune adaptativa que pretende contener el proceso. En ambos casos, los componentes de la dieta candidatos a ser considerados agentes causales deben ser aquellos contenidos en una dieta occidentalizada capaces de alterar algunos de los mecanismos previamente involucrados en el control de la permeabilidad intestinal.

Varios componentes de los alimentos que comúnmente forman parte de la dieta occidentalizada han demostrado que son capaces de alterar la permeabilidad intestinal:

1. Caproato sódico: es un ácido graso de cadena media que se encuentra fundamentalmente en los productos lácteos y que incrementa la permeabilidad intestinal a nivel ileal en modelos murinos<sup>118</sup>, humanos sanos<sup>119</sup> y con EC<sup>120</sup>.
2. Gliadina: Lammers et al<sup>121</sup> demostraron que la gliadina, responsable de la respuesta inflamatoria en la enfermedad celíaca, también induce un aumento de la permeabilidad intestinal al unirse a receptores de quimiocina CXCR3 expresados en las células epiteliales del intestino delgado, que da lugar a la

- liberación de zonulina MyD88 dependiente. La zonulina interrumpe a las proteínas de unión ZO1 uniéndose a ocludinas y claudinas. Este efecto se confina al yeyuno e íleon de pacientes con enfermedad celíaca<sup>121,122</sup>. Es por ello que el excesivo consumo de trigo podría tener un efecto deletéreo en la barrera intestinal, fundamentalmente a nivel de intestino delgado, donde se expresan los receptores de zonulina.
3. Detergentes y emulsificantes: tienen un efecto directo sobre la mucina, uno de los componentes del moco intestinal. La deficiencia de proteínas contenidas en el moco intestinal como la Muc2 condiciona la aparición de inflamación colónica<sup>123,124</sup>.
  4. Carboximetilcelulosa: es un compuesto orgánico, derivado de la celulosa, formada por grupos carboximetil enlazados a algunos grupos hidroxilos presente en polímeros de glucopiranosos. Es usada a menudo como carboximetil celulosa de sodio. Es similar a la celulosa, pero a diferencia de ella, es soluble en agua, disolviéndose además en azúcares (sacarosa y fructosa). La carboximetilcelulosa es utilizada como espesante y estabilizante, pero también como producto de relleno, fibra dietética y emulsificante. Está presente en productos lácteos, pan, salsas, vino blanco y salchichas. En modelos murinos IL 10<sup>-/-</sup> tratados con carboximetilcelulosa se ha demostrado sobrecrecimiento bacteriano masivo, penetración bacteriana y adherencia a la mucosa. El mecanismo exacto de este efecto no se ha determinado con claridad pero puede tener relación directa en la barrera epitelial<sup>125</sup>.
  5. Polisorbato 80: La translocación de E coli a través de células M y las placas de Peyer en pacientes con EC se ha demostrado que es inhibida por ciertas fibras dietéticas e incrementada por dosis bajas de polisorbato 80, un aditivo con

acción detergente utilizado frecuentemente en comidas procesadas<sup>126</sup>. La translocación de *E coli* a través de placas de Peyer humanas se redujo hasta en un 45% tras administrar un polisacárido no almidón de origen vegetal y se duplicó con el polisorbato 80. La translocación a través de las células Caco2 se incrementó hasta en 60 veces (Figura 7).



**Figura 7.** Ejemplos de los diferentes efectos de los componentes de la dieta sobre la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana. 1. Alteración de los complejos de unión apicales. 2. Daño de la capa mucosa. 3. Efecto de la grasa saturada de la leche sobre la conjugación de la taurina. 4. Factores que promueven la translocación bacteriana. 5. Estimulación inmunitaria por las bacterias y antígenos bacterianos. 6. Activación de respuesta inmunitaria adaptativa. 7. Defectos en la inmunidad innata como mutaciones en el NOD2 y mutaciones en la autofagia determinan una manipulación bacteriana intracelular deficiente y el estímulo aberrante de la respuesta inmunitaria. Adaptado de referencia 101.

Todos estos productos han demostrado afectar predominantemente a la permeabilidad intestinal o translocación bacteriana a nivel de intestino delgado mientras que los efectos de la dieta a nivel de la mucosa colónica aún no han sido dilucidados.

## 4.5 Efectos de la dieta en el microbioma

Avances recientes en técnicas de identificación bacteriana diferentes a los cultivos, principalmente secuenciación de regiones variables en el genoma bacteriano, proporcionan una herramienta robusta para definir la asociación entre microbiota intestinal y enfermedad<sup>127,128</sup>. La contribución de la disbiosis intestinal al desarrollo de la EII no está bien dilucidada en la actualidad aunque es objetivo potencial para nuevas intervenciones terapéuticas<sup>129-132</sup>.

Los efectos de la dieta en la composición de la microbiota están mejor documentados en los modelos animales donde pueden controlarse numerosas variables. Los ratones “germ-free” son especialmente atractivos para este fin. Las variaciones en los factores dietéticos, especialmente los polisacáridos y algunas vitaminas, como la vitamina B12, pueden incluir en la habilidad de determinadas bacterias comensales para competir y colonizar el intestino<sup>133-134</sup>.

Hasta el 60% de la variabilidad de las especies localizadas en el intestino está determinada por factores dietéticos<sup>135</sup> tales como lactancia materna, tipo y momento de introducción de alimentación complementaria y la suplementación con aceites de pescado y otros nutrientes<sup>136-137</sup>. Comparando la microbiota de niños de África rural con otros de Europa rural se observa mayor proporción de Bacteroides y menos Firmicutes en niños africanos<sup>138</sup>.

Experimentos realizados en modelos murinos de colitis han arrojado luz pero muchos mecanismos permanecen aún sin dilucidar. La retirada del hierro de la dieta en

ratones  $TNF^{\Delta ARE/WT}$  (ratones que desarrollan de forma espontánea ileitis debido a una disregulación del  $TNF-\alpha$ ) previene la aparición de inflamación, posiblemente a través de cambios en la composición de la microbiota, en la respuesta del retículo endoplásmico y la apoptosis, todo esto relacionado con la exposición luminal al hierro de la dieta<sup>139</sup>. Utilizando otro modelo animal ( $IL-10^{-/-}$ ) los autores demuestran como se reduce la producción de citoquinas cuando el animal era alimentado con fórmula elemental<sup>140</sup>. La colonización de ratones  $IL-10^{-/-}$  con *Enterococo faecalis* se asoció con pérdida de la integridad epitelial independiente del grado de inflamación intestinal<sup>141</sup>, además, en las células aisladas de estos ratones tras la colonización se observaron niveles significativamente reducidos del dominio extracelular de la Cadherina E que favorecen la translocación bacteriana y el incremento de la permeabilidad intestinal. De manera hipotética, la disbiosis con predominio de *E faecalis* podría dar lugar a un incremento en la permeabilidad intestinal e inflamación. En otro estudio empleando el mismo modelo murino  $IL-10^{-/-}$  expuesto a grasas saturadas se comprobó como éstas interferían en la conjugación de la taurina de los ácidos biliares que dada lugar a la expansión clonal de una bacteria proinflamatoria, *Bilophila wadworthia*, cuyo mecanismo inflamatorio parecer ser a través del incremento del azufre orgánico. Este estudio pone de manifiesto como la dieta influye en la composición de los ácidos biliares del huésped, altera la microbiota y da lugar a inflamación intestinal<sup>142</sup> (Tabla III).

**Tabla III. Efectos deletéreos de los diferentes componentes de la dieta**

Lugar de acción	Componente de la dieta	Efecto	Modelo	Ref.
Microbioma	Grasa láctea	1. Baja diversidad 2. Disbacteriosis 3. Presencia de <i>Bilophila wadworthia</i>	Murino IL10 <sup>-/-</sup>	142
	Dieta rica en grasa y azúcares simples	1. Baja diversidad 2. Disbacteriosis	Murino CEABAC 10	143
Permeabilidad intestinal	Carragenanos (E-407)	1. Menor resistencia transepitelial 2. Expresión irregular y discontinua ZO-1	Células HCT-8, HT-29 y Caco-2	144
	Dieta rica en grasa y azúcares simples	Sobreexpresión de Claudina 2	Murino CEABAC 10	143
	Dieta rica en grasa animal	Dosis dependiente	Ratas Long-Evans mutadas obesas	145
	Gluten	Liberación zonulina, desacoplamiento de tight junctions, incremento de inflamación en íleon (Modelos murinos TNF <sup>ΔARE/WT</sup> )	Células intestinales humanas, Caco-2 e IEC6	121, 146
Adherencia, translocación, biofilms	Polisorbato-80	Incremento de translocación de AIEC	Células M y Caco-2	126
	Fibra de plátano y brócoli	Disminución de translocación de AIEC		
	CMC (E-466)	Adherencia	Murino IL10 <sup>-/-</sup>	125
	Maltodextrinas	Biofilms	Células intestinales humanas	147
Capa de moco	CMC (E-466)	Sobredesarrollo bacteriano	Murino IL10 <sup>-/-</sup>	125
	Dieta rica en grasa y azúcares simples	Disminución de la expresión MUC2, depleción de Células de Goblet.	Murino CEABAC 10	143

Traducido y adaptado de Levine A. Ref. 148

## **5. Desarrollo de la clasificación de la enfermedad inflamatoria intestinal: De Roma a Paris.**

Durante décadas, la EC fue considerada una entidad relativamente homogénea que no requería intentos para subclasificarla en diferentes fenotipos<sup>149</sup>. En 1975, Farmer et al fueron los primeros en poner en entredicho esta consideración<sup>150</sup>. La hipótesis de estos autores era que la evolución y el comportamiento de la enfermedad dependía de la localización y extensión de la inflamación. De forma retrospectiva estudiaron las historias clínicas de 615 pacientes diagnosticados de EC durante los años 1966-1969. La localización de la enfermedad fue dividida en varias categorías:

(i) ileocolónica (íleon distal y colon derecho); (ii) afectación exclusiva de intestino delgado que a su vez se subdividía en: afectación ileal exclusiva, ileal, yeyunal y duodenal y exclusivamente duodeno y yeyuno sin íleon; (iii) enfermedad colónica (sin afectación de íleon) y (iv) enfermedad anorrectal (sin afectación de intestino delgado ni colon proximal). La afectación de tramos altos o perianal junto con afectación de otras regiones no fueron incluidas en esta clasificación.

Los autores intentaron correlacionar la forma de presentación clínica con la localización de la enfermedad y describir la evolución de la misma incluyendo el desarrollo de enfermedad fistulosa, retraso de crecimiento, manifestaciones extraintestinales, obstrucción intestinal y necesidad de cirugía.

El periodo de seguimiento de los 615 pacientes fue de 3,6 años, durante el cual, el 60,2% requirió cirugía. Las indicaciones más frecuentes fueron enfermedad perianal, enfermedad fistulizante, obstrucción intestinal y megacolon tóxico. Este estudio aporta

una clara información de la historia natural de la enfermedad en un periodo donde el arsenal terapéutico estaba limitado a los corticoides. La artritis y el megacolon tóxico fueron más frecuentes en los pacientes con enfermedad exclusivamente colónica al diagnóstico.

La tasa de mortalidad fue de 5,2%, siendo las causas más frecuentes las infecciosas (sepsis de origen entérico) y las debidas a la progresión de la enfermedad. Empleando las diferentes categorías de localización de la enfermedad, los autores proporcionaron algunos de los datos más precoces en la literatura de la relación potencial entre el fenotipo y la evolución clínica y reconocieron que tales correlaciones podrían facilitar las decisiones terapéuticas en el futuro manejo de estos pacientes.

Posteriormente Greenstein et al<sup>151</sup> en un estudio retrospectivo clasificaron a 770 pacientes sometidos a cirugía en dos grupos según el comportamiento de la enfermedad: pacientes intervenidos por perforación intestinal y complicaciones derivadas de la misma (49%) y pacientes intervenidos por complicaciones no relacionadas con perforación (51%). Dentro de la primera categoría se incluían fistulas (31%), drenaje de abscesos (12%) y perforación intestinal aguda (6%). La obstrucción intestinal (31%), enfermedad refractaria (17%), hemorragia (2%) y el megacolon tóxico sin perforación (1%) fueron las indicaciones del grupo de complicaciones no relacionadas con la perforación. El fenotipo de la EC en el momento de la primera intervención quirúrgica fue predictivo del comportamiento de la enfermedad en el momento de segunda y posteriores cirugías. Asimismo, la localización de la enfermedad también se correlacionó con el tipo de complicación y tratamiento quirúrgico. De esta forma, los pacientes con afectación exclusiva ileal tenían más probabilidades de someterse a una

cirugía por indicaciones no perforantes (generalmente obstrucción intestinal) que aquellos con enfermedad ileocólica (la enfermedad fistulizante fue la principal indicación de la intervención quirúrgica). El intervalo de tiempo transcurrido hasta la siguiente intervención quirúrgica cuando la primera indicación fue perforación aguda o complicaciones derivadas de la misma fue mucho más corto (media de 4,7 años ) que el intervalo de tiempo para los que tenían una indicación no perforante en la primera cirugía (media 8,8 años),  $p < 0,001$ . Asimismo las reintervenciones quirúrgicas fueron más frecuentes en el grupo intervenido por causas perforantes (73% vs 29%,  $p < 0,00001$ ). Curiosamente, la enfermedad perianal no se describe en este estudio. Los autores reconocieron que existían diferentes patrones de comportamiento en los pacientes con EC, algunos de los cuales eran bastante agresivos, mientras que otros cursaban de forma más indolente. Estas observaciones se convirtieron en componentes de las clasificaciones de Roma<sup>152</sup>, Viena<sup>153</sup>, Montreal<sup>154</sup> y París<sup>155</sup> (Tabla IV).

**Tabla IV. Evolución de la clasificación de la enfermedad inflamatoria intestinal**

	<b>Roma (1991)<sup>152</sup></b>	<b>Viena (1998)<sup>153</sup></b>	<b>Montreal (2005)<sup>154</sup></b>	<b>Paris (2011)<sup>155</sup></b>
<b>Edad diagnóstico</b>	ND	A1 < 40 años A2 ≥ 40 años	A1 < 17 años A2 17-40 años A3 > 40 años	A1a: 0 - < 10 años A1b: 10 - < 17 años A2: 17-40 años A3 > 40 años
<b>Localización</b>	Estómago/duodeno Yeyuno Íleon Colon Recto Anal-perianal	L1 Íleon terminal L2 Colon L3 Ileocolónica L4 TGI superior	L1 Íleon terminal L2 Colon L3 Ileocolónica L4 TGI superior L1 + L4 ; L2 + L4; L3 + L4	L1 1/3 distal del íleon + ciego L2: Colon L3: Ileocolónica L4a: TGI proximal al ligamento de Treitz L4b: TGI distal al ligamento de Treitz y proximal al 1/3 distal del íleon
<b>Extensión</b>	Localizada (<100 cm) Difusa	ND	ND	ND
<b>Historia quirúrgica</b>	Primaria Recurrente	ND	ND	ND
<b>Comportamiento</b>	Inflamatorio Fistulizante Estenosante	B1 No estenosante no penetrante B2 Estenosante B3 Penetrante	B1 No estenosante no penetrante B2 Estenosante B3 Penetrante p Enfermedad perianal	B1 No estenosante no penetrante B2 Estenosante B3 Penetrante B2+B3 ambos, estenosante y penetrante p: Enfermedad perianal
<b>Afectación del crecimiento</b>	ND	ND	ND	G0: No evidencia de retraso del crecimiento G1: Retraso de crecimiento

ND: No disponible. TGI: tracto gastrointestinal

## 5.1 Desarrollo de la clasificación de Roma para la enfermedad de Crohn

En 1992 Sachar et al<sup>152</sup> propuso una clasificación de EC, desarrollada tras las reuniones del grupo de consenso, que fue desarrollada principalmente para su uso en estudios de investigación. Junto con la clasificación de Roma se publicó una revisión crítica de la literatura. El grupo reconoció el beneficio de la designación de los subgrupos de pacientes a diferentes categorías para facilitar las decisiones de tratamiento, predecir posibles resultados clínicos y proporcionar datos de los resultados más significativos de los estudios de investigación clínica. Se tuvo en cuenta las

clasificaciones existentes de Farmer<sup>150</sup> y Greenstein<sup>151</sup> con sugerencias para categorías adicionales<sup>149</sup>. La clasificación propuesta incluía localización (6 zonas diferentes), extensión y comportamiento de la enfermedad junto a los datos referentes a la historia quirúrgica del paciente. Localización de la enfermedad se clasificó como sigue: (i) estómago / duodeno, (ii) yeyuno, (iii) íleon, (iv) colon y (v) recto. Si más de una región estaba involucrada, los autores propusieron que todos los sitios deberían ser referenciados, hecho que contrasta con las categorías propuestas por Farmer et al<sup>150</sup>. El comportamiento de la enfermedad se clasificó como inflamatorio, fibroestenótico o fistulizante. Los autores también reconocen que la carga que soportan estos pacientes es variable y en ocasiones independiente de la extensión de la enfermedad. Se propusieron las categorías de “enfermedad localizada” y “difusa” aunque no se proporcionaron definiciones para ellas. Finalmente se añadió la categoría de “historia quirúrgica”. Una etiqueta fenotípica de "primario" indicaba que el paciente nunca se había sometido a tratamiento quirúrgico y una etiqueta de "recurrente" que el paciente se había sometido a una cirugía en algún momento durante el curso de su enfermedad.

## **5.2 Desarrollo de la clasificación de Viena para la enfermedad de Crohn**

Hasta 1996 los investigadores utilizaron las clasificaciones que habían sido sugeridas previamente desarrolladas a partir de la observación clínica y revisión retrospectiva de historias clínicas. Estas clasificaciones y las categorías recogidas en las mismas no habían sido validadas ni estudiadas en detalle desde su publicación. Entre octubre 1996 y mayo 1998 se celebraron 5 reuniones internacionales<sup>153</sup>. En la primera reunión se propuso que las características de la enfermedad podrían ser descritas como constantes (con impacto potencial en la evolución de la enfermedad) o fluctuantes

(varían con el curso de la enfermedad). Las características fluctuantes (p.ej. síntomas) fueron considerados más adecuados para medir la actividad de la enfermedad frente a las constantes (p.ej. localización) que fueron empleadas para definir el fenotipo de la enfermedad. El grupo de trabajo decidió centrarse en las variables constantes (localización, extensión y comportamiento) aunque la respuesta a esteroides fue también incluida en el primer borrador, "*Washington draft*". Durante el verano de 1997 los miembros del grupo de trabajo aplicaron prospectivamente este borrador de clasificación a 413 pacientes ambulatorios, procedentes de 10 centros con el propósito de evaluar su viabilidad. En diciembre 1997, cuando el grupo se reunió en París, discutieron los resultados de la aplicación del "*Washington draft*" y reevaluaron las variables previamente seleccionadas. Se propuso dividir el intestino delgado y el colon en tres segmentos cada uno y obviar la necesidad de una variable específica para determinar la extensión de la enfermedad. La localización se recogió en tres momentos específicos de la evolución de la enfermedad (al diagnóstico, durante el seguimiento (antes de la primera resección intestinal) y después de la primera intervención quirúrgica). El término perforante se modificó por el de penetrante y se estableció una jerarquía para el comportamiento de la enfermedad a fin de evitar combinaciones. La variable respuesta a esteroides se consideró fluctuante entre pacientes, difícil de definir y no relevante para el 17% que jamás los habían tomado, por lo que se consensuó su omisión de la clasificación. Al final de la reunión, el "*Paris draft*" quedó constituido por: edad de comienzo de los síntomas, historia familiar de EII, localización, comportamiento y manifestaciones extraintestinales. De forma paralela, un grupo de trabajo de la Organización Internacional para el Estudio de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal ( IOIBD ) estaba considerando la posibilidad de desarrollar una base de datos y clasificación de la EII estandarizadas que sirviera de apoyo a estudios genéticos y a

ensayos clínicos. En enero de 1998, la IOIBD junto con la Fundación Americana de Crohn y Colitis patrocinó una reunión en Nueva York. En dicha reunión se añadió la variable edad al diagnóstico y la localización de la enfermedad, se amplió a 10 subgrupos y se llevaron a cabo cambios menores dentro de las manifestaciones extraintestinales. Los pacientes incluidos en diferentes registros: Copenhague (Dinamarca; n=373), Oslo (Noruega; n=232), Toronto (Canadá; n=1411), Nueva York (Estados Unidos; n= 2600) fueron utilizados para probar el “*New York draft*”. Después de examinar las bases de datos con los 40 ítems, se decidió reducir los mismos a 24. La edad al diagnóstico y la edad de comienzo de los síntomas estaban altamente correlacionadas por lo que sólo la edad al diagnóstico fue incluida. La localización de la enfermedad se asignó acorde con la máxima extensión de la misma desde el diagnóstico hasta el momento de la primera resección quirúrgica. Para aquellos que no requirieron cirugía, la localización de la enfermedad fue la máxima afectación durante la evolución. A pesar de los grandes esfuerzos realizados por los integrantes del grupo de trabajo para elaborar una clasificación reproducible y con un número razonable de subgrupos la clasificación final tenía una serie de limitaciones:

1. Era incapaz de distinguir con precisión la localización de la enfermedad cuando están afectos tanto el tracto gastrointestinal superior y otras regiones (íleon/colon) o bien sólo los tramos superiores.
2. Del mismo modo, la enfermedad perianal no constituía una entidad diferente, se consideraba como “penetrante” por lo que no era posible distinguir si un paciente tenía una enfermedad fistulizante interna (fístula entero-entérica), una enfermedad perianal o ambas.

Estas limitaciones se abordaron en posteriores modificaciones de la clasificación<sup>149</sup>.

### **5.3 Desarrollo de la clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn**

En 2005 se constituyó un grupo de trabajo cuya tarea fundamental era la de refinar la clasificación fenotípica previa de la EII<sup>154</sup>. A diferencia de la clasificación de Viena y sus predecesoras que se centraron en la clasificación fenotípica de la EC, la clasificación de Montreal incluía una clasificación fenotípica de la CU y también hacía recomendaciones para establecer el diagnóstico de la “colitis indeterminada”.

Para el desarrollo de la clasificación el grupo de trabajo se dividió en equipos que revisaron la literatura existente, fueron también analizados los estudios en los que se habían empleado la clasificación de Viena. Se identificaron áreas de coherencia y de variabilidad en la descripción de las categorías de localización y comportamiento de la enfermedad y la edad, lo que permitió al grupo a hacer recomendaciones que se incorporarían a la clasificación final de Montreal. Para la EC las modificaciones de la clasificación de Viena fueron las siguientes:

1. Creación de una nueva categoría para niños diagnosticados antes de los 17 años.
2. Se permitió que la afectación del tracto digestivo superior pudiera ser clasificada independientemente de la afectación ileocolónica o colónica exclusiva.
3. Clasificación de la enfermedad perianal (fistulas y abscesos) como una categoría independiente de la enfermedad penetrante. Esta última recomendación fue resultado del análisis de la literatura donde se ponía de manifiesto que la enfermedad perianal fistulizante no se correlacionaba con la enfermedad fistulizante intestinal<sup>156</sup>.

El grupo propuso que la máxima extensión de la enfermedad hasta la primera resección, en aquellos que se someterían a cirugía, debía constatarse en la variable localización de la enfermedad. Debido a que es una enfermedad cuyo comportamiento evoluciona a lo largo del tiempo<sup>157</sup>, las recomendaciones fueron esperar al menos 5 años antes de definir la enfermedad como no estenosante-no penetrante, particularmente cuando los datos provenían de estudios de investigación.

Para la CU, el grupo propuso que los pacientes fueran clasificados de acuerdo con la máxima extensión durante cualquier tiempo de evolución. Las categorías de extensión se establecieron tras la revisión de la literatura, demostrando que dichas categorías eran significativas en términos de estrategias terapéuticas así como factores pronósticos incluyendo el uso de medicamentos, necesidad de hospitalización, tasas de colectomía y riesgo de cáncer colorrectal<sup>158-161</sup>.

Se publicaron también recomendaciones para aquellos casos en los que no se podía establecer el diagnóstico de EC o de CU, el grupo recomendó que esta entidad fuera denominada “enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada (EII nC)” quedando el término “colitis indeterminada” para aquellos casos en los que en la pieza quirúrgica coexistan hallazgos de EC y CU.

Aunque la clasificación de Montreal mejoró sustancialmente las clasificaciones existentes, presentaba limitaciones<sup>162</sup>. No tenía la habilidad de captar la naturaleza dinámica de la enfermedad, siendo incapaz de detectar a aquellos pacientes que progresaban más lentamente a fenotipos complicados (estenosante o fistulizante) y no

contemplaba cambios en la extensión en la EC ni en CU. Para aquellos casos de CU extensa no distingue entre aquellos pacientes con pancolitis de los que tienen afectación proximal al ángulo esplénico. Pese a que define las exacerbaciones como leves, moderadas y graves, no hace ningún intento para clasificar la gravedad de la CU en el tiempo. Un motivo de preocupación para los gastroenterólogos pediátricos es que la clasificación no discrimina entre diferentes edades de presentación en la edad pediátrica ni tampoco hace referencia al retraso de crecimiento, aspecto de suma importancia para los niños con EII.

Recientemente se ha realizado una modificación de la clasificación de Montreal que ha incluido aspectos exclusivos de la EII en la edad pediátrica, esta es la denominada Clasificación de París<sup>155</sup>.

#### **5.4 Desarrollo de la clasificación de París para la enfermedad de Crohn**

Un grupo de expertos, coincidiendo con el 2º Simposio Internacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal Pediátrica que tuvo lugar en París en 2009, llevó a cabo una revisión extensa de la literatura donde se incluyeron metaanálisis, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica, ensayos clínicos, estudios de cohortes, serie de casos y opinión de expertos<sup>155</sup>. El grupo se centró en los datos pediátricos disponibles y propusieron modificaciones a la clasificación de Montreal. La evidencia reciente pone de manifiesto que la enfermedad del tracto digestivo superior (L4 de Montreal) tiene implicación en el pronóstico según se afecte el esófago, estómago o duodeno (L4a de la Clasificación de París) o el yeyuno (L4b de la clasificación de París). Asimismo la clasificación de París distingue entre aquellos pacientes que debutan antes de los 10

años (A1a), entre los 10 y 17 años (A1b), los mayores de 17 años (A2) y los de más de 40 años (A3) porque los pacientes más jóvenes tienen una evolución de enfermedad diferente a aquellos diagnosticados durante la adolescencia o la edad adulta. La clasificación de París también permite que coexistan en un mismo paciente un fenotipo estenosante y fistulizante bien a la vez o en diferentes momentos evolutivos.

El retraso de crecimiento es una complicación frecuente de la EC, este ítem no estaba recogido en las anteriores clasificaciones y fue recogido en la Clasificación de París que también contempla el PUCAI<sup>163</sup> (Índice de Actividad de la Colitis Ulcerosa Pediátrica; Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) para cuantificar la gravedad del brote de la CU (Anexo I). En cuanto a la afectación perianal, el modificador p debe reservarse para aquellos casos donde se evidencian fistulas perianales, abscesos o úlceras en el canal anal.

## **6. Diferencias fenotípicas de la enfermedad de Crohn: Justificación del desarrollo de la clasificación de París. Aspectos prácticos**

Inicialmente, Van Limbergen et al<sup>164</sup>, empleando la clasificación de Montreal encontraron diferencias en la presentación entre adultos (A2 de Montreal) y niños (A1 de Montreal), siendo la EC de la infancia significativamente más extensa en su debut que la del adulto. Por el contrario, las formas puras ileales (L1) o colónicas (L2) son más frecuentes en adultos. Recientemente, De Bie et al.<sup>165</sup> publican los resultados del registro EUROKIDS, donde el 41% de los niños menores de 10 años (A1b) tenían afectación colónica a diferencia del 24 % de los mayores de esa edad (A1b). De igual forma, en los menores de 10 años el patrón inflamatorio (B1) era más prevalente que los

mayores de esa edad. La afectación oral y/o perianal es también más frecuente en menores de 10 años (A1a)<sup>166</sup>. Estos datos coinciden con los publicados en la tesis doctoral de Mary Sherlock<sup>149</sup>, por Aloï M et al<sup>167</sup> y por Martín de Carpi et al<sup>72,73</sup> (Tabla V) donde la afectación colónica exclusiva (L2) o ileocolónica (L3) es más frecuente en edades menores (A1a).

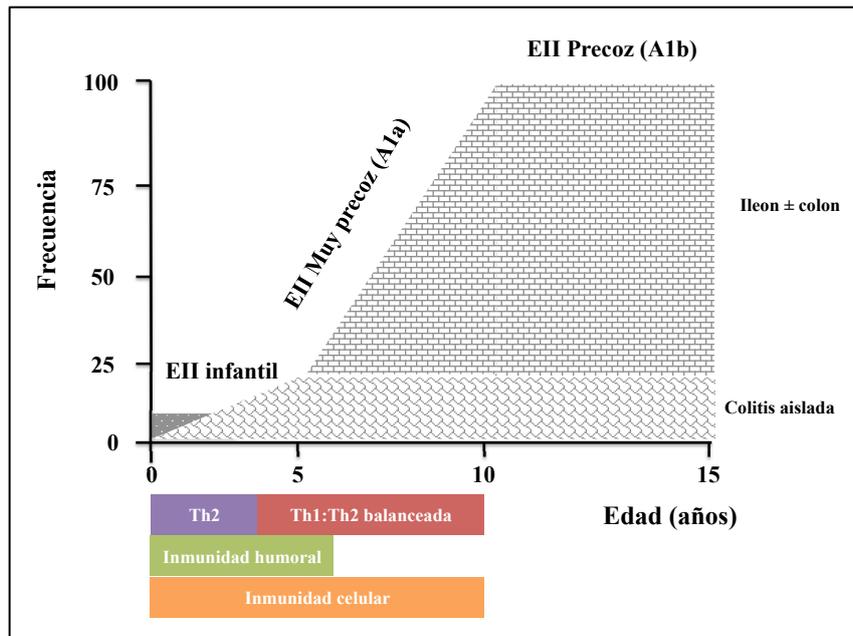
**Tabla V. Extensión de la enfermedad de Crohn según el grupo etario al que pertenecen. Datos de los estudios SPIRIT<sup>72</sup> y EXPERIENCE<sup>73</sup>**

	"PERIODO TEMPRANO" (1985-1995)			SPIRIT (1996-2009) <sup>72</sup>			EXPERIENCE (1985-2009) <sup>73</sup>			Total
	Grupo 1 (0-5 a)	Grupo 2 (6-12 a)	Grupo 3 (13-17 a)	Grupo 1 (0-5 a)	Grupo 2 (6-12 a)	Grupo 3 (13-17 a)	Grupo 1 (0-5 a)	Grupo 2 (6-12 a)	Grupo 3 (13-17 a)	
<b>L1</b>	1 (7,7%)	22 (18,8%)	52 (35,1%)	14 (25%)	121 (22,6%)	174 (30,3%)	15 (21,7%)	143 (21,9%)	226 (31,3%)	384 (26,6%)
<b>L2</b>	5 (38,5%)	21 (17,9%)	18 (12,2%)	19 (33,9%)	87 (16,3%)	87 (15,2%)	24 (34,8%)	108 (16,6%)	105 (14,5%)	237 (16,4%)
<b>L3</b>	7 (53,8%)	74 (63,2%)	78 (52,7%)	23 (41,1%)	327 (61,1%)	313 (54,5%)	30 (30%)	401 (61,5%)	391 (54,2%)	822 (57,0%)
<b>Total</b>	13 (4,7%)	117 (42,1%)	148 (53,2%)	56 (4,8%)	535 (45,9%)	574 (49,3%)	69 (4,0%)	652 (45,0%)	722 (51%)	1443 (100%)

L1: afectación ileal; L2: afectación colónica; L3: afectación ileocolónica. a: años. Entre paréntesis % de pacientes dentro del grupo etario. Datos tomados de referencias 72 y 73.

Estas diferencias fenotípicas están relacionadas con mutaciones en NOD2/CARD15, estando presentes con más frecuencia en formas ileales de EC<sup>168</sup>.

Según Denson<sup>169</sup>, la EII de aparición en la edad pediátrica puede clasificarse atendiendo a la edad del debut en infantil (0-24 meses), muy precoz (antes de los 6-10 años) o precoz (10-17 años). La frecuencia de afectación ileal (L1) ± colónica (L2 o L3) en función de la edad se relacionan con el momento de maduración de los distintos componentes del sistema inmunitario (Figura 8).



**Figura 8.** Maduración de la inmunidad mucosa y desarrollo de EII. Traducido y modificado con permiso de referencia 169.

La mayoría de los componentes del sistema inmunitario maduran a la edad de 3 años tras la influencia de la dieta y de la colonización bacteriana. Previo a este periodo la mucosa muestra un predominio de la respuesta Th2, con posterioridad las respuestas se balancean (Th1:Th2). La inmunidad humoral, que incluye la producción de IgG e IgA en la lamina propia por las células plasmáticas, se desarrolla completamente a los 5 años de edad. En comparación, los componentes del sistema inmune celular no están completamente maduros hasta los 10-14 años, en este grupo etario las tasas de afectación ileal son superponibles a las de los adultos.

La EII colónica (EC o CU) es mas dependiente de defectos en la función epitelial, respuestas Th2 y activación de la inmunidad humoral, mientras que la EC de intestino delgado lo es mas de la activación de la inmunidad celular y respuestas Th1/Th17, todo ello contribuye a los diferentes tipos de EII observados a diferentes edades. Los efectos proinflamatorios y antiinflamatorios de estrógenos, progesterona y

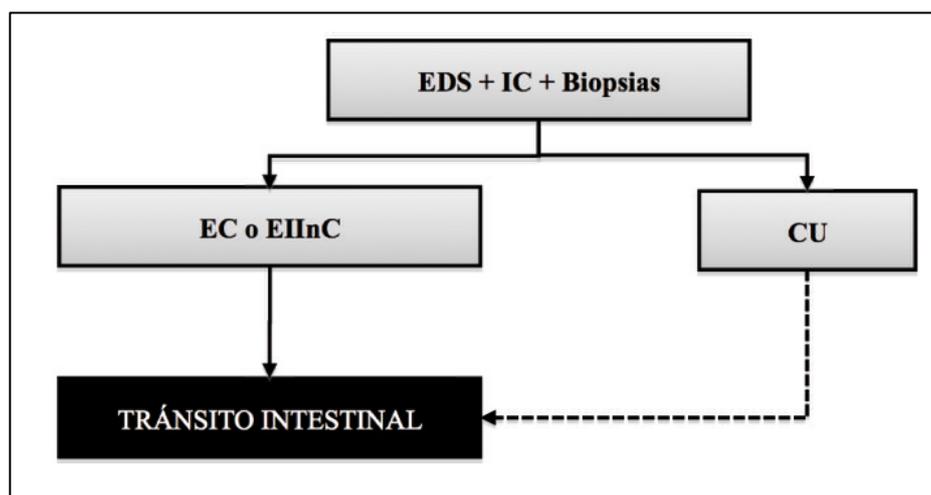
andrógenos pueden, con posterioridad, modificar estas respuestas durante la pubertad, dando lugar a la diferente prevalencia de los subtipos de EII según el sexo.

## **7. Diagnóstico de la enfermedad de Crohn: Criterios de Oporto**

El diagnóstico de EII y por ende de la EC debe realizarse atendiendo a criterios clínicos, analíticos, endoscópicos, histológicos, radiológicos, genéticos y evolutivos de la enfermedad. En la actualidad no existe ninguna prueba ni ningún hallazgo que resulte patognomónico de la EC aunque si hay descritos hallazgos sugestivos de esta enfermedad lo que hacen su diagnóstico más probable frente a la CU.

