

# Consenso colombiano de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica

## Colombian consensus on pediatric inflammatory bowel disease

José Fernando Vera-Chamorro,<sup>1</sup>  Claudia Sánchez-Franco,<sup>2</sup>  Melquicedec Vargas-Sandoval,<sup>3</sup>  Diana Victoria Mora-Quintero,<sup>4</sup>  Juan Pablo Riveros-López,<sup>5</sup>  Fernando Sarmiento-Quintero,<sup>6</sup>  Catalina Ortiz-Piedrahita,<sup>7</sup>  Otto Gerardo Calderón-Guerrero,<sup>8</sup>  Hugo Laignelet,<sup>9</sup>  Claudia Liliana Losada,<sup>10</sup>  Diana Paola Sánchez,<sup>11</sup>  Rocío del Pilar López-Panqueva,<sup>12</sup>  Wilmer Aponte-Barrios,<sup>13</sup>  Gustavo Adolfo Triana-Rodríguez,<sup>14</sup>  Adriana Osorno,<sup>15</sup>  Luis Miguel Becerra-Granados,<sup>16</sup>  María Claudia Ortega-López,<sup>17</sup>  Óscar Correa-Jiménez,<sup>18</sup>  Silvia Juliana Maradei-Anaya,<sup>19</sup>  Mary García-Acero,<sup>20</sup>  Ana María Acevedo,<sup>21</sup>  Adriana Prada,<sup>22</sup>  Luis Carlos Ramírez-Urrego,<sup>23</sup>  Lina Karina Salcedo-Castilla,<sup>24</sup>  Andrés Enríquez,<sup>25</sup>  María Alejandra Suárez-Fuentes,<sup>26</sup>  Natalia González-Leal,<sup>27</sup>  Stephania Peña-Hernández,<sup>28</sup>  Lina Sotaquirá,<sup>29</sup>  Francisco Sosa,<sup>30</sup>  Fernando Fierro,<sup>31</sup>  Santiago Correa,<sup>32</sup>  Javier Martín de Carpi.<sup>33</sup> 

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Vera-Chamorro JF, Sánchez-Franco C, Vargas-Sandoval M, Mora-Quintero DV, Riveros-López JP, Sarmiento-Quintero F, Ortiz-Piedrahita C, Calderón-Guerrero OG, Laignelet H, Losada CL, Sánchez DP, López-Panqueva RP, Aponte-Barrios W, Triana-Rodríguez GA, Osorno A, Becerra-Granados LM, Ortega-López MC, Correa-Jiménez O, Maradei-Anaya SJ, García-Acero M, Acevedo AM, Prada A, Ramírez-Urrego LC, Salcedo-Castilla LK, Enríquez A, Suárez-Fuentes MA, González-Leal N, Peña-Hernández S, Sotaquirá L, Sosa F, Fierro F, Correa S, de Carpi JM. Consenso colombiano de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. *Revista colomb. Gastroenterol.* 2023;38(Supl 1):1-72. <https://doi.org/10.22516/25007440.943>

<sup>1</sup> Sección de Gastroenterología, y Grupo de Soporte Nutricional Pediátrico. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. PediAFe. Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Fundación Cardioinfantil. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Universidad El Bosque. Gastrokids. Pereira, Colombia.

<sup>4</sup> Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia. Bogotá, Colombia.

<sup>5</sup> Colegio Colombiano de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (COLGAHNP). Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Juan Pablo Riveros SAS. Bogotá, Colombia.

<sup>6</sup> Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

<sup>7</sup> Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

<sup>8</sup> Pontificia Universidad Javeriana de Cali. Cali, Colombia.

<sup>9</sup> IPS Gastroped y Dermatosisoluciones, Hospital Militar Central Bogotá. Bogotá, Colombia.

<sup>10</sup> Hospital San Vicente Fundación. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>11</sup> Unidad de Gastroenterología y Endoscopia, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

### Resumen

**Introducción:** la colitis ulcerativa pediátrica (CUP), la enfermedad de Crohn pediátrica (ECP) y la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica no clasificable (EIIPNC) tienen particularidades clínicas y psicosociales que las diferencian de las del adulto y pueden condicionar enfoques terapéuticos distintos por las posibles repercusiones nutricionales, crecimiento y desarrollo, lo que representa un desafío para el pediatra y el gastroenterólogo. **Objetivo:** desarrollar recomendaciones basadas en la evidencia por consenso de expertos para el diagnóstico y el tratamiento oportunos y seguros de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica (EIIP) en menores de 18 años, para los profesionales que atienden estos pacientes y los pagadores en salud. **Metodología:** a través de un panel de expertos del Colegio Colombiano de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (COLGAHNP) y un grupo multidisciplinario se formularon 35 preguntas en relación con el cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento de la EIIP. A través de una revisión y un análisis crítico de la literatura, con especial énfasis en las principales guías de práctica clínica (GPC), estudios clínicos aleatorizados (ECA) y metaanálisis de los últimos 10 años, los expertos plantearon 77 recomendaciones que respondían a cada una de las preguntas de investigación con sus respectivos puntos prácticos. Posteriormente, cada una de las afirmaciones se sometieron a votación dentro del grupo desarrollador, incluyendo las afirmaciones que alcanzaron > 80 %. **Resultados:** todas las afirmaciones alcanzaron una votación > 80 %. La EIIP tiene mayor extensión, severidad y evolución hacia la estenosis, enfermedad perianal, manifestaciones extraintestinales y retraso en el crecimiento en comparación con los pacientes adultos, por lo que su manejo debe ser realizado por grupos multidisciplinarios liderados por gastroenterólogos pediatras y prepararlos para una transición a la edad adulta. Los criterios de Porto permiten una clasificación práctica de la EIIP. En la ECP, debemos usar la clasificación de París y debemos realizar ileocolonoscopía y esofagogastroduodenoscopia, ya que el 50 % tienen un compromiso superior, usando el SES-CD (UCEIS/Mayo en CUP) y tomando múltiples biopsias. Los laboratorios iniciales deben incluir marcadores de inflamación, calprotectina fecal y descartar infecciones intestinales. El tratamiento, la inducción y el mantenimiento de la EIIP deben ser individualizados y decididos según la estratificación de riesgo. En el seguimiento se debe usar el *Pediatric Crohn Disease Activity Index* (PCDAI) y *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) de las últimas 48 horas. Los pacientes con EIIP temprana e infantil, deben ser valorados por inmunólogos y genetistas. **Conclusión:** se proporciona una guía de consenso con recomendaciones basadas en la evidencia sobre el diagnóstico y los tratamientos oportunos y seguros en los pacientes con EIIP.

### Palabras clave

Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, pediatría.

- <sup>12</sup> Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.
- <sup>13</sup> Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia. Bogotá, Colombia.
- <sup>14</sup> Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.
- <sup>15</sup> Hospital Universitario San Vicente Fundación. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
- <sup>16</sup> Pontificia Universidad Javeriana de Cali. Cali, Colombia.
- <sup>17</sup> Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Hospital Infantil Universitario de San José Bogotá. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.
- <sup>18</sup> Grupo de Neumología e Inmunología en Pediatría. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
- <sup>19</sup> Fundación Hospital Pediátrico de la Misericordia. Biotecnología y Genética S.A.S. Bogotá, Colombia.
- <sup>20</sup> Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.
- <sup>21</sup> Fundación Cardioinfantil. Bogotá, Colombia.
- <sup>22</sup> *Fellow* de Gastroenterología Pediátrica. Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.
- <sup>23</sup> Unidad Materno Infantil del Tolima. Ibagué, Tolima, Colombia.
- <sup>24</sup> Pedagogía. Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.
- <sup>25</sup> Clínica Comfamiliar Risaralda. Hospital Infantil de Manizales. Manizales, Colombia.
- <sup>26</sup> Hospital Universitario San Ignacio. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.
- <sup>27</sup> Universidad de Caldas, Programa de Medicina. Hospital Infantil de La Cruz Roja. Clínica Meintegral. Manizales, Colombia.
- <sup>28</sup> Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia. Fundación Cardioinfantil. Bogotá, Colombia.
- <sup>29</sup> Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.
- <sup>30</sup> Institución Clínica Somer Rionegro. Antioquia, Colombia.
- <sup>31</sup> Universidad Nacional de Colombia. Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.
- <sup>32</sup> Fundación Cardioinfantil. Bogotá, Colombia.
- <sup>33</sup> Servicio de Gastroenterología; Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, España.

**Correspondencia:** José Fernando Vera-Chamorro.  
jvera1@gmail.com

Fecha recibido: 20/09/2022  
Fecha aceptado: 17/11/2022



## Abstract

**Introduction:** Pediatric ulcerative colitis (CUP), pediatric Crohn's disease (PCD), and pediatric inflammatory bowel disease not classifiable (PIDNCID) have clinical and psychosocial particularities that differentiate them from those of adults and may condition different therapeutic approaches due to possible nutritional, growth and developmental repercussions, representing a challenge for the pediatrician and gastroenterologist. **Objective:** Develop expert consensus evidence-based recommendations for the timely and safe diagnosis and treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease (PID) in children under 18 years of age for professionals caring for these patients and healthcare payers. **Methodology:** Through a panel of experts from the Colombian College of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (COLGAHNP) and a multidisciplinary group, 35 questions were asked regarding the clinical picture, diagnosis, and treatment of PID. Through a critical review and analysis of the literature with particular emphasis on the main clinical practice guidelines (CPGs), randomized clinical trials (RCTs), and meta-analyses of the last ten years, from which the experts made 77 recommendations that responded to each of the research questions with their respective practical points. Subsequently, each of the statements was voted on within the developer group, including the statements that achieved > 80%. **Results:** All statements scored > 80%. PID has greater extension, severity, and evolution towards stenosis, perianal disease, extraintestinal manifestations, and growth retardation compared to adult patients, so its management should be performed by multidisciplinary groups led by pediatric gastroenterologists and prepare them for a transition to adulthood. Porto's criteria allow a practical classification of PID. In CPE, we should use the Paris classification and perform ileocolonoscopy and esophagogastroduodenoscopy, since 50% have upper involvement, using the SES-CD (UCEIS/Mayo in CUP) and taking multiple biopsies. Initial labs should include inflammatory markers and fecal calprotectin and rule out intestinal infections. Treatment, induction, and maintenance of PID should be individualized and decided according to risk stratification. Follow-up should use PCDAI and PUCAI for the last 48 hours. Immunologists and geneticists should evaluate patients with early and infantile PID. **Conclusion:** A consensus guideline is provided with evidence-based recommendations on timely and safe diagnosis and treatments in patients with IBD.

## Keywords

Inflammatory bowel disease; Crohn's disease; Ulcerative colitis; Pediatrics.

## INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerativa pediátrica (CUP), la enfermedad de Crohn pediátrica (ECP) y la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica no clasificable (EIIPNC) tienen particularidades clínicas y psicosociales que las diferencian de las del adulto y que pueden condicionar enfoques terapéuticos distintos, especialmente por las posibles repercusiones nutricionales y sobre el crecimiento y el desarrollo, lo que representa un desafío tanto para el pediatra como para el gastroenterólogo. Por esta razón, este consenso tiene como objetivo principal generar recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento oportunos y seguros de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en menores de 18 años, tanto para los profesionales de la salud que atienden estos pacientes como para los pagadores del gasto en salud.

## EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica (EIIP) ha ido aumentando en las últimas décadas, especialmente en la población urbana de los países desarrollados. La incidencia de la EII alcanza su punto máximo durante la adolescencia y/o en el adulto joven hasta en un 30% de los casos diagnosticados antes de los 20 años<sup>(1,2)</sup>. En Europa se reportó recientemente una incidencia de ECP y CUP de 0,3-10 y de 0-9,5 por 100.000, respectivamente, y una prevalencia de ECP y CUP entre 8,2-60 y entre 8,3-30 por 100.000, respectivamente, con una mayor incidencia de norte a sur que de este a oeste. En Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.) se reporta una prevalencia para ECP y CUP de 2 y de 4,5 por 100.000, respectivamente, y se encuentra que solo un 4% ocurren antes de los 4 años y un 20%

antes de los 10; esto sugiere que 10.000 casos nuevos son diagnosticados anualmente en menores de 18 años<sup>(2)</sup>. En Latinoamérica, los estudios epidemiológicos de EIIP son escasos, sin embargo, en un reciente estudio multicéntrico se reportaron 607 pacientes: 475 (78,3%) con CUP, 104 (17,1%) con ECP y 28 (4,6%) con EIINCP, lo que se traduce en un incremento lineal de la CUP anual, la mayoría con pancolitis<sup>(3)</sup>. En Colombia, el primer registro de EIIP se presentó en 2013 con un reporte de 66 pacientes: 50% de sexo femenino, de 10,1 ( $\pm$  4,3) años; 36 (54,5%) con CUP, 27 (41%) con ECP y 3 (4,5%) con EIIPNC (datos no publicados). En 2021 se inició el segundo registro nacional, en el cual participaron 21 instituciones distribuidas en ocho ciudades del país y se identificaron 209 pacientes con EII; de estos, 54,55% de sexo masculino, 104 (53,06%) con CUP típica, 52 (26,53%) con ECP, 18 (9,18%) con EII no clasificable, 11 (5,61%) con CUP atípica y 11 (5,61%) con ECP colónica (Registro Nacional de EIIP).