En 2005, el grupo de Oporto, formado por expertos gastroenterólogos infantiles con dedicación a la EII pediátrica, publican los Criterios de Oporto donde se recogen las recomendaciones para el diagnóstico de la EC pediátrica y un algoritmo diagnóstico<sup>170</sup> (Figura 9).

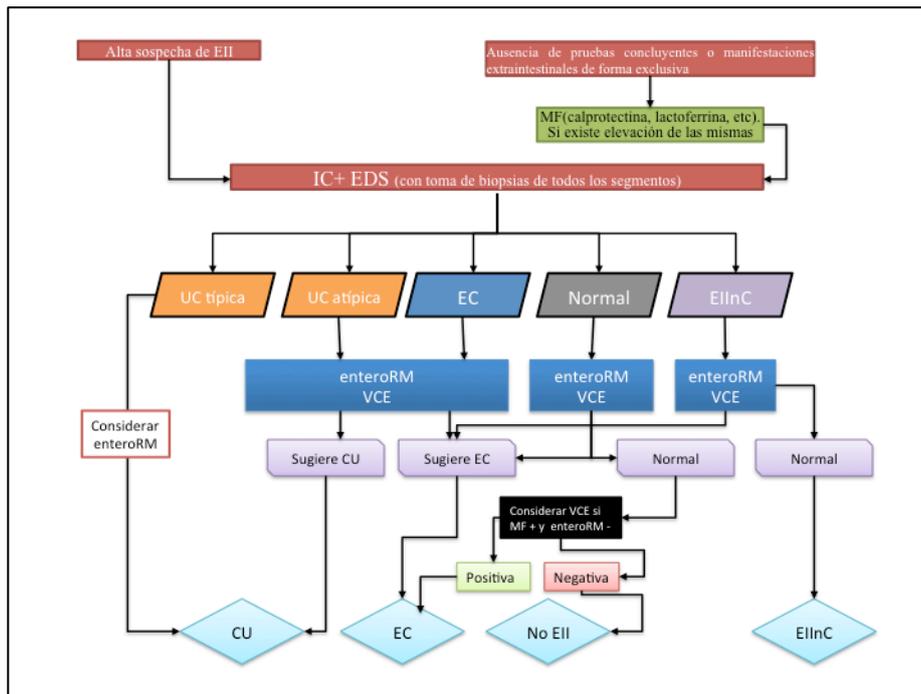
Los autores propusieron que a todo paciente con sospecha de EII debía realizarse en el momento del diagnóstico una endoscopia digestiva superior (EDS) e ileocolonoscopia (IC) con toma de biopsias en todos los tramos explorados, independientemente de que existiera afectación inflamatoria. Si se sospechaba una EC además debía realizarse un tránsito intestinal baritado para comprobar afectación de intestino delgado.



**Figura 9.** Criterios de Oporto para el diagnóstico de EII. EIInC: Enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada. EC: enfermedad de Crohn. CU: colitis ulcerosa. EDS: endoscopia digestiva superior. IC: ileocolonoscopia. Adaptado de referencia 170.

En 2014 se publica una actualización en forma de documento de consenso de estos criterios de Oporto después de una revisión sistemática de la literatura por parte del grupo de expertos que conforman el grupo de Oporto<sup>171</sup>. El documento está dividido en tres grandes bloques: aspectos diferenciadores de ambas entidades donde se incorpora una entidad nueva (Tabla VI), la CU atípica, protocolo de actuación que incluye los signos de alarma para sospechar inmunodeficiencia y un algoritmo diagnóstico que simplifica lo descrito en el texto (Figura 10).

Los nuevos criterios de Oporto definen que la enterorresonancia magnética (enteroRM) es en la actualidad la técnica de imagen de elección en pacientes pediátricos con EII al diagnóstico. Permite detectar afectación del intestino delgado, cambios inflamatorios en la pared intestinal y la presencia de complicaciones (fistulas, abscesos o estenosis). La enteroRM se prefiere a la tomografía computadorizada y al tránsito intestinal debido a su mayor precisión diagnóstica en ausencia de exposición a radiación ionizante.



**Figura 10.** Algoritmo diagnóstico de la EII. La sospecha de EII se basa en historia, exploración física, marcadores inflamatorios y exclusión de procesos infecciosos. Los marcadores fecales (MF) son especialmente útiles en pacientes con VSG o PCR normales o en aquellos que tienen esos marcadores elevados por las manifestaciones extraintestinales. Los marcadores serológicos se pueden emplear como herramientas de cribado, los ASCA deben solicitarse en niños con EIIInC o CU atípica. La enteroRM es la técnica de imagen de elección, la videocapsuloendoscopia (VCE) puede emplearse como alternativa. En los lactantes y niños pequeños deben descartarse inmunodeficiencias. Adaptado de referencia 171.

La videocapsuloendoscopia (VCE) es una alternativa válida para identificar la afectación mucosa del intestino delgado en niños con sospecha de EC en los que la endoscopia y otras herramientas diagnósticas no han permitido el diagnóstico o en los que la enteroRM no está disponible o no puede ser realizada. Un estudio normal mediante VCE tiene un alto valor predictivo negativo para enfermedad activa en intestino delgado<sup>171</sup>. La ecografía es considerada por estos autores una valiosa herramienta de cribado en aquellos pacientes con sospecha de EII pero debe ser complementada con una técnica más sensible. Esto es debido fundamentalmente a que, pese a que existen protocolos establecidos de estudio, mediante ecografía, de intestino

delgado y colon en EII, es una técnica observador dependiente con menor correlación interobservador que las anteriores<sup>172,173</sup>.

En una serie de 2087 pacientes pediátricos con EII, en el 57% de los casos se cumplieron los criterios de Oporto, si bien la adherencia fue incrementando con el paso de los años. En el análisis pormenorizado de 740 pacientes con EC en los que se habían tomado, de forma sistemática, biopsias de todos los tramos los autores demuestran como el 7,5% de los pacientes no se habrían diagnosticado de EC de no haberse sometido a una endoscopia digestiva alta y que el 13% de los mismos sólo tenían lesiones a nivel ileal, lo que resalta la importancia de la EDS e IC en el diagnóstico de la EC pediátrica<sup>174</sup>.

**Tabla VI. Hallazgos macroscópicos y microscópicos de la EC pediátrica luminal no tratada<sup>171</sup>**

<p><b>Hallazgos macroscópicos típicos de EC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Úlceras mucosas aftosas</li> <li>• Ulceraciones lineales o serpiginosas</li> <li>• Patrón en empedrado</li> <li>• Estenosis con dilatación preestenótica</li> <li>• Engrosamiento de la pared intestinal con disminución de la luz</li> <li>• Lesiones perianales (fistulas, abscesos, estenosis anal, úlceras en el canal anal o skin tags de gran tamaño e inflamado)</li> <li>• Lesiones discontinuas</li> <li>• Afectación yeyunal o ileal</li> </ul>	<p><b>Hallazgos microscópicos típicos de la EC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulomas no caseificantes que no deben estar en continuidad a una cripta destruida</li> <li>• Inflamación focal crónica, infiltrado inflamatorio transmural y fibrosis submucosa</li> </ul>
<p><b>Hallazgos macroscópicos no específicos de EC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema</li> <li>• Eritema</li> <li>• Friabilidad</li> <li>• Granularidad</li> <li>• Exudado</li> <li>• Pérdida del patrón vascular normal</li> <li>• Úlceras aftosas aisladas</li> <li>• Lesiones perianales como fisuras o skin tags de pequeño tamaño</li> </ul>	<p><b>Hallazgos microscópicos no específicos de EC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Granuloma adyacente a una cripta destruida</li> <li>• Infiltrado inflamatorio inespecífico leve en lámina propia</li> <li>• Erosión / ulceración mucosa</li> <li>• Signos de cronicidad (ej. Cambios arquitecturales en las criptas, metaplasia de células de Paneth y depleción de células de Goblet).</li> </ul>

## 8. Índices de actividad de la enfermedad de Crohn

A principios de los años 70 se desarrolla y publica el CDAI (Índice de actividad de la enfermedad de Crohn; Crohn's Disease Activity Index, Anexo 2)<sup>175</sup>, un índice de actividad para adultos con EC que fue modificado y simplificado en 1980 por Harvey y Bradshaw<sup>176</sup> (Anexo 3). Previo al desarrollo del PCDAI (Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica; Pediatric Crohn's Disease Activity Index, Anexo 4) se publicaron dos índices para niños con EC<sup>177,178</sup>. Uno de ellos<sup>177</sup> incluía seis niveles de actividad de la enfermedad que iban desde el paciente asintomático con valores normales de laboratorio hasta enfermedad incapacitante. Los autores no incluyeron datos sobre el crecimiento en este score. Posteriormente se desarrolla otro score para EC y CU<sup>178</sup>. Pese a que requería datos sobre el crecimiento para el cálculo del grado de actividad también precisaba la realización de una sigmoidoscopia y estudio radiológico. Ninguno de esos índices se han utilizado con regularidad para evaluar la actividad de la EC en niños. En abril de 1990, un grupo de 30 gastroenterólogos pediátricos con amplia experiencia en el manejo clínico de los niños con EII se reunió para desarrollar un índice que evaluase el efecto del tratamiento farmacológico y nutricional en niños con EC, fue el denominado PCDAI (Anexo 4)<sup>179</sup>. Era necesario que este nuevo índice permitiera incluir de forma fácil datos subjetivos del paciente como síntomas y datos objetivos procedentes de la exploración física, parámetros de crecimiento y pruebas de laboratorio. Otra condición era que el índice se calculase con facilidad. El PCDAI incluye aspectos subjetivos como los síntomas de la última semana, hallazgos de la exploración física, parámetros de laboratorio y medidas antropométricas. Cada categoría es puntuada según su gravedad (0 = normal, 5 = leve y 10 = grave). El PCDAI se validó en 131 pacientes, con alta correlación interobservador y con el PGA (Physician Global

Assessment) y el Índice modificado de Harvey-Bradshaw. Los valores del PCDAI oscilan entre 0-100 puntos, con los siguientes puntos de corte: 0-10: remisión; 11-30: enfermedad leve; > 30: enfermedad moderada-grave. (Anexo 4). En 2005<sup>180</sup> se reevalúa el PCDAI en una cohorte de 181 pacientes estableciéndose nuevos puntos de corte y la mejoría en los valores de PCDAI para determinar una respuesta clínicamente significativa tras una intervención terapéutica. Turner et al<sup>181,182</sup> desarrollaron una nueva versión del PCDAI, el wPCDAI (Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica; weighted Pediatric Crohn's Disease Activity Index, Anexo 5) que validaron en 437 pacientes de 4 cohortes diferentes. En esta revisión, los autores también comparan el wPCDAI con otras versiones publicadas con anterioridad por otros autores (Anexo 6, 7 y 8) confirmando que el wPCDAI mostraba la mayor combinación de viabilidad y validez que los otros índices (Tabla VII).

**Tabla VII. Puntos de corte recomendados para todas las versiones del PCDAI**

	Remisión	Leve	Moderado	Grave	Respuesta clínica leve	Respuesta clínica moderada
<b>PCDAI<sup>179</sup></b>	≤ 10	11-30		> 30		NA
<b>PCDAI<sup>180</sup></b>	≤ 10	12,5-30	> 30	> 30	> 12,5	
<b>PCDAI<sup>181</sup></b>	<10 o < 7,5*	10-27,5	>27,5	> 37,5	> 12,5	> 22,5
<b>wPCDAI<sup>182</sup></b>	< 12,5	12,5-40	> 40	> 57,5	> 17,5	> 37,5
<b>abbrPCDAI<sup>183-185</sup></b>	< 10	10-15	> 15	> 25	> 5	> 15
<b>shPCDAI<sup>183</sup></b>	< 10	10-25	> 25	> 40	> 10	> 30
<b>modPCDAI<sup>186</sup></b>	< 7,5		> 7,5	> 12,5	> 2,5	> 2,5

PCDAI: Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica. wPCDAI: PCDAI ponderado. abbr: PCDAI abreviado. sh: PCDAI corto; mod: PCDAI modificado. \* Si no se considera para el cálculo la talla. NA: no aplicable.

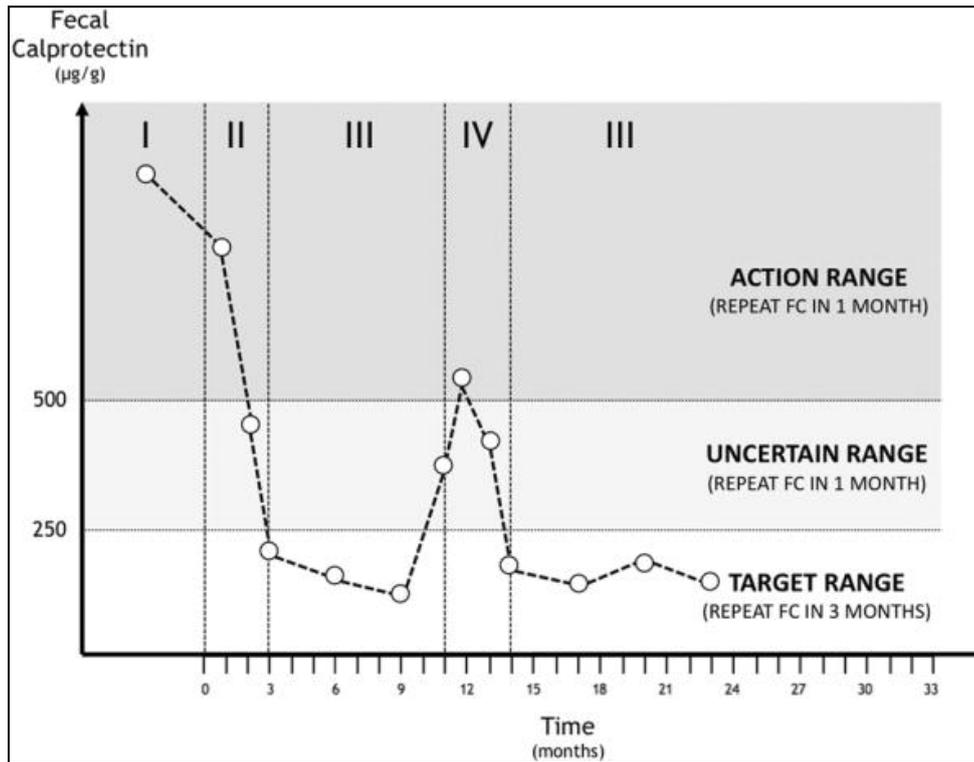
Recientemente, el comité pediátrico de la ECCO (European Crohn and Colitis Organization) ha publicado que el wPCDAI es el score de actividad que debe ser empleado en los estudios que evalúen el efecto de los tratamientos aplicados<sup>187</sup>. (Anexo 5).

## 9. Calprotectina fecal

La calprotectina, proteína mas abundante del citoplasma del neutrófilo y del macrófago, es una proteína fijadora del calcio con propiedades antimicrobianas, se libera del citoplasma de los neutrófilos activados y sus niveles fecales incrementan en estados inflamatorios intestinales<sup>188</sup>. Su concentración no es estable en heces, descendiendo sus valores hasta un 28% si permanece durante más de 7 días a temperatura ambiente por lo que se recomienda que se refrigere o congele hasta su procesamiento<sup>189</sup>. Es un marcador no invasivo, con alta sensibilidad y especificidad, que permite monitorizar la actividad inflamatoria en niños y adultos, y predecir la recaída clínica. Las concentraciones de calprotectina fecal (CF) están estrechamente relacionadas con los hallazgos endoscópicos e histológicos en adultos y en niños. Es un test de ELISA sencillo y económico, que requiere una cantidad mínima de heces para su realización. Los valores aceptados como normales de CF en niños mayores de 1 año son de 50 µg/g de heces, con una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 83 % para correlacionarlos con procesos inflamatorios intestinales<sup>188-194</sup>.

La CF no sólo es útil para discriminar procesos inflamatorios a nivel intestinal también se ha utilizado para monitorizar la respuesta al tratamiento e identificar enfermedad activa. La monitorización de los valores de CF debe ser periódica y la toma de decisiones terapéuticas no debe hacerse basándose en valores puntuales<sup>195-197</sup> debido su variabilidad. Recientemente se ha publicado un metaanálisis de 13 estudios de adultos donde se describe que un punto de corte de 250 µg/g, tiene una sensibilidad de 0,80 (0,76-0,84) y especificidad de 0,82 (0,77-0,86)<sup>196</sup>.

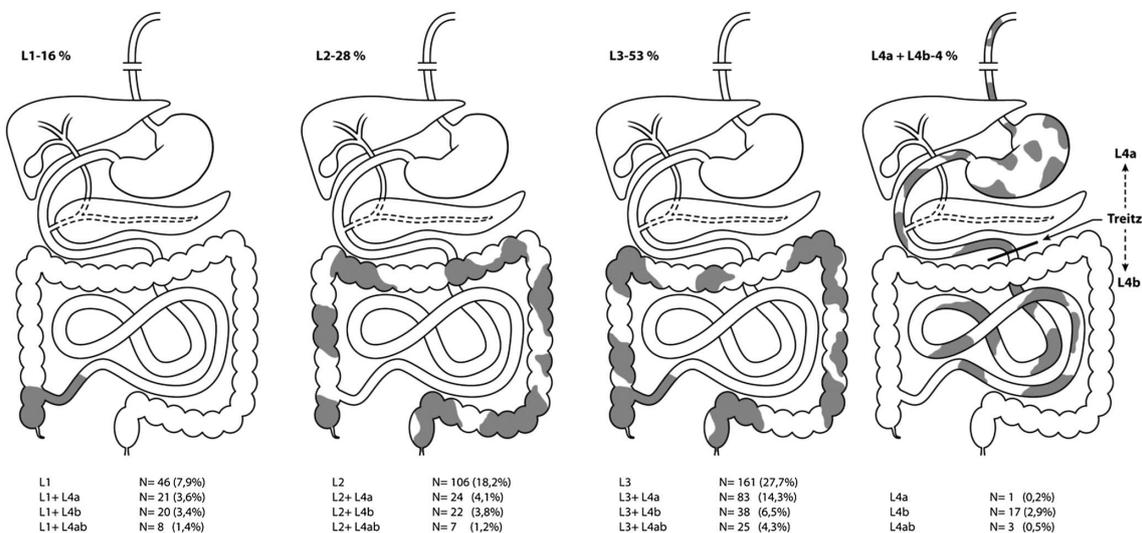
Van Rheeën<sup>197</sup> define las 4 fases de la monitorización de la EII y propone un modelo de toma de decisiones (Figura 11) según los niveles de CF. Según este autor, el objetivo fundamental en el tratamiento de pacientes con EII es mantener los niveles de CF en rango de enfermedad quiescente (< 250 µg/g de heces).



**Figura 11.** Las 4 fases de la monitorización de la EII. La fase I (“pre tratamiento”) es la de sospecha de EII. En la fase II (“tratamiento inicial”) comienza la inducción y se evalúa la respuesta al tratamiento. La fase III (“control total”) comienza cuando el paciente se encuentra en *target range* (rango meta). Esta fase consiste en la medición regular de los niveles de calprotectina fecal y en establecer una estrategia cuando una secuencia de mediciones salen fuera del rango meta. El objetivo de la fase IV (“restablecer el control”) es disminuir los niveles de calprotectina hasta alcanzar el rango deseado. Adaptado con permiso de referencia 197. FC: calprotectina fecal.

## 10. Manifestaciones clínicas y endoscópicas de la enfermedad de Crohn. Aspectos diferenciales con la colitis ulcerosa

La EC y la CU comparten muchas de sus manifestaciones clínicas y complicaciones extraintestinales, sin embargo, la EC cursa clásicamente con síntomas que pueden ser larvados y subagudos (dolor abdominal inespecífico y no localizado, anorexia, astenia o diarrea) a diferencia de lo que acontece en la CU donde los signos y síntomas más frecuentes son diarrea mucosanguinolenta, rectorragia franca, dolor abdominal de intensidad variable y tenesmo, lo que condiciona un diagnóstico más precoz que en el caso de la EC<sup>198</sup>. Las manifestaciones clínicas de EC van a depender fundamentalmente de la localización de las lesiones (Figura 12). El síntoma más frecuente es el dolor abdominal, la triada típica de dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso está presente en el 50% de los casos al debut.



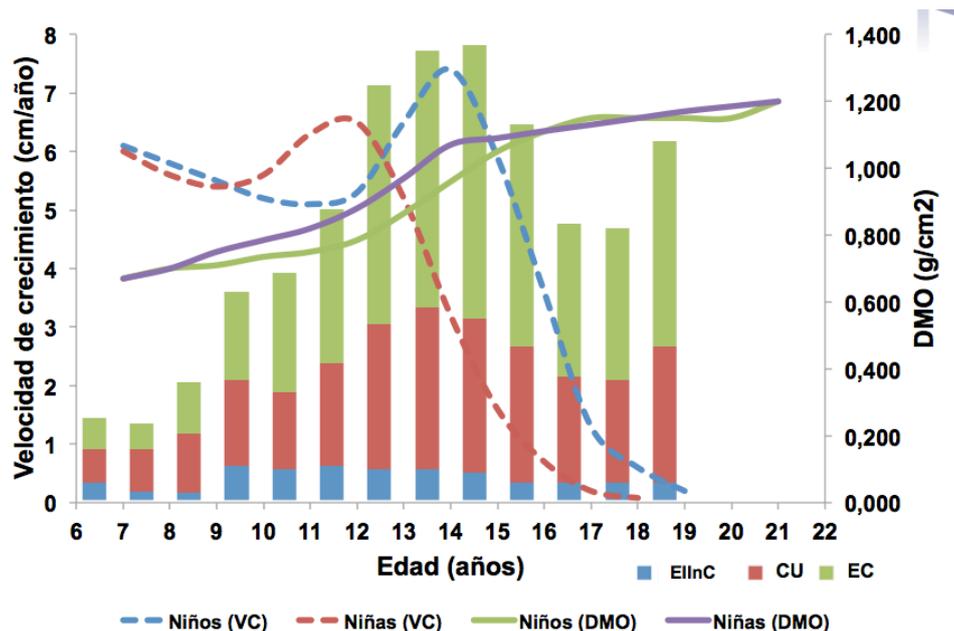
**Figura 12.** Localización de la EC de acuerdo con la clasificación de París en 582 pacientes recién diagnosticados de EC siguiendo los criterios de Oporto. L1: Enfermedad localizada en íleon terminal ( $\pm$  afectación cecal); L2: enfermedad colónica; L3: enfermedad ileocolónica; L4: afectación de tracto digestivo superior (L4a: esofagogastroduodenal; L4b: yeyuno/íleon proximal). Adaptado de referencia 165.

En la tabla VIII se muestran los datos clínicos diferenciadores entre EC y CU.

<b>Tabla VIII. Aspectos clínicos al debut de la EC y la CU</b>		
<b>Síntomas y signos</b>	<b>EC</b>	<b>CU</b>
Rectorragia	++	++++
Dolor abdominal	++++	+++
Diarrea	++	++++
Pérdida de peso	++++	++
Retraso del crecimiento	+++	+
Enfermedad perianal	++	
Aftas orales	++	+
Eritema nodoso	+	+
Fiebre	++	+
Anemia	+++	+++
Artritis	+	+

Adaptado de referencia 199

La EII se inicia habitualmente en un periodo muy crítico de la vida en el que se producen cambios físicos con una rápida velocidad de crecimiento (Figura 13). El fracaso de crecimiento, las alteraciones del metabolismo óseo, el retraso puberal, la malnutrición y las deficiencias en micronutrientes y vitaminas se asocian con frecuencia a la EII pediátrica<sup>198,202</sup>. El retraso del crecimiento, menos común en la CU, tanto en el momento del diagnóstico como durante el seguimiento, acontece en el 40-50% de los niños con EC, puede persistir en la edad adulta en el 15-30% de los pacientes y en un 20% no se alcanza el potencial de talla adulta (Tabla IX).



**Figura 13.** Incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en España: relación con la velocidad de crecimiento y la densidad mineral ósea en niños españoles. Las barras representan los casos de los diferentes tipos de EII (datos obtenidos del estudio SPIRIT<sup>72</sup>). Las líneas discontinúas representan la velocidad de crecimiento (VC, Datos obtenidos de Carrascosa et al<sup>200</sup>), las líneas continuas los valores de densidad mineral ósea (DMO, Datos obtenidos de del Rio et al<sup>201</sup>). En esta gráfica puede observarse como el momento de mas incidencia de EII coincide con los mayores picos de velocidad de crecimiento y aposición ósea. EII nC: Enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada. EC: enfermedad de Crohn. CU: colitis ulcerosa.

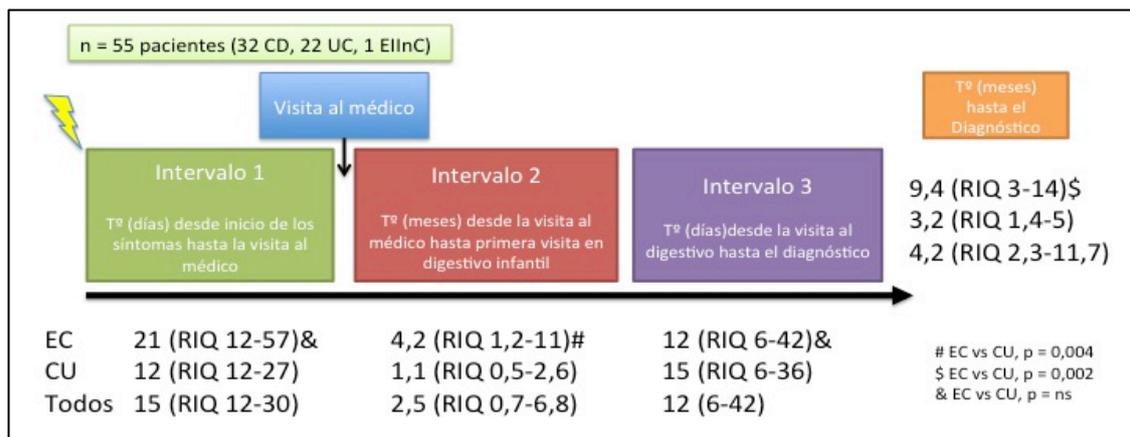
**Tabla IX. Prevalencia de la afectación del crecimiento en niños con EC**

Autor	Momento	Nº de pacientes	Prevalencia (%)
Kanof et al (1988) <sup>203</sup>	Diagnóstico	50	88%
Kirschner et al (1986) <sup>204</sup>	Diagnóstico	70	36%
Griffiths et al (1993) <sup>205</sup>	Seguimiento	100	49%
Hildebrand et al (1994) <sup>206</sup>	Diagnóstico	46	65%
Markowitz et al (1993) <sup>207</sup>	Adultos	38	37%
Motil et al (1993) <sup>208</sup>	Seguimiento	69	24%
Spray et al (2001) <sup>209</sup>	Diagnóstico	64	19%
Timmer et al (2011) <sup>210</sup>	Diagnóstico	572	9,4%*
		345	15,7%**
		539	22,3%***

\* Menos de 3 meses hasta el diagnóstico. \*\* De 3 a 6 meses hasta el diagnóstico. \*\*\* Mas de 6 meses Adaptado de referencia 202.

Las manifestaciones extraintestinales asociadas a la EII tienen una prevalencia muy variable. El riesgo de que aparezca al menos una manifestación extraintestinal durante el curso evolutivo de la EII es de un 9% durante el primer año, 19% a los 5 años y de hasta un 29% a los 15 años tras el diagnóstico<sup>198</sup>.

La sintomatología en muchas ocasiones tan insidiosa de la EC es una de las razones del retraso en el diagnóstico en estas entidades. La Figura 14 representa los tiempos hasta el diagnóstico obtenidos de un estudio multicéntrico realizado en nuestro país<sup>211</sup>.

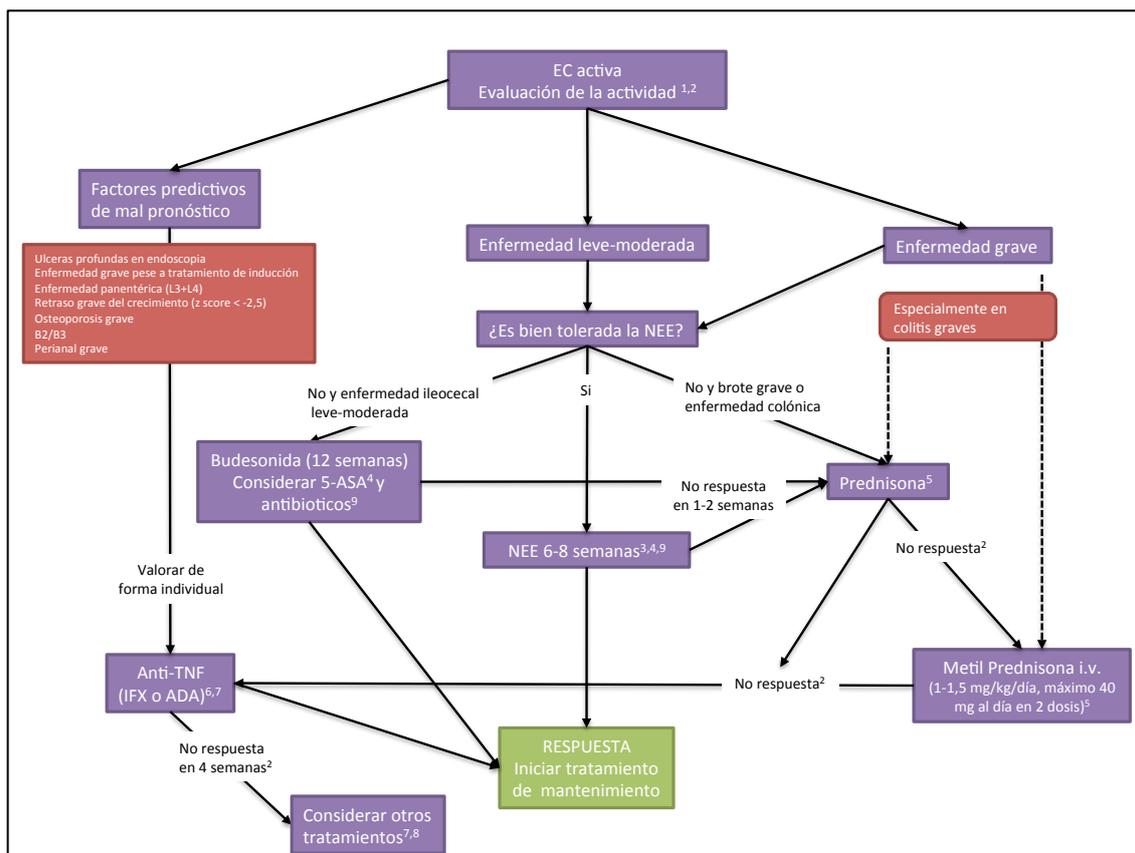


**Figura 14.** Retraso en el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria. EC: Enfermedad de Crohn. CU: colitis ulcerosa. EIInC: Enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada. RIQ: rango intercuartílico. Tº: tiempo transcurrido. Datos obtenidos de referencia 211.

## 11. Tratamiento de la enfermedad de Crohn

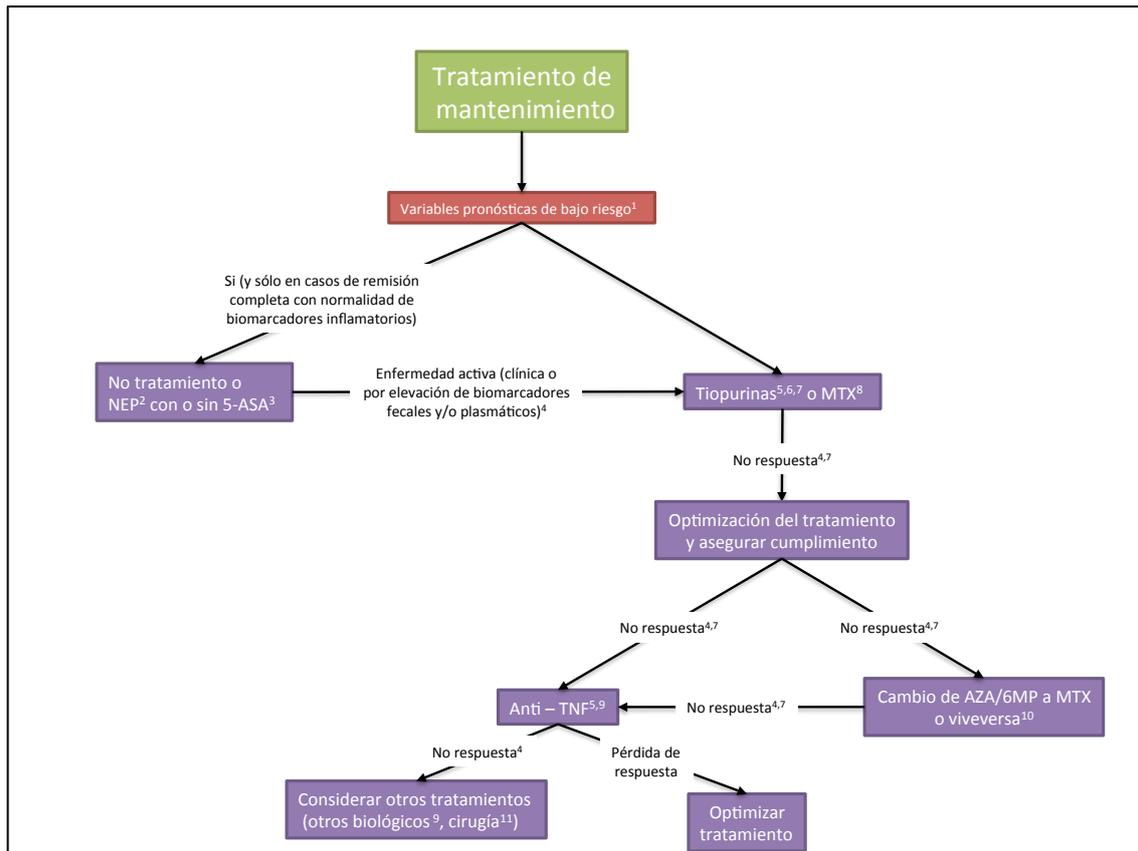
Los objetivos terapéuticos de la EC son control de la inflamación, curación mucosa, modificación del curso de la enfermedad, evitar los efectos indeseables del tratamiento y garantizar un crecimiento y desarrollo adecuados. El arsenal terapéutico del que disponemos para el tratamiento de la EC pediátrica es muy similar al de los adultos esto es debido en parte a que la evidencia aportada por los ensayos clínicos en niños con EC es escasa, y las decisiones terapéuticas se basan a menudo en una extrapolación a partir de la literatura sobre pacientes adultos. Sin embargo, se han publicado algunos ensayos clínicos de buena calidad durante los últimos 5 años, que constituye la base de las actuales guías de práctica clínica. El tratamiento del brote de EC va depender de varios factores entre ellos la gravedad, extensión, fenotipo, estado nutricional, edad del paciente y experiencia del equipo médico responsable del tratamiento.

Recientemente se han publicado las Guías de Consenso ECCO/ESPGHAN sobre el tratamiento médico de la EC<sup>103</sup> donde, basados en la evidencia, los autores realizan una serie de recomendaciones en los diferentes escenarios clínicos. Pese al avance en el campo de los fármacos biológicos, la NEE continua siendo el tratamiento de primera línea en la EC luminal. En este documento también se hace referencia a los factores de mal pronóstico que indican la necesidad de iniciar tratamiento con fármacos biológicos en el momento del diagnóstico, lo que se conoce como estrategia “top-down”. En la figuras 14 y 15 se representa el algoritmo terapéutico de la guía de consenso ECCO/ESPGHAN<sup>103</sup>.



**Figura 15.** Guía ECCO/ESPGHAN. Inducción a la remisión de EC pediátrica.

1. El wPCDAI debe ser empleado para estimar la gravedad junto con marcadores inflamatorios séricos y fecales, velocidad de crecimiento, hallazgos endoscópicos, radiológicos y otros parámetros de laboratorio. 2. Considerar: síntomas secundarios a estenosis, síndrome de intestino irritable, intolerancia a la lactosa, infección (*Clostridium difficile* y Citomegalovirus), diagnóstico erróneo, efectos secundarios de la medicación, síndrome de sobredesarrollo bacteriano y diarrea colerética. 3. La NEE debe estar especialmente indicada en niños con retraso del crecimiento, pérdida de peso o hipoalbuminemia. Si la NEE no se tolera por vía oral, puede emplearse una SNG, no obstante, las implicaciones emocionales y económicas de esta estrategia debe ponderarse frente a un curso corto de esteroides, una alternativa también válida. 4. En casos seleccionados pueden considerarse los 5-ASA como tratamiento coadyuvante, especialmente en brotes leves. 5. La dosis de prednisona/prednisolona (1 mg/kg/día hasta dosis máxima de 40 mg) debe disminuirse progresivamente en las siguientes 10 semanas. Los cursos repetidos de esteroides o la corticodependencia no deben ser tolerados. 6. El riesgo de malignización y de infecciones es superior en terapia combinada (anti-TNF+ tiopurinas). Ante la falta de evidencia, la terapia combinada no debe mantenerse más de 6 meses en pacientes con fallo a tiopurinas. Debido a que la terapia combinada es superior a la monoterapia, debe ser considerada en pacientes de alto riesgo, sobretodo en niñas donde el riesgo de linfoma es menor. Una vez alcanzada la remisión profunda debe retirarse uno de los dos fármacos. 7. Antes del inicio de tratamiento con anti-TNF debe actualizarse el calendario vacunal. En aquellos casos con fallo primario a anti-TNF, el cambio a otro anti-TNF se asocia a menos tasa de éxito. 8. La cirugía está especialmente indicada en pacientes con enfermedad refractaria ileal de segmento corto y en aquellos casos con estenosis que no responde a anti-TNF. 14. Algunos antibióticos pueden tener cierto papel en la inducción a la remisión en la EC como metronidazol, ciprofloxacino, azitromicina y rifaximina. Traducido y adaptado de referencia 103.



**Figura 16.** Guía ECCO/ESPGHAN. Mantenimiento de la remisión de EC pediátrica.

1. Los pacientes de alto riesgo son aquellos con enfermedad perianal, retraso grave del crecimiento, ulceraciones profundas en endoscopia, enfermedad extensa y necesidad de tratamiento esteroideo en el del primer brote. 2. Aunque la nutrición enteral parcial (NEP) ha demostrado ser inferior para inducir la remisión que la NEE, existe evidencia de que podría ser efectiva para mantener la remisión. 3. En casos seleccionados pueden considerarse los 5-ASA como tratamiento coadyuvante, especialmente en brotes leves. 4. Considerar: síntomas secundarios a estenosis, síndrome de intestino irritable, intolerancia a la lactosa, infección (C. difficile y Citomegalovirus), diagnóstico erróneo, efectos secundarios de la medicación, síndrome de sobredesarrollo bacteriano y diarrea colerética. 5. Antes del inicio de tratamiento con anti-TNF debe actualizarse el calendario vacunal. En aquellos casos con fallo primario a anti-TNF, el cambio a otro antiTNF se asocia a menos tasa de éxito. 6. AZA (2-2,5 mg/kg/día) o 6-MP (1-1,5 mg/kg/día). Inicio del efecto 8-14 semanas. La medición de TPMT y sus metabolitos pueden ayudar a optimizar la dosis de tiopurínicos. 7. El fallo a inmunomoduladores debe considerarse en pacientes con recaídas frecuentes o fallo para suspender los esteroides y podría tenerse en cuenta en pacientes asintomáticos con signos de inflamación mucosa o con marcadores serológicos, fecales, radiológicos o endoscópicos de actividad. 8. La dosis de MTX es de  $15 \text{ mg/m}^2$  (máximo 25 mg). La administración subcutánea es tan efectiva como la intramuscular. No hay datos suficientes para recomendar el tratamiento oral. Debe prescribirse ácido fólico oral para evitar efectos secundarios. Se requiere monitorización frecuente de enzimas hepáticos. Después de alcanzar la remisión (momento de inicio de acción entre 2-3 meses), la dosis de metotrexato debe reducirse un 40%. 9. El riesgo de malignización y de infecciones es superior en terapia combinada (antiTNF + tiopurinas). Ante la falta de evidencia, la terapia combinada no debe mantenerse más de 6 meses en pacientes con fallo a tiopurinas. Debido a que la terapia combinada es superior a la monoterapia, debe ser considerada en pacientes de alto riesgo, sobretudo en niñas donde el riesgo de linfoma es menor. Una vez alcanzada la remisión profunda debe retirarse uno de los dos fármacos. 10. La dosis de MTX es de  $15 \text{ mg/m}^2$  (máximo 25 mg). La administración subcutánea es tan efectiva como la intramuscular. No hay datos suficientes para recomendar el tratamiento oral. Debe prescribirse ácido fólico oral para evitar efectos secundarios. Se requiere monitorización frecuente de enzimas hepáticos. Después de alcanzar la remisión (momento de inicio de acción entre 2-3 meses), la dosis de metotrexato debe reducirse un 40%. 11. La cirugía está especialmente indicada en pacientes con enfermedad refractaria ileal de segmento corto y en aquellos casos con estenosis que no responde a anti-TNF. Traducido y adaptado de referencia 103.

## **II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DE ESTE ESTUDIO**

Pese a que la eficacia de la NEE para la inducción a la remisión en la EC pediátrica se conoce desde la década de los 80 muy pocos han sido los estudios publicados hasta la fecha en España<sup>61-64</sup>. Sólo unos pocos trabajos han utilizado la CF como marcador de respuesta a la NEE<sup>212-213</sup>. Un aspecto ampliamente debatido es si el empleo precoz de inmunomoduladores (AZA o 6-MP) modifica el curso de la enfermedad en todos los pacientes afectos de EC o sólo en casos seleccionados. Hasta la fecha, no se han publicado datos sobre la incidencia de EII pediátrica en la provincia de Málaga.

### **1. Objetivos del estudio**

Los objetivos propuestos para la elaboración del presente trabajo son:

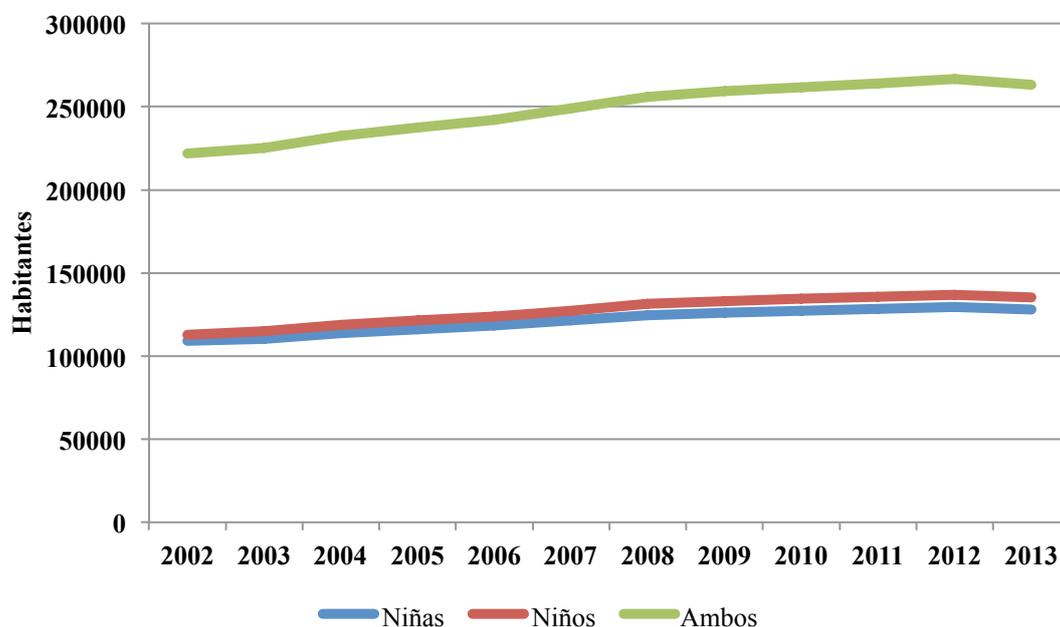
1. Estimar la tasa de remisión y de respuesta tras el tratamiento de inducción a la remisión con NEE.
2. Evolución de los parámetros clínicos, antropométricos y de laboratorio tras la NEE.
3. Estimar los factores predictivos de respuesta a la NEE.
4. Estimar el porcentaje de pacientes en remisión libre de esteroides a la semana 52 y determinar los factores predictivos de remisión libre de esteroides en semana 52.
5. Efecto del tratamiento precoz con inmunomoduladores en el curso de la enfermedad.
6. Estimar la tasa de incidencia de EII y su tendencia en la población pediátrica de la provincia de Málaga durante el periodo de estudio.

### III. MATERIAL Y MÉTODO

#### 1. Población a estudio

La Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil del Hospital Materno-Infantil perteneciente al Hospital Regional de Málaga es unidad de referencia en este campo para la provincia de Málaga, el campo de Gibraltar y Melilla. Además recibe pacientes del norte de Marruecos, a través de su paso por el Hospital Comarcal de Melilla, y puntualmente, de otras provincias andaluzas.

En los años en los que se realiza el estudio, la población entre 0-14 años de la provincia de Málaga (principal área de influencia del Centro Hospitalario) siguió la tendencia observada en la Figura 17.



**Figura 17.** Población menor de 14 años de la provincia de Málaga durante los años de la recogida de datos del presente estudio. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE).

## 2. Diseño del estudio

Estudio unicéntrico observacional ambispectivo que incluye a los pacientes diagnosticados de EC y que recibieron al menos 6 semanas de NEE durante su primer brote de enfermedad atendidos la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil del Hospital Materno Infantil de Málaga.

## 3. Periodo de estudio y población de estudio

El periodo retrospectivo transcurrió desde enero 2002 a diciembre 2006 siendo prospectivo con posterioridad hasta junio 2014. Se han incluido los pacientes de edades comprendidas entre 0 y 14 años ya que a partir de esta edad los pacientes son derivados al digestivo de adultos.

## 4. Criterios de inclusión y de exclusión

El diagnóstico de EC se realizó atendiendo a criterios clínicos, analíticos, endoscópicos, histológicos y radiológicos. Los criterios de inclusión y de exclusión están recogidos en la tabla X. Los pacientes debían cumplir todos los criterios de inclusión.

**Tabla X. Criterios de inclusión y exclusión**

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Primer brote	EIIInC
Tratamiento con NEE	Colitis indeterminada
	Colitis eosinofílica
	Colitis infecciosa
	Tratamiento concomitante con esteroides o anti-TNF
	Brotos sucesivos

NEE: Nutrición enteral exclusiva. EIIInC: enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada.

## 5. Metodología de recogida de datos

Durante el periodo 2002-2006 se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de EC y tratados con NEE durante su primer brote de enfermedad. Posteriormente y como continuación de la línea de investigación desarrollada a partir del año 2006 la recogida de datos se realizó de forma prospectiva.

Se elaboró una tabla de recogida de datos con las diferentes variables a estudio.

De cada paciente se recogieron los datos siguientes:

1. Número de historia clínica
2. Fecha de nacimiento
3. Sexo
4. Fecha de diagnóstico de la EC
5. Fecha de comienzo de los síntomas
6. Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico
7. Antecedentes familiares de primer grado afectos de EII. Tipo de EII.
8. Antecedentes personales: tipo de parto y de lactancia. Meses de lactancia materna. Intervenciones quirúrgicas. Apendicectomía.
9. Síntomas al diagnóstico
10. Pruebas realizadas al diagnóstico y resultado (gastroscopia, colonoscopia, ileoscopia, tránsito intestinal, gammagrafía, ecografía, enteroRM, RM pélvica, enema opaco, otras).
11. Presencia de granulomas en histología. Relación con zonas afectas.
12. Clasificación fenotípica de la EC mediante la clasificación de París<sup>155</sup>.
13. Tratamiento asociado

Fármaco	F. inicio	F. Fin
5-ASA orales		
5-ASA tópicos		
Metronidazol		
Azitromicina		
Esteroides orales		
Esteroides iv.		
Budesonida		
Azatioprina		
Infliximab		
Adalimumab		

14. Motivo/s por los que se emplea 6-MP
15. Datos antropométricos y analíticos al inicio y tras la finalización del periodo de NEE.

	Inicio del NEE	Fin del NEE
Peso (Kg)		
Talla (cm)		
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )		
PCDAI / wPCDAI		
Calprotectina		
PCR		
VSG		
Albúmina		
Hemoglobina		
Hematocrito		
Plaquetas		
Leucocitos		

16. Fecha de inicio de NEE
17. Fecha de finalización de NEE
18. Fórmula enteral utilizada
19. Cantidad (ml) de fórmula empleada
20. Fórmula enteral como suplemento tras el periodo de NEE
21. Fecha de recaída

22. Fecha último control clínico
23. Fecha de transferencia a la unidad de adultos.
24. Evolución del paciente. Cirugías (fechas).

## **6. Clasificación fenotípica de los pacientes: retraso del crecimiento y afectación perianal**

El fenotipo de la EC se estableció empleando la clasificación de París<sup>155</sup>. Se consideró afectación perianal si el paciente presentaba fístulas, abscesos o úlceras en el canal anal. Para el cálculo del z score de peso, talla, índice de masa corporal y velocidad de crecimiento se utilizaron las gráficas del Estudio Español de Crecimiento<sup>200</sup>.

## **7. Estimación de la gravedad del brote. Criterios de remisión y de respuesta. Introducción precoz del tratamiento inmunomodulador**

Todos los pacientes fueron evaluados al inicio y tras la finalización de la NEE. Se analizaron parámetros clínicos, analíticos y antropométricos. El análisis de los resultados se llevó a cabo por protocolo y por intención de tratar. La actividad de la EC se estableció mediante el wPCDAI<sup>182</sup> cuyos valores oscilan entre 0-125 puntos clasificándose el brote en leve ( 12,5 – 40 puntos), moderado (> 40-57,5 puntos) o grave (> 57,5 puntos). Se consideró remisión si el valor de wPCDAI tras la finalización del periodo de NEE era inferior a 12,5 puntos, considerando respuesta si acontecía un cambio de más de 17,5 puntos sobre el wPCDAI basal (Tabla VII). Además del wPCDAI se emplearon otros criterios de remisión (Tabla XI)

**Tabla XI. Criterios para definir la remisión**

---

wPCDAI < 12,5
wPCDAI < 12,5 y VSG < 20 mm/h
wPCDAI < 12,5 + PCR < 5 mg/L
wPCDAI < 12,5 + CF < 250 µg/g
wPCDAI < 12,5 + PCR < 5 mg/L + CF < 250 µg/g
wPCDAI = 0 + PCR < 5 mg/L + CF < 250 µg/g

---

Se consideró que la introducción de tiopurínicos había sucedido de forma precoz si acontecía en las primeras 8 semanas desde el diagnóstico y durante el periodo de NEE, de acuerdo con Markowitz et al<sup>214</sup> y Panés et al<sup>215</sup>.

## **8. Protocolo de recogida y transporte de muestras de heces. Determinación de niveles de calprotectina fecal**

La muestra de heces se recogía el mismo día o el día previo a la cita en un contenedor de plástico y se mantenía refrigerado hasta su procesamiento en el laboratorio. La concentración fecal de calprotectina se midió cuantitativamente empleando un kit ya comercializado, Calprest<sup>®</sup> (Test de Elisa para determinación cuantitativa de cifras de CF; Eurospital, Italia) siguiendo las instrucciones del fabricante. La concentración de CF se expresó en µg/g de heces, el rango de medición de este kit es de 15,6-2000 µg/g de heces, considerándose valores normales los inferiores a 50 µg/g de heces.

## **9. Protocolo de Nutrición enteral exclusiva. Estimación de los requerimientos energéticos**

Tras el diagnóstico todos los pacientes recibieron bien Modulen IBD<sup>®</sup> o Resource IBD<sup>®</sup>. Se trataba de la misma fórmula polimérica (Tabla XII) que durante el periodo de estudio, debido a temas de mercado, cambió su nombre aunque no su composición.

Los pacientes y sus familiares fueron instruidos en la unidad para poder reconstituir la fórmula en el domicilio y se les facilitó información escrita detallada. Las recomendaciones fueron reconstituir la fórmula con una densidad calórica de 1 kcal/ml, añadiendo 400 g de polvo a 1640 ml de agua para obtener un volumen final de 2000 ml. Para el cálculo del gasto energético basal se utilizó la fórmula de Schofield<sup>214</sup> (Tabla XIII), el resultado se multiplicó por los factores de actividad, dependiendo de las características del paciente, para obtener el valor del gasto energético total (GET).

Todos los pacientes comenzaron el soporte nutricional en el hospital, previo al alta. Los volúmenes se iban incrementando diariamente hasta alcanzar la ingesta deseada en los siguientes 5-7 días. Inicialmente se ofrecía por boca, y si no era bien tolerado se administraba a través de sonda nasogástrica. Durante el periodo de NEE los pacientes no estaban autorizados a tomar ningún otro alimento, sólo podían beber agua. Se les permitía tomar la fórmula polimérica fría o templada.

**Tabla XII. Composición de Modulen IBD<sup>®</sup> / Resource IBD<sup>®</sup>**

	Por 100 g	Por cada 100 ml reconstituidos al 20%
Energía (Kcal/KJ)	500 / 2100	100 / 420
Proteínas g	18	3,6
Nitrógeno g	2,8	0,6
Carbohidratos g	54	11
Azúcares g	20,9	4,18
Lactosa g	0,09	0,018
Grasas g	23	4,7
Grasas saturadas (62%)* g	13,2	2,6
MCT g	6	1,2
Grasas monoinsaturadas (26%)* g	5,6	1,1
Grasas poliinsaturadas (12%)* g	2,5	0,5
Ácido linoleico g	2,3	0,46
Ácido $\alpha$ -linolénico g	0,2	0,04
Minerales y oligoelementos		
Sodio mg / mmol	175 / 7,4	35 / 1,5
Cloro mg / mmol	370 / 10,4	74 / 2,1
Potasio mg / mmol	610 / 15	122 / 3
Calcio mg		91
Fósforo mg		61
Magnesio mg		20
Hierro mg		1,1
Zinc mg		0,96
Cobre $\mu$ g		100
Yodo $\mu$ g		10
Selenio $\mu$ g		3,5
Manganeso mg		0,2
Cromo $\mu$ g		5,1
Molibdeno $\mu$ g		7,5
Flúor mg		0,002
Vitaminas		
A (retinol) $\mu$ g		84
D3 (colecalfiferol) $\mu$ g		1
K1 $\mu$ g		5,6
C mg		9,7
B1 mg		0,12
B2 mg		0,13
B6 mg		0,17
Niacina mg NE		2,1
Ácido fólico $\mu$ g		24
B12 $\mu$ g		0,32
Ácido pantoténico mg		0,5
Biotina $\mu$ g		3,2
E (d- $\alpha$ -tocoferol) mg		1,3
Colina mg		7
Osmolaridad mOsm/L		290

\* Porcentaje sobre el total de lípidos. Datos obtenidos de ficha técnica

Una vez comenzada la NEE los pacientes se citaron en la unidad cada dos semanas para comprobar la evolución del tratamiento y estimular su cumplimentación. Después de finalizar la NEE, las visitas de control se programaron cada 3 meses siempre y cuando no hubiera ninguna incidencia, en ese caso los pacientes tenían instrucciones bien de acudir a la unidad o de contactar telefónicamente.

La introducción de los alimentos tras el periodo de NEE se realizó de forma progresiva en las dos semanas posteriores. A todos los pacientes se les indicó que continuasen con al menos 500 ml al día de fórmula polimérica en forma de suplemento.

**Tabla XIII. Ecuaciones para la estimación del gasto energético basal (Schofield)**

<b>Fórmula</b>	<b>Sexo</b>	<b>0-3 años</b>	<b>3-10 años</b>	<b>10-18 años</b>
<b>Schofield (P)</b>	Niños	$59,511P - 30,353$	$22,705P + 504,29$	$17,686P + 658,206$
	Niñas	$58,316P - 31,07$	$20,315P + 485,887$	$13,384P + 692,622$
<b>Schofield (PT)</b>	Niños	$0,1673P + 1517,4T - 617,576$	$19,598P + 130,25T + 414,904$	$16,252P + 137,186T + 515,523$
	Niñas	$16,252P + 1023,159T - 413,47$	$16,969P + 161,803 T + 371,167$	$8,365P + 465,572T + 200,043$

P: Peso (Kg); T: Talla (m). Tomado de referencia 216.

## 10. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables del estudio, los valores de las variables continuas se resumieron mediante sus correspondientes medias y desviación estándar o medianas y rango intercuartílico según la distribución de la variable fuera o no simétrica, y el rango de valores: máximo y mínimo. Las variables categóricas se presentaron en frecuencias absolutas y frecuencias relativas.

Para analizar las diferencias existentes en los valores de variables continuas en las muestras procedentes de pacientes respondedores y no respondedores se aplicó la prueba T de Student para dos muestras independientes en el caso de que se cumpliera la condición de normalidad. Para estimar la normalidad de la distribución se aplicó el Test de Kolmogorov-Smirnoff. Para las variables en las que no se pudo aceptar la condición de normalidad se aplicó la correspondiente prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Para analizar las diferencias existentes antes y después se aplicó la prueba T de Student para muestras pareadas en el caso que se pudo aceptar la condición de normalidad o la prueba no paramétrica de Wilcoxon.

Para analizar si las diferencias observadas en las frecuencias de las variables cualitativas de interés eran estadísticamente significativas, se utilizó el test de la Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en el caso de que el porcentaje de valores esperados menores de 5 superara el 20%.

Para analizar la relación entre dos variables continuas se calculó el coeficiente de correlación lineal de Pearson en caso de que se cumplieran las condiciones de

normalidad de las variables, en caso contrario se calculó el coeficiente de Spearman. Se calculó su correspondiente significación para determinar si tal valor obtenido muestra que las variables están relacionadas en realidad o tan solo presentan dicha relación como consecuencia del azar.

Para comparar los valores de las variables continuas en los grupos de pacientes, se aplicó el análisis de la varianza de un factor. Antes de aplicarla se comprobó si satisfacían las condiciones de homocedasticidad (a través del Test de Levene) y normalidad (Test de Shapiro-Wilk). En caso de que no se cumpliera la condición de normalidad se aplicó el test no paramétrico de Kruskal Wallis y si se rechazaba la hipótesis de igualdad, para ver que grupos diferían entre sí, se compararon 2 a 2 mediante la prueba de Mann Whitney con la corrección de Bonferroni. En el caso que se pudo aplicar ANOVA y si los resultados eran estadísticamente significativos, se aplicaron las pruebas post hoc, en concreto la de Tukey para ver qué grupo difería de que otro.

Los modelos predictivos de respuesta se construyeron mediante pruebas de regresión logística univariante y multivariante. Las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas o una tendencia ( $p < 0,15$ ) en los análisis univariantes entre los grupos de respuesta a la NEE junto a las variables que, por conocimientos teóricos o empíricos, se consideraron que podían estar relacionadas con la variable dependiente, se utilizaron para la construcción del modelo. La selección de las variables del modelo se realizó mediante un análisis multivariado y se utilizó como método de inclusión de las variables por pasos «hacia atrás». La magnitud de la

asociación entre las variables predictivas del modelo y la variable dependiente se midió mediante las *odds ratio* (OR) y sus correspondientes IC del 95%.

Se realizaron análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier para obtener los tiempos medios hasta la recaída. Mediante la regresión de Cox se determinó la probabilidad del suceso de interés (remisión libre esteroides) en función de las variables independientes y del tiempo que transcurrió hasta que ocurrió dicho suceso (Hazard ratio).

Para calcular la incidencia de casos de EII se tuvo en cuenta la población de la provincia de Málaga a final de cada uno de los años de estudio. La distribución de dicha población, según sexo y edad, se recogió de los registros del padrón de la provincia de Málaga publicados por el Instituto Nacional de Estadística. La incidencia se expresa en número de casos por cada 100.000 habitantes/año. Como primer paso, se calcularon tasas brutas de incidencia del grupo de población de 0-14 años, tras esto se calcularon las tasas ajustadas por sexo. No se realizaron ajustes por rangos de edad.

## **11. Aspectos éticos**

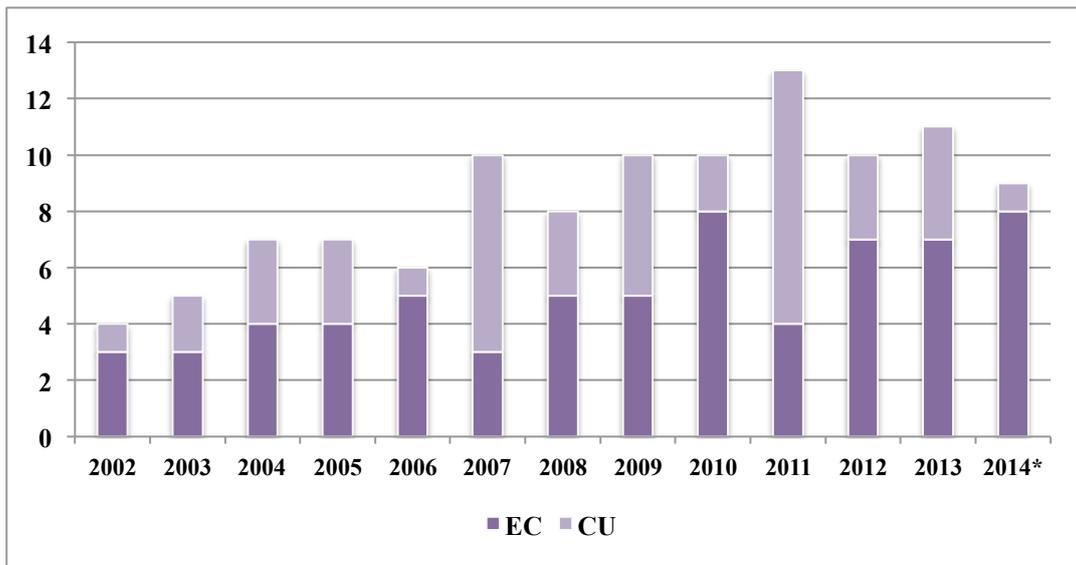
Este estudio ha sido evaluado y aprobado por el Comité de ética de investigación del Hospital Regional de Málaga.



## IV. RESULTADOS

### 1. Datos demográficos

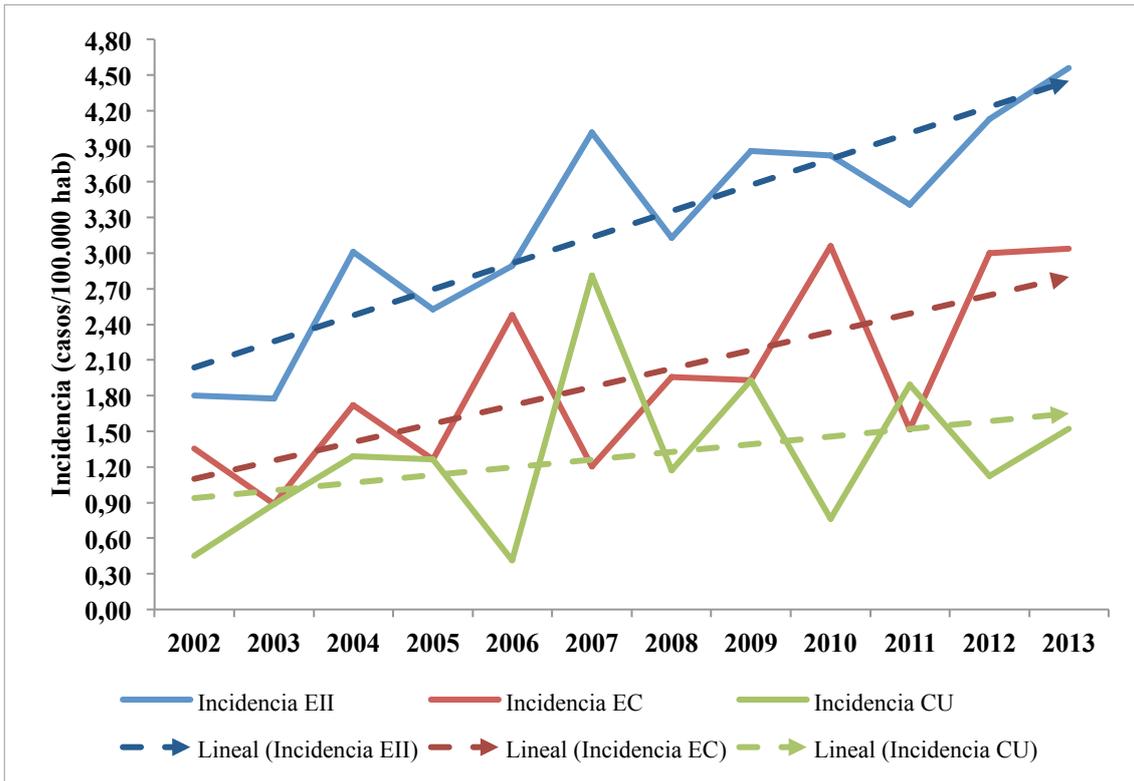
Durante el periodo de estudio, Enero 2002-Junio 2014, se diagnosticaron en nuestra unidad 107 pacientes con EII, 61 niños y 46 niñas; 67 de EC y 40 de CU (Figura 18).



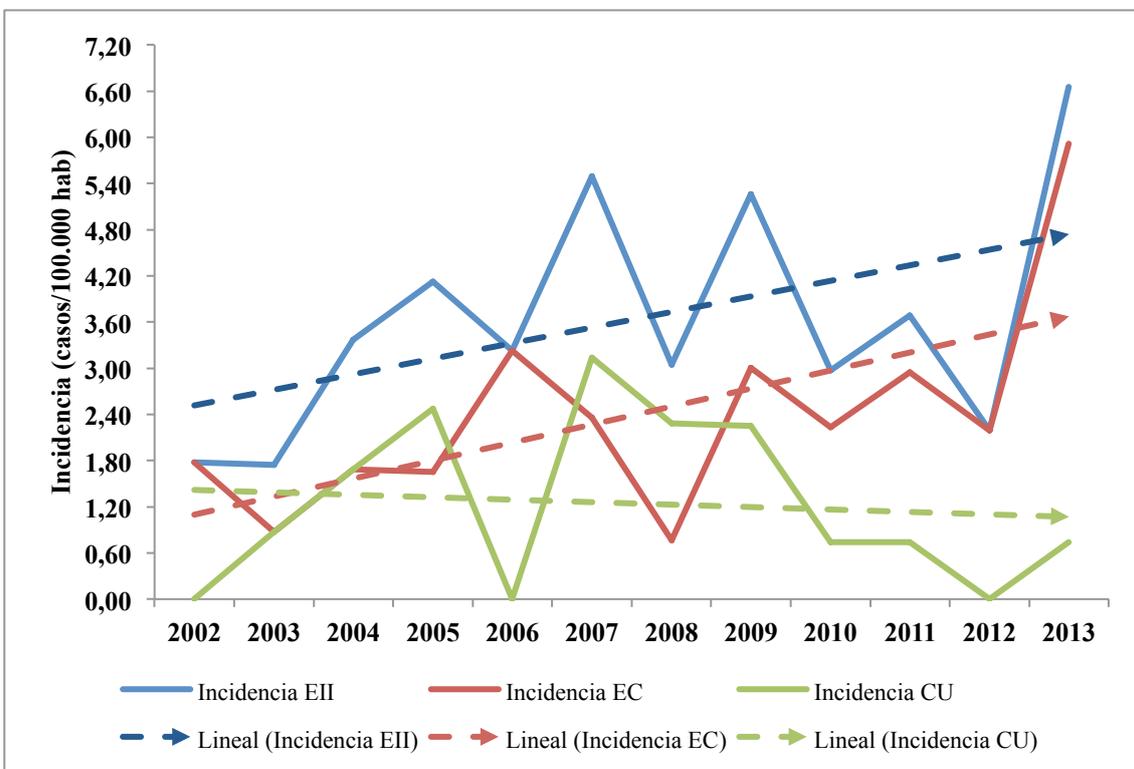
**Figura 18.** Nuevos casos de EII diagnosticados en la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil del Hospital Materno Infantil de Málaga durante el periodo Enero 2002-Junio 2014. EC: enfermedad de Crohn. CU: colitis ulcerosa.

En las Figuras 19, 20 y 21 se representa la tendencia de la incidencia de EII, EC y CU durante el periodo de estudio. La incidencia de casos de EII incrementa de 1,78 /10<sup>5</sup> hab. en el año 2002 a 4,56 /10<sup>5</sup> hab. en 2013.

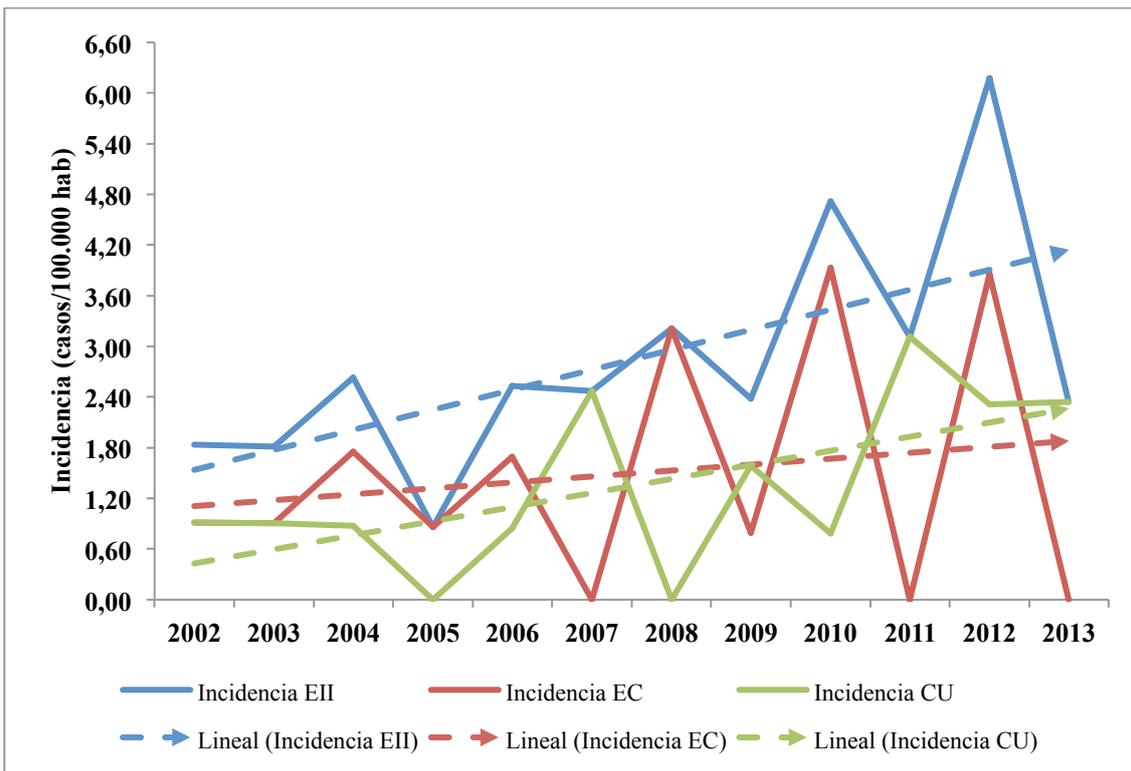
De los 67 pacientes con EC (Figura 22) 50 iniciaron tratamiento con NEE, 74,6% (IC 95%, 63%-83%). De los 17 pacientes que no recibieron NEE en el primer brote, en 3 casos fue por negativa de los pacientes o sus padres y en los otros 14 casos por criterio médico: esteroides (8 casos), infliximab (3 casos), adalimumab (2 casos) y tacrolimus (1 caso).