## METODOLOGÍA

### Primera etapa

Se seleccionó un panel de 32 expertos en EIIP del Colegio Colombiano de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (COLGAHNP), un grupo multidisciplinario, incluyendo un revisor experto internacional (Javier Martín de Carpi), y dos epidemiólogos. Cada uno de los miembros del panel de expertos declaró sus conflictos de intereses antes de iniciar la redacción del consenso, y solo uno de los expertos tenía un conflicto de interés por trabajar con la industria; sin embargo, no tenía conflicto con los temas asignados del consenso. El equipo coordinador realizó una búsqueda sistemática de la literatura con especial énfasis en las principales guías de práctica clínica (GPC), estudios clínicos aleatorizados (ECA) y revisiones sistemáticas de la literatura mediante las bases de datos Medline, Embase, Cochrane Central, artículos de la base de datos LILACS y SciELO en el contexto latinoamericano, y referencias de revisiones en idioma inglés y español de los últimos diez años (2010-2020). Para la búsqueda se emplearon términos MeSH tanto en español como en inglés (*inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, practice guideline, child, pediatrics*) y se escogieron como base las 12 guías más importantes en español e inglés<sup>(4-15)</sup>. Las preguntas de interés en relación con el cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento de la EIIP, que debían ser abordadas en este consenso, se formularon de manera consensuada y siguiendo el formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes*).

Posteriormente, se formaron 16 grupos de trabajo. Cada uno de los panelistas se incluyeron en uno de los grupos de

trabajo, y les fue asignada una sección de acuerdo con su especialidad. Cada grupo de expertos realizó un análisis crítico de la literatura con especial énfasis en las 12 guías clínicas de base y la bibliografía que consideraron de utilidad para la sección asignada, así redactaron recomendaciones y puntos prácticos y clasificaron la evidencia y el grado de recomendación para cada pregunta asignada.

El equipo coordinador se reunió virtualmente con cada uno de los grupos de panel de expertos, revisaron cada una de las secciones del consenso y evaluaron cada una de las recomendaciones, los puntos prácticos, la clasificación de la evidencia y el grado de la recomendación. Se compiló el documento final, el cual fue enviado al revisor externo, experto internacional en EIIP, quien revisó cada una de las recomendaciones y puntos prácticos para tener el documento definitivo que sería sometido a votación.

### Niveles de evidencia y grados de recomendación

La calidad de la evidencia se realizó en forma descriptiva, fundamentándose en el tipo de diseño de los estudios, según las recomendaciones realizadas por la *U.S. Preventive Services Task Force* (**Tabla 1**)<sup>(16,17)</sup>. Para contestar cada pregunta se recomendó analizar solo los estudios más relevantes de acuerdo con el diseño y los resultados, idealmente con los niveles de confianza y/o el valor de *p*. Las respuestas se fundamentaron en la mejor evidencia disponible y fueron resumidas con una recomendación breve y concisa, asignándose el grado de recomendación respectivo de acuerdo con la **Tabla 2**<sup>(16,17)</sup>.

**Tabla 1.** Niveles de evidencia<sup>(16,17)</sup>

Nivel de evidencia	Descripción
<b>Tipo I</b>	Evidencia obtenida de al menos un estudio controlado* aleatorizado bien diseñado o una revisión sistemática de estudios clínicos aleatorizados.
<b>Tipo II</b>	<p><b>II-1</b> Evidencia obtenida de estudios controlados* prospectivos no aleatorizados.</p> <p><b>II-2</b> Evidencia obtenida de estudios observacionales** de tipo cohorte o casos y controles, idealmente de varios centros.</p> <p><b>II-3</b> Evidencia obtenida de series de casos.</p>
<b>Tipo III</b>	Opinión de autoridades en el tema basados en la experiencia, comités de expertos, reporte de casos, estudios fisiopatológicos o de ciencia básica.

\*Se entiende como estudio controlado aquel en el que la intervención es manejada por el investigador.

\*\*Se entiende como estudio observacional a aquel en el que la intervención no es controlada por el investigador.

**Tabla 2.** Grados de recomendación<sup>(16,17)</sup>

Recomendación	Lenguaje
A	El consenso recomienda fuertemente la intervención o el servicio indicado. Esta recomendación se sustenta en evidencia de alta calidad, con beneficio categórico que supera los riesgos.
B	El consenso recomienda el uso clínico rutinario de la intervención o el servicio indicado. La recomendación se sustenta en evidencia de calidad moderada, con beneficio que supera los riesgos.
C	El consenso no recomienda ni a favor ni en contra de la intervención o el servicio. No se realiza una recomendación categórica dado que la evidencia, de calidad al menos moderada, no muestra una relación riesgo/beneficio satisfactoria. Se debe decidir caso a caso.
D	El consenso recomienda en contra de la intervención o el servicio. La recomendación se sustenta en evidencia de calidad al menos moderada que no muestra beneficio o que el riesgo o daño supera los beneficios de la intervención.
I	El consenso concluye que la evidencia es insuficiente, ya sea por estudios de baja calidad, resultados heterogéneos o el balance riesgo/beneficio no puede ser determinado.

## Segunda etapa

Se realizó una primera ronda de votación en la que, de acuerdo con la técnica Delphi de consenso<sup>(18,19)</sup>, los coordinadores, junto con los responsables de cada pregunta, una vez recibida la información y generado un documento centralizado y emitida la recomendación, sometieron a votación electrónica en modalidad mixta (presencial y virtual) a todo el grupo desarrollador para dar el grado de acuerdo en porcentaje (%). Todas las recomendaciones fueron votadas y aceptadas, en todas las recomendaciones más del 80% de acuerdo fue logrado en la primera ronda de votación, por lo que no se requirió realizar una segunda ronda (a pesar de que se había diseñado así). Dos epidemiólogos revisaron cada una de las recomendaciones y, con base en la evidencia revisada, se otorgó el nivel de evidencia y grado de recomendación correspondiente (**Tablas 1 y 2**).

## Revisión consenso

Se sugiere que cada dos años se realice una revisión de bibliografía que pueda modificar las recomendaciones formuladas en este consenso, al igual que revisar cualquier nueva tecnología, fármaco o legislación que modifique las recomendaciones. En este sentido, sugerimos que este consenso se actualice completamente al cabo de cinco años.

## GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA (EIIP)<sup>(4-6,20,21)</sup>

### Pregunta 1. ¿Cuáles son las diferencias clínicas de la EIIP con la del adulto?

**Afirmación 1:** la EIIP tiene mayor compromiso en extensión (pancolitis), severidad y evolución hacia la estenosis

y la penetración, enfermedad perianal y manifestaciones extraintestinales y retraso en el crecimiento, especialmente en las formas tempranas, que en adultos, por lo que su manejo debe ser realizado por grupos multidisciplinarios liderados por gastroenterólogos pediatras.

**Nivel de evidencia:** II-2.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

### Puntos prácticos

- La EIIP tiene una mayor extensión, actividad severa (con mayor riesgo de recaídas graves corticorrefractarias en 30%-40% de los casos), con una evolución más rápida de la ECP hacia la estenosis y el grado de penetración<sup>(20,21)</sup>.
- Un análisis multivariado demostró en la presentación de EIIP una mayor frecuencia en la enfermedad perianal (12,8%) ( $p < 0,0001$ ) y manifestaciones extraintestinales (14,3%) ( $p = 0,043$ ) que en la edad adulta, y durante el seguimiento, la presencia de manifestaciones extraintestinales (50,4%) ( $p = 0,005$ ) y enfermedad perianal (44,8%) ( $p = 0,006$ ) progresaron más rápidamente<sup>(20)</sup>.
- En la colitis ulcerativa se encontró que la pancolitis fue más frecuente en la población pediátrica (73,1% vs. 30,2%;  $p < 0,00001$ ), y que los agentes 5-ASA (96,9% vs. 79,9%;  $p = 0,0034$ ) y el uso de anti-TNF (factor de necrosis tumoral) (25% vs. 9,2%;  $p = 0,054$ ) fueron usados con mayor frecuencia en el subgrupo de ECP en comparación con el subgrupo de adultos<sup>(21)</sup>.

### Pregunta 2. ¿Debemos usar los criterios de Porto de EIIP de ESPGHAN para clasificar los fenotipos de EIIP en Colombia?

**Afirmación 2:** se recomienda usar los criterios de Porto de EIIP de ESPGHAN para clasificar los fenotipos de EIIP.

Los criterios de Porto revisados nos permiten clasificar de una manera práctica la CUP típica y los cinco fenotipos de la CUP atípica, ECP e EIIPNC y también descartar la EIIP. Por medio de un algoritmo práctico basado en las recomendaciones y con base en los puntos de práctica, se pueden escoger los exámenes diagnósticos que nos permitan clasificar correctamente los síntomas intestinales o extraintestinales sugestivos de EIIP, que constituyen un desafío para el clínico.

**Nivel de evidencia:** II-2.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### Puntos prácticos

- Recientemente, un estudio retrospectivo multicéntrico de 23 centros de ESPGHAN, que incluyó 749 niños con EII: 236 (32%) con colitis de Crohn, 272 (36%) con CU y 241 (32%) con EIIPNC, encontró que, con base en los criterios de Porto revisados, diferenciaba CUP de ECP y EIIPNC con 80% de sensibilidad y especificidad del 84%, y EC de EIIPNC y CU con 78% de sensibilidad y 94% de especificidad; se concluyó que el algoritmo puede clasificar adecuadamente a los niños con EII en EC de intestino delgado, EC de colon, EIIPNC, CU atípica y CU<sup>(5)</sup>.

## ENFERMEDAD DE CROHN PEDIÁTRICA (ECP)

### Pregunta 3. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y extraintestinales para sospechar ECP?

**Afirmación 3:** la ECP abarca desde la boca hasta el ano. Es más frecuente la forma ileocolónica y puede comprometer solo el colon (colitis de Crohn). El 50% tiene compromiso superior (estómago, duodeno). El compromiso es transmural, por lo que se pueden desarrollar fistulas y/o estenosis. Es característica la enfermedad perianal y se asocia con una mayor frecuencia a manifestaciones extraintestinales.

**Nivel de evidencia:** II.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### Puntos prácticos

- La presentación típica inicial es dolor abdominal crónico con retraso en el crecimiento<sup>(21)</sup>.
- En la ECP, los síntomas digestivos dependen de la zona comprometida. Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal y diarrea crónica. Si hay compromiso colónico, la diarrea puede ser disintérica. Puede haber disfagia o dolor retroesternal si hay afectación esofágica, y náuseas, vómito o dolor epigástrico si hay afectación gástrica<sup>(4)</sup>.

- En el momento del diagnóstico, hay una mayor localización en el tracto digestivo superior e ileocolónica vs. adultos (41% vs. 15%;  $p = 0,001$  y 74% vs. 26%;  $p < 0,001$ , respectivamente)<sup>(20)</sup>.
- Las diferencias clínicas en comparación con los adultos son: retardo en crecimiento lineal y retardo puberal. En el primer caso, en un 25% este retardo puede preceder a la aparición de los otros síntomas y el diagnóstico<sup>(4)</sup>. En la ECP hay un mayor patrón inflamatorio que en los adultos, donde es más el fenotipo estenosante y penetrante<sup>(20)</sup>.
- La desnutrición crónica se asocia con el retardo de crecimiento y su origen es multifactorial (anorexia, inflamación, miedo al comer por empeoramiento de los síntomas, malabsorción intestinal, etc.) e incluso se puede presentar mucho antes del inicio de los síntomas digestivos<sup>(4)</sup>.
- Las manifestaciones extraintestinales (20% vs. 13%,  $p = 0,05$ ) y la enfermedad perianal (17% vs. 8%,  $p < 0,0001$ ) se presentan más frecuentemente en los niños que en los adultos<sup>(20)</sup>; y en la edad pediátrica, estas manifestaciones son más frecuentes en la población escolar vs. los adolescentes (58% vs. 32%;  $p = 0,002$ )<sup>(20)</sup>.
- Los síntomas extraintestinales son menos frecuentes frente a los adultos (13,5% vs. 36%;  $p = 0,0006$ )<sup>(21)</sup> y se pueden presentar en diferentes regiones o sistemas: osteoarticulares (artralgias, artritis, sacroileitis), mucosa oral (aftas orales), piel (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), oculares (epiescleritis, uveítis) genitourinaria (amenorrea y enfermedad metastásica vulvar), vasculares (vasculitis, trombosis), etc. (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Manifestaciones extraintestinales en EIIP (n=1649)

Manifestaciones extraintestinales	CU	EC
Manifestaciones musculoesqueléticas		
- Osteoporosis/osteopenia (%)	25	41
- Falla en el crecimiento (%)	6-10	40
- Artritis periférica (%)	2-50	4-49
- Artralgia (%)	15	17
- Espondilitis anquilosante	Rara	0,5
Manifestaciones mucocutáneas		
- Estomatitis aftosa (%)	3-42	10-46
- Eritema nodoso (%)	1-13	4-56
- Pioderma gangrenoso (%)	8	0,4-3
Manifestaciones oculares (%)	0,4	0,8-13
Colangitis esclerosante primaria (%)	2	1
Pancreatitis (%)	1-5	0,7-5
Anemia (%)	5	70

Adaptado de: Yu YR, et al. Semin Pediatr Surg. 2017;26(6):349-55<sup>(22)</sup>.