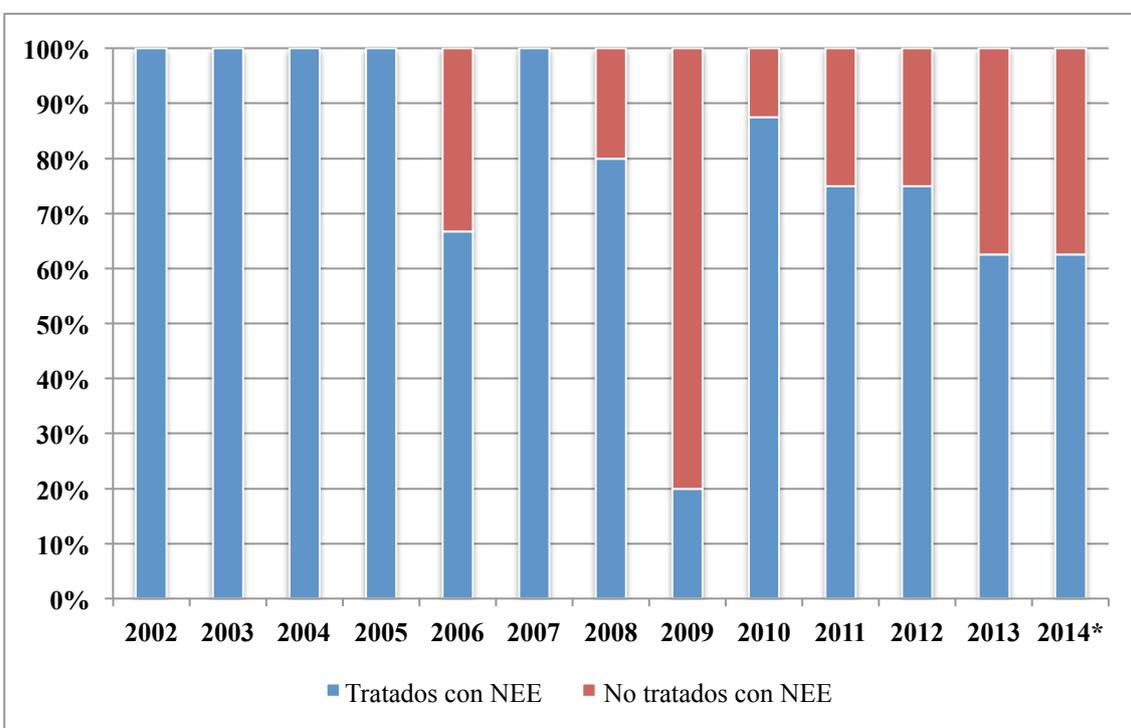
**Figura 19.** Evolución de las cifras de incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes menores de 14 años en la provincia de Málaga. Datos del INE. EII: enfermedad inflamatoria intestinal. EC: enfermedad de Crohn. CU: Colitis ulcerosa.



**Figura 20.** Evolución de las cifras de incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en NIÑOS menores de 14 años en la provincia de Málaga. Datos del INE. EII: enfermedad inflamatoria intestinal. EC: enfermedad de Crohn. CU: Colitis ulcerosa.



**Figura 21.** Evolución de las cifras de incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en NIÑAS menores de 14 años en la provincia de Málaga. Datos del INE. EII: enfermedad inflamatoria intestinal. EC: enfermedad de Crohn. CU: Colitis ulcerosa.



**Figura 22.** Porcentaje de pacientes frente al total que recibe tratamiento con NEE en relación al año de diagnóstico. \* Sólo hasta junio 2014. NEE: Nutrición Enteral Exclusiva.

## 2. Características de los pacientes

Se incluyeron 50 pacientes, 32 niños (64%) y 18 niñas (36%), con una edad al diagnóstico de  $10,8 \pm 2,9$  años (Tabla XIV). Siete pacientes tenían historia familiar de EII (5 EC y 2 CU). Dos hermanos debutaron con EC con 3 años de diferencia entre fechas de debut. La tasa de cesáreas en la población de estudio fue del 16%. El 56% de los pacientes recibieron lactancia materna y dos fueron apendicectomizados antes del debut de la enfermedad. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 4,9 meses (RIQ 2,5 - 12,1). Este tiempo de diagnóstico fue ligeramente inferior, aunque no de forma significativa, en pacientes con historia familiar de EII (3,3 meses RIQ 1,4-7,3 vs 5 meses (RIQ 2,9-12,2),  $p=0,174$ ).

En relación a la estación del año donde comienzan los síntomas, el 32% lo hacen durante el otoño, un 26% en primavera e invierno y un 16% en verano.

Los signos y síntomas más frecuentes fueron el dolor abdominal, la diarrea y la pérdida de peso, debutando el 30 % de nuestra serie con esta “triada clásica” (Tabla XV).

Los pacientes procedían fundamentalmente del servicio de urgencias (80%) o de las plantas de hospitalización donde habían sido ingresados por algunos de los síntomas referidos en la tabla XV. Un pequeño porcentaje, aproximadamente el 6-8% fueron derivados de otras consultas externas (endocrinología, cirugía pediátrica o infectología) y el 12-14% restante desde atención primaria.

**Tabla XIV. Características de los pacientes tratados con NEE (n=50)**

Varones	32/50 (64%)
Edad al diagnóstico (años)	10,8 ± 2,9
Historia familiar de EII	7/50 (14%)
Tiempo hasta el diagnóstico (meses)	4,9 (RIQ 2,5 - 12,1)
<b>Antropometría</b>	
Peso (Kg) [z score]	35 ± 12,9 [-0,64 ± 1,01]
Talla (cm) [z score]	140 ± 18 [-0,54 ± 1,25]
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) [z score]	17,14 ± 3,2 [-0,61 ± 0,91]
<b>Clasificación de Paris</b>	
L1	6 (12%)
L2	7 (14%)
L3	19 (38%)
L3+L4 (extenso)	18 (36%)
B1	49 (98%)
B2	1 (2%)
Afectación perianal (p)	13 (26%)
Retraso de crecimiento (G <sub>1</sub> )	13 (26%)
<b>wPCDAI<sup>1</sup> basal</b>	
Leve	14 (28%)
Moderado	12 (24%)
Grave	24 (48%)
<b>Tratamiento asociado a la NEE</b>	
5-ASA y metronidazol	18 (36%)
5-ASA	16 (32%)
Metronidazol	13 (26%)
Metronidazol y Azitromicina	1 (2%)
Ninguno	2 (4%)
<b>Pruebas de laboratorio</b>	
Calprotectina fecal (µg/g)	680 (RIQ 487-823)
PCR (mg/L)	30,2 (RIQ 16,1 - 62,7)
VSG (mm/h)	29 (RIQ 21 - 45)
Albúmina (g/dl)	3,3 (RIQ 2,7 - 3,7)
Hemoglobina (g/dl)	11,7 (RIQ 10,4 - 12,3)
Hematocrito (%)	35,8 (RIQ 33 - 37,7)
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /µL)	10,4 ± 3,4
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /µL)	520 ± 1,5

<sup>1</sup>Remisión < 12,5; Leve 12,5-40; Moderado > 40, Grave > 57,5. wPCDAI: Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; RIQ: Rango intercuartílico; EII: enfermedad inflamatoria intestinal. L1: 1/3 distal del ileon + ciego; L2: Colon; L3: ileocolónica; L4a: tracto gastrointestinal superior proximal al ligamento de Treitz; L4b: tracto gastrointestinal superior distal al ligamento de Treitz y proximal al 1/3 distal del ileon. L3+L4: afectación ileocolónica y del tracto digestivo superior.

**Tabla XV. Signos y síntomas al debut**

<b>Signo/Síntoma</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Dolor abdominal	35 (70%)
Diarrea	33 (66%)
Pérdida de peso	30 (60%)
<b>“Triada clásica”</b>	<b>15 (30%)*</b>
Retraso crecimiento	13 (26%)
Fisura / úlcera anal	11 (22%)
Rectorragia	10 (20%)
Anorexia	9 (18%)
Febrícula/Fiebre	8 (16%)
Artralgias	7 (14%)
Anemia	7 (14%)
Astenia	6 (12%)
Aftas orales	6 (12%)
Eritema nodoso	4 (8%)
Síntomas depresivos	3 (6%)
Abscesos perianales	3 (6%)
Vómitos	3 (6%)
Amenorrea secundaria	2 (4%)

\*Triada clásica: Diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso

### 3. Biomarcadores

Al debut de la enfermedad se analizaron los siguientes biomarcadores: PCR, VSG y CF cuyas cifras basales están expuestas en la tabla XIV. La hipoalbuminemia (< 3,5 g/dl) fue el hallazgo más frecuente estando presente en 15 pacientes (30%). La CF no fue normal en ninguno de los casos, aunque inferior a 300 µg/g de heces en 4 pacientes (8%). La PCR fue normal (< 5 mg/L) en 4 pacientes (8%) y la VSG inferior a 20 mm/h en 7 (14%). Tres casos (6%) presentaban cifras de PCR y VSG normales al debut.

En las tablas XVI y XVII se muestran los coeficientes de correlación entre los diferentes biomarcadores y entre éstos y otras variables clínicas y analíticas.

**Tabla XVI. Coeficientes de correlación de Spearman de las diferentes variables analizadas antes de iniciar la NEE**

	VSG	Albumina	Hemoglobina	Leucocitos	Plaquetas	Calprotectina	wPCDAI LEVE	wPCDAI MODERADO	wPCDAI GRAVE	wPCDAI
PCR	0,489* p=0,001	-0,531** p<0,0001	-0,518** p<0,0001	0,274 p=0,066	0,406* p=0,005	0,131 p=0,391	-0,323* p=0,029	0,153 p=0,311	0,157 p=0,296	0,245 p=0,101
VSG		-0,427* p=0,03	-0,572** p<0,0001	0,081 p=0,586	0,513** p<0,0001	0,034 p=0,821	-0,234 p=0,113	-0,088 p=0,555	0,281 p=0,056	0,396* p=0,006
Albumina			0,654** p<0,0001	-0,239 p=0,109	-0,379* p=0,009	-0,132 p=0,381	0,427* p=0,003	-0,002 p=0,990	-0,363* p=0,013	-0,465* p=0,001
Hemoglobina				-0,164 p=0,264	-0,426* p=0,003	-0,027 p=0,856	0,429* p=0,002	-0,122 p=0,410	-0,266 p=0,067	-0,384* p=0,007
Leucocitos					0,247 p=0,090	-0,065 p=0,663	-0,118 p=0,424	0,170 p=0,248	-0,045 p=0,761	-0,042 p=0,779
Plaquetas						0,146 p=0,327	-0,241 p=0,098	-0,057 p=0,699	0,259 p=0,076	0,279 p=0,054
Calprotectina							-0,072 p=0,624	-0,042 p=0,775	0,101 p=0,489	0,032 p=0,829

\* p<0,05; \*\* p<0,001

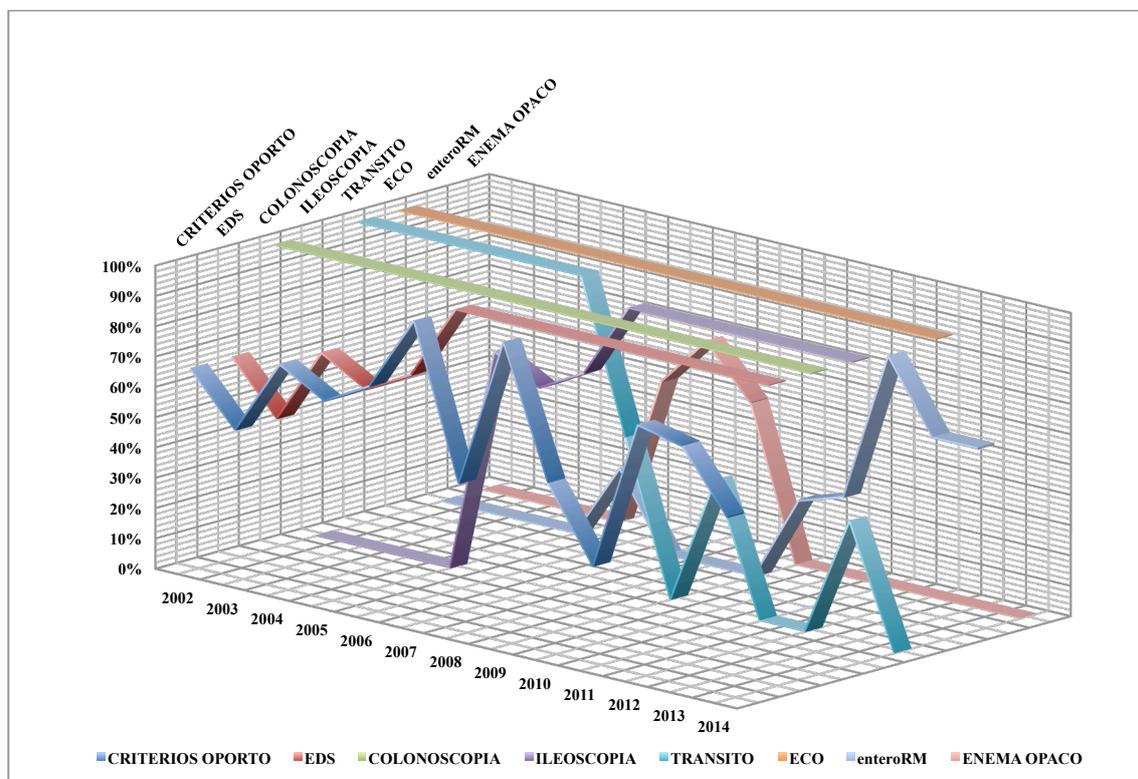
**Tabla XVII. Coeficientes de correlación de Spearman de las diferentes variables analizadas en pacientes respondedores a la NEE**

	VSG	Albumina	Hemoglobina	Leucocitos	Plaquetas	Calprotectina	wPCDAI
PCR	-0,083 p=0,648	-0,238 p=0,169	-0,101 p=0,545	0,024 p=0,886	0,105 p=0,530	0,111 p=0,519	0,110 p=0,509
VSG		0,241 p=0,184	-0,267 p=0,126	-0,435* p=0,010	0,049 p=0,784	-0,075 p=0,680	0,270 p=0,122
Albumina			0,034 p=0,842	-0,237 p=0,157	-0,069 p=0,686	-0,166 p=0,334	0,176 p=0,299
Hemoglobina				0,244 p=0,130	0,016 p=0,920	0,151 p=0,366	0,182 p=0,262
Leucocitos					0,207 p=0,199	0,005 p=0,975	-0,206 p=0,202
Plaquetas						0,286 p=0,082	-0,102 p=0,529
Calprotectina							-0,069 p=0,672

\* p<0,05; \*\* p<0,001

## 4. Criterios de Oporto

Antes de 2005, momento de la publicación de los criterios de Oporto, el 66,7% de los pacientes cumplían esos criterios al diagnóstico. Este porcentaje descendió al 46,15% ( $p=0,471$ ) y la causa de este descenso fue fundamentalmente la reducción de la indicación de tránsito intestinal debido a su baja rentabilidad diagnóstica y al exceso de radiación y al empleo cada vez más habitual de la ecografía abdominal que se realizó al diagnóstico en todos los pacientes (Figura 23).



**Figura 23.** Pruebas complementarias realizadas al diagnóstico. Porcentaje de pacientes que cumplen los Criterios de Oporto. enteroRM: enteroresonancia magnética. ECO: ecografía abdominal.

La rentabilidad diagnóstica de la ecografía fue del 98% a diferencia del tránsito intestinal 42,3%,  $p=0,001$ . En el único caso en el que no se observaron lesiones en la ecografía tampoco se visualizaron en la enteroRM, el paciente presentaba un brote leve. La rentabilidad diagnóstica del enema opaco fue del 25% de los casos en los que se

realizó. En 26 (52%) casos se observaron granulomas en la biopsia, en 5 casos en zonas sin afectación macroscópica en la endoscopia.

## 5. Tasas de remisión y de respuesta a nutrición enteral exclusiva

En 2 pacientes no se pudo comprobar la respuesta a la NEE por abandono del tratamiento en la primera semana. En 6 casos no se alcanzó la remisión clínica iniciándose tratamiento con esteroides. Excepto en dos casos que precisaron sonda nasogástrica, el resto de pacientes completaron el periodo de NEE tomando la fórmula polimérica por boca. La duración de la NEE, en los casos en los que se completó el tratamiento, fue de 7,71 semanas (RIQ 6,5-8,5) a diferencia del grupo en el que no se completó 3,6 (RIQ 2,9-7,1),  $p=0,003$ .

En las tablas XVIII y XIX se exponen las tasas de remisión según los diferentes criterios empleados.

**Tabla XVIII. Análisis por protocolo de la tasa de remisión según los criterios empleados**

<b>Criterio de remisión</b>	<b>% Remisión</b>
wPCDAI < 12,5	42/48 (87,5%)
wPCDAI < 12,5 y VSG < 20 mm/h	33/48 (68,7%)
wPCDAI < 12,5 + PCR < 5 mg/L	29/44 (65,9%)
wPCDAI < 12,5 + CF < 250 µg/g	25/46 (54,3%)
wPCDAI < 12,5 + PCR < 5 mg/L + CF < 250 µg/g	18/42 (42,9%)
wPCDAI = 0 + PCR < 5 mg/L + CF < 250 µg/g	5/43 (11,6%)

**Tabla XIX. Análisis por intención de tratar de la tasa de remisión según los criterios empleados**

<b>Criterio de remisión</b>	<b>% Remisión</b>
wPCDAI < 12,5	42/50 (84%)
wPCDAI < 12,5 y VSG < 20 mm/h	33/50 (66%)
wPCDAI < 12,5 + PCR < 5 mg/L	29/46 (63%)
wPCDAI < 12,5 + CF < 250 µg/g	25/48 (52,1%)
wPCDAI < 12,5 + PCR < 5 mg/L + CF < 250 µg/g	18/44 (40,9%)
wPCDAI = 0 + PCR < 5 mg/L + CF < 250 µg/g	5/45 (11%)

De los 48 pacientes que completaron el periodo de NEE, 42 (87,5%, análisis por protocolo) alcanzaron la remisión clínica, este porcentaje de respuesta desciende hasta el 84% en el análisis por intención de tratar. La tasa de cumplimentación fue del 96%. Tras finalizar el periodo de NEE hubo un incremento significativo de talla, cifras plasmáticas de albúmina, hemoglobina y hematocrito junto con un descenso significativo en los valores de CF, PCR, VSG, cifras de leucocitos y plaquetas (Tablas XX-XXIII; Figuras 24-27). La NEE fue bien tolerada en todos los casos y no aconteció ningún efecto adverso durante el periodo de estudio. Al final del periodo de NEE la dieta fue reintroducida de forma progresiva sin ningún incidente.

En relación a los 6 pacientes que no alcanzaron la remisión, todos respondieron, 1 paciente de forma moderada (descenso del wPCDAI  $> 37,5$  puntos sobre el basal) y 5 de forma leve (descenso del wPCDAI  $> 17,5$  puntos sobre el basal). El descenso mediano de wPCDAI en este grupo de 6 pacientes fue de -30 puntos (RIQ -36, - 26).

**Tabla XX. Actividad clínica y analítica basal en ambos grupos: respondedores y no respondedores (n=48). Criterio empleado wPCDAI < 12,5**

	<b>Respondedores (n=42)</b>	<b>No respondedores (n=6)</b>	<b>p</b>
Varones / Mujeres	29/13 (69%/31%)	2/4 (33,3%/66,7%)	p = 0,107 <sup>#</sup>
Edad al diagnóstico (años)	12,1 (RIQ 9,8-13,2)	9,5 (RIQ 3,4-13)	p = 0,022 <sup>\$</sup>
Meses hasta el diagnóstico	4,9 (RIQ 2,5-12,16)	9,6 (RIQ 2,4-25,9)	p = 0,075 <sup>\$</sup>
L1	6 (14,3%)	0 (0%)	p = 0,427 <sup>#</sup>
L2	4 (9,5%)	2 (33,3%)	p = 0,157 <sup>#</sup>
L3	16 (38,1%)	3 (50%)	p = 0,446 <sup>#</sup>
L3+L4	16 (38,1%)	1 (16,7%)	p = 0,295 <sup>#</sup>
Retraso de crecimiento	10 (23,8%)	2 (33,3%)	p = 0,473 <sup>#</sup>
Enfermedad perianal	11 (26,2%)	2 (33,3%)	p = 0,524 <sup>#</sup>
<b>Antropometría basal</b>			
z score peso	- 0,56 (RIQ -1,4 - 0,2)	- 1,36 (RIQ -1,9- -0,61)	p= 0,055 <sup>\$</sup>
z score talla	-0,5 (RIQ -1,3 - 0,59)	-1,11 (RIQ -2,1 - -0,16)	p= 0,160 <sup>\$</sup>
z score IMC	-0,83 (RIQ -1,2- 0,15)	-1,04 (RIQ -1,3-0,6)	p= 0,251 <sup>\$</sup>
Peso (Kg)	35,1 (RIQ 27,4-45,2)	23,7 (RIQ 15,4-32)	p = 0,014 <sup>\$</sup>
Talla (cm)	143,2 (RIQ 134,3-155)	123 (RIQ 100-146)	p = 0,046 <sup>\$</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	16,3 (RIQ 15,1-20,2)	15,4 (RIQ 13,8-16,05)	p = 0,090 <sup>\$</sup>
<b>wPCDAI</b>	<b>52,5 (RIQ 36,8-70)</b>	<b>66,25 (RIQ 56-75)</b>	<b>p = 0,073<sup>\$</sup></b>
Brote leve	13 (31,0%)	0 (0%)	p = 0,110 <sup>#</sup>
Brote moderado	11 (26,2%)	1 (16,7%)	p = 0,189 <sup>#</sup>
Brote grave	18 (42,8%)	5 (83,3%)	p = 0,008 <sup>#</sup>
<b>Tratamiento asociado</b>			
5-ASA	15 (35,7%)	0 (0%)	p = 0,090 <sup>#</sup>
Metronidazol	11 (26,2%)	2 (33,3%)	p = 0,524 <sup>#</sup>
5-ASA y Metronidazol	13 (31%)	4 (66,7%)	p = 0,107 <sup>#</sup>
Metronidazol y azitromicina	1 (2,4%)	0 (0%)	p = 0,875 <sup>#</sup>
Ninguno	2 (4,8%)	0 (0%)	p = 0,763 <sup>#</sup>
<b>Laboratorio</b>			
Calprotectina fecal (µg/g)	632 (RIQ 469-830)	766 (RIQ 666-848)	p=0,258 <sup>\$</sup>
PCR (mg/L)	27 (RIQ 16 - 55)	47,4 (RIQ 13-99)	p=0,317 <sup>\$</sup>
VSG (mm/h)	29 (RIQ 21 - 45)	28,5 (RIQ 21-45)	p=0,967 <sup>\$</sup>
Albumina (g/dl)	3,3 (RIQ 2,8 - 3,7)	2,8 (RIQ 2,4 - 3,7)	p=0,264 <sup>\$</sup>
Hemoglobina (g/dl)	11,8 (RIQ 10,8 - 12,3)	10,1 (RIQ 9,6-12,4)	p=0,161 <sup>\$</sup>
Hematocrito (%)	35,9 (RIQ 33 - 37,8)	34,9 (RIQ 32,2-36,1)	p=0,484 <sup>\$</sup>
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /µL)	9,4 (RIQ 7,6-12,1)	11,4 (RIQ 9,3-13,9)	p=0,387 <sup>\$</sup>
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /µL)	498 (RIQ 403-623)	623 (RIQ 495-741)	p=0,081 <sup>\$</sup>

wPCDAI: Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica. PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; RIQ: Rango intercuartílico; IMC: índice de masa corporal. Estadísticos empleados: Test Exacto de Fisher (#); Mann-Whitney (\$). Representación gráfica de estos datos en la Figura 24.

**Tabla XXI. Actividad clínica y analítica antes y después de la nutrición enteral exclusiva: Análisis por protocolo (n=48)**

	<b>Antes EEN</b>	<b>Después EEN</b>	<b>p</b>
Media z score peso	- 0,61 ± 1,02	-0,55 ± 0,92	p=0,137 <sup>&amp;</sup>
Media z score talla	-0,50 ± 1,25	-0,45 ± 1,26	p=0,043 <sup>&amp;</sup>
Media z score IMC	-0,59 ± 0,92	-0,46 ± 0,82	p=0,052 <sup>&amp;</sup>
wPCDAI	54 (RIQ 40-70)	5 (RIQ 0-7,5)	p<0,0001 <sup>‡</sup>
Δ wPCDAI		-43 (RIQ -62,-32)	
CF (μg/g)	687 (RIQ 492-827)	245 (RIQ 135-464)	p<0,0001 <sup>‡</sup>
PCR (mg/L)	30 (RIQ 16,2 - 61,3)	3,1 (RIQ 2-6,8)	p<0,0001 <sup>‡</sup>
VSG (mm/h)	29 (RIQ 21,5 - 45)	11,5 (RIQ 9-19)	p<0,0001 <sup>‡</sup>
Albumina (g/dl)	3,3 (RIQ 2,8 - 3,7)	4,1 (RIQ 3,8 - 4,3)	p<0,0001 <sup>‡</sup>
Hemoglobina (g/dl)	11,7 (RIQ 10,5 - 12,3)	12,7 (RIQ 11,4 - 13,2)	p<0,0001 <sup>‡</sup>
Hematocrito (%)	35,8 (RIQ 33 - 37,7)	37,4 (RIQ 35,3 - 39,6)	p<0,0001 <sup>‡</sup>
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	9,6 (RIQ 7,6- 12,2)	7,0 (5,7-8,6)	p<0,0001 <sup>‡</sup>
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL)	513 (RIQ 403-637)	401 (RIQ 341-486)	p<0,0001 <sup>‡</sup>

wPCDAI: Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; RIQ: Rango intercuartílico; IMC: índice de masa corporal. Δ: diferencia de valores de wPCDAI. CF: calprotectina fecal. Estadísticos empleados: t de Student para muestras relacionadas (&); Wilcoxon (‡). Representación gráfica de estos datos en la Figura 25.

**Tabla XXII. Actividad clínica y analítica antes y después de la nutrición enteral exclusiva en pacientes respondedores (n=42). Criterio empleado wPCDAI< 12,5**

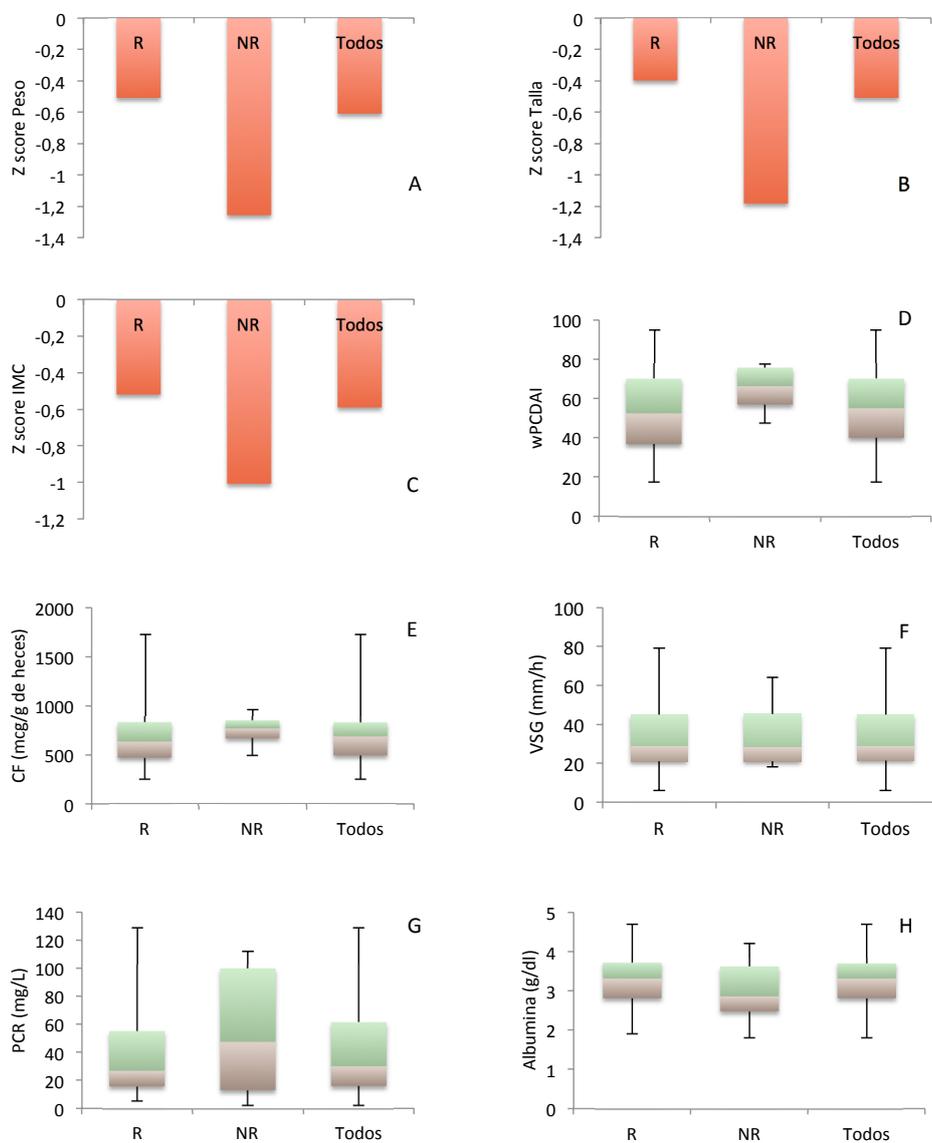
	<b>Antes EEN</b>	<b>Después EEN</b>	<b>p</b>
Media z score peso	- 0,52 ± 1,03	-0,45 ± 0,91	p=0,135 <sup>&amp;</sup>
Media z score talla	-0,40 ± 1,24	-0,34 ± 1,25	p=0,019 <sup>&amp;</sup>
Media z score IMC	-0,34 ± 0,96	-0,39 ± 0,83	p=0,048 <sup>&amp;</sup>
wPCDAI	52,5 (RIQ 36,8-70)	0 (RIQ 0-7,5)	p<0,0001 <sup>‡</sup>
Δ wPCDAI		-48 (RIQ -65,-34)	
CF (μg/g)	632 (RIQ 469-830)	193 (RIQ 125-402)	p<0,0001 <sup>‡</sup>
PCR (mg/L)	27 (RIQ 16 - 55)	2,8 (RIQ 2-4,7)	p<0,0001 <sup>‡</sup>
VSG (mm/h)	29 (RIQ 21 - 45)	11 (RIQ 7-19)	p<0,0001 <sup>‡</sup>
Albúmina (g/dl)	3,3 (RIQ 2,8 - 3,7)	4,1 (RIQ 3,8 - 4,3)	p<0,0001 <sup>‡</sup>
Hemoglobina (g/dl)	11,8 (RIQ 10,8 - 12,3)	12,7 (RIQ 11,5 - 13,3)	p<0,0001 <sup>‡</sup>
Hematocrito (%)	35,9 (RIQ 33 - 37,8)	37,9 (RIQ 35,4 - 39,6)	p=0,001 <sup>‡</sup>
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	9,4 (RIQ 7,6- 12,1)	6,9 (5,7-7,8)	p<0,0001 <sup>‡</sup>
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL)	498 (RIQ 403-623)	400 (RIQ 341-466)	p<0,0001 <sup>‡</sup>

wPCDAI: Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; RIQ: Rango intercuartílico; IMC: índice de masa corporal. Δ: diferencia de valores de wPCDAI. CF: calprotectina fecal. Estadísticos empleados: t de Student para muestras relacionadas (&); Wilcoxon (‡). Representación gráfica de estos datos en la Figura 26.

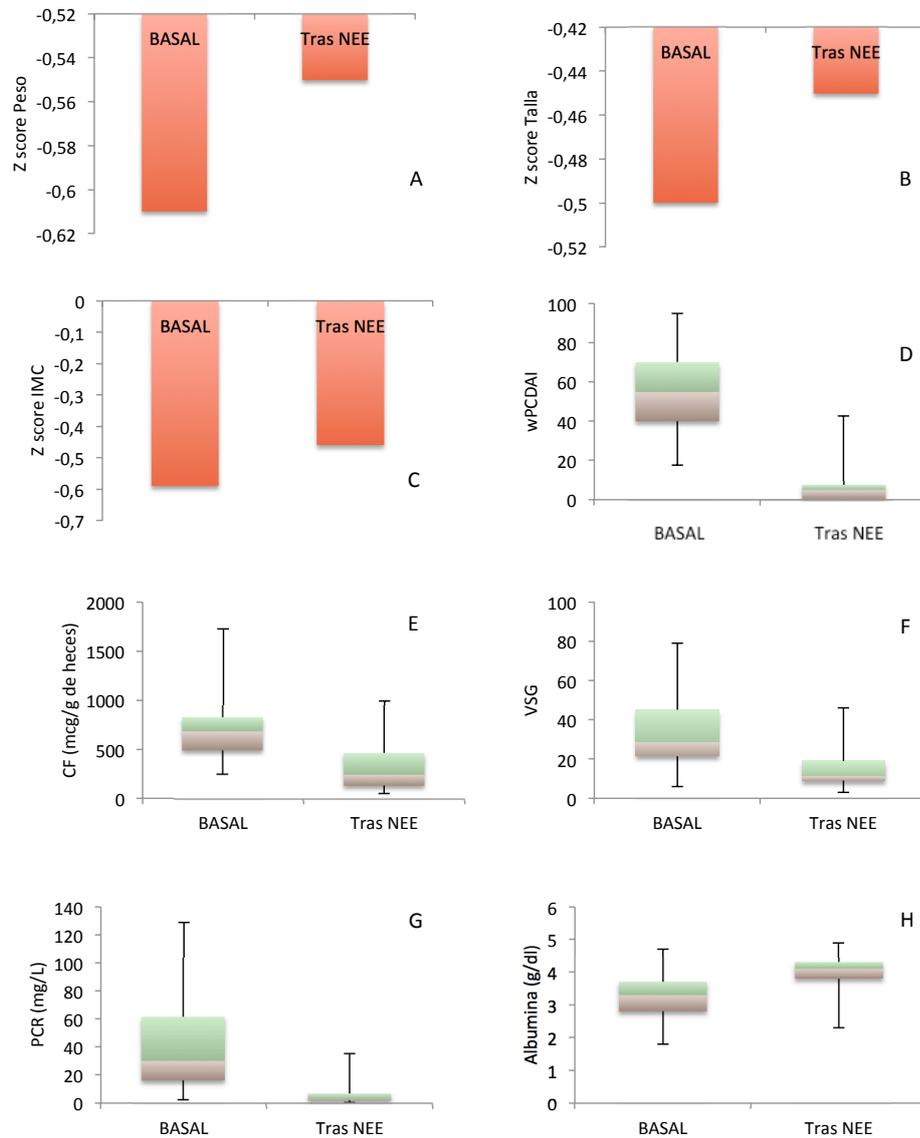
**Tabla XXIII. Actividad clínica y analítica antes y después de la nutrición enteral exclusiva en pacientes no respondedores (n=6). Criterio empleado wPCDAI < 12,5**

	Antes de NEE	Después de NEE	p
Mediana z score peso	-1,36 (RIQ -1,9 - -0,6)	-1,18 (RIQ -1,9 - -0,54)	p=0,917 <sup>‡</sup>
Mediana z score talla	-1,11 (RIQ -2,1 - -0,16)	-1,17 (-2,1 - -0,27)	p=0,197 <sup>‡</sup>
Mediana z score IMC	-1,04 (RIQ -1,34 - -0,59)	-0,99 (RIQ -1,5 - -0,44)	p=0,463 <sup>‡</sup>
wPCDAI	66,25 (RIQ 56-75)	39,7 (RIQ 20-42,5)	p=0,027 <sup>‡</sup>
Δ wPCDAI		-30 (RIQ -36, - 26)	
CF (μg/g)	766 (RIQ 666-848)	588 (RIQ 305-784)	p=0,046 <sup>‡</sup>
PCR (mg/L)	47,4 (RIQ 13-99)	17,4 (RIQ 7-35,2)	p=0,043 <sup>‡</sup>
VSG (mm/h)	28,5 (RIQ 21-45)	13,5 (RIQ 10,5-22,2)	p=0,028 <sup>‡</sup>
Albúmina (g/dl)	2,8 (RIQ 2,4 - 3,7)	3,2 (RIQ 2,4 - 4,1)	p=0,080 <sup>‡</sup>
Hemoglobina (g/dl)	10,1 (RIQ 9,6-12,4)	11,2 (RIQ 9,9-12,9)	p=0,027 <sup>‡</sup>
Hematocrito (%)	34,9 (RIQ 32,2-36,1)	36,9 (RIQ 32,0-39,3)	p=0,173 <sup>‡</sup>
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	11,4 (RIQ 9,3-13,9)	9,5 (RIQ 5,6-11,5)	p=0,116 <sup>‡</sup>
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL)	623 (RIQ 495-741)	497 (RIQ 344-836)	p=0,600 <sup>‡</sup>

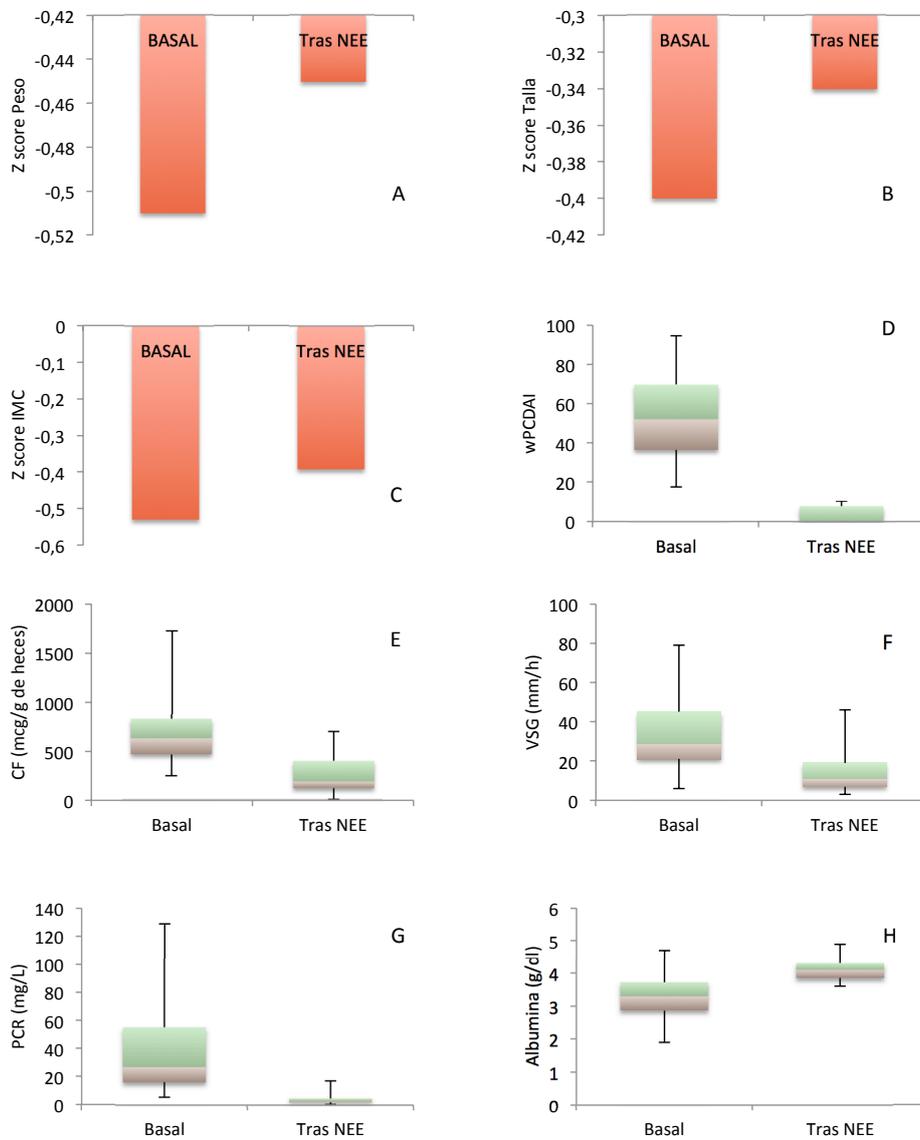
wPCDAI: Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; RIQ: Rango intercuartílico; IMC: índice de masa corporal. Δ: diferencia valores de wPCDAI. CF: calprotectina fecal. Estadístico empleado: Wilcoxon (‡). Representación gráfica de estos datos en la Figura 27.



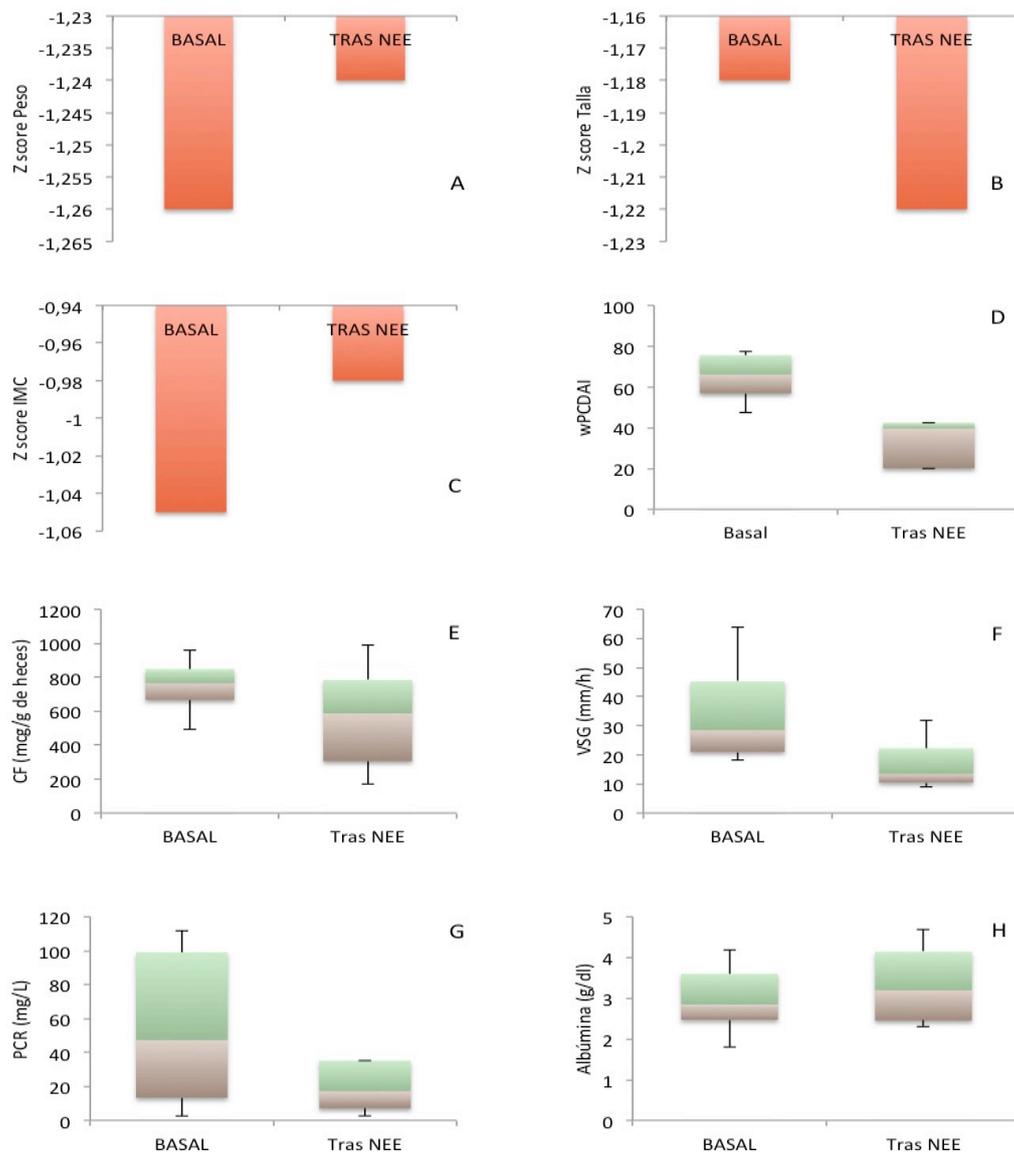
**Figura 24.** Actividad clínica y analítica basal en ambos grupos: respondedores y no respondedores (n=48). Criterio empleado wPCDAI < 12,5. Representación gráfica de los datos de la tabla XX. R: Respondedores a nutrición enteral exclusiva (Criterio wPCDAI < 12,5). NR: No respondedores a nutrición enteral exclusiva. wPCDAI: Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica. CF: Calprotectina fecal. PCR: Proteína C Reactiva. VSG: velocidad de sedimentación globular. IMC: índice de masa corporal.



**Figura 25.** Actividad clínica y analítica basal y después de la nutrición enteral exclusiva: Análisis por protocolo (n=48). Representación gráfica de los datos de la tabla XXI. wPCDAI: Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica. CF: Calprotectina fecal. PCR: Proteína C Reactiva. VSG: velocidad de sedimentación globular. IMC: índice de masa corporal.



**Figura 26.** Actividad clínica y analítica antes y después de la nutrición enteral exclusiva en pacientes respondedores (n=42). Criterio empleado wPCDAI<12,5. Representación gráfica de los datos de la tabla XXII. wPCDAI: Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica. CF: Calprotectina fecal. PCR: Proteína C Reactiva. VSG: velocidad de sedimentación globular. IMC: índice de masa corporal.



**Figura 27.** Actividad clínica y analítica antes y después de la nutrición enteral exclusiva en pacientes no respondedores (n=6). Criterio empleado wPCDAI<12,5. Representación gráfica de los datos de la tabla XXIII. wPCDAI: Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica. CF: Calprotectina fecal. PCR: Proteína C Reactiva. VSG: velocidad de sedimentación globular. IMC: índice de masa corporal.

## 6. Factores predictivos de respuesta

Las variables predictivas de respuesta a la NEE fueron la edad en años y el peso.

Aquellos pacientes de más edad y con más peso responden mejor a la NEE. La remisión no se relacionó ni con la extensión de la enfermedad ni con la gravedad del brote.

(Tabla XXIV).

**Tabla XXIV. Variables predictivas de respuesta a la NEE. Modelos de regresión logística univariante y multivariante. Variable dependiente: wPCDAI < 12,5**

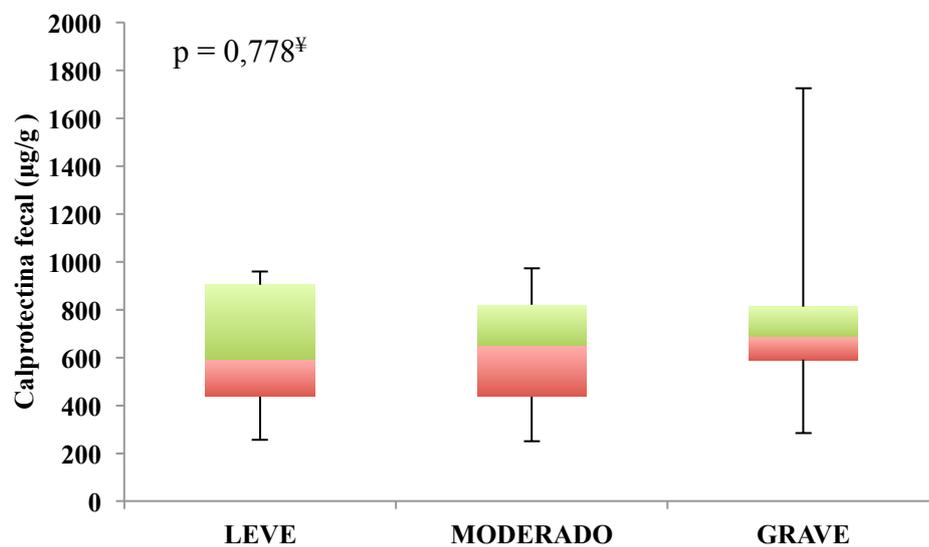
Variable	Univariante OR (IC 95%)	P	Multivariante OR (IC 95%)	P
A1a vs A1b	2,8 (0,49-16,1)	0,244		
Sexo (varón)	0,22 (0,036-1,38)	0,107		
Tiempo (meses) hasta diagnóstico	0,92 (0,83-1,04)	0,093		
L2	0,21 (0,03-1,53)	0,124		
Z score Talla	1,66 (0,81-3,41)	0,165		
Z score IMC	2,05 (0,59-7,06)	0,255		
PCR	0,98 (0,964-1,012)	0,316		
Calprotectina fecal	0,99 (0,996-1,002)	0,427		
wPCDAI grave	0,150 (0,016-1,398)	0,096		
Edad (años)	1,3 (1,01-1,75)	0,041	1,5 (1,07-2,3)	0,019
Z score peso	2,5 (0,81-8,01)	0,108	6,1 (1,03-36,31)	0,046

OR: Odds ratio. A1a: edad al diagnóstico < 10 años. A1b: edad al diagnóstico ≥ 10 años. wPCDAI: Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica. PCR: Proteína C Reactiva. IMC: índice de masa corporal. L2: enfermedad colónica

## 7. Calprotectina fecal. Respuesta de los niveles a la nutrición enteral exclusiva

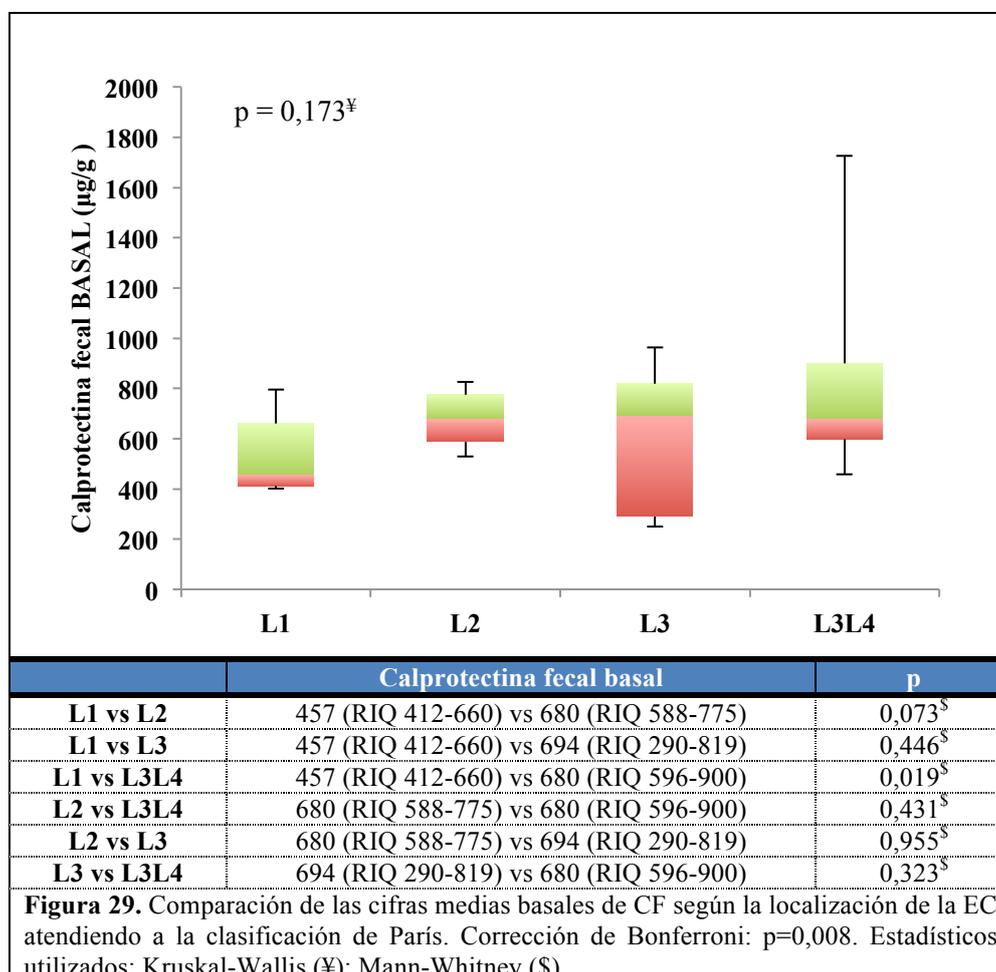
Al diagnóstico, los valores de CF fueron de 687  $\mu\text{g/g}$  (RIQ 492-827) y disminuyeron de forma significativa tras el periodo de NEE hasta 245  $\mu\text{g/g}$  (RIQ 135-464),  $p < 0,0001$  (análisis por protocolo). Tras la finalización de la NEE ( $n=42$ ), 6 pacientes tenían cifras de CF  $< 100 \mu\text{g/g}$ ; 12  $< 150 \mu\text{g/g}$  y 21  $< 250 \mu\text{g/g}$  de heces.

No encontramos correlación entre los valores de CF y el wPCDAI (Tablas XVI y XVII). No hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,778$ ) en las cifras de CF en relación a la gravedad del brote (Figura 28) ni a la localización de la enfermedad (Figura 29).



**Figura 28.** Representación de los valores de calprotectina fecal en función de la gravedad del brote. Estadístico utilizado: Kruskal-Wallis (¥).

Tampoco hubo diferencias significativas en el descenso en las cifras de CF en los pacientes que alcanzaron la remisión, siendo éstos más marcados en los casos de enfermedad extensa (Tabla XXV).



**Tabla XXV. Variación de las cifras de CF según la extensión de la enfermedad en pacientes respondedores a NEE. Criterio empleado wPCDAI < 12,5**

	N	CF basal	CF tras NEE	ΔCF	p	p (ΔCF)
L1	6	457 (RIQ 412-660)	148 (RIQ 109-460)	309 (RIQ 141-361)	0,043 <sup>‡</sup>	
L2	4	589 (RIQ 543-767)	383 (RIQ 250-590)	323 (RIQ -2,5-354)	0,144 <sup>‡</sup>	0,031 <sup>¥*</sup>
L3	16	641 (RIQ 284-813)	179 (RIQ 157-435)	332 (RIQ 27-601)	0,006 <sup>‡</sup>	
L3L4	16	731 (RIQ 605-912)	160 (RIQ 60-317)	528 (RIQ 451-639)	0,001 <sup>‡</sup>	

CF: Calprotectina fecal. L1: 1/3 distal del íleon + ciego; L2: Colon; L3: Ileocolónica; L4a: tracto gastrointestinal superior proximal al ligamento de Treitz; L4b: tracto gastrointestinal superior distal al ligamento de Treitz y proximal al 1/3 distal del íleon. L3+L4: afectación ileocolónica y del tracto digestivo superior. Estadísticos utilizados: Kruskal-Wallis (¥); Wilcoxon (‡). ΔCF: diferencia de las cifras de CF tras la NEE. **\*No hubo diferencias significativas al comparar la diferencia de las cifras de CF tras la NEE según la localización. L1 vs L2: p=1 // L1 vs L3: p=0,780 // L1 vs L3L4: p=0,05 // L2 vs L3L4: p=0,014 // L2 vs L3: p=0,617 // L3 vs L3L4: p = 0,072. Corrección de Bonferroni: p=0,008.**

## **8. Tratamiento combinado durante la nutrición enteral exclusiva**

El 32% de los pacientes recibieron mesalazina, 26% metronidazol y 36% ambos (Tabla XIV) en el momento de iniciar la NEE.

## **9. Seguimiento**

En el momento del análisis de los datos de este estudio, 24 pacientes (48%) habían sido dados de alta a la unidad de adultos, con una edad media en el momento de la transferencia de  $15,1 \pm 0,7$  años, después de 2,8 años (RIQ 1,5-4,7) de seguimiento. El resto de pacientes, 52%, continuaban en seguimiento, con un tiempo de seguimiento de 1,8 años (RIQ 0,7-4) y una edad media de  $12,7 \pm 2,8$  años.

En relación a la suplementación con fórmula polimérica tras la inducción a la remisión, 38 de los 42 pacientes que alcanzaron la remisión y 4 de los 6 que no, lo que supone el 87,5% de todos los pacientes, mantuvieron suplementación con Modulen IBD<sup>®</sup> o Resource IBD<sup>®</sup> durante una mediana de 8,3 meses (RIQ 3,2-18,2).

El inicio del tratamiento con tiopurínicos no ocurrió de forma uniforme en todos los pacientes. Una cohorte de 36 pacientes (72%), diagnosticados y tratados a partir del año 2006, comenzaron tratamiento con AZA a dosis de 2,5-2,8 mg/kg/día en los siguientes 10 días (RIQ 0-23) desde la inducción, el resto lo hizo después de la primera recaída, tras 1,1 años (RIQ 0,5- 2,4) desde el diagnóstico. En cuatro casos hubo que suspender la AZA, uno debido a intolerancia (molestias digestivas) y tres por

pancreatitis aguda, tres de los cuatro casos fueron tratados entonces con 6-MP sin incidencias, el otro actualmente está en tratamiento con adalimumab.

Además de los pacientes que utilizaron tiopurínicos, durante el seguimiento, el 50% recibieron esteroides orales, 18% budesonida oral y ningún paciente esteroides intravenosos. En 22 pacientes se inició tratamiento con antiTNF, 11 pacientes recibieron IFX y 11 ADA. La edad de inicio del tratamiento con antiTNF fue de 12,7 años (RIQ 9,9-13,8) y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio de los biológicos de 11,6 meses (RIQ 3,5-20,4), no encontrando diferencias entre ambos ni en la edad de la indicación (IFX 11,8 años (RIQ (9,1-13,7) vs ADA 13,2 años (RIQ 10,6-13,9),  $p=0,094$ ) ni en el tiempo de evolución hasta su inicio [IFX 12,2 meses (RIQ 5,7-19,4) vs ADA 8,1 meses (RIQ 2,2-32,9),  $p=26$ ). De los 11 pacientes, 6 cambiaron a ADA (2 por reacción adversa y 9 por pérdida de respuesta) a los 10,3 meses (RIQ 8,6-18,6).

## **10. Actividad de tiopurina metiltransferasa**

La actividad de tiopurina metiltransferasa (TPMT) se determinó en 26 pacientes (52%). Los pacientes con pancreatitis secundaria a azatioprina tenían valores de actividad de TPMT intermedios o altos. Cinco pacientes (19,2%) tenían actividad intermedia ( $10,9 \pm 2,7$  U/ml hematíes) y el 80,6% actividad alta ( $26 \pm 14$  U/ml hematíes).

## 11. Recaída. Tiempo hasta la recaída. Factores predictivos de remisión libre de esteroides a los 12 meses

En la tabla XXVI se recogen los factores predictivos de remisión libre de esteroides en semana 52. Ninguno de los diferentes criterios de remisión utilizados confería mayor probabilidad de remisión. Sí se pone de evidencia un efecto protector de los tiopurínicos iniciados durante el primer brote. Se realizaron varios análisis en relación al inicio del tratamiento con tiopurinas y el tiempo de acción de las mismas.

**Tabla XXVI. Variables predictivas de remisión libre de esteroides en semana 52**

Covariable	HR (IC 95%)	p
wPCDAI < 12,5 y VSG < 20 mm/h	2,12 (0,74-6,25)	0,160
wPCDAI < 12,5 + PCR < 5 mg/L	0,72 (0,24-2,17)	0,566
wPCDAI < 12,5 + CF < 250 µg/g	0,46 (0,17-1,22)	0,119
wPCDAI < 12,5 + PCR < 5 mg/L + CF < 250 µg/g	0,71 (0,28-1,82)	0,478
wPCDAI = 0 + PCR < 5 mg/L + CF < 250 µg/g	0,43 (0,14-1,33)	0,143
Suplementación tras NEE	0,81 (0,11-6,25)	0,846
Inicio precoz de tiopurínicos	0,83 (0,34-2,08)	0,690
Inicio precoz de tiopurínicos (tº de acción 8 semanas) <sup>1</sup>	2,75 (1,12-7,14)	0,027
Inicio precoz de tiopurínicos (tº de acción 12 semanas) <sup>2</sup>	6,80 (2-25)	0,002

<sup>1</sup> Los pacientes del grupo precoz que recayeron antes de las 8 semanas después de iniciar tiopurínicos se consideraron dentro del grupo que no recibió tiopurínicos.

<sup>2</sup> Los pacientes del grupo precoz que recayeron antes de las 12 semanas después de iniciar tiopurínicos se consideraron dentro del grupo que no recibió tiopurínicos.

wPCDAI: Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica. PCR: proteína C reactiva. CF: calprotectina fecal. VSG: velocidad de sedimentación globular. NEE: nutrición enteral exclusiva. Tº: tiempo. HR: Hazard ratio. IC: intervalo de confianza.

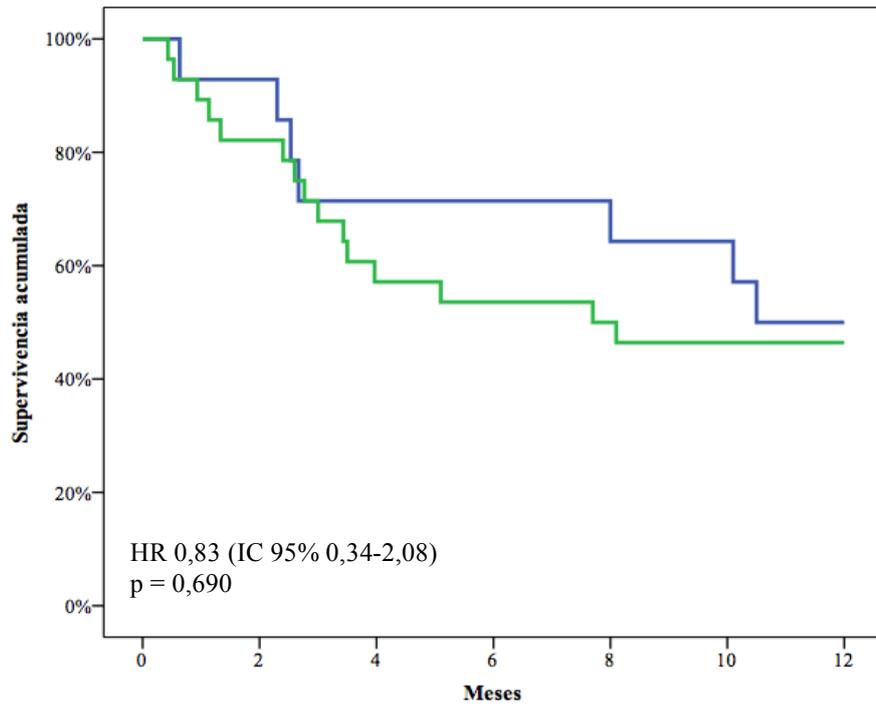
### Inicio precoz vs inicio tardío de tiopurínicos

En un primer análisis no se tuvo en cuenta el tiempo mínimo necesario para el comienzo de la acción de los tiopurínicos que se estima en al menos 8-14 semanas. Tal y como se describe en la tabla XXVII no se observaban diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos tras el periodo de NEE. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre grupos en la tasa de remisión libre de esteroides a la semana 52 [HR 0,83 (IC 95%, 0,34-2,08)p=0,690], Figura 30.

**Tabla XXVII. Características diferenciales de los pacientes respondedores a NEE (wPCDAI < 12,5) que recibieron tratamiento inmunomodulador de forma precoz o tardía (n=42)**

	<b>IM Precoz (≤ 8 semanas) (n=28)</b>	<b>IM Tardío (&gt; 8 semanas) (n=14)</b>	<b>p</b>
Varones / Mujeres	19/9 (68%/32%)	10/4 (71%/29%)	p = 0,553 <sup>#</sup>
Edad al diagnóstico (años)	12,06 (RIQ 9,7 - 13,3)	12,2 (RIQ 9,5-13,1)	p = 0,762 <sup>S</sup>
Meses hasta el diagnóstico	6,3 (RIQ 3,8-12,2)	2,7 (RIQ 1,4-5,3)	p = 0,012 <sup>S</sup>
L1	4 (14,3%)	2 (14,3%)	p = 0,666 <sup>#</sup>
L2	2 (7,1%)	2 (14,3%)	p = 0,407 <sup>#</sup>
L3	8 (28,6%)	8 (57,1%)	p = 0,073 <sup>#</sup>
L3+L4	14 (50%)	2 (14,3%)	p = 0,025 <sup>#</sup>
Retraso de crecimiento	5 (17,9%)	5 (35,7%)	p = 0,184 <sup>#</sup>
Enfermedad perianal	8 (28,6%)	3 (21,4%)	p = 0,459 <sup>#</sup>
<b>Antropometría basal</b>			
Z score Peso	-0,71 (RIQ -1,39 - 0,45)	-0,31 (RIQ -1,4 - 0,16)	p = 0,843 <sup>S</sup>
Z score Talla	-0,5 (RIQ -1,25 - 0,3)	-0,31 (RIQ -1,5 - 0,98)	p = 0,702 <sup>S</sup>
Z score IMC	-0,57 (RIQ -1,19 - 0,41)	-1,12 (RIQ -1,4 - -0,23)	p = 0,171 <sup>S</sup>
<b>Antropometría tras NEE</b>			
Z score Peso	-0,36 (RIQ -1,18 - 0,25)	-0,4 (RIQ -1,1 - -0,005)	p = 0,762 <sup>S</sup>
Z score Talla	-0,43 (RIQ -1,09 - 0,33)	-0,3 (RIQ -1,4 - 1,1)	p = 0,644 <sup>S</sup>
Z score IMC	-0,49 (RIQ -0,84 - 0,26)	-0,8 (RIQ -1,0 - -0,04)	p = 0,180 <sup>S</sup>
<b>wPCDAI basal</b>	48,7 (RIQ 35-69,4)	61,2 (RIQ 43,7-75,6)	p = 0,189 <sup>S</sup>
Brote leve	10 (35,7%)	3 (21,4%)	p = 0,282 <sup>#</sup>
Brote moderado	8 (28,6%)	3 (21,4%)	p = 0,459 <sup>#</sup>
Brote grave	10 (35,7%)	8 (57,1%)	p = 0,161 <sup>#</sup>
<b>wPCDAI tras NEE</b>	0 (RIQ 0-7,5)	0 (RIQ 0-7,5)	p = 0,742 <sup>S</sup>
<b>Laboratorio basal</b>			
Calprotectina fecal (µg/g)	679 (RIQ 589-867)	529 (RIQ 283-717)	p = 0,041 <sup>S</sup>
PCR (mg/L)	22 (RIQ 15-47)	48 (RIQ 21-86)	p = 0,082 <sup>S</sup>
VSG (mm/h)	28 (RIQ 20-39)	48 (RIQ 22,7-62)	p = 0,028 <sup>S</sup>
Albúmina (g/dl)	3,3 (RIQ 3-3,7)	3,1 (RIQ 2,5-3,9)	p = 0,427 <sup>S</sup>
Hemoglobina (g/dl)	11,8 (RIQ 11,2-12,3)	11,3 (RIQ 9,35-12,3)	p = 0,273 <sup>S</sup>
Hematocrito (%)	35,95 (RIQ 34,2-37,8)	34 (RIQ 29,2-38,2)	p = 0,202 <sup>S</sup>
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /µL)	8,7 (RIQ 7,6-10,8)	11,27 (RIQ 7,7-14,8)	p = 0,172 <sup>S</sup>
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /µL)	503 (RIQ 400-623)	484 (RIQ 404-701)	p = 0,760 <sup>S</sup>
<b>Laboratorio tras NEE</b>			
Calprotectina fecal (µg/g)	255 (RIQ 120-463)	173 (RIQ 138-255)	p = 0,512 <sup>S</sup>
PCR (mg/L)	2,8 (RIQ 2-4,6)	4 (RIQ 2,8-5)	p = 0,264 <sup>S</sup>
VSG (mm/h)	10 (RIQ 7-19)	12 (RIQ 11-18)	p = 0,363 <sup>S</sup>
Albúmina (g/dl)	4,2 (RIQ 4-4,3)	4 (RIQ 3,8-4,2)	p = 0,332 <sup>S</sup>
Hemoglobina (g/dl)	13 (RIQ 12-13,4)	12,4 (RIQ 11,2 - 12,8)	p = 0,090 <sup>S</sup>
Hematocrito (%)	38,5 (RIQ 35,6-40,45)	37,2 (RIQ 33,2 - 39)	p = 0,213 <sup>S</sup>
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /µL)	6,6 (RIQ 5,6-7,6)	7,4 (RIQ 6,5-8,4)	p = 0,192 <sup>S</sup>
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /µL)	411 (RIQ 343-481)	374 (RIQ 341-443)	p = 0,422 <sup>S</sup>
<b>Seguimiento</b>			
Recaída durante el seguimiento	20 (71,4%)	12 (85,7%)	p = 0,308 <sup>#</sup>
Tiempo (meses) hasta recaída	7,9 (RIQ 2,6-18,79)	11 (RIQ 2,6-21,3)	p = 0,528 <sup>S</sup>
Tiempo de seguimiento (años)	1,8 (RIQ 0,7-3,9)	2,7 (RIQ 1,5-4,9)	p = 0,218 <sup>S</sup>
Suplementación tras NEE	26 (92,8%)	12 (85,7%)	p = 0,485 <sup>#</sup>
Meses de suplementación	8,3 (RIQ 4-17)	7,7 (RIQ 2,5-21,18)	p = 0,559 <sup>S</sup>
Tratamiento con prednisona	7 (25%)	11 (78,6%)	p < 0,0001 <sup>#</sup>
Cambio en fenotipo (B1 a B2)	2 (7%)	1 (7,1%)	p = 0,564 <sup>#</sup>
Inicio de antiTNF	13 (46%)	5 (35,7%)	p = 0,447 <sup>#</sup>
Meses hasta antiTNF	8,1 (RIQ 2,6-20,9)	11 (RIQ 8-56)	p = 0,425 <sup>S</sup>
Remisión libre de esteroides 12 meses	13/28 (46,4%)	7/14 (50%)	p = 0,543 <sup>#</sup>

IMC: índice de masa corporal. L1: ileal. L2: colónica. L3: ileocolónico. L3+L4: extenso. B1: patrón inflamatorio. B2: patrón estenosante. wPCDAI: Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica. CF: Calprotectina fecal. PCR: Proteína C Reactiva. VSG: Velocidad de sedimentación globular. IFX: infliximab. ADA: Adalimumab. NEE: nutrición enteral exclusiva. IM: inmunomodulador. Estadísticos empleados: Test Exacto de Fisher (#); Mann-Whitney (S).



**Figura 30.** Tiempo transcurrido desde el comienzo de tiopurínicos hasta recaída clínica e inicio de tratamiento esteroideo. Un grupo (línea azul) recibió tiopurínicos de forma precoz ( $\leq 8$  semanas desde el debut). El otro grupo (línea verde) no recibió tiopurínicos durante el primer brote de enfermedad.