**Pregunta 4. ¿Debemos usar la clasificación de París de la ECP?**

**Afirmación 4:** se recomienda usar la clasificación de París de la ECP. Debemos usar la clasificación de París, que es un documento de consenso de expertos que proporciona una modificación específica de la clasificación de Montreal de la EII para la edad pediátrica, la cual resalta características fenotípicas que son más comunes o exclusivas de la EIIP a diferencia del adulto.

**Nivel de evidencia:** III.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

**Puntos prácticos**

- La clasificación de Montreal solo permitía incluir tres categorías de edad, y es el punto de corte para pediatría 16 años con base en la necesidad de incluir a la población pediátrica, sin considerar aspectos tales como la ubicación o la extensión de la enfermedad, ni la edad<sup>(13,23)</sup>.
- Las modificaciones importantes de la clasificación de París incluyen: edad al diagnóstico, como A1a (0 a < 10

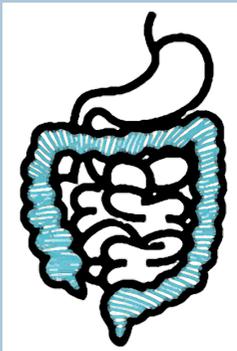
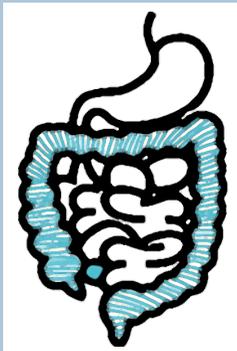
años), A1b (10 a < 17 años), distinguiendo la enfermedad como L4a (proximal al ligamento de Treitz) y L4b (distal al ligamento de Treitz), lo que permite clasificar tanto la enfermedad inflamatoria, estenosante y penetrante en el mismo paciente (B1, B2, B3), teniendo en cuenta la falla de crecimiento (G1)<sup>(13,23)</sup>.

- La localización de la enfermedad es importante, ya que, en el compromiso del intestino delgado, el pronóstico es más sombrío asociado con falla para crecer, pérdida de peso y enfermedad estenosante. Es por ello que en la clasificación de París se modificó la clasificación L1 y se confinó el compromiso al último tercio del íleon distal con enfermedad limitada al ciego, y L4 subdividiendo el compromiso del tracto digestivo superior proximal al ligamento de Treitz y distal al mismo<sup>(13,23)</sup> (**Figura 1**).

**Pregunta 5. ¿Cuál es la utilidad de la endoscopia en el diagnóstico de EC en niños con sospecha de EII?**

**Afirmación 5:**

1. Se recomienda la realización de una ileocolonoscopia más una esofagogastroduodenoscopia para el diagnóstico

L1	L2	L3	L4a	L4b
				
Íleon terminal	Colon	Ileocólica	Gastroduodenal	Yeyunal/íleo proximal
Clasificación de la enfermedad de Crohn pediátrica (Clasificación de París, 2009)				
Edad al diagnóstico (A)	Localización macroscópica	Comportamiento	Alteración de crecimiento	
- Edad - A1a: < 10 años - A1b: > 10 años	- L1: tercio distal íleon, ileocecal - L2: colon - L3: ileocolónico - L4a: proximal al ángulo de Treitz - L4b: distal al ángulo de Treitz - P: perianal	- B1: inflamatorio - B2: estenosante - B3: penetrante	- G0: No - G1: Sí	

**Figura 1.** Clasificación de París para la enfermedad de Crohn. Adaptado de: Levine A, et al. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(6):1314-21<sup>(13)</sup>; Eszter Müller K, et al. Gastroenterol Res Pract. 2014;2014:904307<sup>(23)</sup>.

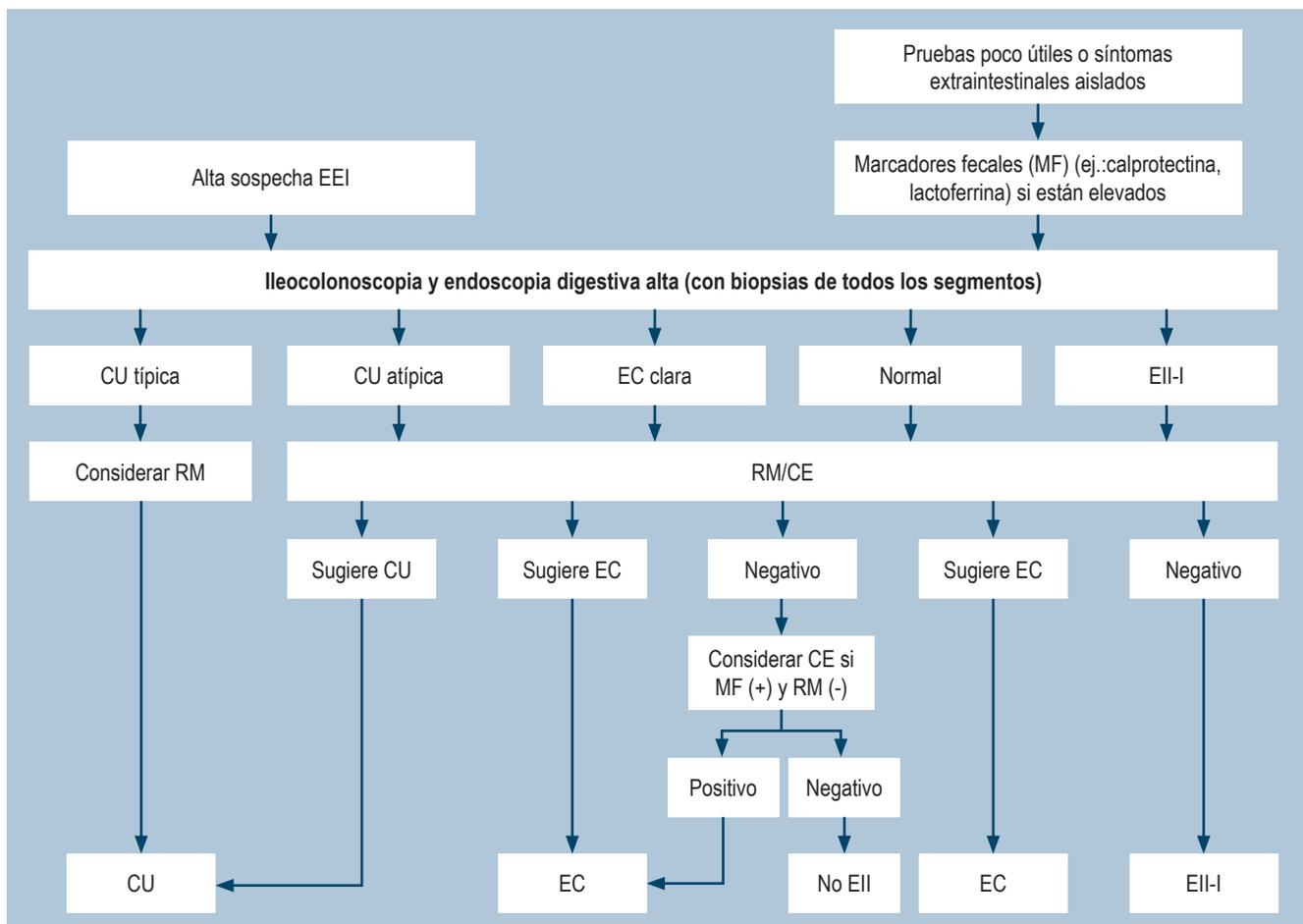
tico de todos los pacientes pediátricos con sospecha inicial de EII. (Nivel de evidencia II-2) (**Figura 2**).

- Los estudios endoscópicos deben ser utilizados en el seguimiento para garantizar la curación mucosa en pacientes asintomáticos con enfermedad de Crohn colónica cuando la calprotectina esté elevada, en pacientes con enfermedad de Crohn de intestino delgado y cuando se vayan a realizar escalamientos terapéuticos. (Nivel de evidencia III).
- Después de la resección ileocecal, los pacientes deben ser monitorizados con endoscopia entre los 6-12 meses posoperatorios, aunque estén asintomáticos. (Nivel de evidencia I).
- La dilatación endoscópica con balón puede ser utilizada como tratamiento transitorio en estenosis únicas alcanzables, menores de 4 cm de longitud, idealmente de las anastomosis; sin embargo, es una medida transi-

toria que puede requerir reintervención o cirugía con mayor frecuencia que la resección quirúrgica. (Nivel de evidencia I).

**Puntos prácticos**

- El diagnóstico de enfermedad inflamatoria incluye la realización de endoscopia alta e ileocolonoscopía, excepto en situaciones de urgencia. Debe ser llevado a estudio endoscópico para estudiar enfermedad inflamatoria en todo paciente con signos de alarma (diarrea con sangre, pérdida de peso, fallo de medro, dolor abdominal, etc); en aquel sin signos de alarma, pero con elevación de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular [VSG], proteína C-reactiva [PCR]) o pacientes con calprotectina elevada<sup>(24,25)</sup>.
- En el registro EUROKIDS de enfermedad inflamatoria pediátrica entre 428 niños, el diagnóstico de enferme-



**Figura 2.** Evaluación de niños y adolescentes con síntomas intestinales o extraintestinales sugestivos de EII. CU: colitis ulcerativa; CEI: cápsula endoscópica inalámbrica; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EII-I: EII indeterminada o no clasificada; ERM: enterografía por resonancia magnética. Adaptada de: Levine A, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;58(6):795-806<sup>(6)</sup>.

dad de Crohn se realizó por los hallazgos en la endoscopia alta en el 7,5% de los pacientes<sup>(26)</sup>.

- La inflamación ileal aislada puede ocurrir en presencia de un colon normal hasta el 6%-17% de los niños con ECP, por lo que siempre se debe intentar la intubación ileal<sup>(27)</sup>.
- Se recomienda tomar dos biopsias del duodeno, el estómago y el esófago durante la endoscopia alta y de íleon terminal, ciego, colon transverso, sigmoide y recto durante la ileocolonosopia<sup>(24)</sup>.
- Se recomienda la evaluación de la mucosa intestinal en las siguientes circunstancias:
  - antes de cambios mayores en el tratamiento;
  - en pacientes sintomáticos en quien no es claro si tienen inflamación activa o se sospecha un trastorno funcional;
  - para comprobar la curación mucosa<sup>(24)</sup>.
- Debe realizarse una endoscopia cuando se sospecha pouchitis.
- En estenosis únicas, mayores de 4 cm o múltiples, no se recomienda el uso de dilatación con balón por el mayor riesgo de complicaciones y menor tasa de éxito<sup>(28)</sup>.
- Antes de realizar la dilatación endoscópica se recomienda caracterizar el número de estenosis, la naturaleza de las mismas (inflamatorias o fibróticas) y la longitud utilizando enterorresonancia<sup>(28)</sup>.
- Si hay presencia de fístulas o abscesos cerca del sitio de estenosis, se recomienda no realizar dilatación por el riesgo de perforación<sup>(28)</sup>.
- La cápsula endoscópica es complementaria a la enterografía por resonancia magnética para evaluar la inflamación, las erosiones, las úlceras, el sitio de sangrado, etc., en el intestino medio. Sin embargo, dado el riesgo de retención de la cápsula en zonas estenóticas inflamatorias o por fibrosis, se recomienda realizarla después de la enterorresonancia (ERM).

**Nivel de evidencia:** I-III.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### Pregunta 6. ¿Qué índice endoscópico se debería usar en la ECP?

**Afirmación 6:** se recomienda que el informe endoscópico siempre incluya el puntaje de actividad endoscópica, el cual permite disminuir la variabilidad interobservador y hacer un seguimiento objetivo del paciente. En la ECP sugerimos usar el Simple Endoscopic Score for CD (SES-CD) (Nivel de evidencia I) (**Tabla 4**), para lo cual se pueden utilizar herramientas digitales como el IG-IBD SCORES

CALCULATORS IN GASTROENTEROLOGY: <https://www.igibdscores.it/en/score-sescd.html>.

**Nivel de evidencia:** I.

**Nivel de recomendación:** A.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

#### Puntos prácticos

- Todas las endoscopias diagnósticas y de seguimiento en pacientes con sospecha o diagnóstico de ECP deberán incluir en su reporte un índice de actividad, el cual debe ser siempre el mismo para poder realizar comparaciones y evaluar resultados terapéuticos de la siguiente forma:
  - la **curación** mucosa significa la ausencia de inflamación con SES-CD = 0;
  - la **remisión** endoscópica es considerada con SES-CD ≤ 2;
  - la **respuesta** endoscópica está definida como una disminución del SES-CD ≥ 2 o la disminución del 50% del SES-CD de su línea de base<sup>(29)</sup>.

**Tabla 4.** SES-CD (<https://www.igibdscores.it/en/score-sescd.html>)

Variable	0	1	2	3
Tamaño de la úlcera (cm)	Ninguno	Úlcera aftoide (0,1-0,5 cm)	Úlceras grandes (0,5-2 cm)	Úlceras muy grandes (diámetro > 2 cm)
Superficie ulcerada (%)	Ninguna	< 10	10-30	> 30
Superficie afectada (%)	Sin afectación	< 50	50-75	> 75
Presencia de estenosis	No	Única, puede ser pasada	Múltiples, pueden ser pasadas	No pueden ser pasadas

El valor total del SES-CD: se suma el valor de las cuatro variables en los cinco segmentos examinados (íleon, colon derecho, colon transverso, colon izquierdo y sigma, y recto). Los valores deben ser dados por cada variable y cada segmento examinado. Adaptada de: Walsh A, et al. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2014;24(3):367-78<sup>(30)</sup>.

#### Pregunta 7. ¿Cuál es la utilidad de las biopsias para confirmar el diagnóstico de EII

**Afirmación 7:** se recomienda la realización de una ileocolonosopia con múltiples biopsias para el diagnóstico inicial de los pacientes pediátricos con sospecha de EII.

**Nivel de evidencia:** II-III.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

### Puntos prácticos

- Se considera indispensable el estudio histopatológico para el diagnóstico inicial de la EII<sup>(31,32)</sup>.
- El examen histológico de las biopsias endoscópicas o de las muestras de resección sigue siendo un paso clave en la EII y puede utilizarse para el diagnóstico y el diagnóstico diferencial, en particular para diferenciar la CU de la EC y otras colitis no relacionadas con la EII<sup>(33)</sup>.
- La afectación del tracto gastrointestinal superior de la EIIP se observa más frecuentemente en pacientes pediátricos<sup>(34)</sup>.
- Adicionalmente, se debe incluir rutinariamente la endoscopia digestiva superior de los niños con sospecha de EII para mejorar el diagnóstico y el tratamiento<sup>(31,34)</sup>.
- Para el estudio histopatológico se deben realizar múltiples biopsias escalonadas de todas las secciones del tracto gastrointestinal, incluidas las zonas que son endoscópicamente normales para la evaluación histopatológica. Este estudio es esencial para diferenciar la ECP de la CUP e identificar la localización y la extensión de la enfermedad<sup>(35-37)</sup>.
- Deben obtenerse múltiples biopsias (> 2, idealmente 4), fijadas adecuadamente en formol tamponado neutro, representativas de cada segmento evaluado, incluyendo el esófago, el estómago y el duodeno; el íleon, el ciego, el colon ascendente, el colon transversal, el colon descendente, el colon sigmoide y el recto<sup>(9,33,38)</sup>.
- Las muestras de biopsia deben ir acompañadas de información clínica, incluidos los hallazgos endoscópicos, así como la edad del paciente, la duración de la enfermedad, la duración y el tipo de tratamiento, las comorbilidades y los antecedentes completos<sup>(33)</sup>.
- La ausencia de síntomas gastrointestinales superiores específicos no excluye la presencia de una inflamación gastrointestinal superior como compromiso de EII especialmente en EC, por lo cual el estudio histopatológico es fundamental y puede ayudar a establecer el diagnóstico final en el 10% de los niños con EII<sup>(37)</sup>.

### Pregunta 8. ¿Cuáles son los hallazgos morfológicos necesarios para confirmar la EII? ¿Existen diferencias entre la CU y la EC?

#### Afirmación 8:

1. Los hallazgos de las biopsias tomadas durante la endoscopia y la colonoscopia, aunque no son totalmente específicas, siguen siendo en conjunto con el cuadro clínico el método definitivo para confirmar la EII<sup>(12,31)</sup>.
2. Es importante establecer la presencia de cronicidad en el estudio histopatológico de las biopsias (**Tabla 5**)<sup>(39)</sup>.
3. En el estudio histopatológico se debe determinar la actividad, su severidad y la extensión (**Tabla 6**)<sup>(39)</sup>.

4. En la CU es característico el compromiso distal, especialmente rectal. La inflamación se limita a la mucosa y los hallazgos habituales son la inflamación de la mucosa, el infiltrado predominante de células plasmáticas, criptitis y abscesos crípticos y cambios arquitecturales leves<sup>(6,32,35,40)</sup> (**Tabla 7**).
5. En la EC es característico el compromiso inflamatorio del intestino delgado, en especial íleon distal. Los hallazgos histológicos clásicos son la inflamación transmural y la formación de granulomas no caseificantes<sup>(6,32,35,40)</sup> (**Tabla 7**).
6. En fases iniciales, los pacientes pediátricos tienen poca o ninguna alteración arquitectural; el tiempo de progresión a la clásica “colitis crónica” histológica puede ser más largo en la población pediátrica que en los adultos<sup>(41)</sup>.

**Nivel de evidencia:** II-III.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

**Tabla 5.** Hallazgos morfológicos que indican cronicidad

Infiltrado inflamatorio de la lámina propia linfoplasmocitario con plasmocitosis basal
Acúmulos linfoides o folículos linfoides, más de 2 por mm de mucosa
Granulomas epitelioides
Distorsión arquitectural
Metaplasia sudopilórica o de células de Paneth
Depleción de mucina
Duplicación de la muscular de la mucosa
Hialinización de la lámina propia y/o fibrosis de la submucosa

Adaptada de: Battat R, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2020;52(10):1574-82<sup>(38)</sup>.

### Puntos prácticos

- El informe patológico en todas las colitis e ileítis crónicas debe dar una indicación de la actividad de la enfermedad.
- Se consideran hallazgos clásicos o típicos de CU: colitis crónica activa con inflamación difusa de la mucosa, con linfoplasmocitosis basal especialmente en etapas tempranas de la enfermedad y en niños pequeños, distorsión de la arquitectura de las criptas (incluidas alteraciones en la forma o el tamaño y orientación irregular de las criptas, con ramificación, atrofia o el cambio villiforme de la superficie), metaplasia de células de Paneth en las biopsias del colon izquierdo. Es inusual la afectación extracolónica<sup>(35,41)</sup>.
- En la EC son hallazgos considerados patognomónicos: el compromiso inflamatorio segmentario, la

**Tabla 6.** Hallazgos histológicos que indican actividad

Infiltrado de neutrófilos en la lámina propia
Criptitis aguda
Abscesos cripticos
Erosión del epitelio superficial
Ulceración
Úlceras aftosas
Seudomembranas
Trayectos fistulosos
Fisuras

Adaptada de: Battat R, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(10):1574-82<sup>(38)</sup>.

inflamación discontinua con zonas de mucosa normal y la presencia ileítis crónica activa, las úlceras aftosas caracterizadas por la inflamación adyacente a folículos linfoides, los granulomas no caseificantes (no relacionados con las criptas), la inflamación crónica transmural y la inflamación mucosa con metaplasia pilórica, criptitis y abscesos cripticos en parches. Además, úlceras, fisuras, estrecheces y fistulas<sup>(35,41)</sup>.

- Una mayor proporción de niños con CU presenta inicialmente una colitis subtotal o una colitis extensa, por lo que la presencia de ileítis *backwash* no excluye el diagnóstico de CU, al igual que la inflamación periapendicular, sin inflamación cecal observada con frecuencia en la CU en niños; y la preservación rectal es más frecuentemente observada en niños menores de 10 años e indica una mayor severidad de la enfermedad<sup>(33,42)</sup>.

**Tabla 7.** Cambios morfológicos que ayudan a diferenciar entre CU y EC

Características macro y microscópicas	CU	EC
Segmentos comprometidos	Colon y recto (distal a proximal) Compromiso ileal solo en colitis severa (ileítis <i>backwash</i> )	Íleon principalmente y cualquier sitio del tracto gastrointestinal
Patrón de inflamación crónica	Difuso y superficial, limitado a la mucosa	En parches y transmural
Presencia de úlceras	Superficiales	Aftosas Profundas, lineales o serpiginosas
Inflamación de neutrófilos	Más frecuente y continua	Es focal y en parches
Abscesos cripticos	Son típicos	Menos frecuentes
Fistulas y fisuras	No son usuales	Típicas
Estrecheces	No son usuales	Típicas
Pseudopólipos	Usualmente presentes	Muy ocasionales
Atrofia mucosa	Marcada	Mínima
Distorsión críptica	A menudo marcada	Presente, pero menos marcada
Agregados linfoides	Basales	Transmurales
Granulomas	Solo pericripticos	Típicos
Depleción de mucina	Prominente	Menos frecuente
Metaplasia pilórica	Inusual	Típica
Metaplasia de Paneth	En colon izquierdo	Menos frecuente
Hiperplasia neuronal e hipertrofia de la muscular	Inusual	Típica
Engrosamiento de la pared/fibrosis	No existe	Usualmente engrosada
Serositis	Presente en la colitis fulminante	Usualmente presente

Adaptada de: Levine A, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(6):795-806<sup>(6)</sup>; Fuller MK, et al. *Surg Clin North Am.* 2019;99(6):1177-83<sup>(31)</sup>; Abuquteish D, et al. *World J Gastroenterol.* 2019;25(16):1928-35<sup>(34)</sup>; Langner C, et al. *Virchows Arch.* 2014;464(5):511-27<sup>(39)</sup>.

- En los niños pequeños con una presentación inusual de la enfermedad, la colitis ulcerosa debe considerarse siempre en el diagnóstico diferencial, aunque la histología no sea típica<sup>(33,41)</sup>.
- En la primera década de la vida, la EC se asocia con más colitis y menos ileítis<sup>(33)</sup>.
- La frecuencia de los granulomas es mayor en niños que en los adultos. La inflamación focal en el tracto gastrointestinal superior ayuda a diferenciar la EC de la CU<sup>(33,41)</sup>.
- Cuando los niños se acercan a la edad adulta, las características histológicas son similares a las de los adultos<sup>(33)</sup>.

## Enterorresonancia (ERM)

### Pregunta 9. ¿Cuál es la utilidad de las imágenes en el diagnóstico de EC en niños con sospecha de EII?

**Afirmación 9:** se recomienda la realización de imágenes diagnósticas, que incluyen (ERM), ultrasonido intestinal (UIS) realizado por un profesional experto y enterotomografía (ETC), las cuales son muy útiles para el diagnóstico, para determinar la actividad de la enfermedad, el grado de severidad, las complicaciones, la recurrencia y la respuesta al tratamiento de los pacientes con EII. La ERM es el estándar de referencia y la modalidad de elección para evaluar el compromiso de la actividad de la ECP. Es una técnica útil, no invasiva y libre de radiación. En la población pediátrica se debe evitar la exposición a radiación ionizante, pues estos pacientes requerirán múltiples estudios de seguimiento a lo largo de su vida. En el metaanálisis y la revisión sistemática realizada por Choi y colaboradores en el 2016 acerca de la evaluación de la actividad de la enfermedad por ERM, se tuvieron en cuenta 12 estudios con 1515 segmentos de intestino. Se encontró que la sensibilidad y la especificidad de la ERM fue de 92,9% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 86%-97%) y de 91% (IC del 95%, 80%-96%), respectivamente.

**Nivel de evidencia:** I.

**Nivel de recomendación:** A.

**Grado de acuerdo:** 93,1%.

#### Puntos prácticos

- Se recomienda una estrecha colaboración entre los clínicos y los radiólogos con el fin de escoger la modalidad diagnóstica más apropiada y evitar la exposición innecesaria del paciente a la radiación ionizante<sup>(43)</sup>.
- La ERM es el estándar actual para la evaluación del intestino delgado y sus complicaciones en la EC y se ha propuesto como un procedimiento alternativo a la colonoscopia en la evaluación de la EC ileocolónica<sup>(45)</sup>.

- El protocolo de ERM debe incluir imágenes de contraste, de difusión y de saturación grasa antes y después de la administración del medio de contraste. Se considera opcional la aplicación de imágenes de cine<sup>(46)</sup>. La resonancia magnética de pelvis contrastada es la modalidad de elección para valorar la presencia de fístulas y/o abscesos perianales<sup>(47)</sup>.
- Existen varias escalas para evaluar la actividad de la EII en ERM (Nancy y MaRIA simplificado) (**Anexos 1 y 2**), las cuales se encuentran en proceso de validación en la edad pediátrica y son utilizadas principalmente en ensayos clínicos y en el futuro pueden ser de utilidad en la práctica clínica<sup>(48,49)</sup>.
- La ERM tiene una alta sensibilidad (78%-94%) y especificidad (82%-85%) para el diagnóstico de estenosis, fístulas perianales y recurrencia posoperatoria<sup>(45,50,51)</sup>.
- Se ha propuesto que la resonancia con difusión podría ser una alternativa a la ERM convencional porque es más rápida y podría no requerir administración de contraste endovenoso, preparación del intestino, ni ayuno. Sin embargo, su elección está sujeta al grado de experticia del grupo de radiólogos que interpreta estos estudios y es una opción en quienes no es posible la administración de medios de contraste. Esta no tiene utilidad en la evaluación de fístulas por su baja resolución anatómica<sup>(44)</sup>.