## Inicio precoz vs inicio tardío de tiopurínicos: tiempo de acción de tiopurínicos 8 semanas

Para este análisis, los pacientes se dividieron en dos grupos:

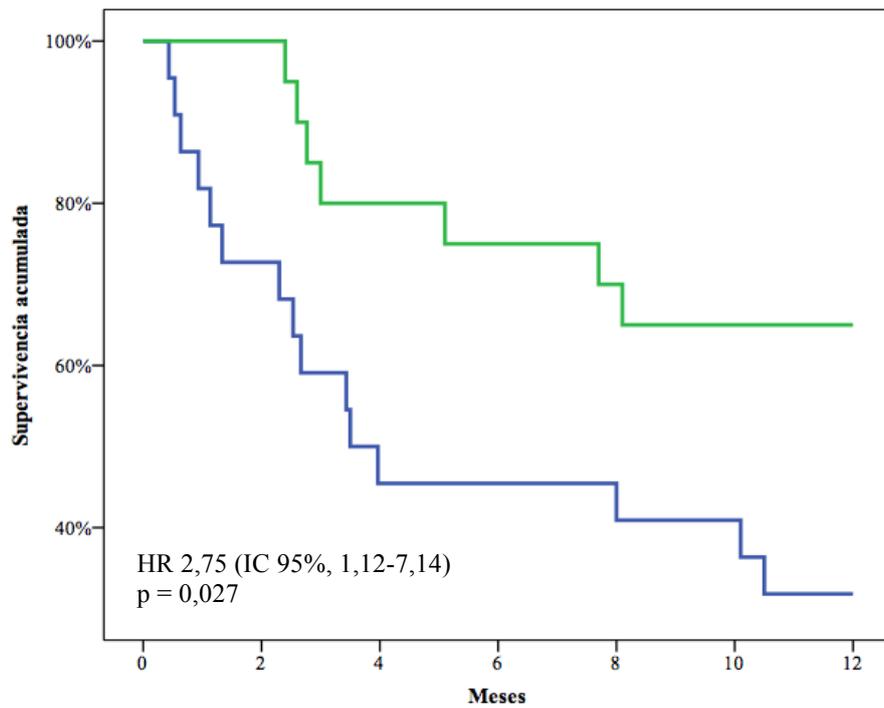
- Grupo 1: pacientes que habían recibido tiopurínicos en las primeras 8 semanas desde el debut y en los que la recaída había acontecido al menos 8 semanas después.
- Grupo 2: pacientes que no habían recibido tiopurínicos en las primeras 8 semanas desde el debut o bien, si los habían recibido pero la recaída fue antes de las 8 semanas, tiempo mínimo considerado como necesario para la acción de los tiopurínicos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos antes del análisis, ni en el momento inicial ni tras el periodo de NEE salvo en los valores de PCR basal, z-score del IMC y en la cifra de leucocitos (Tabla XXVIII). No hubo diferencias en las cifras de PCR tras la NEE. Si se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la tasa de remisión libre de esteroides a la semana 52 [HR 2,75 (IC 95%, 1,12-7,14),  $p=0,027$ ], Figura 31. La reducción absoluta del riesgo (RAR) de recaída fue del 33,1% (IC 95%, 4,6%-61,7%) y el NNT 3 (IC 95% 1,6-21,6).

**Tabla XXVIII. Características diferenciales de los pacientes respondedores a NEE (wPCDAI < 12,5) que recibieron tratamiento inmunomodulador de forma precoz frente a aquellos que no lo recibieron. Se consideraron 8 semanas como el tiempo mínimo necesario para comienzo de acción de las tiopurinas**

	<b>IM Precoz y efectivo (n=20)</b>	<b>IM Tardío o precoz pero no efectivo (n=22)</b>	<b>p</b>
Varones / Mujeres	12 / 8 (60%/40%)	17 / 5 (77%/23%)	p = 0,191 <sup>#</sup>
Edad al diagnóstico (años)	11,73 (RIQ 9,3-13,2)	12,4 (RIQ 10,1-13,2)	p = 0,450 <sup>S</sup>
Meses hasta el diagnóstico	6,0 (RIQ 3,7-12,2)	3,4 (RIQ 2-9)	p = 0,118 <sup>S</sup>
L1	4 (20%)	2 (9,1%)	p = 0,286 <sup>#</sup>
L2	2 (10%)	2 (9,1%)	p = 0,659 <sup>#</sup>
L3	6 (30%)	10 (45,5%)	p = 0,239 <sup>#</sup>
L3+L4	8 (40%)	8 (36,4%)	p = 0,530 <sup>#</sup>
Retraso de crecimiento	4 (20%)	6 (27,3%)	p = 0,426 <sup>#</sup>
Enfermedad perianal	6 (30%)	5 (22,7%)	p = 0,426 <sup>#</sup>
<b>Antropometría basal</b>			
Z score Peso	-0,71 (RIQ -1,35 - 0,49)	-0,31 (RIQ -1,4 - 0,16)	p = 0,960 <sup>S</sup>
Z score Talla	-0,6 (RIQ -1,35 - 0,03)	-0,31 (RIQ -1,5 - 0,98)	p = 0,151 <sup>S</sup>
Z score IMC	-0,57 (RIQ -1,17 - 0,74)	-1,12 (RIQ -1,4 - -0,23)	p = 0,124 <sup>S</sup>
<b>Antropometría tras NEE</b>			
Z score Peso	-0,27 (RIQ -1,17 - 0,25)	-0,4 (RIQ -1,1 - -0,005)	p = 0,537 <sup>S</sup>
Z score Talla	-0,67 (RIQ -1,35 - 0,012)	-0,3 (RIQ -1,4 - 1,1)	p = 0,113 <sup>S</sup>
Z score IMC	0,1 (RIQ -0,79 - 0,45)	-0,8 (RIQ -1,0 - -0,04)	p = 0,029 <sup>S</sup>
<b>wPCDAI basal</b>	<b>45 (RIQ 35-69)</b>	<b>60 (RIQ 43-72)</b>	<b>p = 0,203<sup>S</sup></b>
Brote leve	8 (40%)	5 (22,7%)	p = 0,191 <sup>#</sup>
Brote moderado	6 (30%)	5 (22,7%)	p = 0,426 <sup>#</sup>
Brote grave	6 (30%)	12 (54,5%)	p = 0,098 <sup>#</sup>
<b>wPCDAI tras NEE</b>	<b>0 (RIQ 0-7,5)</b>	<b>0 (RIQ 0-7,5)</b>	<b>p = 0,966<sup>S</sup></b>
<b>Laboratorio basal</b>			
Calprotectina fecal (µg/g)	730 (RIQ 492-837)	529 (RIQ 283-717)	p = 0,449 <sup>S</sup>
PCR (mg/L)	20 (RIQ 15-32)	45 (RIQ 21-72)	p = 0,017 <sup>S</sup>
VSG (mm/h)	28 (RIQ 21-39)	34 (RIQ 21-55)	p = 0,309 <sup>S</sup>
Albumina (g/dl)	3,5 (RIQ 3,2-3,7)	3,1 (RIQ 2,8-3,9)	p = 0,311 <sup>S</sup>
Hemoglobina (g/dl)	11,7 (RIQ 10,8-12,3)	11,9 (RIQ 9,9-12,3)	p = 0,862 <sup>S</sup>
Hematocrito (%)	35,9 (RIQ 33,5-37,8)	35,8 (RIQ 30,7-38,3)	p = 0,678 <sup>S</sup>
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /µL)	9,4 (RIQ 7,6-11,2)	9,3 (RIQ 7,6-12,4)	p = 0,659 <sup>S</sup>
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /µL)	501 (RIQ 410-600)	498 (RIQ 401-600)	p = 0,820 <sup>S</sup>
<b>Laboratorio tras NEE</b>			
Calprotectina fecal (µg/g)	290 (RIQ 120-472)	173 (RIQ 126-286)	p = 0,282 <sup>S</sup>
PCR (mg/L)	2,8 (RIQ 2-4,6)	3,6 (RIQ 2-5)	p = 0,544 <sup>S</sup>
VSG (mm/h)	12 (RIQ 9,5-20)	11 (RIQ 7-17)	p = 0,683 <sup>S</sup>
VSG < 20 mm/h	13/20 (65%)	14/22 (63,6%)	p = 0,500 <sup>S</sup>
Albumina (g/dl)	4,2 (RIQ 4-4,4)	4 (RIQ 3,8-4,3)	p = 0,159 <sup>#</sup>
Hemoglobina (g/dl)	12,7 (RIQ 11,4-13,3)	12,7 (RIQ 11,9-13,1)	p = 0,947 <sup>S</sup>
Hematocrito (%)	36,5 (RIQ 35,3-40,4)	38,3 (RIQ 36,3 - 39,6)	p = 0,758 <sup>S</sup>
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /µL)	6,2 (RIQ 5,2-7,1)	7,4 (RIQ 6,5-11,3)	p = 0,005 <sup>S</sup>
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /µL)	418 (RIQ 374-482)	379 (RIQ 335-466)	p = 0,369 <sup>S</sup>
<b>Seguimiento</b>			
Recaída durante el seguimiento	13 (65%)	19 (86,4%)	p = 0,104 <sup>#</sup>
Tiempo (meses) hasta recaída	14 (RIQ 5,7-22,6)	3,7 (RIQ 1,3-13,8)	p = 0,023 <sup>S</sup>
Tiempo de seguimiento (años)	2,4 (RIQ 1,2-4,1)	2,3 (RIQ 1,1-4,0)	p = 0,900 <sup>S</sup>
Suplementación tras NEE	19 (95%)	19 (86,4%)	p = 0,756 <sup>#</sup>
Meses de suplementación	10,1 (RIQ 5 - 17,4)	7,1 (RIQ 2,4-24,2)	p = 0,490 <sup>S</sup>
Tratamiento con prednisona	2 (10%)	16 (72,7%)	p < 0,0001 <sup>#</sup>
Cambio en fenotipo (B1 a B2)	2 (10%)	1 (4,5%)	p = 0,481 <sup>#</sup>
Inicio de antiTNF	9 (45%)	9 (40,9%)	p = 0,570 <sup>#</sup>
Meses hasta antiTNF	16,2 (RIQ 5,5-28,2)	5,7 (RIQ 2,5-26,5)	p = 0,387 <sup>S</sup>
Remisión libre de esteroides 12 meses	13/20 (65%)	7/22 (32%)	p = 0,032 <sup>#</sup>

IMC: índice de masa corporal. L1: ileal. L2: colónica. L3: ileocolónico. L3+L4: extenso. B1: patrón inflamatorio. B2: patrón estenosante. wPCDAI: Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica. CF: Calprotectina fecal. PCR: Proteína C Reactiva. VSG: Velocidad de sedimentación globular. IFX: infliximab. ADA: Adalimumab. NEE: nutrición enteral exclusiva. IM: inmunomodulador. Estadísticos empleados: Test Exacto de Fisher (#); Mann-Whitney (S).



**Figura 31.** Tiempo transcurrido desde el comienzo de tiopurínicos hasta recaída clínica e inicio de tratamiento esteroideo. T° mínimo de acción de tiopurínicos: 8 semanas. El grupo 1 (línea verde) recibió tiopurínicos de forma precoz ( $\leq 8$  semanas desde el debut y recaída posterior a las 8 semanas). El grupo 2 (línea azul) no recibió tiopurínicos o lo hizo pero la recaída aconteció antes de las 8 semanas de seguimiento.

Inicio precoz vs. inicio tardío de tiopurínicos: tiempo de acción de tiopurínicos 12 semanas

Para este análisis, los pacientes se dividieron en dos grupos:

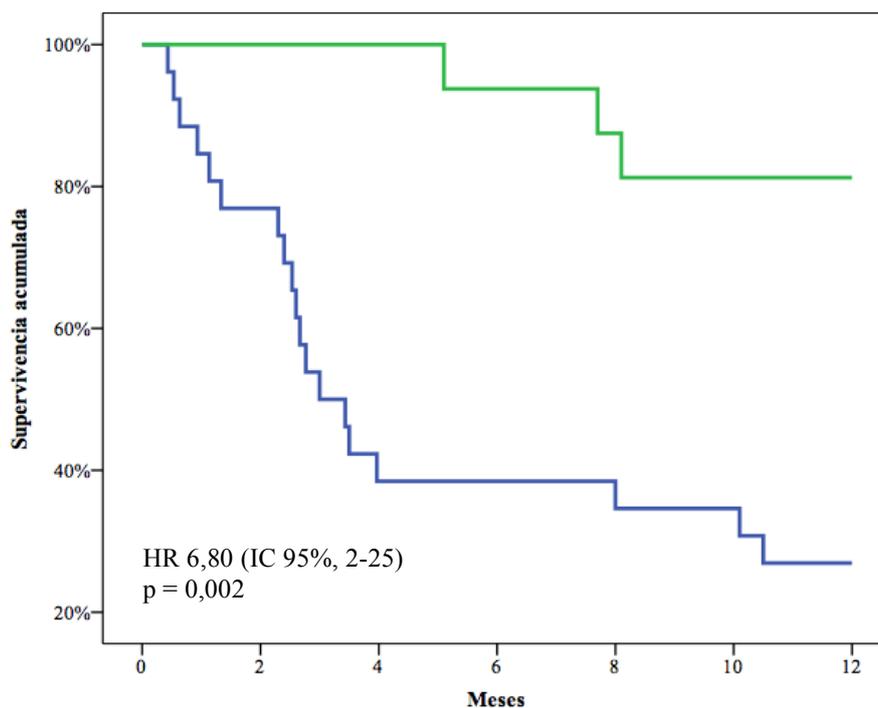
- Grupo 1: pacientes que habían recibido tiopurínicos en las primeras 8 semanas desde el debut y en los que la recaída había acontecido al menos 12 semanas después.
- Grupo 2: pacientes que no habían recibido tiopurínicos en las primeras 8 semanas desde el debut o bien, si los habían recibido pero la recaída fue antes de las 12 semanas, tiempo mínimo estimado como necesario para la acción de los fármacos tiopurínicos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ni en el momento inicial ni tras el periodo de NEE salvo en los valores de PCR basal (Tabla XXIX). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la tasa de remisión libre de esteroides a la semana 52 [HR 6,80 (IC 95%, 2-25),  $p=0,002$ ], Figura 32. La reducción absoluta del riesgo (RAR) de recaída fue del 54,3% (IC 95% 28,1-79,9%) y el NNT 1,8 (IC 95% 1,3-3,5).

**Tabla XXIX. Características diferenciales de los pacientes respondedores a NEE (wPCDAI < 12,5) que recibieron tratamiento inmunomodulador de forma precoz frente a aquellos que no lo recibieron. Se consideraron 12 semanas como el tiempo mínimo necesario para comienzo de acción de las tiopurinas**

	IM Precoz y efectivo (n=16)	IM Tardío o precoz pero no efectivo (n=26)	p
Varones / Mujeres	9/7 (56%/44%)	20/6 (77%/23%)	p = 0,144
Edad al diagnóstico (años)	11,06 (RIQ 7,6-13,1)	12,7 (RIQ 10,9-13,2)	p = 0,126 <sup>S</sup>
Meses hasta el diagnóstico	6,6 (RIQ 4,5-12,3)	3,4 (RIQ 2-9)	p = 0,025 <sup>S</sup>
L1	3 (18,8%)	3 (11,5%)	p = 0,413 <sup>#</sup>
L2	2 (12,5%)	2 (7,7%)	p = 0,495 <sup>#</sup>
L3	5 (31,2%)	11 (43,2%)	p = 0,351 <sup>#</sup>
L3+L4	6 (37,5%)	10 (38,5%)	p = 0,606 <sup>#</sup>
Retraso de crecimiento	4 (25%)	6 (23,1%)	p = 0,585 <sup>#</sup>
Enfermedad perianal	5 (31,2%)	6 (23,1%)	p = 0,407 <sup>#</sup>
<b>Antropometría basal</b>			
Z score Peso	-0,7 (RIQ -1,45- 0,32)	-0,43 (RIQ -1,3- 0,20)	p = 0,796 <sup>S</sup>
Z score Talla	-0,7 (RIQ -1,4- 0,03)	-0,25 (RIQ -1,01- 0,95)	p = 0,162 <sup>S</sup>
Z score IMC	-0,57 (RIQ -1,17- 0,70)	-1,00 (RIQ -1,27- -0,095)	p = 0,306 <sup>S</sup>
<b>Antropometría tras NEE</b>			
Z score Peso	-0,2 (RIQ -1,17- 0,23)	-0,49 (RIQ -1,13- 0,18)	p = 0,669 <sup>S</sup>
Z score Talla	-0,7 (RIQ -1,35- -0,012)	-0,22 (RIQ -1,01- 1,01)	p = 0,140 <sup>S</sup>
Z score IMC	0,1 (RIQ -0,79- 0,42)	-0,8 (RIQ -1,03- -0,04)	p = 0,068 <sup>S</sup>
<b>wPCDAI</b>	<b>46,25 (RIQ 35-70)</b>	<b>55 (RIQ 40-70)</b>	<b>p = 0,659<sup>S</sup></b>
Brote leve	6 (37,5%)	7 (26,9%)	p = 0,350 <sup>#</sup>
Brote moderado	4 (25%)	7 (26,9%)	p = 0,593 <sup>#</sup>
Brote grave	6 (37,5%)	12 (46,2%)	p = 0,411 <sup>#</sup>
<b>wPCDAI tras NEE</b>	<b>0 (RIQ 0-7,5)</b>	<b>2,5 (RIQ 0-7,5)</b>	<b>p = 0,498<sup>S</sup></b>
<b>Laboratorio basal</b>			
Calprotectina fecal (µg/g)	699 (RIQ 492-832)	611 (RIQ 451-848)	p = 0,781 <sup>S</sup>
PCR (mg/L)	19 (RIQ 15-23,5)	44 (RIQ 21-72)	p = 0,006 <sup>S</sup>
VSG (mm/h)	28 (RIQ 20-37)	24 (RIQ 22-50)	p = 0,246 <sup>S</sup>
Albúmina (g/dl)	3,5 (RIQ 3,3-3,7)	3,2 (RIQ 2,8-3,9)	p = 0,391 <sup>S</sup>
Hemoglobina (g/dl)	11,7 (RIQ 10,8-12,3)	11,9 (RIQ 10,6-12,3)	p = 0,881 <sup>S</sup>
Hematocrito (%)	35,9 (RIQ 34,3-37,8)	35,8 (RIQ 33-38,3)	p = 0,733 <sup>S</sup>
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /µL)	8,7 (RIQ 6,9-10,9)	9,6 (RIQ 8,0-12,4)	p = 0,304 <sup>S</sup>
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /µL)	518 (RIQ 408-623)	493 (RIQ 403-620)	p = 0,859 <sup>S</sup>
<b>Laboratorio tras NEE</b>			
Calprotectina fecal (µg/g)	295 (RIQ 137-472)	173 (RIQ 118-286)	p = 0,164 <sup>S</sup>
PCR (mg/L)	2,8 (RIQ 2-4,6)	3,3 (RIQ 2-5)	p = 0,375 <sup>S</sup>
VSG (mm/h)	10 (RIQ 8-19)	11 (RIQ 7-20)	p = 0,675 <sup>S</sup>
VSG < 20 mm/h	11/16 (68,7%)	16/26 (61,5%)	p = 0,448 <sup>#</sup>
Albúmina (g/dl)	4,2 (RIQ 4-4,4)	4 (RIQ 3,8-4,3)	p = 0,262 <sup>S</sup>
Hemoglobina (g/dl)	12,4 (RIQ 11,2-13,3)	12,8 (RIQ 11,9-13,1)	p = 0,576 <sup>S</sup>
Hematocrito (%)	36,1 (RIQ 34,6-39,1)	38,4 (RIQ 36,3-40,3)	p = 0,165 <sup>S</sup>
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /µL)	6,2 (RIQ 5,2-7,1)	7,1 (RIQ 6,2-8,6)	p = 0,051 <sup>S</sup>
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /µL)	411 (RIQ 374-515)	388 (RIQ 335-466)	p = 0,503 <sup>S</sup>
<b>Seguimiento</b>			
Recaída durante el seguimiento	9 (56,3%)	23 (88,5%)	p = 0,023 <sup>#</sup>
Tiempo (meses) hasta recaída	18 (RIQ 12-23)	3,2 (RIQ 2,0-12,2)	p = 0,001 <sup>S</sup>
Tiempo de seguimiento (años)	2,4 (RIQ 1,2-4,6)	2,3 (RIQ 1,1-3,7)	p = 0,641 <sup>S</sup>
Suplementación tras NEE	15 (93,8%)	23 (88,5%)	p = 0,646 <sup>#</sup>
Meses de suplementación	8,5 (RIQ 5,0 - 17,4)	7,1 (RIQ 2,4-24,2)	p = 0,657 <sup>S</sup>
Tratamiento con prednisona	2 (12,5%)	16 (61,5%)	p = 0,001 <sup>#</sup>
Cambio en fenotipo (B1 a B2)	1 (6,3%)	2 (7,7%)	p = 0,666 <sup>#</sup>
Inicio de antiTNF	6 (37,5%)	12 (46,2%)	p = 0,369 <sup>#</sup>
Meses hasta antiTNF	20,9 (RIQ 15,2-34,7)	4,7 (RIQ 2,4-10,8)	p = 0,024 <sup>S</sup>
Remisión libre de esteroides 12 meses	13/16 (81,3%)	7/26 (26,9%)	p = 0,001 <sup>#</sup>

IMC: índice de masa corporal. L1: ileal. L2: colónica. L3: ileocolónico. L3+L4: extenso. B1: patrón inflamatorio. B2: patrón estenosante. wPCDAI: Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica. CF: Calprotectina fecal. PCR: Proteína C Reactiva. VSG: Velocidad de sedimentación globular. IFX: infliximab. ADA: Adalimumab. NEE: nutrición enteral exclusiva. IM: inmunomodulador. Estadísticos empleados: Test Exacto de Fisher (#); Mann-Whitney (S).



**Figura 32.** Tiempo transcurrido desde el comienzo de tiopurínicos hasta recaída clínica e inicio de tratamiento esteroideo. T° mínimo de acción de tiopurínicos: 12 semanas. El grupo 1 (línea verde) recibió tiopurínicos de forma precoz ( $\leq 8$  semanas desde el debut y recaída posterior a las 12 semanas). El grupo 2 (línea azul) no recibió tiopurínicos o lo hizo pero la recaída aconteció antes de las 12 semanas de seguimiento.

Resumidos en la tabla XXX se exponen los tiempos medios de remisión libre de esteroides según el momento de introducción de los tiopurínicos y el momento de la recaída.

Tabla XXX. Análisis de supervivencia. Tiempos medios de remisión libre de esteroides			
IMM precoz (<8 semanas)	Tiempo medio (meses) de remisión libre de esteroides	IC 95%	p
Si	16,36	9,25-23,48	0,967
No	15,71	8,8-22,57	
Si <sup>1</sup>	22,15	13,40-30,90	0,024
No	10,69	5,53-15,84	
Si <sup>2</sup>	27,01	17,46-36,56	0,001
No	9,46	4,97-13,94	

<sup>1</sup> Los pacientes del grupo precoz que recayeron antes de las 8 semanas después de iniciar tiopurínicos se consideraron dentro del grupo que no recibió tiopurínicos.  
<sup>2</sup> Los pacientes del grupo precoz que recayeron antes de las 12 semanas después de iniciar tiopurínicos se consideraron dentro del grupo que no recibió tiopurínicos. Estadístico empleado: Log Rank (Mantel-Cox).

## **12. Cirugía**

De los 50 pacientes, 6 requirieron una intervención quirúrgica y uno de ellos dos intervenciones (14%). En 4 casos las intervenciones se realizaron tras el diagnóstico consistiendo en tres resecciones intestinales y dos drenajes de abscesos perianales tras 3,3 años (RIQ 2,0-5,6) desde el diagnóstico. En los otros tres casos, el drenaje de los abscesos se realizó antes de conocer el diagnóstico de la enfermedad.

## V. DISCUSION

### 1. Incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal

Los primeros datos sobre la incidencia de la EII pediátrica en la provincia de Málaga ponen de manifiesto un claro incremento de casos desde el año 2002 hasta el 2013, incrementándose de 1,78/10<sup>5</sup> hab. a 4,56/10<sup>5</sup> hab., fundamentalmente a expensas de casos de EC cuya incidencia ha aumentado de 0,89/10<sup>5</sup> hab. en 2002 a 3,04 /10<sup>5</sup> hab. en 2013. Estas cifras de incidencia son inferiores a las de los adultos con EII de la población de Málaga<sup>217</sup>. La tendencia de la incidencia de EII observada en esta serie constituye un hecho generalizado en el territorio español. En el estudio SPIRIT<sup>72</sup>, multicéntrico nacional, la incidencia global de EII se vió incrementada de 0,97 (IC 95% 8,2-1,2) / 10<sup>5</sup> hab. en 1996 a 2,8 (IC 95% 2,4-3,2) / 10<sup>5</sup> hab. en 2009 (p=0,001). De la misma forma que ha ocurrido en nuestra serie el incremento fue más marcado en los casos de EC de 0,53 (IC 95% 0,3-0,7) a 1,7 (IC 95% 1,45-2,03) / 10<sup>5</sup> hab. (p=0,001) que en CU 0,39 (IC 95% 0,27–0,55) a 0,88 (IC 95% 0,69–1,1) / 10<sup>5</sup> hab. (p=0,001).

Los resultados del estudio SPIRIT pueden ser comparados también con dos estudios realizados en los países europeos con mayor incidencia de EII (Escocia<sup>69</sup> y Gales<sup>70</sup>). Ambos estudios han sido clásicamente referenciados como paradigmas del incremento de la incidencia de EII en niños. Desde 1983 a 1993, la incidencia de EC en niños galeses se duplicó de 1,3 / 10<sup>5</sup> hab. a 3,11 /10<sup>5</sup> hab. sin incremento en la incidencia de CU<sup>70</sup>. Datos similares se observaron en una cohorte de niños escoceses con EII, donde se constató un incremento de incidencia desde 1968 a 1983 de 0,66 / 10<sup>5</sup>

hab. a  $3,11 / 10^5$  hab. sin cambios en la incidencia de CU ( $1,91$  y  $1,56 / 10^5$  hab. respectivamente)<sup>69</sup>. La tendencia observada en Escocia se ha confirmado recientemente en un estudio que muestra como los casos de EII continúan en ascenso. Los autores comunican además un 76% de incremento de los casos de EII desde mediados de los 90 junto con una reducción significativa en la edad al diagnóstico (de 12,7 años a 11,9 años) entre los dos periodos de estudio (1990-1995 y 2003-2008)<sup>71,72</sup>. Canadá, uno de los países con más incidencia de EII también ha experimentado este incremento de casos de EII, fundamentalmente en pacientes jóvenes (Tabla I).

## **2. Remisión clínica. Eficacia de la nutrición enteral exclusiva**

El presente estudio demuestra que la NEE administrada durante 6-8 semanas induce la remisión clínica y analítica y mejora los parámetros antropométricos de los pacientes tratados durante su primer brote de enfermedad. En nuestra serie, el 84% de los pacientes (análisis por intención de tratar) alcanzaron la remisión clínica (wPCDAI < 12,5) tras el periodo de NEE con una alta tasa de cumplimentación (96%), precisando sólo dos pacientes sonda nasogástrica para su administración. No se realizó endoscopia tras el periodo de NEE pero el descenso significativo en los valores de CF indican una mejoría del grado de inflamación de la mucosa intestinal<sup>191-194</sup>. La inducción a la remisión de la NEE permite establecer un periodo ventana donde actualizar el calendario vacunal antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor.

Las tasas de remisión por protocolo y por intención de tratar alcanzadas en esta serie son altas. Si analizamos de forma conjunta los datos publicados en los últimos 35 años sobre la eficacia de la NEE en el tratamiento de la EC se constata una tasa de

eficacia del 81% (95% IC 78-83) aunque con diferentes fórmulas enterales, criterios de remisión y duración de la NEE (Tabla XXXI).

**Tabla XXXI. Tasa de remisión clínica en niños con EC tratados con NEE durante el primer brote**

Referencia	N	Fórmula	T	Criterios de Remisión clínica	R*	R**	C
Morin (1980) <sup>47</sup>	4	E	6	CDAI < 150	100%	100%	100%
Sanderson (1987) <sup>218</sup>	8	E	6	Mejoría ILS	100%	88%	88%
Seidman (1991) <sup>219</sup>	10	E	3	CDAI < 150	80%	80%	100%
Seidman (1993) <sup>220</sup>	24	S-E	4	CDAI < 150	86%	86%	100%
Thomas (1993) <sup>221</sup>	12	E	4	Mejoría ILS	100%	100%	100%
Beattie (1994) <sup>222</sup>	7	P	8	Mejoría ILS	100%	100%	100%
Ruuska (1994) <sup>223</sup>	10	P	8	PCDAI ≤ 10	100%	90%	90%
Akobeng (2000) <sup>107</sup>	16	P	4	PCDAI < 10	56%	50%	88%
Fell (2000) <sup>224</sup>	29	P	8	PCDAI ≤ 10	85%	79%	93%
Phylactos (2001) <sup>225</sup>	14	P	8	PCDAI ≤ 10	93%	93%	100%
Terrin (2002) <sup>226</sup>	10	SE	8	PCDAI < 10	90%	90%	100%
Ludvigsson (2004) <sup>106</sup>	17	P	6	PCDAI < 10 ó ↓ 45% ó	82%	82%	100%
	16	E	6	↓ 15 puntos	69%	69%	100%
Afzal (2005) <sup>227</sup>	26	P	8	PCDAI < 20	88%	88%	100%
Knight (2005) <sup>228</sup>	40	E	6	CDAI	90%	90%	100%
	4	P					
Day (2006) <sup>229</sup>	27	P	6-8	PCDAI ≤ 15	79%	70%	89%
Borrelli (2006) <sup>230</sup>	19	P	10	PCDAI ≤ 10	88%	79%	89%
Johnson (2006) <sup>231</sup>	24	E	6	PCDAI < 10	62%	41%	66%
Berni Canani (2006) <sup>232</sup>	12	E	8	PCDAI < 10	86,5%	86,5%	100%
	13	SE					
	12	P					
Rodrigues (2007) <sup>233</sup>	53	E	6	No especificados <sup>(1)</sup>	89%	64%	71%
	45	P	6	No especificados <sup>(1)</sup>	88%	44%	51%
Buchanan (2009) <sup>234</sup>	110	P / E	8	Variables clínicas y analíticas	80%	80%	100%
Whitten (2010) <sup>235</sup>	23	P	8	PCDAI < 15	69%	69%	100%
Rubio (2011) <sup>236</sup>	106	P	8	PCDAI < 10	86%	81%	94%
de Bie (2012) <sup>237</sup>	77	P	6	Variables clínicas	71%	53%	75%
Grogan (2012) <sup>238</sup>	20	E	6	PCDAI < 11	93%	70%	75%
	21	P			79%	71%	90%
Soo (2013) <sup>239</sup>	36	P/SE	6	PCDAI ≤ 10	89%	89%	100%
Cameron (2013) <sup>240</sup>	109	P/E	8	PCDAI ≤ 10	60%	60%	100%
Frivolt (2014) <sup>241</sup>	40	P/E	6-8	wPCDAI < 12,5	95%	95%	100%
Levine (2014) <sup>242</sup>	43	P	6-8	PCDAI < 10	77%	72%	93%
Grover (2014) <sup>243</sup>	28	P	6	PCDAI < 10	85%	79%	93%
Navas (2015) <sup>c</sup>	50	P	6-8	wPCDAI < 12,5	87,5	84%	96%
<b>Total</b>	<b>1115</b>			<b>IC (95%)</b>	<b>81%</b> <b>(78-83)</b>	<b>74%</b> <b>(71-76)</b>	<b>91%</b> <b>(89-92)</b>

N: número de pacientes incluidos en el estudio. T: tiempo en semanas. R: Pacientes que alcanzan la remisión; CDAI: Índice de actividad de la enfermedad de Crohn. wPCDAI: Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica. PCDAI: Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica. \*: análisis por protocolo; \*\*: análisis por intención de tratar. C: Tasa de cumplimiento. (1) Información obtenida del autor. P: Polimérica. E: Elemental. SE: Semielemental. ILS: Índice Lloyd-Still<sup>178</sup>. c: Datos del presente estudio.

Las definiciones de remisión varían entre las diferentes cohortes publicadas, las menos rigurosas pueden sobreestimar el porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión clínica. En el presente trabajo se utiliza el wPCDAI, una versión modificada del PCDAI original que asigna un peso específico a los parámetros clínicos y de laboratorio excluyendo tres (velocidad de crecimiento, exploración abdominal y cifras de hemoglobina/hematocrito) con poder discriminatorio insignificante. Utilizando el wPCDAI podemos combinar el máximo de factibilidad en un análisis retrospectivo con la mejor validez discriminativa entre remisión y enfermedad activa<sup>182</sup>. No obstante, la valoración de la gravedad de un brote de EC no debe ser realizada de forma exclusiva mediante el wPCDAI<sup>103</sup>, han de tenerse en cuenta otros parámetros tales como biomarcadores plasmáticos y fecales, velocidad de crecimiento, estadio puberal y hallazgos radiológicos y endoscópicos puesto que utilizar sólo el wPCDAI puede conllevar una infrutilización de la NEE.

En este estudio se han empleado otras definiciones de remisión que contemplan normalización de biomarcadores como VSG, PCR y CF (Tabla XVIII) aunque ninguna de estas definiciones ha demostrado ser mejor predictiva de remisión a largo plazo.

La tasa de remisión clínica y curación mucosa alcanzada con la NEE, es en ocasiones similar a la de los anti-TNF y superior a los esteroides<sup>104,109,222,224,232,242,244</sup>. Esta aseveración debe ser matizada puesto que la NEE es empleada con más frecuencia en brotes leves-moderados y en el debut de la enfermedad a diferencia de los esteroides que suelen ser administrados en brotes graves, y de los anti-TNF que suelen utilizarse en pacientes con más tiempo de evolución y con enfermedad no controlada con tratamiento convencional<sup>242</sup>.

Tras el periodo de NEE, la talla de los pacientes, independientemente de si hubo o no respuesta a la NEE, incrementó de forma significativa en nuestra serie. Está descrito que la NEE, a diferencia de los esteroides, tiene un efecto positivo en el crecimiento linear, incrementa la talla, la velocidad de crecimiento y la densidad mineral ósea en los seis meses siguientes al comienzo de la misma<sup>218,219,245</sup>.

Sólo utilizamos dos fórmulas, específicas para EC, Modulen IBD<sup>®</sup> y Resource IBD<sup>®</sup>, ambas con la misma composición y enriquecidas con TGF- $\beta$ . No hubo ningún caso de intolerancia que determinase la necesidad de cambiar a fórmula elemental a diferencia de otras series publicadas<sup>241</sup>. No se han descrito diferencias en la tasa remisión o de cumplimentación en relación al tipo de fórmula enteral empleada (polimérica, semielemental o elemental)<sup>104-106</sup>, suplementada o no con glutamina<sup>107</sup> o con triglicéridos de cadena media<sup>108</sup> (Tabla XXXI).

En nuestra serie, los pacientes que respondieron a la NEE tenían menos tiempo de evolución de enfermedad que los no respondedores (Tabla XX), aunque esta diferencia no fue significativa, muy probablemente por el tamaño muestral. En un estudio reciente realizado en 34 pacientes<sup>243</sup>, el 58% de los tratados con NEE alcanzó la remisión endoscópica (medida por el SES-CD<sup>246</sup>) y un 21% mostraron remisión transmural medida mediante enteroRM. Estos autores demostraron que la remisión endoscópica precoz se asociaba con menos tasa de recaídas endoscópicas, menos uso de anti-TNF y menor número de hospitalizaciones en el año siguiente. La respuesta fue mejor en aquellos con menor tiempo de evolución de la enfermedad como ocurrió en nuestros pacientes.