#### Afirmación 10:

1. Se recomienda el uso de contraste oral intraluminal, como soluciones tipo polietilenglicol (PEG) y manitol en ERM, por lo que mejora la certeza en el diagnóstico de EII. La valoración de la actividad de la enfermedad se realiza con la administración de contraste intravenoso.
2. Se recomienda el uso de gadolinio intravenoso de composición macrocíclica, pues se ha demostrado que los agentes macrocíclicos producen menos depósitos de contraste cerebrales, en dosis de 0,1 mL/kg intravenoso.
3. Se recomienda la administración intravenosa lenta de n-butil-bromuro de hioscina en dosis de 0,3 mg/kg en pacientes con peso menor a 50 kg o 20 mg en pacientes con más de 50 kg, en el momento del examen.

**Nivel de evidencia:** I.

**Nivel de recomendación:** A.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### Puntos prácticos

- La preparación intestinal se puede realizar con PEG o con manitol de la siguiente manera:
  - Composición:
    - Manitol: presentación de 250 mL. Llevar con solución salina al 0,9% a 2000 mL.

- PEG: presentación de 105 g. Agregar agua o solución azucarada hasta llevar la solución a 1 litro.
- Preparación: aquellos pacientes con peso < 50 kg deben tomar 10 mL/kg de la solución una hora antes del estudio, luego 5 mL/kg 30 minutos antes y posteriormente 5 mL/kg justo antes del examen. Si pesan más de 50 kg deben tomar 500 mL de la solución una hora antes del estudio, luego 500 mL 30 minutos antes y finalmente 300-500 mL justo antes del examen, si lo tolera<sup>(52)</sup>.
- Los contrastes son hiperosmolares potencialmente podrían producir trastornos hidroelectrolíticos, especialmente en niños pequeños, por lo que se debe monitorizar el estado de hidratación y el equilibrio hidroelectrolítico<sup>(52,53)</sup>.

**Afirmación 11:** la evaluación inicial con ERM del paciente pediátrico, con sospecha de EII, debe tener en cuenta la edad. En menores de 7 años se recomienda un protocolo completo (ayuno de 6 horas y preparación), idealmente bajo anestesia o sedación, especialmente en pacientes con déficit cognitivo, con dificultad para colaborar o con claustrofobia. En mayores de 7 años se recomienda la ingesta de contraste oral y considerar el uso de anestesia o sedación en pacientes que lo requieran.

**Nivel de evidencia:** III.

**Nivel de recomendación:** A.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

#### **Puntos prácticos**

- Aquellos que no pueden tolerar definitivamente la ERM deben ser propuestos para otras técnicas alternativas como ETC o UIS<sup>(54)</sup>.

### **Ultrasonido intestinal (UIS)**

**Afirmación 12:** se recomienda el uso del UIS como una alternativa válida a la ERM, ya que es económico, bien tolerado, no invasivo, ampliamente disponible, no necesita preparación ni medio de contraste y, realizado por un profesional entrenado, permite visualizar el intestino en tiempo real.

**Nivel de evidencia:** I.

**Nivel de recomendación:** A.

**Grado de acuerdo:** 89,7%.

#### **Puntos prácticos**

- Su precisión diagnóstica es baja para las patologías proximales al íleon distal y es un examen altamente operador dependiente<sup>(55)</sup>.
- 10 estudios incluyeron un total de 925 pacientes con diagnóstico de EC. Solo un estudio se realizó en población pediátrica. Se consideró adicionalmente una revisión sistemática.

La sensibilidad del ultrasonido para identificar anatómicamente la lesión fue de 55,6% para lesiones yeyunales, 92,7% para lesiones ileales y 81,8% para lesiones colónicas<sup>(56)</sup>. La experiencia está limitada a centros en Europa y Norteamérica<sup>(47)</sup>.

- La sensibilidad y la especificidad del ultrasonido es comparable a la de la ERM en algunos centros de Europa con mucha experiencia. Un metaanálisis de 68 estudios mostró para el ultrasonido una sensibilidad global por pacientes del 85% y una especificidad del 98%, en comparación con 78% y 85% para la ERM<sup>(8,11,44)</sup>.
- El ultrasonido debe evaluar los siguientes parámetros: grosor de la pared, patrón de la pared (normal, multicapa, disrupción focal, pérdida), presencia o ausencia de fistulas y abscesos, y el flujo de la pared mediante evaluación Doppler. La escala semicuantitativa más usada con este fin es el Limberg score (**Anexo 3**)<sup>(44)</sup>.
- El ultrasonido en modo Doppler aumenta la sensibilidad y la especificidad del ultrasonido convencional y tiene buena precisión diagnóstica para determinar la actividad de la EII a través de marcadores como el aumento del flujo sanguíneo en el segmento de intestino y en el mesenterio adyacente<sup>(56)</sup>, disponible en Colombia.

**Afirmación 13:** el UIS con preparación oral tiene una precisión del 86% para predecir la curación de la mucosa intestinal, lo que implica que puede ser utilizado para monitorizar el seguimiento al tratamiento y la extensión quirúrgica por profesional entrenado. El uso de medios de contraste intraluminales orales, tales como soluciones isoosmolares tipo PEG o manitol, aumenta la precisión diagnóstica para la EII, al permitir la distensión de las asas intestinales.

**Nivel de evidencia:** I.

**Nivel de recomendación:** A.

**Grado de acuerdo:** 93,1%.

#### **Puntos prácticos**

- La precisión para evaluar lesiones en el intestino delgado proximal y para evaluar la extensión en la pared del íleon puede aumentarse con el uso del ultrasonido con medio de contraste oral. El uso de preparación oral no altera en gran medida el procedimiento, se adicionan de 375 a 800 mL de contraste oral; sin embargo, el tiempo aumentó a 25-60 minutos en total. Cuatro estudios, incluyendo un total de 217 pacientes, arrojaron una sensibilidad de 97,1% (IC del 95%, 95,2%-99%) y una especificidad del 100%<sup>(56)</sup>.
- El ultrasonido intestinal con preparación oral es muy sensible y específico en la detección de recurrencia posoperatoria y tiene buena correlación con la ileocolonoscopía<sup>(56)</sup>.
- El uso de medio de contraste oral aumenta la precisión para identificar lesiones pequeñas del intestino delgado

y su correlación con la extensión radiológica y quirúrgica, la precisión de la identificación de complicaciones estructurales y penetrantes, así como la recurrencia posoperatoria<sup>(58)</sup>.

- A la fecha no se dispone de contraste intravenoso para el ultrasonido en nuestro país.
- El engrosamiento de la pared intestinal es la variable que mejor predice la curación de la mucosa<sup>(59)</sup>.

## Enterotomografía (ETC)

**Afirmación 14:** la ETC se considera la primera línea en casos de sospecha de complicaciones agudas/severas de la EII: dolor abdominal severo, fiebre, leucocitosis y desviación a la izquierda. La preparación del paciente es similar a la ERM y su tiempo de disponibilidad y rapidez de adquisición es mucho más rápido.

**Nivel de evidencia:** II-2.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 89,7%.

### Puntos prácticos

- La ETC permite muchas veces realizar el diagnóstico inicial en pacientes con un cuadro clínico ambiguo o sospechoso de EII. Se recomiendan seguimientos posteriores con ERM o UIS para disminuir la exposición a la radiación ionizante<sup>(60)</sup>.
- La ETC suele ser útil para evaluar la EII debido a su mayor disponibilidad y rapidez de adquisición (tiempo de ERM 45 minutos vs. 2 minutos o menos de tiempo de ETC), mejor resolución espacial, menos artificios de movimiento, menor costo y mayor disponibilidad<sup>(47)</sup>.
- La exposición a la radiación de la ETC hace que esta no sea apropiada para el seguimiento de la EII, en donde es necesario realizar exámenes repetidos<sup>(43,61)</sup>.
- Se recomienda realizar la ETC con protocolo de bajas dosis (control automático de exposición y reconstrucción iterativa) de 2 a 5 mSv de acuerdo con el tamaño del niño<sup>(60)</sup>.
- Limitar la cobertura de escaneo, reducir el potencial, usar corriente de tubo modulada/control automático de exposición y utilizar la reconstrucción iterativa y los algoritmos de eliminación de ruido son componentes vitales en optimizar la calidad de la imagen de la ETC con la menor exposición posible a la radiación, aplicando el principio "ALARA" (tan bajo como sea razonablemente posible)<sup>(60)</sup>.
- El contraste oral de densidad neutra distiende el intestino delgado y permite una mejor visualización y evaluación del realce de la pared del intestino delgado<sup>(47)</sup>.
- La sedación puede ser necesaria en pacientes menores si no pueden permanecer quietos durante la exploración<sup>(47)</sup>.

- La preparación del examen es similar a la usada en ERM<sup>(60)</sup>.
- En el futuro se propone el uso de tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/CT) y tomografía por emisión de positrones/resonancia magnética (PET/RM) dado su buena sensibilidad y especificidad. Este método permite localizar áreas de inflamación y alteraciones estructurales de la EII. Un metaanálisis en pacientes con EII reportó una sensibilidad y una especificidad por segmentos de 85% y 87%, respectivamente, con una área bajo la curva (AUC) de 0,933<sup>(44,62)</sup>. La PET/MR se ha utilizado para detectar fibrosis en la EC<sup>(44,62)</sup>. Dentro de las desventajas de este método están el costo, la exposición del paciente a radiación ionizante de la PET/CT y la falta de disponibilidad de la PET/RM en el país<sup>(44,62)</sup>.

**Afirmación 15:** se recomienda la ERM como el examen de elección para evaluar pacientes con EII; la ETC es útil para establecer la progresión o la regresión de la EII solo cuando no se disponga de ERM.

**Nivel de evidencia:** II-2.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 89,7%.

### Puntos prácticos

- Se encontró buena correlación entre la ETC y los hallazgos histológicos y endoscópicos<sup>(63)</sup>.
- La ERM y la ETC son herramientas útiles para monitorizar la respuesta a la terapia biológica, y los estudios muestran una correlación con la respuesta clínica y endoscópica<sup>(47)</sup>.
- La ETC tiene una sensibilidad del 86%-100% y una especificidad del 62%-100%. Un estudio reciente comparó la precisión de la ETC y la ERM en pacientes pediátricos con EII y concluyó que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la precisión diagnóstica en la detección de la actividad de la enfermedad entre los dos métodos de imagen<sup>(47)</sup>.

## Tránsito intestinal

**Afirmación 16:** los estudios de fluoroscopia tales como vías digestivas altas y colon por enema no se recomiendan como herramienta diagnóstica primaria. Puede ser un examen alternativo en casos en los que no se pueda realizar ERM, ETC ni UIS para el seguimiento o para valorar las complicaciones de la EII.

**Nivel de evidencia:** III.

**Nivel de recomendación:** C.

**Grado de acuerdo:** 100%.

### Puntos prácticos

- Los criterios de pertinencia o elegibilidad del Colegio Americano de Radiología (ACR) (ACR appropriateness criteria) no lo recomiendan como herramienta de diagnóstico primaria<sup>(54)</sup>.

**Tablas complementarias** (ver en Anexos de imágenes diagnósticas).

### Pregunta 10. ¿Cuál es la exactitud del PCDAI para determinar la inflamación y/o la actividad en la ECP en el diagnóstico y el seguimiento?

**Afirmación 17:** los índices clínicos de actividad de la ECP (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index* [PCDAI], *weighted Paediatric Crohn's disease activity index* [wPCDAI], *short Pediatric Crohn's Disease Activity Index* [shPCDAI], *abbreviated Pediatric Crohn's Disease Activity Index* [abbrPCDAI]) deben ser una herramienta, que, en conjunto con la calprotectina y la PCR, pueden ofrecer una mejor precisión diagnóstica para la evaluación de la curación mucosa. Sin embargo, los índices o puntajes de la actividad de la enfermedad clínica por sí solos no son precisos, ya que casi la mitad de los pacientes en remisión clínica pueden tener lesiones mucosas. Se recomienda el uso del índice no invasivo de inflamación de la mucosa validado en ECP como el miniIndex.

### Puntos prácticos

- Valores mayores o iguales a 30 proporcionan una definición aceptable para la actividad de la enfermedad en rango moderado.
- Valores menores o iguales a 10 de PCDAI indican remisión; sin embargo, ante puntajes más bajos la especificidad es mayor, pero la sensibilidad es menor para la detección de la enfermedad inactiva vs. leve.
- Puntaje del miniIndex < 8 tiene una buena sensibilidad y especificidad para la curación mucosa.
- La disminución del PCDAI de 12,5 puntos o más refleja una mejora significativa en la condición del paciente. Mayores disminuciones en PCDAI tienen una mayor especificidad con una pequeña caída en la sensibilidad<sup>(64-69)</sup>.

**Nivel de evidencia:** II.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

### Pregunta 11. ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de los laboratorios iniciales en los pacientes con sospecha de EIIP?

**Afirmación 18:** se recomienda que, en niños con sospecha de EIIP, los laboratorios iniciales incluyan: cuadro hemá-

tico, albúmina, perfil hepático y marcadores de inflamación como VSG, PCR y calprotectina fecal (CF). (Nivel de evidencia II).

**Nivel de evidencia:** I-II.

**Nivel de recomendación:** A.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

### Puntos prácticos

- No existe una prueba de laboratorio específica de EII; por tanto, resultados de laboratorio normales no excluyen el diagnóstico de ECP o CUP. Laboratorios normales se encontraron en el 21% de casos de EC leve y 54% de CU leve. En contraste, solo un 3,8% de los casos de EC moderado a severo y 4,3% de CU moderada a severa tenían laboratorios normales. (Nivel de evidencia II-2)<sup>(70)</sup>.
- La sensibilidad y la especificidad de anemia y aumento de la VSG como predictoras de EII fue de 83% y 94%, respectivamente. (Nivel de evidencia II-3)<sup>(71)</sup>.
- En niños con sospecha de EC y CU con compromiso nutricional, la presencia de anemia y trombocitosis tuvo una sensibilidad de 90,8% y una especificidad de 80% para diagnosticar CU y EC. (Nivel de evidencia II-3)<sup>(35)</sup>.
- Una albúmina sérica baja puede estar en relación con una enteropatía perdedora de proteínas y usualmente estar asociada con actividad y severidad de la EII y no solo el reflejo del estado nutricional. (Nivel de evidencia II-2)<sup>(6)</sup>.
- Un metaanálisis, que incluyó 19 estudios con total de 2806 pacientes, concluyó que la albúmina, la PCR y la CF tenían un potencial valor clínico para seleccionar los niños en bajo riesgo de EII (resultados negativos) o alto riesgo para EII (PCR y CF positivas y albúmina baja). (Nivel de evidencia I)<sup>(72)</sup>.
- Se deben realizar pruebas de función hepática y considerar otras pruebas adicionales en la búsqueda de enfermedades extraintestinales asociadas a EC. (Nivel de evidencia II-2)<sup>(6)</sup>.

**Afirmación 19:** en niños con sospecha de EII se recomienda excluir las infecciones gastrointestinales como causa de sus síntomas, antes de realizar estudios endoscópicos. La investigación microbiológica debe descartar infecciones bacterianas, incluyendo *Clostridiodes difficile*. (Nivel de evidencia II-2).

**Nivel de evidencia:** II.

**Nivel de recomendación:** A.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

### Puntos prácticos

- Se debe realizar coprocultivo y/o panel gastrointestinal (FilmArray™) para descartar infección por *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* y *Clostridiodes difficile*

en todos los niños con sospecha de EII. (Nivel de evidencia II-2)<sup>(6)</sup>.

- Se debe realizar una investigación más extensa para parásitos, incluyendo *Giardia lamblia* y agentes infecciosos inusuales en áreas endémicas como Colombia o en poblaciones de alto riesgo. (Nivel de evidencia II-2)<sup>(6)</sup>.
- El hallazgo de un patógeno no necesariamente excluye el diagnóstico de EII considerando que una infección intercurrente puede ser el disparador de un primer episodio o recaída de la enfermedad. (Nivel de evidencia II-2)<sup>(6)</sup>.

### **Pregunta 12. ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de los marcadores serológicos en la EIIP?**

**Afirmación 20:** en niños con EII, los marcadores serológicos P-ANCA (anticuerpos anticitoplasma perinuclear neutrófilo) y ASCA (anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*) no se recomiendan de rutina considerando que a menudo el resultado es negativo; sin embargo, pueden ser de utilidad en casos atípicos si su resultado es positivo, lo que ayuda a diferenciar la ECP de la CUP en los casos de EII no clasificada. (Nivel de evidencia II-2). Por otro lado, no se ha determinado la utilidad en pediatría de otros marcadores como anti-OmpC (anticuerpos contra porina de membrana externa de la *E. coli*), anti-I2 (anticuerpos contra la secuencia asociada a *Pseudomonas fluorescens*), anti-OmpW (anticuerpos contra porina de membrana externa de *Bacteroides caccae*), anti-CBirl (anticuerpos anti-flagelina). Estos pueden ser positivos en niños con EII con serología negativa, pero son inespecíficos y pueden detectarse en niños con otras patologías. (Nivel de evidencia II-3).

**Nivel de evidencia:** II.

**Nivel de recomendación:** C.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### **Puntos prácticos**

- Una revisión sistemática, que incluyó población adulta y pediátrica, concluyó que los anticuerpos séricos individuales o en combinación tienen una utilidad limitada en el proceso diagnóstico de los pacientes con EII dada su moderada sensibilidad y valor predictivo negativo; sin embargo, su alta especificidad y valor predictivo positivo (VPP) pueden hacerlos útiles en casos seleccionados. La combinación ASCA+/P-ANCA- es la combinación más precisa para diferenciar EC y Crohn colónico (CC) de CU. (especificidad de 91% a 94% y VPP de 77%-95%); sin embargo, la sensibilidad es baja en CC (30%-38%). La combinación PANCA+/ASCA- predice la CU en 64% de los casos. (Nivel de evidencia I)<sup>(73)</sup>.
- En niños, la presencia de ASCA+/P-ANCA- no necesariamente precluye el diagnóstico de CU, pero sí reduce esta posibilidad. ASCA es más frecuentemente encontrado en EC (50%-70%) que en CU (10%-15%)

o en sanos (< 5%). P-ANCA es más frecuente en CU (60%-70%) que en EC (20%-25%). (Nivel de evidencia II-2)<sup>(6)</sup>.

- En una cohorte prospectiva de niños con EII no clasificada, Joossens y colaboradores encontraron que de 26 pacientes con ASCA+/P-ANCA- al inicio, ocho pacientes fueron posteriormente diagnosticados con EC y dos con CU. (Nivel de evidencia II-2)<sup>(74)</sup>.
- Un gran estudio longitudinal multicéntrico, publicado por el grupo de Porto de la ESPGHAN, concluyó que los marcadores serológicos no eran de utilidad para diferenciar EC de CU en EII no clasificada de expresión colónica y sugieren no realizarlos de rutina con este propósito. (Nivel de evidencia II-2)<sup>(75)</sup>.
- La presencia de ASCA en el momento del diagnóstico de EC pediátrica se relaciona con la presencia de complicaciones tempranas y mayor necesidad de cirugía. (Nivel de evidencia II-2)<sup>(76)</sup>.
- Aunque se considera que la adición al panel de anticuerpos de otros marcadores serológicos para EII, como anti-OmpC, anti-I2 y anti-CBirl, puede mejorar la sensibilidad diagnóstica, en un trabajo retrospectivo en 394 niños se encontró un bajo valor predictivo en la búsqueda de EII comparado con las pruebas usuales. (Nivel de evidencia II-3)<sup>(35)</sup>.

### **Pregunta 13. ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de las diferentes pruebas de laboratorio para establecer un diagnóstico diferencial, confirmarlo y establecer el seguimiento o el pronóstico de la EIIP?**

Analizamos los siguientes escenarios de las pruebas de laboratorio: a) en el diagnóstico inicial; b) como control del tratamiento, y c) como agente predictor de recaída.

#### **Calprotectina fecal (CF)**

### **Pregunta 14. ¿Qué tan eficaz es la CF como ayuda diagnóstica inicial en la EIIP?**

**Afirmación 21:** la CF como marcador de inflamación se considera altamente sensible en la detección de inflamación mucosa sin ser específica de EII. Dentro de los marcadores fecales existentes, se recomienda la CF por ser la más sensible para el diagnóstico de la EII de nueva aparición comparado con marcadores inflamatorios séricos como PCR y VSG. No existe un valor de corte ideal de CF para reflejar el grado de inflamación mucosa. Los valores difieren sustancialmente en los diferentes estudios utilizando diferentes cortes.

**Nivel de evidencia:** III.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

### Puntos prácticos

- La CF es una proteína inflamatoria de 36 kilodalton que se encuentra en el citosol de los neutrófilos, macrófagos y monocitos<sup>(77)</sup>.
- La presencia de CF es directamente proporcional al flujo de neutrófilos en el tracto gastrointestinal durante los procesos de inflamación. Es un marcador estable, resistente a la degradación y estable a temperaturas habituales hasta por siete días, aunque los productores de la prueba tipo ELISA recomiendan tomar la primera muestra de la mañana y refrigerar, especialmente si la muestra va a ser procesada después de cuatro días<sup>(78)</sup>.
- Su principal utilización hoy en día es como marcador de actividad inflamatoria en CU y en EC<sup>(6)</sup>.
- Los niveles elevados de CF no pueden distinguir entre las diferentes causas de inflamación intestinal (p. ej., EII frente a infección), el tipo de EII (EC frente a CU) o la ubicación de la enfermedad (intestino delgado vs. grueso). Los niveles de CF en menores de un año de edad sanos están normalmente aumentados comparados con los niveles de CF en niños y adultos<sup>(6,79)</sup>.
- A pesar de múltiples estudios, su uso en pediatría no ha podido dilucidarse certeramente, en principio, por su variabilidad en los valores normales ya que se encuentra aumentado en niños, especialmente en menores de un año y también en menores de 6 meses comparados con los adultos.
- El valor de referencia estándar en pediatría se ha estipulado en 50 µg/g de heces.

### Pregunta 15. ¿La CF es un método útil para predecir la curación endoscópica en ECP?

**Afirmación 22:** el valor de corte de la CF < 250 µg/g indica remisión endoscópica, mientras que su aumento (> 250 µg/g) precede a la recurrencia clínica en dos a tres meses. En los pacientes con EC luminal, el descenso de la CF en un contexto de mejoría clínica, tras el tratamiento de inducción, se puede utilizar como marcador de respuesta al tratamiento.

**Nivel de evidencia:** II-III.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 93,1%.

### Puntos prácticos

- No existe una correlación lineal entre niveles de CF y la gravedad o la extensión de la inflamación.
- En niños menores de cinco años se han postulado niveles más elevados de CF.
- Se debe tener en cuenta que existen diferentes kits, y se ha documentado la pérdida de estabilidad a temperatura ambiente.

- Se acepta la medición de CF una vez se haya logrado remisión clínica sostenida para verificar la cicatrización de la mucosa y seleccionar aquellos pacientes que requieren evaluación endoscópica<sup>(9,76,80)</sup>.

### Pregunta 16. ¿Es la CF un buen indicador o predictor de recaída?

**Afirmación 23:** en pacientes con EC luminal en remisión clínica, un aumento significativo de la CF seriada (> 250 µg/g) identifica de forma precoz la recaída y debe desencadenar más investigaciones para considerar la intensificación o el escalamiento del tratamiento, especialmente cuando los valores aumentan en el tiempo.

**Nivel de evidencia:** II-1.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

### Tratamiento de la ECP

### Pregunta 17. ¿Cuáles son los objetivos de tratamiento de la EII? ¿La estrategia Treat to Target (tratamiento por objetivos) aplicada a la población pediátrica?

**Afirmación 24:** la iniciativa *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease* (STRIDE II) de la Organización Internacional para el Estudio de las Enfermedades Inflamatorias Intestinales (IOIBD) ha propuesto objetivos de tratamiento en la EII tanto en adultos como en niños. El grupo desarrollador de la guía resume las recomendaciones de este consenso aplicadas a la población pediátrica de vital importancia para dirigir las decisiones terapéuticas.

**Nivel de evidencia:** III.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

### Aspectos clínicos

1. La respuesta clínica es un objetivo de tratamiento inmediato. Considere cambiar el tratamiento si no se ha logrado este objetivo.
2. La respuesta clínica debe definirse como:
  - EC: en niños, la disminución de PCDAI de al menos 12,5 puntos y de wPCDAI de al menos 17,5 puntos.
  - CU: en niños, la disminución de PUCAI de al menos 20 puntos.
3. La remisión clínica es un objetivo de tratamiento intermedio (es decir, a mediano plazo). Considere cambiar el tratamiento si no se ha logrado este objetivo.
4. La remisión clínica debe definirse como:

- EC: en niños por PCDAI (< 10 puntos o < 7,5, excluyendo el ítem de altura) o wPCDAI (< 12,5 puntos).
  - UC: en niños, un PUCAI < 10 puntos.
5. La respuesta clínica o la remisión son insuficientes para ser utilizados como objetivos de tratamiento a largo plazo.
  6. En los niños, la restauración del crecimiento normal es un objetivo de tratamiento a largo plazo. Considere cambiar el tratamiento si no se ha logrado este objetivo.