Los pacientes incluidos en esta serie habían sido recién diagnosticados y recibían por primera vez NEE. La eficacia de la NEE para el control de las recaídas de EC es de hasta el 50% y aunque no haya remisión si se observa una mejoría de la actividad inflamatoria y del estado nutricional<sup>220,230,240,241</sup>. Pese a esta tasa de eficacia, no es una estrategia comúnmente empleada en nuestro país (Tabla XXXII)<sup>247</sup>.

**Tabla XXXII. Indicaciones de la NEE según las características de la EC. Datos del estudio PRESENT**

Debut vs recaída	76,5% sólo emplean la NEE en el primer brote, no en los sucesivos. 66,7% de los que la emplean en brotes sucesivos sólo lo hacen en caso de respuesta en brote anterior.
Fenotipo <sup>+</sup>	43% indican NEE sólo en casos de fenotipo inflamatorio (B1).
Extensión <sup>+</sup>	37,3% sólo emplea NEE en afectación ileal exclusiva (L1) o ileocolónica (L3). 62,7% lo hacen independientemente de la localización de la enfermedad y 31,4% no la emplea en casos de afectación de tramos altos (L4a o L4b). El 50% no utiliza la NEE cuando coexisten manifestaciones extraintestinales.
PCDAI <sup>*</sup>	Un 6% sólo en brotes leves, un 41,1% en brotes leves-moderados y el 52,9% independientemente de la gravedad del brote.
Afectación perianal	El 70,6% emplea la NEE para inducir la remisión en caso de afectación perianal leve (fisuras, skin tags) o en caso de absceso previo ya drenado.
Edad del paciente	Un 70,6% la emplean independientemente de la edad y un 16,7% no la utiliza en menores de 3 años.
Otros factores	Un 62,7% sólo la indica si el paciente y su familia son colaboradores. Un 25,5% indican la NEE como única opción terapéutica. El retraso en el crecimiento contribuye a la prescripción de NEE en el 96,1% de los encuestados.

<sup>+</sup> Según clasificación de París<sup>155</sup>. <sup>\*</sup> Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica. NEE: nutrición enteral exclusiva. Adaptado de ref. 247.

En 36 casos (72%) el brote inicial fue catalogado como moderado o grave según el wPCDAI (Tabla XIV), 7 (14%) presentaban afectación exclusivamente colónica y 13 (26%) perianal. Estos escenarios clínicos podrían constituir limitaciones en el uso de NEE para algunos autores tal y como se recoge en el estudio PRESENT realizado en nuestro país (Tabla XXXII)<sup>247</sup>.

En relación a los factores predictivos de respuesta, los pacientes de más edad y con mayor z score de peso al inicio de la NEE respondieron mejor. Constatamos una menor tasa de respuesta, aunque de forma no significativa, en pacientes con afectación exclusivamente colónica 9,5% vs 33%,  $p=0,157$ . Aún existe controversia acerca de la eficacia de la NEE según la localización de la EC, atribuyéndose clásicamente peor respuesta en casos de afectación exclusivamente colónica. Afzal et al<sup>227</sup> demostraron que la EC colónica no respondía igual que cuando hay afectación ileal (11/12 pacientes con L1, 32/39 con L3 y 7/14 con L2,  $p=0,0021$ ). Otros investigadores no han obtenido los mismos resultados (10/13 con L1 frente a 15/19 con L2 alcanzaron la remisión después de 4 semanas de NEE,  $p=0,88$ )<sup>233</sup>. La recomendación actual es que la NEE se emplee en la EC luminal independientemente de la localización<sup>103</sup>.

### **3. Eficacia de la nutrición enteral parcial**

En relación a la suplementación con fórmula polimérica tras la inducción a la remisión, 42 de los 48 pacientes (87,5%) que finalizaron el periodo de NEE mantuvieron suplementación con Modulen IBD<sup>®</sup> o Resource IBD<sup>®</sup> durante una mediana de 8,3 meses (RIQ 3,2-18,2). En este estudio, debido al elevado número de pacientes que siguieron suplementados con fórmula polimérica, no hemos podido extraer conclusiones del efecto preventivo de recaída de la nutrición enteral parcial (NEP). La NEP no es eficaz para inducir la remisión pero puede ser considerada una opción de mantenimiento de la remisión en pacientes seleccionados con enfermedad muy leve o con bajo riesgo de recaída generalmente asociada a otro tratamiento de mantenimiento<sup>103</sup>. Wilschanski et al<sup>248</sup> comparan, de forma retrospectiva, 28 niños con

suplementación nocturna con fórmula elemental a través de SNG con 19 niños sin suplementación, una vez que habían alcanzado la remisión clínica. A los 12 meses, el 43% de los pacientes suplementados habían recaído frente al 79% de los no suplementados. En otra serie de 8 pacientes que recibían a través de sonda nasogástrica el 70% de los requerimientos energéticos durante periodos variables de 1 a 4 meses, se constató incremento del crecimiento, disminución del PCDAI y de necesidad de tratamiento esteroideo a los 12 meses de seguimiento<sup>249</sup>. La tasa de remisión clínica es directamente proporcional a la cantidad de fórmula enteral ingerida durante el periodo de suplementación<sup>250</sup>.

Johnson et al<sup>231</sup> demostraron mayor eficacia de la NEE sobre la NEP para lograr inducir la remisión en EC empleando el PCDAI en un ensayo clínico aleatorizado. A las 6 semanas de tratamiento 10/24 (42%, NEE) frente a 4/26 (15%, NEP),  $p=0,035$  habían alcanzado la remisión clínica. La baja tasa de respuesta a la NEE en este estudio (42%) hace pensar la presencia de otros factores que hubiesen condicionado los resultados.

Basándose en estudios clásicos como el de Johnson, recientemente se han publicado otros protocolos de NEP para inducir la remisión con resultados similares<sup>213,251,252</sup>. El protocolo de Gupta K et al<sup>251</sup>, aplicado en 23 pacientes (34% estaba en tratamiento concomitante con corticoides), consistía en administrar durante 8-12 semanas el 80-90% de las calorías requeridas por el paciente a través de SNG durante la noche permitiendo que el paciente tomase un 10-20% de las calorías de forma libre durante el día. La tasa de remisión fue del 63% y un 16% más respondieron sin alcanzar la remisión. Hasta un 65% de los pacientes comunicaron efectos adversos derivados del empleo de la NEE nocturna (vómitos matutinos, extracción accidental de la sonda, sueño no reparador, distensión abdominal, etc.).

Sigall-Boneh R et al<sup>252</sup> trataron a 47 pacientes con una edad media de  $16 \pm 5,6$  años durante 6 semanas con una pauta que consistía en administrar el 50% de sus requerimientos energéticos diarios mediante fórmula polimérica y el otro 50% a través de alimentos incluidos en la “Dieta de exclusión de la Enfermedad de Crohn”, recogida en la Tabla XXXIII. La respuesta medida por el Índice de Harvey-Bradshaw y el PCDAI fue del 70% (33/47) a las 6 semanas. Durante las siguientes 6 semanas, se fue reduciendo de forma progresiva la cantidad de fórmula polimérica y aumentando la dieta. Al final de las 12 semanas, 27/32 (80%) pacientes continuaban en remisión. Quizás podría emplearse la dieta de exclusión de la EC, hasta mayor evidencia, en el periodo de transición de NEE a dieta normal.

La dieta de carbohidratos específicos (SCD) se utilizó inicialmente para tratar la enfermedad celíaca a mediados del siglo XX, y se popularizó en la década de 1990. Limita la ingesta de trigo, cebada, maíz y arroz, y utiliza harinas de nueces, almendras o coco para hacer pan y otros productos horneados . Además, la ingesta de azúcar se restringe a la fructosa contenida en la miel. También están restringidos los lácteos a excepción de los yogures totalmente fermentados. El efecto terapéutico de la dieta se atribuye al restablecimiento del equilibrio de la microbiota. Suskind DL et al<sup>217</sup> utilizaron una SCD en 7 pacientes con EC durante una mediana de 14 meses, comprobando mejoría, e incluso normalización en algunos casos, de parámetros analíticos y antropométricos.

La dieta baja en FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) puede aliviar el dolor abdominal en estos pacientes y por tanto

disminuir los valores del PCDAI y wPCDAI aunque no hay evidencia de que induzcan la remisión ni mejoren los parámetros analíticos y antropométricos<sup>253</sup>.

No existe por tanto, suficiente evidencia científica para recomendar alguna de estas cuatro modalidades de NEP en lugar de la NEE en el tratamiento del brote de EC.

**Tabla XXXIII. Dieta de exclusión para la enfermedad de Crohn**

**Alimentos permitidos diariamente**

Modo de preparación: al horno, fritos, a la parrilla o cocidos

Pechuga de pollo, pescado fresco: ilimitado

Carne magra de ternera no procesada como el solomillo: 1 vez a la semana

Arroz blanco

Fideos de arroz

2 patatas frescas peladas al día, no tomadas en la misma comida (no permitidas las patatas congeladas)

2 huevos

2 tomates

2 pepinos pelados

1 zanahoria (en virutas)

Espinacas frescas (1 plato)

1 manzana pelada (si no hay estenosis)

2 plátanos

1 aguacate

Algunas fresas

1 rodaja de melón

**Condimentos para cocinar permitidos**

Aceite de oliva, aceite de canola, sal, pimienta, pimentón, canela en rama, hierbas frescas (hojas de menta, orégano, cilantro, romero, salvia, albahaca y tomillo), cebolla fresca, ajo o jengibre. Zanahoria rallada para ensaladas, arroz o sopas. Miel. Azúcar de mesa (2-3 cucharaditas para el te o para cocinar)

**Bebidas permitidas**

Agua, soda, té. Un vaso al día de zumo de naranjas frescas (no de cartón o embotelladas)

---

**Alimentos NO permitidos**

Productos lácteos

Margarina

Trigo, cereales de desayuno, pan y productos de panadería de cualquier tipo, levadura para hornear.

Productos sin gluten no mencionados con anterioridad, productos de soja, patata o harina de maíz.

Carnes y pescados elaborados o ahumados (salchichas, fiambres, salami o palitos de pescado).

Salsas, aderezos para ensaladas, siropes y mermeladas de cualquier tipo.

Productos en conserva y frutos secos.

Aperitivos envasados (patatas fritas, palomitas de maíz, pretzels, nueces, etc.).

Caramelos, bombones, pasteles, galletas y chicles

**Bebidas NO permitidas**

Todas las bebidas gaseosas, zumos de frutas, bebidas azucaradas, bebidas alcohólicas y café.

---

Traducido y adaptado de referencia 252.

---

#### **4. Respuesta a nutrición enteral exclusiva: evolución de las cifras de calprotectina fecal**

En nuestra serie hubo un descenso significativo de las cifras de CF tras la NEE traduciendo una mejoría del grado de inflamación de la mucosa intestinal, observándose en el 50% de los casos cifras inferiores a 250  $\mu\text{g/g}$  de heces, consideradas por algunos autores como punto de corte, con una sensibilidad de 80 % y especificidad de 82 %, para contemplar la escalada terapéutica<sup>196</sup>. Este descenso significativo también se observó en el estudio de Gerasimidis et al<sup>212</sup>, describiendo que la variación de la CF a los 30 días con respecto al valor basal predice la respuesta a la NEE, de esa forma, una reducción en al menos el 18% del valor inicial tiene una sensibilidad del 100% (IC 95% 54-100), especificidad del 89% (IC 95% 52-100), VPP 86% (IC 95% 42-100) y VPN 100% (IC 95% 63-100) para predecir la remisión. En nuestra serie, la CF no fue útil para predecir la respuesta a la inducción ni tampoco sirvió como variable predictiva de remisión libre de esteroides a la semana 52.

Constatamos como la correlación de la CF con otros biomarcadores (PCR y VSG) y con el wPCDAI fue muy baja y sin significación estadística. Observamos cifras más bajas de CF en pacientes con afectación exclusivamente ileal frente a aquellos con localización colónica. La correlación de la CF es mayor con los índices de actividad endoscópica que con los de los índices clínicos de actividad<sup>190,191</sup>. La CF se correlaciona mejor con la EC colónica que ileal<sup>188,190</sup> y con el fenotipo inflamatorio frente al estenosante o penetrante.

## 5. Utilización de inmunomoduladores

El inicio del tratamiento con tiopurínicos no ocurrió de forma uniforme en todos los pacientes de nuestra serie. Una cohorte de 36 pacientes (72%), diagnosticados y tratados a partir del año 2006, iniciaron tratamiento con AZA a dosis de 2,5-2,8 mg/kg/día en los siguientes 10 días (RIQ 0-23) desde la inducción, el resto lo hizo después de la primera recaída, tras 1,1 años (RIQ 0,5- 2,4) desde el diagnóstico. El tratamiento de mantenimiento con inmunomoduladores (tiopurínicos o MTX) se recomienda en las guías ECCO-ESPGHAN en pacientes con factores de riesgo de mal pronóstico (retraso de crecimiento, ulceraciones profundas en endoscopia, fenotipos B2 o B3, osteoporosis grave, enfermedad grave pese a tratamiento de inducción adecuado, enfermedad panentérica (L3+L4) y enfermedad perianal grave)<sup>103</sup>. Algunos autores consideran que la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica constituye un factor de mal pronóstico en si misma. Esta premisa constituye la base del frecuente empleo en la EC pediátrica de la estrategia STEP-UP acelerado (introducción precoz del inmunomodulador durante la inducción a la remisión con NEE o esteroides).

El tiempo hasta la recaída después de la NEE en los pacientes que no recibieron tratamiento con inmunomoduladores durante el primer brote fue de 11,2 meses (RIQ 2,6-21,3). Pese a los resultados convincentes en relación a los beneficios inmediatos de la NEE, la duración de la remisión ha sido poco estudiada. Aproximadamente dos tercios de los pacientes publicados han recaído a los 12 meses de evolución y esto ocurre independientemente del momento de introducción de la terapia con inmunomoduladores<sup>238,240,241,254</sup>.

No encontramos diferencias significativas en las tasas de remisión libre de esteroides en semana 52 si comparábamos los grupos según recibían o no de forma precoz AZA/6-MP. Estos datos eran similares a los obtenidos por Panés et al.<sup>215</sup> y Cosnes et al.<sup>254</sup> pero no reflejaban el hecho de que los tiopurínicos precisan al menos 8-14 semanas para hacer su efecto. Al reagrupar nuestros pacientes en dos grupos: 1. AZA/6-MP precoz y recaída tras 8-14 semanas vs 2. No AZA/6-MP o AZA/6-MP precoz y recaída antes de 8-14 semanas (tiempo mínimo necesario para comenzar su acción) los resultados obtenidos fueron diametralmente opuestos (HR 2,75 (IC 95%, 1,12-7,14), p=0,027 para 8 semanas de tiempo de acción y HR 6,80 (IC 95%, 2-25), p=0,002 para 12-14 semanas). La RAR fue del 33,1% (IC 95%, 4,6%-61,7%) y 54,3% (IC 95% 28,1-79,9%) respectivamente.

En esta presunción se asume un posible error al considerar que los tiopurínicos no hacen su acción hasta las 8-14 semanas y que la recaída antes de ese periodo sólo es atribuida a su falta de acción. Lo ideal sería monitorizar los niveles de 6-TGN y conocer el verdadero efecto del tratamiento inmunomodulador de forma precoz en la evolución de la EC tras la inducción a la remisión con NEE.

Los resultados del efecto beneficioso del uso precoz de inmunomoduladores obtenidos por Markowitz et al.<sup>214</sup> no han sido confirmados por otros estudios en niños<sup>256</sup> ni en los ensayos realizados en adultos<sup>215,255</sup>. El estudio AZTEC<sup>215</sup> concluye que el tratamiento precoz con tiopurinas no es más efectivo que placebo para alcanzar la remisión libre de esteroides aunque si para prevenir recaídas moderadas-graves. Por su parte Cosnes et al.<sup>255</sup> concluyen que la administración precoz de tiopurínicos durante los primeros 6 meses desde el diagnóstico no es más efectiva que el tratamiento

convencional para aumentar el tiempo de remisión clínica.

No debemos olvidar que la AZA ha demostrado ser eficaz para mantener la remisión libre de esteroides en adultos<sup>257</sup> y en niños<sup>258,259</sup> tras el tratamiento de inducción con tasas cercanas al 60%. Además, es sabido que la suspensión del tratamiento con AZA en pacientes con remisión prolongada aumenta el riesgo de recaída en los siguientes meses<sup>260</sup>. Un reciente metaanálisis<sup>261</sup> establece de forma clara la asociación entre los niveles de 6-TGN y las tasas de remisión clínica en pacientes con EII. También se ha publicado, en pacientes con EC sometidos a resección intestinal, la mejoría en el índice de Rutgeerts y el CDEIS tras ajuste de dosis según niveles de 6-TGN<sup>262</sup>. La monitorización de los niveles de 6-TGN es compleja y la eficacia de estos fármacos así como el riesgo de efectos adversos está condicionado, entre otros, por factores genéticos. En ambos estudios (Panés et al.<sup>215</sup> y Cosnes et al.<sup>255</sup>) los pacientes reciben dosis estándar de 2,5 mg/kg de AZA pero sin monitorizar los niveles de 6-TGN ni de otros metabolitos es por ello que, la falta de diferencias entre ambas estrategias terapéuticas (AZA vs Placebo) podría ser debida, entre otros, a la ausencia de niveles terapéuticos de 6-TGN.



## **VI. LIMITACIONES DEL PRESENTE ESTUDIO**

Las principales limitaciones son el pequeño tamaño muestral que probablemente infraestima los resultados así como el carácter retrospectivo de parte del mismo.



## VII. CONCLUSIONES

1. La incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica en la provincia de Málaga ha aumentado en la última década.
2. La NEE administrada durante 6-8 semanas es efectiva para inducir la remisión clínica y bioquímica en pacientes con EC en su primer brote.
3. La NEE administrada durante 6-8 semanas mejora el estado nutricional y la talla del paciente.
4. La NEE administrada por vía oral es bien aceptada y tolerada por la mayoría de los pacientes. El empleo de SNG para su administración es excepcional.
5. La NEE disminuye el grado de inflamación de la mucosa intestinal, mejorando los niveles de CF.
6. La CF permite monitorizar el grado de inflamación de la mucosa intestinal aunque no puede ser utilizada como factor pronóstico en la recaída.
7. La remisión libre de esteroides a los 12 meses es superior en pacientes que reciben tratamiento precoz con tiopurínicos durante el tratamiento con NEE.
8. El periodo de NEE es esencial para actualizar el calendario vacunal y solicitar los exámenes complementarios previos al inicio del tratamiento inmunosupresor.



## VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Hipócrates, Tratados médicos. Madrid: Anthropos; 2001.
2. Craig G. Alfred the Great: a diagnosis. J R Soc Med 1991;84(5):303-5.
3. Jackson FI. Alfred the Great: a diagnosis. J R Soc Med 1992;85(1):58.
4. Benivieni A. De abditis nonnullis ac mirandis morborum et sanationum causis, Disponible en: <http://ia700706.us.archive.org/4/items/antoniibeniuonii00beni/antoniibeniuonii00beni.pdf> Último acceso: 11 de octubre de 13.
5. Francesca Bresso. Genetic and molecular determinants in inflammatory bowel disease [Tesis]. Estocolmo: Karolinska Institutet; 2006.
6. Morgagni GB. De sedibus, et causis morborum per anatomen indagatis - "Seats and causes of disease investigated by means of anatomy". Letter XXXI treats of fluxes of the Belly, with and without Blood, 1761.
7. Combe C, Saunders W. A singular case of stricture and thickening of the ileum. Medical Transactions of the Royal College of Physicians London 1813;4:16-21.
8. Taylor EE. Crohn's disease; a review. Postgrad Med J 1949;25(284):245-54.
9. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. Lond Med Gaz 1859;2:264-5.
10. Allchin WH. Case of acute extensive ulceration of the colon. Trans Path Soc Lond 1885; 36:199-202.
11. Mummery LP. Remarks on the value of the sigmoidoscope in the diagnosis between primary and secondary colitis. Br Med J 1905; 2:1630-1.
12. Dalziel TK. Thomas Kennedy Dalziel 1861-1924. Dis Colon Rectum 1989;32:1076-8.

13. Dalziel TK. Chronic interstitial enteritis. *Br Med J* 1913;2:1068-70.
14. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD, Regional ileitis: A pathologic and clinical entity. *J Am Med Assoc* 1932; 99:1323-8.
15. Ellis H. Burrill Bernard Crohn. *J Perioper Pract* 2012;22(6):207.
16. Aufses AH Jr. The history of Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2001;81(1):1-11.
17. Kantor J. Regional (terminal) ileitis: Its roentgen diagnosis. *JAMA* 1934;103:2016-21.
18. Hadfield G. The primary histological lesion of regional ileitis. *Lancet* 1939;2773-5.
19. Bissell AD: Localized chronic ulcerative ileitis. *Ann Surg* 1934;99:957-66.
20. Gottlieb C, Alpert S. Regional jejunitis. *Am J Roentgen Radium Ther Nucl Med* 1937;38:881-3.
21. Ross J. Cicatrizing enteritis, colitis, and gastritis. *Gastroenterology* 1949;13:344-50.
22. Franklin R, Taylor S. Nonspecific granulomatous (regional) esophagitis. *J Thorac Surg* 1950;19:292-7.
23. Lockhart-Mummery HE, Morson BC. Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. *Gut* 1960;1:87-105.
24. Dudeney T. Crohn's disease of the mouth. *Proc R Soc Med* 1969;62:1237.
25. Armitage G, Wilson M. Crohn's disease: A survey of the literature and a report on 34 cases. *Br J Surg* 1950;38:182-93.
26. Goodman M, Skinner J, Truelove S. Abnormalities in the apparently normal small bowel mucosa in Crohn's disease. *Lancet* 1976;1:275-8.

27. Dunne W, Cooke W, Allen R. Enzymatic and morphometric evidence for Crohn's disease as a diffuse lesion of the gastrointestinal tract. *Gut* 1977;18:290-4.
28. Harris F, Bell G, Brunn H. Chronic cicatrizing enteritis: Regional ileitis (Crohn): A new surgical entity. *Surg Gynecol Obstet* 1933;57:637-45.
29. Schwartz SI. Delving into a discovery [editorial]. *Contemporary Surgery* 1981;18:9.
30. Heaton LD, Ravdin IS, Blades B, Whelan TJ. President Eisenhower's operation for regional enteritis: A footnote to history. *Ann Surg* 1964;159:661-6.
31. Harkness L. The history of enteral nutrition therapy: from raw eggs and nasal tubes to purified amino acids and early postoperative jejunal delivery. *J Am Diet Assoc* 2002;102(3):399-404.
32. Vassilyadi F, Panteliadou AK, Panteliadis C. Hallmarks in the history of enteral and parenteral nutrition: from antiquity to the 20th century. *Nutr Clin Pract* 2013;28(2):209-17.
33. Stengel A, Ravdin IS. The maintenance of nutrition in surgical patients with a description of the orojejunal method of feeding. *Surgery* 1939;6:511-23.
34. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 1968;64(1):134-42.
35. Thompson WR, Stephens RV, Randall HT, Bowen JR. Use of the "space diet" in the management of a patient with extreme short bowel syndrome. *Am J Surg* 1969;117(4):449-59.
36. Stephens RV, Randall HT. Use of concentrated, balanced, liquid elemental diet for nutritional management of catabolic states. *Ann Surg* 1969;170(4):642-68.

37. Voitk AJ, Echave V, Feller JH, Brown RA, Gurd FN. Experience with elemental diet in the treatment of inflammatory bowel disease. Is this primary therapy? *Arch Surg* 1973;107(2):329-33.
38. Layden T, Rosenberg F, Nemchausky G, Elson C, Rosenberg I. Reversal of growth arrest in adolescents with Crohn's disease after parenteral alimentation. *Gastroenterology* 1976;70(6):1017-21.
39. Driscoll RH Jr, Rosenberg IH. Total parenteral nutrition in inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1978;62(1):185-201.
40. Mullen JL, Hargrove WC, Dudrick SJ, Fitts WT Jr, Rosato EF. Ten years experience with intravenous hyperalimentation and inflammatory bowel disease. *Ann Surg* 1978;187(5):523-9.
41. Strobel CT. Home parenteral nutrition in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979;77(6):1364.
42. Elson CO, Layden TJ, Nemchausky BA, Rosenberg JL, Rosenberg IH. An evaluation of total parenteral nutrition in the management of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1980;25(1):42-8.
43. Seashore JH, Hillemeier AC, Gryboski JD. Total parenteral nutrition in the management of inflammatory bowel disease in children: a limited role. *Am J Surg* 1982;143(4):504-7.
44. Goode A, Hawkiner T, Feggetter JG, Johnston ID. Use of an elemental diet for long-term nutritional support in Crohn's disease. *Lancet* 1976;1(7951):122-4.
45. Axelsson C, Jarnum S. Assessment of the therapeutic value of an elemental diet in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1977;12(1):89-95.
46. Navarro J, Vargas J, Cezard JP, Charritat JL, Polonovski C. Prolonged constant rate elemental enteral nutrition in Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*

- 1982;1(4):541-6.
47. Morin CL, Roulet M, Roy CC, Weber A. Continuous elemental enteral alimentation in children with Crohn's disease and growth failure. *Gastroenterology* 1980;79(6):1205-10.
  48. O'Morain C. Elemental diets in the treatment of Crohn's disease. *Proc Nutr Soc* 1979;38(3):403-8.
  49. O'Morain C, Segal AW, Levi AJ. Elemental diets in treatment of acute Crohn's disease. *Br Med J* 1980;281(6249):1173-5.
  50. O'Moráin C, Segal AW, Levi AJ. Elemental diet as primary treatment of acute Crohn's disease: a controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288(6434):1859-62.
  51. Sojo A, Martínez Ayucar M, Camarero C, Larrea F, Moreto M, Vitoria JC. La enfermedad de Crohn en la infancia: Comentarios a propósito de una observación. *An Esp Pediatr* 1979; 12:911-6.
  52. García Ballester J, Pereda Pérez RA, Ferrer Calvete J, Rivas Rodero S. La enfermedad de Crohn en la infancia. *Rev Esp Pediatr* 1983; 6:456-62.
  53. Bascuas S, Trigo JE, Ramos F, Gutierrez MT, Bascuas JL. Enfermedad de Crohn en pediatría. *Acta Pediatr Esp* 1986; 44(3):111-4.
  54. Reig del Moral C, Herrera Martín M, Urbon Artero A, Sierra Pérez E, Prieto Bozano G, Cuadrado Bello P. Enfermedad de Crohn familiar. *An Esp Pediatr* 1987;26:281-4.
  55. Guerrero Laleona C, Anton Jiménez R, Aznar Gracia C, Tejedo Grafía V, Ros Mar L. Enfermedad de Crohn con afectación exclusivamente ileal. *An Esp Pediatr* 1988;29 (5): 417-9.
  56. Prieto G, Carrasco S, Lama R, Miralles T, Polanco I. Enfermedad inflamatoria

- intestinal en el niño. *An Esp Pediatr* 1991;35:393-6.
57. Martín Orte E, Querol X, Cruz M. Una afección poco conocida en pediatría. *Arch Pediatr* 1985;36(1):49-54.
  58. Gassull MA, Abad A, Cabré E, González-Huix F, Giné JJ, Dolz C. Enteral nutrition in inflammatory bowel disease. *Gut* 1986;27 (Suppl 1):76-80.
  59. Fernández-Bañares F, Dolz C, Xiol X, Abad-Lacruz A, Cabré E, Surós A, et al. Active Crohn's disease managed with an enterally tube fed polymeric diet without steroids. *J Clin Nutr Gastroenterol* 1988;3:21-5.
  60. González-Huix F, de León R, Fernández-Bañares F, Esteve M, Cabré E, Acero D, et al. Polymeric enteral diets as primary treatment of active Crohn's disease: a prospective steroid controlled trial. *Gut* 1993;34(6):778-82.
  61. Vitoria Cormenzana JC, Sojo Aguirre A, Urueña Leal C, Lejarreta Anduiza R, Gorostiza Garay E. Papel de las dietas poliméricas con proteína intacta por vía oral en la nutrición de las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino. *An Esp Pediatr* 1994;41:149-54.
  62. Sánchez Valverde F, Fernández P, Lozano MJ, Vitoria JC, Sojo A, Gárate J, et al. Estudio multicéntrico de 60 casos de enfermedad inflamatoria intestinal crónica en la infancia en el norte de España. *An Esp Pediatr* 1994;40:435-42.
  63. Navas López VM, Blasco Alonso J, Sierra Salinas C, Barco Gálvez A, Vicioso Recio MI. Efficacy of exclusive enteral feeding as primary therapy for paediatric Crohn's disease. *An Pediatr (Barc)* 2008;69(6):506-14.
  64. Navas-López VM, Blasco-Alonso J, Maseri SL, Girón Fernández-Crehuet F, Serrano Nieto MJ, Vicioso Recio MI, Sierra Salinas C. Exclusive enteral nutrition continues to be first line therapy for pediatric Crohn's disease in the era of biologics. *An Pediatr (Barc)* 2014 Apr 2. pii: S1695-4033(14)00137-4.

doi:10.1016/j.anpedi.2014.02.027.

65. 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(1):423-39.
66. Gismera CS, Aladrén BS. Inflammatory bowel diseases: a disease (s) of modern times? Is incidence still increasing? *World J Gastroenterol* 2008;14(36):5491-8.
67. Barreiro-de Acosta M, Alvarez Castro A, Souto R, Iglesias M, Lorenzo A, Dominguez-Muñoz JE. Emigration to western industrialized countries: A risk factor for developing inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011;5(6):566-9.
68. Armitage E, Drummond HE, Wilson DC, Ghosh S. Increasing incidence of both juvenile-onset Crohn's disease and ulcerative colitis in Scotland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1439-47.
69. Barton JR, Gillon S, Ferguson A. Incidence of inflammatory bowel disease in Scottish children between 1968 and 1983; marginal fall in ulcerative colitis, three-fold rise in Crohn's disease. *Gut* 1989;30:618-22.
70. Cosgrove M, Al-Atia RF, Jenkins HR. The epidemiology of paediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 1996;74:460-1.
71. Henderson P, Hansen R, Cameron FL, et al. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18: 999–1005.
72. Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E; SPIRIT-IBD Working Group of Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Increasing incidence of

- pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(1):73-80.
73. Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, Navas-López VM; On behalf of the SPIRIT-IBD Working Group of SEGHN (Sociedad Española de Gastroenterología Hepatología Nutrición Pediátrica). The complete picture of changing pediatric inflammatory bowel disease incidence in Spain in 25 years (1985-2009): The EXPERIENCE registry. *J Crohns Colitis* 2014;8(8):763-9.
74. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39(5):690-7.
75. Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, Lindholm J, Ekblom A, Askling J. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990–2001. *Gut* 2003;52:1432–4.
76. Perminow G, Frigessi A, Rydning A, Nakstad B, Vatn MH. Incidence and clinical presentation of IBD in children: comparison between prospective and retrospective data in a selected Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1433–9.
77. Benchimol EI, Guttman 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(11):1490-7.
78. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr* 2005;146(1):35-40.

79. Ruemmele FM, El Khoury MG, Talbotec C, Maurage C, Mougenot JF, Schmitz J, et al. Characteristics of inflammatory bowel disease with onset during the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43(5):603-9.
80. Kappelman MD, Grand RJ. Does inflammatory bowel disease develop in infants? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14 (Suppl 2): 6-8. Erratum in: *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(9):1438-47.
81. Muise A. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: NEOPICS State of art lecture. NASPGHAN 2012. Disponible en: <http://www.naspghan.org/user-assets/Documents/pdf/Annual%20Meeting%202012/Meeting%20Materials/Muise%20-%20FINAL%20-%20NASPGHAN%202012.pdf>. Último acceso : 11 de julio de 2014.
82. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448(7152):427-34.
83. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006 Jul;3(7):390-407.
84. Ruel J, Ruane D, Mehandru S, Gower-Rousseau C, Colombel JF. IBD across the age spectrum-is it the same disease? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(2):88-98.
85. Hugot J-P, Alberti C, Berrebi D, Bingen E, Cezard J-P. Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Lancet* 2003;362:2012-5.
86. Feller M, Huwiler K, Stephan R, Altpeter E, Shang A, Furrer H, et al. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(9):607-13.
87. Ricanek P, Lothe SM, Szpinda I, Jorde AT, Brackmann S, Perminow G, et al; IBSEN II study group. Paucity of mycobacteria in mucosal bowel biopsies from

- adults and children with early inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010;4(5):561-6.
88. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;127(2):412-21.
89. Sonnenberg A. Similar geographic variations of mortality and hospitalization associated with IBD and *Clostridium difficile* colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:487–93.
90. Vant MH. Environmental factors in the epidemiology of inflammatory bowel disease. En: D.C. Baumgart (ed.), *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach*. Springer. 2012;p. 17-38.
91. Duggan AE, Usmani I, Neal KR, Logan RFA. Appendectomy, childhood hygiene, *Helicobacter pylori* status, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut* 1998;43:494-8.
92. Montgomery SM, Lambe M, Wakefield AJ, Pounder RE, Ekbom A. Siblings and the risk of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1301-8.
93. Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G, Jahnsen J, Moum B, Sauar J, et al; Ibsen Study Group. Clustering in time of familial IBD separates ulcerative colitis from Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(12):1867-74.
94. Nunes T, Etchevers MJ, Merino O, Gallego S, García-Sánchez V, Marín-Jiménez I, et al; TABACROHN Study Group of GETECCU. High smoking cessation rate in Crohn's disease patients after physician advice--the TABACROHN Study. *J Crohns Colitis* 2013;7(3):202-7.