### Evaluación endoscópica y transmural

1. La cicatrización endoscópica es un objetivo a largo plazo. Considere cambiar el tratamiento si no se ha logrado este objetivo.
2. La evaluación de la cicatrización endoscópica se puede lograr mediante sigmoidoscopia o colonoscopia. Cuando no es factible, las alternativas en EC pueden ser la cápsula endoscópica o la enteroscopia con balón.
3. La cicatrización endoscópica debe medirse por:
  - CD: SES-CD < 3 puntos o ausencia de ulceraciones (p. ej., subpuntuaciones de ulceración de SES-CD = 0)
  - UC: subpuntuación endoscópica de Mayo = 0 puntos, o un *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity* (UCEIS) ≤ 1 punto.
4. La remisión histológica no es un objetivo de tratamiento ni en la EC ni en la CU. No obstante, en la CU se podría utilizar como complemento de la remisión endoscópica para representar un nivel más profundo de curación.

5. La curación transmural (evaluada por entero-TAC, enterografía por resonancia o ecografía intestinal) no es un objetivo de tratamiento ni en la EC ni en la CU. No obstante, en la EC debe utilizarse como complemento de la remisión endoscópica para representar un nivel más profundo de curación.

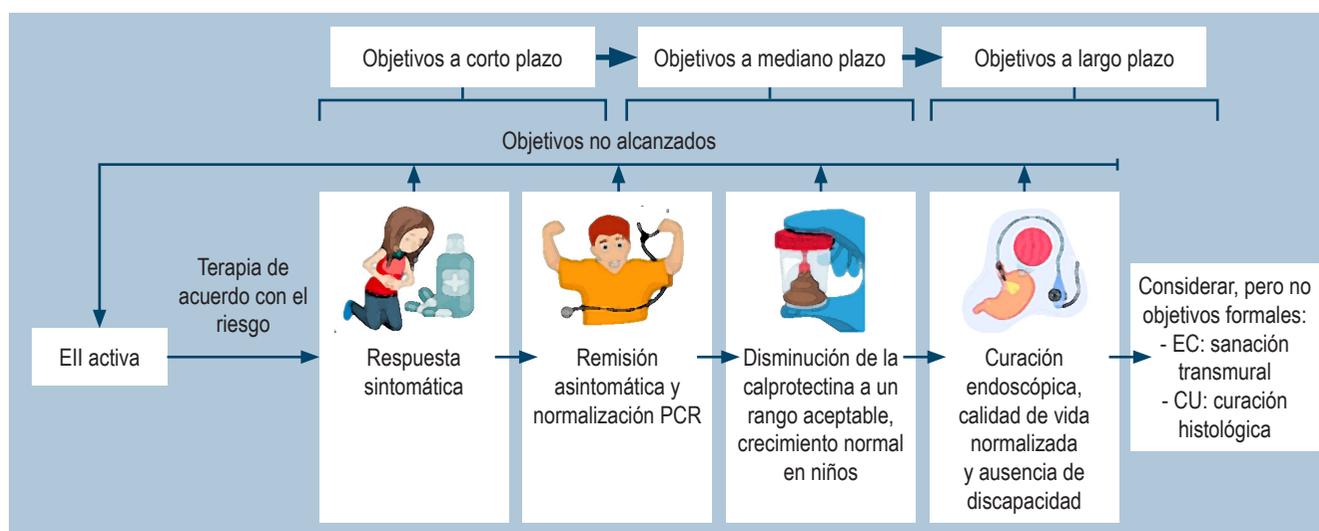
### Biomarcadores

1. La normalización de la PCR (a valores por debajo del límite superior de lo normal) y de CF (a 100-250 µg/g) es un objetivo de tratamiento intermedio en CU y EC. Considere cambiar el tratamiento si no se ha logrado este objetivo.

### Calidad de vida y discapacidad

1. La ausencia de discapacidad y la normalización de la calidad de vida relacionada con la salud son objetivos de tratamiento a largo plazo. Considere cambiar el tratamiento si no se ha logrado este objetivo.
- Finalmente, presentamos el algoritmo modificado, traducido y adaptado a la población pediátrica objeto de la presente guía y una tabla de semanas aproximadas de respuesta a los diferentes tratamientos (**Figura 3**).

A continuación, se presenta el tiempo (número medio de semanas) requerido para lograr la meta después de iniciar el tratamiento para EC (n = 39) y CU (n = 36), basado en el proceso similar a Delphi y la revisión sistemática de la evidencia. Nota: dada la escasez de datos clínicos de alta calidad, esta



**Figura 3.** Algoritmo de tratamiento por objetivos. Adaptado de: Turner D, et al. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83<sup>(80)</sup>.

tabla debe considerarse simplemente como una estimación aproximada de la opinión de los expertos (**Tabla 8**).

**Pregunta 18. ¿Cuáles de las siguientes intervenciones son más eficientes y seguras para inducir remisión y mantenimiento de la ECP inflamatoria, estenosante y penetrante?**

**Afirmación 25:** se recomienda que el tratamiento de la ECP sea individualizado para lograr un rápido control de la inflamación y reducir el daño intestinal a largo plazo considerando la edad, la localización, el comportamiento, el retraso del crecimiento, los efectos secundarios y la calidad de vida, con una identificación de factores de alto riesgo y de curso complicado (cirugía precoz, progresión a daño intestinal permanente) (**Tabla 9, Figura 4**):

- Fenotipo estenosante (B2).
- Fenotipo fistulizante (B3).
- Enfermedad perianal.
- Sin respuesta a la terapia de inducción.

**Nivel de evidencia:** III.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

**Inducción de la remisión**

**Afirmación 26:** los objetivos de la inducción son:

- Lograr la remisión clínica: wPCDAI < 12,5.
- Lograr una respuesta endoscópica: disminución del SES-CD o del CDEIS al menos un 50% del basal.

**Tabla 8.** Determinando los objetivos terapéuticos para la estrategia *treat to target* (tratamiento por objetivos) en EIIP en semanas

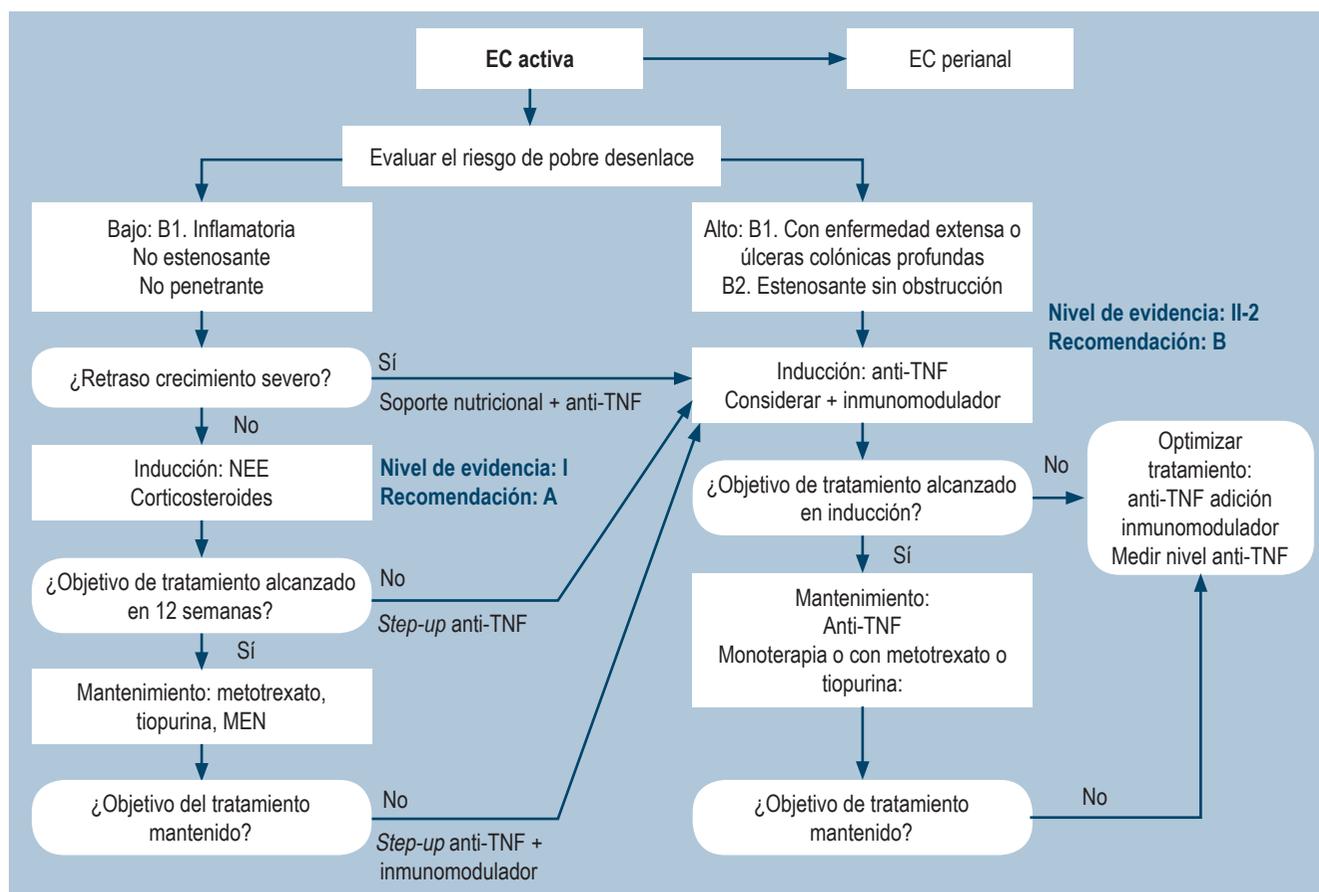
	Respuesta clínica (semanas)	Remisión clínica (semanas)	Normal PCR/VSG (semanas)	Descenso calprotectina (semanas)	Curación mucosa (semanas)
<b>EC</b>					
- Esteroides/NEE	2	4	5	8	13
- Budesonida	3	6	8	10	15
- Tiopurinas	11	15	15	17	24
- Metotrexato (MTX)	9	14	14	15	24
- Anti-TNF	2-4	4-6	9	11	17
- Vedolizumab	11	17	15	17	24
- Ustekinumab	7	13	11	14	19
<b>CU</b>					
- 5-ASA oral	4	8	8	10	13
- Esteroides orales	2	2	5	8	11
- Esteroides locales	3	8	8	9	13
- Tiopurinas	11	15	15	15	20
- Adalimumab	6	11	10	12	14
- Infliximab	5	10	9	11	13
- Vedolizumab	9	14	14	15	18
- Tofacitinib	6	11	9	11	14

Nivel de evidencia III, recomendación B. Adaptado de: Turner D, et al. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83<sup>(80)</sup>.

**Tabla 9.** Estratificación de riesgo de peor desenlace en ECP y terapia sugerida

Fenotipo al diagnóstico <sup>5</sup>	Factores de riesgo adicionales	Estratificación de riesgo	Terapia de inducción sugerida
B1	<b>Luminal o inflamatoria</b>	Ninguno	NEE <sup>2</sup> Corticoides
B2	No estenosante No penetrante	Sin remisión clínica y bioquímica 12 semanas después de la inducción	Considerar anti-TNF <sup>3</sup>
B1+G1		Retardo en el crecimiento	NEE <sup>2</sup> ; considerar terapia inicial anti-TNF <sup>3</sup>
B1 (L3+L4)		EC extensa (íleon, colon) o úlceras colónicas profundas	Terapia inicial anti-TNF <sup>3</sup>
B1+p		EC perianal	Terapia inicial anti-TNF <sup>3</sup> + antibióticos, cirugía o ambos
B2	Estenosante (resonancia magnética nuclear o endoscopia)	Ninguna	Terapia inicial anti-TNF <sup>3</sup>
		Dilatación preestenótica, signos o síntomas obstructivos o ambos	Resección intestinal + posoperatorio anti-TNF <sup>3</sup>
B3	<b>Penetrante<sup>1</sup></b>		Cirugía + POP <sup>4</sup> con anti-TNF <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Perforación intestinal, fistula, masa y/o abscesos antes de cirugía; <sup>2</sup>NEE: nutrición enteral exclusiva; <sup>3</sup>TNF: factor de necrosis tumoral; <sup>4</sup>POP: posoperatorio; <sup>5</sup>Clasificación de París. Adaptada de: van Rheenen PF, et al. J Crohns Colitis. 2021;15(2):171-94<sup>(68)</sup>.



**Figura 4.** Mantenimiento de la enfermedad de Crohn pediátrica luminal. Adaptada de: van Rheenen PF, et al. J Crohns Colitis. 2021;15(2):171-94<sup>(68)</sup>.