95. Nunes T, Etchevers MJ, Merino O, Gallego S, García-Sánchez V, Marín-Jiménez I, et al; TABACROHN Study Group of GETECCU, Spanish Working Group in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Does smoking influence Crohn's disease in the biologic era? The TABACROHN study. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(1):23-9.
96. Cipola G, Crema F, Sacco S, Moro E, di Ponti F, Frigo G. Anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease: current perspectives. *Pharmacol Res* 2002;46:1-6.
97. Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *Scand J Gastroenterol* 2009;44 (Suppl 19):23-9.
98. El Miedany Y, Yossef S, Ahmed I, El Gafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101:311-7.
99. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2394-400.
100. García Blanes CP, Rodríguez-Cantón Pascual P, Morales-Carpi C, Morales-Olivas FJ. Has the use of antipyretics been modified after the introduction of different concentrations of ibuprofen into the market?. *An Pediatr (Barc)* 2014;81(6):383-9.
101. Levine A, Wine E. Effects of enteral nutrition on Crohn's disease: clues to the impact of diet on disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(6):1322-9.
102. Critch J, Day AS, Otle A, King-Moore C, Teitelbaum JE, Shashidhar H; NASPGHAN IBD Committee. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*

- 2012;54(2):298-305.
103. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8(10):1179-207.
  104. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000542.
  105. Verma S, Brown S, Kirkwood B, Giaffer MH. Polymeric versus elemental diet as primary treatment in active Crohn's disease: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(3):735-9.
  106. Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, Stenhammar L, Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2004; 93(3):327-35.
  107. Akobeng AK, Miller V, Stanton J, Elbadri AM, Thomas AG. Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(1):78-84.
  108. Khoshoo V, Reifen R, Neuman MG, Griffiths A, Pencharz PB. Effect of low- and high-fat, peptide-based diets on body composition and disease activity in adolescents with active Crohn's disease. *J Parenter Enteral Nutr* 1996; 20(6):401-5.
  109. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(6):795-806.
  110. Collett A, Higgs NB, Gironella M, Zeef LA, Hayes A, Salmo E, et al. Early molecular and functional changes in colonic epithelium that precede increased

- gut permeability during colitis development in *mdr1a(-/-)* mice. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(5):620-31.
111. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012;148(6):1258-70.
  112. Vetrano S, Rescigno M, Cera MR, Correale C, Rumio C, Doni A, et al. Unique role of junctional adhesion molecule-a in maintaining mucosal homeostasis in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;135(1):173-84.
  113. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008;134:577-94.
  114. Wang F, Graham WV, Wang Y, Witkowski ED, Schwarz BT, Turner JR. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha synergize to induce intestinal epithelial barrier dysfunction by up-regulating myosin light chain kinase expression. *Am J Pathol* 2005;166(2):409-19.
  115. Breslin NP, Nash C, Hilsden RJ, Hershfield NB, Price LM, Meddings JB, et al. Intestinal permeability is increased in a proportion of spouses of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96(10):2934-8.
  116. Irvine EJ, Marshall JK. Increased intestinal permeability precedes the onset of Crohn's disease in a subject with familial risk. *Gastroenterology* 2000;119:1740-4.
  117. Fries W, Renda MC, Lo Presti MA, Raso A, Orlando A, Oliva L, et al. Intestinal permeability and genetic determinants in patients, first-degree relatives, and controls in a high-incidence area of Crohn's disease in Southern Italy. *Am J Gastroenterol* 2005;100(12):2730-6.
  118. Söderholm JD, Oman H, Blomquist L, Veen J, Lindmark T, Olaison G. Reversible increase in tight junction permeability to macromolecules in rat ileal

- mucosa in vitro by sodium caprate, a constituent of milk fat. *Dig Dis Sci* 1998; 43(7):1547-52.
119. Krug SM, Amasheh M, Dittmann I, Christoffel I, Fromm M, Amasheh S. Sodium caprate as an enhancer of macromolecule permeation across tricellular tight junctions of intestinal cells. *Biomaterials* 2013;34(1):275-82.
  120. Söderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzén LE, Lindmark T, Wirén M, et al. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut* 2002;50(3):307-13.
  121. Lammers KM, Lu R, Brownley J, Lu B, Gerard C, Thomas K, et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology* 2008;135(1):194-204.
  122. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Tripathi A, Sapone A, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(4):408-19.
  123. Van der Sluis M, De Koning BA, De Bruijn AC, Velcich A, Meijerink JP, Van Goudoever JB, et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology* 2006;131(1):117-29.
  124. Kawashima H. Roles of the gel-forming MUC2 mucin and its O-glycosylation in the protection against colitis and colorectal cancer. *Biol Pharm Bull* 2012;35(10):1637-41.
  125. Swidsinski A, Ung V, Sydora BC, Loening-Baucke V, Doerffel Y, Verstraelen H, et al. Bacterial overgrowth and inflammation of small intestine after carboxymethylcellulose ingestion in genetically susceptible mice. *Inflamm*

- Bowel Dis 2009;15(3):359-64.
126. Roberts CL, Keita AV, Duncan SH, O'Kennedy N, Söderholm JD, Rhodes JM, et al. Translocation of Crohn's disease *Escherichia coli* across M-cells: contrasting effects of soluble plant fibres and emulsifiers. *Gut* 2010;59(10):1331-9.
  127. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464(7285):59-65.
  128. Human Microbiome Jumpstart Reference Strains Consortium, Nelson KE, Weinstock GM, Highlander SK, Worley KC, Creasy HH, et al. A catalog of reference genomes from the human microbiome. *Science* 2010;328(5981):994-9.
  129. Michail S, Durbin M, Turner D, Griffiths AM, Mack DR, Hyams J, et al. Alterations in the gut microbiome of children with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1799-1808.
  130. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012;482:179-85.
  131. Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011;6:e16393.
  132. Boerner BP, Sarvetnick NE. Type 1 diabetes: role of intestinal microbiome in humans and mice. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1243:103-18.
  133. Goodman AL, McNulty NP, Zhao Y, et al. Identifying genetic determinants needed to establish a human gut symbiont in its habitat. *Cell Host Microbe* 2009;6:279-89.

134. Sonnenburg ED, Zheng H, Joglekar P, et al. Specificity of polysaccharide use in intestinal bacteroides species determines diet-induced microbiota alterations. *Cell* 2010;141:1241-52.
135. Faith JJ, McNulty NP, Rey FE, et al. Predicting a human gut microbiota's response to diet in gnotobiotic mice. *Science* 2011;333:101-4.
136. Palmer C, Bik EM, Digiulio DB, et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007;5:e177.
137. Andersen AD, Molbak L, Michaelsen KF, et al. Molecular fingerprints of the human fecal microbiota from 9 to 18 months old and the effect of fish oil supplementation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:303-9.
138. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14691-6.
139. Werner T, Wagner SJ, Martinez I, Walter J, Chang JS, Clavel T, et al. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis. *Gut* 2011;60: 325-33.
140. Kajiura T, Takeda T, Sakata S, Sakamoto M, Hashimoto M, Suzuki H, et al. Change of intestinal microbiota with elemental diet and its impact on therapeutic effects in a murine model of chronic colitis. *Dig Dis Sci* 2009;54:1892–1900.
141. Steck N, Hoffmann M, Sava IG, Kim SC, Hahne H, Tonkonogy SL, et al. *Enterococcus faecalis* metalloprotease compromises epithelial barrier and contributes to intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2011;141:959-71.
142. Devkota S, Wang Y, Musch MW, Leone V, Fehlner-Peach H, Nadimpalli A, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and

- colitis injiura II10-/- mice. *Nature* 2012;487:104–108.
143. Martínez-Medina M, Denizot J, Dreux N, Robin F, Billard E, Bonnet R, et al. Western diet induces dysbiosis with increased E coli in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation. *Gut* 2014;63:116–124
  144. Choi HJ, Kim J, Park SH, Do KH, Yang H, Moon Y. Pro-inflammatory NF- $\kappa$ B and early growth response gene 1 regulate epithelial barrier disruption by food additive carrageenan in human intestinal epithelial cells. *Toxicol Lett* 2012;211(3):289-95.
  145. Suzuki T, Hara H. Dietary fat and bile juice, but not obesity, are responsible for the increase in small intestinal permeability induced through the suppression of tight junction protein expression in LETO and OLETF rats. *Nutr Metab (Lond)* 2010;12;7:19.
  146. Wagner SJ, Schmidt A, Effenberger MJ, Gruber L, Danier J, Haller D. Semisynthetic diet ameliorates Crohn's disease-like ileitis in TNF $\Delta$ ARE/WT mice through antigen-independent mechanisms of gluten. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(6):1285-94
  147. Nickerson KP, McDonald C. Crohn's disease-associated adherent-invasive Escherichia coli adhesion is enhanced by exposure to the ubiquitous dietary polysaccharide maltodextrin. *PLoS One* 2012;7(12):e52132.
  148. Levine A. Is diet the environmental factor that is responsible for IBD. *J Crohns Colitis* 2014; 8(Suppl 2): 219-36.
  149. Sherlock M. Phenotypic Characterization of Paediatric Inflammatory Bowel Disease [Tesis]. Toronto: Universidad de Toronto; 2011.
  150. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975;68(4):627-35.

151. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, Springhorn J, Heimann T, Janowitz HD, et al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut*. 1988;29(5):588-92.
152. Sachar DB, Andrews HA, Farmer RG, Pallone F, Pena AS, Prantera C, et al. Proposed classification of patient subgroups in Crohn's disease. *Gastroenterol Int* 1992;5:141-54.
153. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6(1):8-15.
154. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein 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;19 (Suppl A):5-36.
155. 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(6):1314-21.
156. Sachar DB, Bodian CA, Goldstein ES, Present DH, Bayless TM, Picco M, et al. Is perianal Crohn's disease associated with intestinal fistulization? *Am J Gastroenterol* 2005;100(7):1547-9.
157. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49(6):777-82.
158. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and

- overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95(5):1263-76.
159. Ritchie JK, Powell-Tuck J, Lennard-Jones JE. Clinical outcome of the first ten years of ulcerative colitis and proctitis. *Lancet* 1978;1(8074):1140-3.
  160. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 1993;38(6):1137-46.
  161. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990;323(18):1228-33.
  162. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55(6):749-53.
  163. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133(2):423-32.
  164. 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(4):1114-22.
  165. de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JM, Escher JC; EUROKIDS Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(2):378-85.
  166. Van Limbergen J, Henderson P, Drummond HE, Russell RK, Satsangi J, Wilson DC. Natural history confirms the validity of separating paediatric ibd at 10 years

- of age in the Paris classification. *United European Gastroenterol J* 2013; 1 (1): A3.
167. Aloï M, Lionetti P, Barabino A, Guariso G, Costa S, Fontana M, et al. SIGENP IBD Group. Phenotype and disease course of early-onset pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(4):597-605.
  168. Meinzer U, Ideström M, Alberti C, Peuchmaur M, Belarbi N, Bellaïche M, et al. Ileal involvement is age dependent in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(7):639-44.
  169. Denson LA. The role of the innate and adaptive immune system in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(9):2011-20.
  170. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(1):1-7.
  171. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(6):795-806.
  172. Bravo Bravo C, Martínez León MI. Estudio con ecografía de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños. *An Pediatr Contin* 2011;9:55-9
  173. Martínez León MI, Navas López VM. Pediatric Chron's disease. En: Martínez-León MI, Martínez-Valverde A, Ceres-Ruiz L, eds. *Imaging for pediatricians: 100 key cases*. Springer-Verlag: Berlin; p. 94-95.
  174. de Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, de Ridder L, Paerregaard A, Veres G, et al. EUROKIDS Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Diagnostic workup of

- paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(3):374-80.
175. Best WR, Becketl JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70(3):439-44.
176. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;1(8167):514.
177. Whittington PF, Barnes HV, Bayless TM. Medical management of Crohn's disease in adolescence. *Gastroenterology* 1977;72(6):1338-44.
178. Lloyd-Still JD, Green OC. A clinical scoring system for chronic inflammatory bowel disease in children. *Dig Dis Sci* 1979;24(8):620-4.
179. 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(4):439-47.
180. Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, et al. Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Evaluation of the pediatric Crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(4):416-21.
181. Turner D, Griffiths AM, Walters TD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M, et al. Appraisal of the pediatric Crohn's disease activity index on four prospectively collected datasets: recommended cutoff values and clinimetric properties. *Am J Gastroenterol* 2010;105(9):2085-92.
182. Turner D, Griffiths AM, Walters TD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M, et al. Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI)

- and comparison with its other short versions. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(1):55-62.
183. Kappelman M, Crandall W, Colletti R, Leibowitz I, Duffy L, Milov D, et al. A short pediatric Crohn's disease activity index for quality improvement and observational research. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:S18.
184. Loonen HJ, Griffiths AM, Merkus MP, Derkx HH. A critical assessment of items on the Pediatric Crohn's Disease Activity Index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(1):90-5.
185. Shepanski MA, Markowitz JE, Mamula P, Hurd LB, Baldassano RN. Is an abbreviated Pediatric Crohn's Disease Activity Index better than the original? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(1):68-72.
186. Leach ST, Nahidi L, Tilakaratne S, Day AS, Lemberg DA. Development and assessment of a modified Pediatric Crohn Disease Activity Index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(2):232-6.
187. Ruemmele FM, Hyams JS, Otley A, Griffiths A, Kolho KL, Amil Dias J, et al. Outcome measures for clinical trials in paediatric IBD: an evidence-based, expert-driven practical statement paper of the paediatric ECCO committee. *Gut* 2014;8(10):1179-207.
188. Aomatsu T, Yoden A, Matsumoto K, Kimura E, Inoue K, Andoh A et al. Fecal calprotectin is a useful marker for disease activity in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2011;56(8):2372-7.
189. Lasson A, Stotzer PO, Ohman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: A prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*: en prensa.
190. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M.

- Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(1):40-6.
191. Jones J, Loftus EV Jr, Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(11):1218-24.
  192. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;140(6):1817-26.
  193. Fagerberg UL, Löf L, Lindholm J, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin: A quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:414-20.
  194. Fagerberg UL, Löf L, Myrdal U, Hansson L, Finkel Y. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:450-5.
  195. Moum B, Jahnsen J, Bernklev T. Fecal calprotectin variability in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(7):1091-2.
  196. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(8):1407-15.
  197. van Rheeën P. Do not read single calprotectin measurements in isolation when monitoring your patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(8):1416-7.
  198. Bousoño C, Jiménez Treviño S. Manifestaciones clínicas y rasgos diferenciales de presentación y evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. En: En: Ricart Gómez E, Martín de Carpi J, eds. *Enfermedad inflamatoria*

- intestinal en la edad pediátrica. Barcelona: Marge Médica Books; 2013. p. 35-54.
199. NASPGHAN Foundation [internet]: Flourtown: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Disponible en: <http://www.naspghan.org/wmspage.cfm?parm1=644> (último acceso 21 de julio 2014).
  200. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández M, López-Siguero JP, López D, Sánchez E, y Grupo Colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010. Disponible en <http://www.estudiosdecrecimiento.es/estudio-transversal.html>.
  201. del Rio L, Carrascosa A, Pons F, Gusinyé M, Yeste D, Domenech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in white Mediterranean Spanish children and adolescents: changes related to age, sex, and puberty. *Pediatr Res* 1994;35(3):362-6.
  202. Prieto G, Martínez MJ. Crecimiento, maduración sexual y estado nutricional en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. En: Ricart Gómez E, Martín de Carpi J, eds. *Enfermedad inflamatoria intestinal en la edad pediátrica*. Barcelona: Marge Médica Books; 2013. p. 79-98.
  203. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988;95(6):1523-7.
  204. Kirschner BS, Sutton MM. Somatomedin-C levels in growth-impaired children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1986;91(4):830-6.
  205. Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, MacMillan JH, Sherman PM. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut* 1993;34(7):939-43.

206. Hildebrand H, Karlberg J, Kristiansson B. Longitudinal growth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18(2):165-73.
207. Markowitz J, Grancher K, Rosa J, Aiges H, Daum F. Growth failure in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16(4):373-80.
208. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology* 1993;105(3):681-91.
209. Spray C, Debelle GD, Murphy MS. Current diagnosis, management and morbidity in paediatric inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr* 2001;90(4):400-5.
210. Timmer A, Behrens R, Buderus S, Findeisen A, Hauer A, Keller KM, et al.; CEDATA-GPGE Study Group. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr* 2011;158(3):467-73.
211. Jiménez Treviño S, Martín de Carpi J, Navas-López VM, Eizaguirre Arocena J, Rodríguez Martínez A, Segarra Cantón O, et al. Retraso en el diagnóstico en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica en España. *Rev Esp Pediatr* 2014;70(3):170-1.
212. Gerasimidis K, Nikolaou CK, Edwards CA, McGrogan P. Serial fecal calprotectin changes in children with Crohn's disease on treatment with exclusive enteral nutrition: associations with disease activity, treatment response, and prediction of a clinical relapse. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(3):234-9.
213. Suskind DL, Wahbeh G, Gregory N, Vendettuoli H, Christie D. Nutritional

- therapy in pediatric Crohn disease: the specific carbohydrate diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(1):87-91.
214. 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;119(4):895-902.
215. Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, García-Sánchez V, Esteve M, Torres Y, et al. AZTEC Study group. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145(4):766-74.
216. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985;39:5-41.
217. Cueto Torreblanca I. Estudio epidemiológico sobre la EII en el área sanitaria del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Seguimiento a la cohorte 2007-08. [Tesis]. Málaga: Universidad de Málaga; 2013.
218. Sanderson IR, Udeen S, Davies PS, Savage MO, Walker-Smith JA. Remission induced by an elemental diet in small bowel Crohn's disease. *Arch Dis Child* 1987;62:123-7.
219. Seidman EG, Lohouses MJ, Turgeon J, Bouthillier L, Morin CL. Elemental diet versus prednisone as initial therapy in Crohn's disease: early and long term results. *Gastroenterology* 1991;100:A150.
220. Seidman E, Griffiths A, Jones A, Issenman R. Semi-elemental (S-E) diet versus prednisone in pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993;104(4):A778.
221. Thomas AG, Taylor F, Miller V. Dietary intake and nutritional treatment in childhood Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17(1):75-81.
222. Beattie RM, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A, Huggett AC, Domizio P,

- MacDonald TT, et al. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:609-15.
223. Ruuska T, Savilahti E, Maki M, Ormala T, Visakorpi JK. Exclusive whole protein enteral diet versus prednisolone in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19(2):175-80.
224. Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Beattie RM, Hollis A, Kitching P, et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:281-9.
225. Phylactos AC, Fasoula IN, Arnaud-Battandier F, Walker-Smith JA, Fell JM. Effect of enteral nutrition on antioxidant enzyme systems and inflammation in paediatric Crohn's disease. *Acta Paediatr* 2001;90(8):883-8.
226. Terrin G, Berni Canani R, Ambrosini A, Viola F, Bueno de Mesquita M, Di Nardo G et al. A semielemental diet (Pregomin) as primary therapy for inducing remission in children with active Crohn's disease. *Ital J Pediatr* 2002; 28: 401-5.
227. Afzal NA, Davies S, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Walker-Smith JA, Murch S et al. Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved. *Dig Dis Sci* 2005;50(8):1471-5.
228. Knight C, El-Matary W, Spray C, Sandhu BK. Long-term outcome of nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Clin Nutr* 2005;24: 775-9.
229. Day AS, Whitten KE, Lemberg DA, Clarkson C, Vitug-Sales M, Jackson R et al. Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(10):1609-14.

230. 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(6):744-53.
231. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006;55(3):356-61.
232. Berni Canani R, Terrin G, Borrelli O, Romano MT, Manguso F, Coruzzo A, et al. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2006;38:381-7.
233. Rodrigues AF, Johnson T, Davies P, Murphy MS. Does polymeric formula improve adherence to liquid diet therapy in children with active Crohn's disease? *Arch Dis Child* 2007;92:767-70.
234. Buchanan E, Gaunt WW, Cardigan T, Garrick V, McGrogan P, Russell RK. The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(5):501-7.
235. Whitten KE, Leach ST, Bohane TD, Woodhead HJ, Day AS. Effect of exclusive enteral nutrition on bone turnover in children with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2010;45(4):399-405.
236. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengliné H, Talbotec C, Schmitz J, Canioni D, et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(12):1332-9.
237. de Bie C, Kindermann A, Escher J. Use of exclusive enteral nutrition in

- paediatric Crohn's disease in The Netherlands. *J Crohns Colitis* 2013;7(4):263-70.
238. Grogan JL, Casson DH, Terry A, Burdge GC, El-Matary W, Dalzell AM. Enteral feeding therapy for newly diagnosed pediatric Crohn's disease: a double-blind randomized controlled trial with two years follow-up. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(2):246-53.
239. Soo J, Malik B, Turner J, Persad R, Wine E, Siminoski K, et al. Use of exclusive enteral nutrition is just as effective as corticosteroids in newly diagnosed pediatric Crohn' disease. *Dig Dis Sci* 2013;58:3584-91.
240. Cameron FL, Gerasimidis K, Papangelou A, Missiou D, Garrick V, Cardigan T, et al. Clinical progress in the two years following a course of exclusive enteral nutrition in 109 paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(6):622-9.
241. Frivolt K, Schwerd T, Werkstetter KJ, Schwarzer A, Schatz SB, Bufler P, et al. Repeated exclusive enteral nutrition in the treatment of paediatric Crohn's disease: predictors of efficacy and outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(12):1398-407.
242. Levine A, Turner D, Pfeffer Gik T, Amil Dias J, Veres G, Shaoul R, et al. Comparison of outcomes parameters for induction of remission in new onset pediatric Crohn's disease: evaluation of the porto IBD group "GROWTH relapse and outcomes with therapy" (GROWTH CD) Study. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(2):278-85.
243. Grover Z, Muir R, Lewindon P. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2014;49(4):638-45.

244. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian 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.
245. Newby EA, Sawczenko A, Thomas AG, Wilson D. Interventions for growth failure in childhood Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003873.
246. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60:505-12.
247. Navas-López VM, Martín-de-Carpi J, Segarra O, García-Burriel JI, Díaz-Martín JJ, Rodríguez A, et al.; PRESENT Working Group of SEGHN. PRESENT; PRESCRIPTION of Enteral Nutrition in pediatric Crohn's disease in Spain. *Nutr Hosp* 2014;29(3):537-46.
248. Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996;38(4):543-8.
249. Belli DC, Seidman E, Bouthillier L, Weber AM, Roy CC, Pletincx M, et al. Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988;94(3):603-10.
250. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Matsumoto K. Enteral nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22(1):1-8.
251. Gupta K, Noble A, Kachelries KE, Albenberg L, Kelsen JR, Grossman AB, et al. A novel enteral nutrition protocol for the treatment of pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(7):1374-8.

252. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(8):1353-60.
253. Gearry RB, Irving PM, Barrett JS, Nathan DM, Shepherd SJ, Gibson PR. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease—a pilot study. *J Crohns Colitis* 2009;3(1):8-14.
254. Lambert B, Lemberg DA, Leach ST, Day AS. Longer-term outcomes of nutritional management of Crohn's disease in children. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2171–7.
255. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Early Administration of Azathioprine Versus Conventional Management of Crohn's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2013;145(4):758-65.
256. Riello L, Talbotec C, Garnier-Lengliné H, Pigneur B, Svahn J, Canioni D, et al. Tolerance and efficacy of azathioprine in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:2138-43.
257. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362(15):1383-95.
258. Church PC, Guan J, Walters TD, Frost K, Assa A, Muise AM, et al. Infliximab maintains durable response and facilitates catch-up growth in luminal pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(7):1177-86.

259. Walters TD, Kim MO, Denson LA, Griffiths AM, Dubinsky M, Markowitz J, et al. Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  vs an immunomodulator in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146(2):383-91.
260. Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, et al. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(1):80-5.
261. Moreau AC, Paul S, Del Tedesco E, Rinaudo-Gaujous M, Boukhadra N, Genin C, et al. Association between 6-thioguanine nucleotides levels and clinical remission in inflammatory disease: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(3):464-71.
262. Angelberger S, Schaeffeler E, Teml A, Petritsch W, Shonova O, Lukas M, et al. Mucosal improvement in patients with moderate to severe postoperative endoscopic recurrence of Crohn's disease and azathioprine metabolite levels. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(3):590-8.

## IX. ANEXOS

### Anexo 1. Índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI)<sup>163</sup>

Variable	Puntuación
<b>1. Dolor abdominal</b>	
No	0
Puede ser ignorado	5
No puede ser ignorado	10
<b>2. Rectorragia</b>	
No	0
Pequeña cantidad en menos del 50% de las deposiciones	10
Pequeña cantidad en todas las deposiciones	20
Gran cantidad (>50% del contenido de las heces)	30
<b>3. Consistencia de la mayoría de las deposiciones</b>	
Formadas	0
Parcialmente formadas	5
Completamente sin formar	10
<b>4. Número de deposiciones en 24 horas</b>	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
> 8	15
<b>5. Deposiciones nocturnas (cualquier episodio que despierte al paciente)</b>	
No	0
Si	10
<b>6. Nivel de actividad</b>	
Sin limitación en la actividad	0
Limitación ocasional de la actividad	5
Gran limitación de la actividad	10

Puntos: 0-85. Remisión: < 10; Leve: 10-34; Moderado: 35-64; Grave: ≥ 65  
Adaptado de referencia 163.

### Anexo 2. Índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI)<sup>175</sup>

	Días	1	2	3	4	5	6	7	Suma x factor	Subtotal
1. Número de heces líquidas o muy blandas									x 2 =	
2. Dolor abdominal (no=0; leve=1; moderado=2; grave=3)									x 5 =	
3. Estado general (bueno=0; regular=1; malo=2; muy malo=3; terrible=4).									x 7 =	
4. Número de las siguientes 6 manifestaciones clínicas: - Artritis / artralgia - Iritis / uveítis - Eritema nodoso / pioderma / aftas - Fisura anal / fistula / absceso - Fiebre > 38,5°C en la última semana									x 20 =	
5. Toma de antidiarreicos (no =0; si=1)									x 30 =	
6. Masa abdominal (no=0; dudosa=2; si=5)									x 10=	
7. Hematocrito (Hombres: 47-Hto; Mujeres 43-Hto)									x 6 =	
8. Peso: 1- (Peso actual/Peso standard) x 100									x 1=	

Los apartados 1, 2 y 3 hacen referencia a lo ocurrido al paciente durante los 7 días previos a la consulta.

Puntos de corte: Remisión < 150; Leve 150-300; Moderado 300-450; Grave > 450.

Respuesta: disminución del CAI en 100 puntos o más. Recaída: CAI ≥ 150 con un increment de 100 puntos respecto al valor basal. Adaptado de referencia 175.

### Anexo 3. Índice de Harvey Bradshaw<sup>176</sup>

<b>Estado general</b>	<b>Puntos</b>
Muy bueno	0
Regular	1
Malo	2
Muy malo	3
Malísimo	4
<b>Dolor abdominal</b>	<b>Puntos</b>
No	0
Ligero	1
Moderado	2
Intenso	3
<b>Número (n) de deposiciones líquidas</b>	<b>Puntos = n</b>
<b>Masa abdominal</b>	<b>Puntos</b>
No	0
Dudosa	1
Definida	2
Definida y dolorosa	3
<b>Complicaciones</b>	<b>Puntos</b>
Artralgia	1
Uveítis	1
Eritema nodoso	1
Aftas	1
Pioderma gangrenoso	1
Fistula anal	1
Otras fistulas	1
Abscesos	1

Datos de las últimas 24 horas. Puntos de corte: Remisión < 6; Recaída ≥ 6. Adaptado de referencia 170.

## Anexo 4. Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI)<sup>179</sup>

Historia de una semana de duración

### DOLOR ABDOMINAL

0 = NO	5 = Leve, de corta duración, no interfiere con actividades	10 = Intenso, diario, de larga evolución, interfiere con las actividades, nocturno
--------	--	--

### ESTADO GENERAL, FUNCIONAMIENTO DEL PACIENTE

0 = No limitaciones en las actividades normales	5 = dificultad ocasional para mantener las actividades de sus pares	10 = Limitaciones muy frecuentes para mantener las actividades de sus pares
---	---	---

### DEPOSICIONES (POR DIA)

0 = 0-1 líquidas sin sangre o no líquidas	5 = hasta dos deposiciones al día semiformadas con pequeña cantidad de sangre o de 2-5 líquidas sin sangre	10 = sangrado evidente en las deposiciones o $\geq 6$ deposiciones líquidas o deposiciones nocturnas
---	--	--

### LABORATORIO

#### VSG (mm/h)

0 = < 20	2,5 = 20-50	5 = > 50
----------	-------------	----------

#### Albumina (g/dl)

0 = $\geq 3,5$	5 = 3,1 – 3,4	10 = $\leq 3,0$
----------------	---------------	-----------------

#### Hematocrito (%)

< 10 años	Varón 11-14 años	Varón 15-19 años	Mujer 11-19 años	Puntos
> 33	> 35	> 37	> 34	0
28-32	30-34	32-36	29-33	2,5
< 28	< 30	< 32	< 29	5

### EXPLORACION FÍSICA

#### Peso (kg)

0 = Ganancia ponderal, Peso estable, mantenido o perdido de forma voluntaria	5 = Peso mantenido o pérdida de peso involuntaria de 1-9%	10 = Pérdida de peso $\geq 10\%$
--	---	----------------------------------

#### Abdomen

0 = No se observan masas abdominales ni dolor con la palpación	5 = Dolor con la palpación o masas abdominales sin dolor con la palpación	10 = Dolor con la palpación, contractura abdominal o masa abdominal definida
--	---	--

#### Talla

0 = Disminución de menos de 1 escala (1 escala = 2 percentiles)	5 = Disminución de 1 a 2 escalas	10 = Disminución de más de 2 escalas
---	----------------------------------	--------------------------------------

#### Enfermedad perianal

0 = Ninguna o TAGs indoloros	5 = 1 o 2 fistulas indoloras, con drenaje escaso y sin inflamación	10 = Fístulas activas, drenaje evidente, inflamación o abscesos
------------------------------	--	---

**Manifestaciones extraintestinales: Fiebre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  durante 3 días en la última semana, artritis, eritema nososo, pioderma grangresono o uveítis.**

0 = Ninguno	5 = 1	10 = 2 o más
-------------	-------	--------------

Puntos: 0-100. Remisión: < 10; Leve: 10-27,5; Moderado: > 27,5; Grave: > 37,5  
Adaptado de referencias 179-181.

## Anexo 5. Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (wPCDAI)<sup>182</sup>

Historia de una semana de duración

### DOLOR ABDOMINAL

0 = NO	10 = Leve, no interfiere con actividades	20 = Moderado/ Grave: diario, de larga evolución, interfiere con las actividades, nocturno
--------	--	--

### ESTADO GENERAL, FUNCIONAMIENTO DEL PACIENTE

0 = No limitaciones en las actividades normales	10 = dificultad ocasional para mantener las actividades de sus pares	20 = Limitaciones muy frecuentes para mantener las actividades de sus pares
---	--	---

### DEPOSICIONES (POR DIA)

0 = 0-1 líquidas sin sangre o no líquidas	7,5 = hasta dos deposiciones al día semiformadas con pequeña cantidad de sangre o de 2-5 líquidas sin sangre	15 = sangrado evidente en las deposiciones o $\geq 6$ deposiciones líquidas o deposiciones nocturnas
---	--	--

### LABORATORIO

#### VSG (mm/h)

0 = < 20	7,5 = 20- 50	15 = > 50
----------	--------------	-----------

#### Albumina (g/dl)

0 = $\geq 3,5$	10 = 3,1 – 3,4	20 = $\leq 3,0$
----------------	----------------	-----------------

### EXPLORACION FÍSICA

#### Peso (kg)

0 = Ganancia ponderal, Peso estable, mantenido o perdido de forma voluntaria	5 = Peso mantenido o pérdida de peso involuntaria de 1-9%	10 = Pérdida de peso $\geq 10\%$
--	---	----------------------------------

#### Enfermedad perianal

0 = Ninguna o TAGs indoloros	7,5 = 1 o 2 fistulas indoloras, con drenaje escaso y sin inflamación	15 = Fístulas activas, drenaje evidente, inflamación o abscesos
------------------------------	--	---

**Manifestaciones extraintestinales: Fiebre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  durante 3 días en la última semana, artritis, eritema nososo, pioderma gangrenoso o uveítis.**

0 = Ninguno	10 = 1 o mas de los anteriores	
-------------	--------------------------------	--

Puntos: 0-125. Remisión: < 12,5; Leve: 12,5 – 40; Moderado: > 40-57,5; Grave: > 57,5.  
Adaptado de referencia 182.

## Anexo 6. Índice abreviado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (abbrPCDAI)<sup>183-185</sup>

### Historia de una semana de duración

#### DOLOR ABDOMINAL

0 = NO	5 = Leve, de corta duración, no interfiere con actividades	10 = Intenso, diario, de larga evolución, interfiere con las actividades, nocturno
--------	--	--

#### ESTADO GENERAL, FUNCIONAMIENTO DEL PACIENTE

0 = No limitaciones en las actividades normales	5 = dificultad ocasional para mantener las actividades de sus pares	10 = Limitaciones muy frecuentes para mantener las actividades de sus pares
---	---	---

#### DEPOSICIONES (POR DÍA)

0 = 0-1 líquidas sin sangre o no líquidas	5 = hasta dos deposiciones al día semiformadas con pequeña cantidad de sangre o de 2-5 líquidas sin sangre	10 = sangrado evidente en las deposiciones o $\geq 6$ deposiciones líquidas o deposiciones nocturnas
---	--	--

#### EXPLORACION FÍSICA

##### Peso (kg)

0 = Ganancia ponderal, Peso estable, mantenido o perdido de forma voluntaria	5 = Peso mantenido o pérdida de peso involuntaria de 1-9%	10 = Pérdida de peso $\geq 10\%$
--	---	----------------------------------

##### Abdomen

0 = No se observan masas abdominales ni dolor con la palpación	5 = Dolor con la palpación o masas abdominales sin dolor con la palpación	10 = Dolor con la palpación, contractura abdominal o masa abdominal definida
--	---	--

##### Enfermedad perianal

0 = Ninguna o TAGs indoloros	5 = 1 o 2 fistulas indoloras, con drenaje escaso y sin inflamación	10 = Fístulas activas, drenaje evidente, inflamación o abscesos
------------------------------	--	---

#### Manifestaciones extraintestinales: Fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ durante 3 días en la última semana, artritis, eritema nososo, pioderma grangresono o uveítis.

0 = Ninguno	5 = 1	10 = 2 o más
-------------	-------	--------------

Puntos: 0-70. . Remisión: < 10; Leve: 10-15; Moderado: > 15; Grave: > 25  
Adaptado de referencias 183-185.

## Anexo 7. Índice corto de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (shPCDAI)<sup>183</sup>

Historia de una semana de duración

<b>DOLOR ABDOMINAL</b>		
0 = NO	10 = Leve, de corta duración, no interfiere con actividades	20 = Intenso, diario, de larga evolución, interfiere con las actividades, nocturno
<b>ESTADO GENERAL, FUNCIONAMIENTO DEL PACIENTE</b>		
0 = No limitaciones en las actividades normales	10 = dificultad ocasional para mantener las actividades de sus pares	20 = Limitaciones muy frecuentes para mantener las actividades de sus pares
<b>DEPOSICIONES (POR DIA)</b>		
0 = 0-1 líquidas sin sangre o no líquidas	5 = hasta dos deposiciones al día semiformadas con pequeña cantidad de sangre o de 2-5 líquidas sin sangre	10 = sangrado evidente en las deposiciones o $\geq 6$ deposiciones líquidas o deposiciones nocturnas
<b>EXPLORACION FÍSICA</b>		
<b>Peso (kg)</b>		
0 = Ganancia ponderal, Peso estable, mantenido o perdido de forma voluntaria	10 = Peso mantenido o pérdida de peso involuntaria de 1-9%	20 = Pérdida de peso $\geq 10\%$
<b>Abdomen</b>		
0 = No se observan masas abdominales ni dolor con la palpación	5 = Dolor con la palpación o masas abdominales sin dolor con la palpación	10 = Dolor con la palpación, contractura abdominal o masa abdominal definida
<b>Manifestaciones extraintestinales: Fiebre <math>\geq 38,5^{\circ}\text{C}</math> durante 3 días en la última semana, artritis, eritema nososo, pioderma grangresono o uveítis.</b>		
0 = Ninguno	5 = 1	10 = 2 o más
Puntos: 0-90. Remisión: < 10; Leve: 10-25; Moderado: > 25; Grave: > 40 Adaptado de referencia 183.		

## Anexo 8. Índice modificado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (modPCDAI)<sup>186</sup>

<b>LABORATORIO</b>				
<b>VSG (mm/h)</b>				
0 = < 20	2,5 = 20- 50		5 = > 50	
<b>Albumina (g/dl)</b>				
0 = $\geq 3,5$	5 = 3,1 – 3,4		10 = $\leq 3,0$	
<b>Hematocrito (%)</b>				
< 10 años	Varón 11-14 años	Varón 15-19 años	Mujer 11-19 años	Puntos
> 33	> 35	> 37	> 34	0
28-32	30-34	32-36	29-33	2,5
< 28	< 30	< 32	< 29	5
<b>Proteína C reactiva (PCR)</b>				
0 = < 5mg/L	2,5 = 5-10 mg/L		10 > 10 mg/L	
Puntos: 0-30. Remisión: < 7,5; Leve-Moderado: > 7,5; Grave: > 12,5 Adaptado de referencia 186.				