- Lograr la remisión endoscópica (curación mucosa): ausencia de lesiones inflamatorias macroscópicas o SES-CD < 3 puntos.
- Si es posible, lograr una remisión histológica: histología normal (controvertido).

**Nivel de evidencia:** III.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

## Inducción de la remisión

### *¿En la inducción de la remisión en ECP debemos usar nutrición enteral exclusiva (NEE), nutrición enteral parcial (NEP), o nutrición parenteral (NP)?*

**Afirmación 27:** en niños con EC luminal activa, el tratamiento con NEE se recomienda como primera línea para la inducción de la remisión.

**Nivel de evidencia:** I y II-1.

**Nivel de recomendación:** A.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

#### *Puntos prácticos*

- La NEE tiene la misma eficacia que los corticoides orales en la inducción de remisión de niños con EC activa luminal, por lo que debe ser considerada la terapia de primera línea para inducir remisión en EC activa luminal<sup>(64,75,81)</sup>. Los pacientes con enfermedad puramente inflamatoria (B1) y riesgo bajo a medio en el momento del diagnóstico son elegibles para NEE. Esta elección puede ser independiente de la ubicación de la enfermedad<sup>(68,82,83)</sup>.
- No hay diferencia en la eficacia entre las fórmulas elementales y no elementales, entre dietas de composición proteica similar con diferente composición de grasas, entre alimentación oral, en bolos y alimentación enteral continua. Teniendo en cuenta la palatabilidad reducida, el riesgo de abstinencia temprana y los altos costos asociados con dietas elementales, la elección principal de una fórmula es la polimérica a menos de que existan otras comorbilidades como la alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV)<sup>(81-83)</sup>.
- Se puede considerar el uso de una sonda de alimentación nasogástrica para superar la aversión a la fórmula o en caso de no lograr el consumo diario requerido por vía oral<sup>(68)</sup>. Las dietas basadas en alimentos pueden ser alternativas para los pacientes que no pueden tolerar la NEE<sup>(80-82,84)</sup>.
- La NEE puede ser reusada durante el curso de la enfermedad en caso de recaída<sup>(81)</sup>.
- Duración: se recomienda una duración de NEE al menos de ocho semanas<sup>(81)</sup>.

- No hay evidencia suficiente para recomendar un esquema de reintroducción de alimentos. Se sugiere reintroducción gradual de alimentos con la concomitante reducción de la fórmula en períodos de 2-3 semanas<sup>(85)</sup>.
- Existe evidencia suficiente para recomendar la NEE en enfermedad oral o perianal aislada o cuando hay manifestaciones extragastrointestinales<sup>(86)</sup>.
- Efectos adversos: se debe prestar atención al síndrome de realimentación (SR) en pacientes desnutridos severos. Otros son: náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal y distensión<sup>(87,88)</sup>.
- Duración de la remisión: no está bien determinada<sup>(81)</sup>.
- La NEE promueve la curación mucosa y la curación transmural en algunos pacientes<sup>(83,89,90)</sup>.

**Afirmación 28:** la NEP podría inducir remisión clínica e histológica en pacientes con EC activa si se acompaña de una dieta especial (dieta antiinflamatoria o dieta de exclusión para EC: CDED).

**Nivel de evidencia:** I.

**Nivel de recomendación:** A.

**Grado de acuerdo:** 82,8%.

#### *Puntos prácticos*

- No hay evidencia que soporte el uso de NEP sola para inducir remisión en EC<sup>(81,84,91,92)</sup>.

**Afirmación 29:** se recomienda la NP en niños con riesgo de malnutrición cuando el soporte nutricional oral y/o enteral no sean suficientes para cubrir los requerimientos o cuando su uso esté contraindicado.

**Nivel de evidencia:** II-1.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### *Puntos prácticos*

- En niños con cirugía electiva, la nutrición parenteral podría tener un papel en el período perioperatorio<sup>(81)</sup>.
- La NP es tan efectiva como la NE para inducir remisión en la EC<sup>(93,94)</sup>.
- No hay evidencia que soporte el uso de NP en el mantenimiento de la remisión en ECP<sup>(15,68)</sup>.

### *¿Uso de corticoides en la inducción de remisión de la ECP?*

**Afirmación 30:**

1. En ECP luminal activa, cuando la NEE no es una opción (NEE pobremente tolerada o inefectiva después de dos a cuatro semanas de un cumplimiento adecuado), los corticosteroides pueden ser considerados para inducir la remisión. (Nivel de evidencia: 3. Grado de recomendación: B).

2. La dosis inicial de prednisolona es de acuerdo al peso y debe reducirse una vez se alcance la remisión clínica, pero no más tarde de 4 semanas después de su inicio. (Nivel de evidencia: 3) (**Tabla 10**).
3. En el caso de enfermedad ileocecal leve (L1), si la NEE no es eficaz, es preferible el tratamiento con budesonida de liberación ileal que prednisolona. (Nivel de evidencia: 2).
4. Los corticosteroides no deben utilizarse como terapia de mantenimiento de la remisión; las estrategias de ahorro de esteroides deben ser aplicadas. (Nivel de evidencia: 4).
5. Es necesario implementar estrategias ahorradoras de esteroides, con inicio de inmunomoduladores, realizando un destete planificado y evitando la estrategia de montaña rusa.

**Nivel de evidencia:** II-III.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

### **Puntos prácticos**

- Diferentes estudios muestran que no hay diferencias significativas entre el uso de la NEE y los corticosteroides en cuanto a la eficacia para inducir la remisión de la ECP; sin embargo, la NEE es superior a los corticosteroides en la mejora de la inflamación de la mucosa a corto plazo y la reducción del índice PCDAI<sup>(95-97)</sup>. Además, se han evidenciado cambios en la composición de la microbiota intestinal<sup>(89,98)</sup> y evita el uso de esteroides a largo plazo sin aumentar el uso de agentes biológicos ni la necesidad de cirugía<sup>(99)</sup>. Los niños que reciben NEE tienen tendencia a un mejor crecimiento, pero tienen tasas similares de recaídas y complicaciones en la ECP<sup>(100)</sup>. La NEE como tratamiento para inducir la remisión de la ECP debe ofrecerse como primera línea<sup>(101)</sup>.
- La dosis recomendada de prednisona/prednisolona oral (o equivalente) para la ECP activa es de 1 mg/kg (máximo de 40 mg/día) una vez al día. Puede considerarse un aumento de la dosis a 1,5 mg/kg hasta un máximo de 60 mg/día si la respuesta es insatisfactoria<sup>(8)</sup>.
- Los esquemas de reducción gradual usualmente utilizan un tiempo de reducción de ocho a 12 semanas. En la práctica clínica, la introducción y el descenso de corticosteroides no están estandarizados y se basan en recomendaciones empíricas más que en ensayos clínicos, y existe gran variabilidad entre los clínicos. El acortamiento de cada etapa de siete a cinco días o cualquier otra modificación de reducción debe individualizarse<sup>(102,103)</sup>.
- Los efectos adversos de los corticosteroides están relacionados con la dosis y la duración del tratamiento, sin embargo, la sensibilidad entre los individuos es muy variable<sup>(104)</sup>. Se han asociado con un mayor riesgo de infecciones y un riesgo elevado de abscesos intraabdominales o pélvicos<sup>(105)</sup>; no obstante, los efectos secundarios de mayor importancia percibidos por los usuarios son el aumento de peso, el insomnio y las facies cushingoides<sup>(106,107)</sup>.
- La dosis inicial de la budesonida para pacientes > 40 kg es de 9 mg una vez al día durante seis semanas, seguido de un descenso así: 6 mg una vez al día durante dos semanas y 3 mg una vez al día durante dos semanas. Se han utilizado dosis de hasta 12 mg durante las primeras cuatro semanas que han mostrado una leve mejoría en las tasas de remisión y respuesta<sup>(108)</sup>. Las dosis de budesonida deben adaptarse en función de la edad y el peso en los niños pequeños<sup>(108)</sup>.
- No hay evidencia de beneficio de la budesonida en el compromiso de colon más distal. Para la inducción de la remisión clínica, la budesonida fue más eficaz que el placebo, pero menos eficaz que los esteroides convencionales. La probabilidad de eventos adversos con el uso de budesonida es menor que con los corticosteroides convencionales. La budesonida no es eficaz para el mantenimiento de la remisión<sup>(109,110)</sup>.
- Los pacientes que deban someterse a una intervención quirúrgica mayor mientras estén recibiendo dosis suprafisiológicas (> 50% de la dosis inicial de prednisolona) durante tres semanas o más, debe asumirse que padecen insuficiencia suprarrenal y necesitarán una dosis perioperatoria adicional de hidrocortisona. Los pacientes con supresión suprarrenal poco clara (están en las últimas semanas de su esquema de reducción o los que terminaron la terapia con corticosteroides en los últimos tres meses) deben ser considerados para el asesoramiento del endocrinólogo y la realización de pruebas preoperatorias del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal<sup>(111,112)</sup>.
- Cuando los corticosteroides orales han fracasado, los endovenosos pueden resultar eficaces en algunos pacientes. La administración de corticosteroides endovenosos se limita a la enfermedad grave y activa<sup>(8)</sup>.
- En la enfermedad colónica distal pueden utilizarse corticosteroides en presentación de enema, como en los pacientes adultos<sup>(113)</sup>.

### **¿Uso de antibióticos en la inducción de la remisión en ECP?**

**Afirmación 31:** no se recomienda el uso de antimicrobianos en ECP, su uso es incierto debido a que la evidencia sobre los efectos de los antibióticos en la inducción de remisión y mantenimiento de ECP es insuficiente.

**Nivel de evidencia:** II.

**Nivel de recomendación:** C.  
**Grado de acuerdo:** 86,2%.

### Puntos prácticos

- Basado en el único estudio clínico controlado en pediatría, la combinación de azitromicina y metronidazol es más efectivo que metronidazol solo, para inducción de remisión clínica a ocho semanas en EC leve a moderada (PCDAI > 10 y < 40)<sup>(68,114)</sup>. Sin embargo, el desenlace primario, definido como una disminución en PCDAI > 12,5 puntos, no fue estadísticamente significativo.
- Una combinación de antibióticos puede ser considerada para inducción de remisión en Crohn pediátrico leve a moderado, donde la terapia nutricional no es una opción<sup>(68,114)</sup>.
- El esquema antibiótico sugerido es: azitromicina de 7,5 mg/kg (cinco días por semana, por cuatro semanas, seguido de tres días por semana por otras cuatro semanas) y metronidazol de 20 mg/kg/día por ocho semanas<sup>(68,114)</sup>.
- Para infecciones bacterianas que complican la EC, los antibióticos también tienen gran utilidad al igual que para el sobrecrecimiento bacteriano y en sospecha de enfermedad perianal<sup>(68,115)</sup>.

**Tabla 10.** Esquema de reducción gradual de prednisona o prednisolona (administración una vez al día)

Semana	Peso		
	10-20 kg	20-30 kg	> 30 kg
1-3	20 mg	30 mg	40 mg
4	15 mg	25 mg	35 mg
5	15 mg	20 mg	30 mg
6	12,5 mg	15 mg	25 mg
7	10 mg	15 mg	20 mg
8	7,5 mg	10 mg	15 mg
9	5 mg	10 mg	10 mg
10	2,5 mg	5 mg	5 mg

Adaptada de: van Rhee PF, et al. J Crohns Colitis. 2021;15(2):171-94<sup>(68)</sup>.

## Terapia de mantenimiento

### ¿Uso de aminosalicilatos en la terapia de mantenimiento en ECP?

**Afirmación 32:** los aminosalicilatos no están indicados para inducir la remisión en la EC ileal/ileocolónica/intestino delgado proximal. (Nivel de evidencia: I).

**Nivel de evidencia:** III.  
**Nivel de recomendación:** C.  
**Grado de acuerdo:** 93,1%.

### Puntos prácticos

- El uso de aminosalicilatos se puede considerar en pacientes seleccionados para la inducción de remisión en pacientes con ECP con actividad muy leve. (Nivel de evidencia II)<sup>(8)</sup>.
- Los aminosalicilatos son poco beneficiosos para la inducción de remisión de la EC activa. No hay datos basados en la evidencia que indiquen las ventajas de su uso<sup>(113,116-118)</sup>.
- La sulfasalazina parece ser superior en comparación con otros aminosalicilatos para inducir la remisión en pacientes adultos con afectación colónica, pero no en aquellos con enfermedad limitada al intestino delgado<sup>(119,120)</sup>.
- No hay ningún papel de los aminosalicilatos en el mantenimiento de la remisión en la mayoría de los pacientes con EC<sup>(119)</sup>.
- La dosis de aminosalicilatos oral para la ECP pediátrica es similar a la de la de CUP, 50-80 mg/kg/día hasta 4 g diarios<sup>(8)</sup>.
- No hay evidencia de que los aminosalicilatos induzcan la curación mucosa, por lo que debe considerarse como una terapia adyuvante. Si se utilizan como tratamiento en monoterapia debe verificarse la cicatrización de la mucosa<sup>(121)</sup>. El seguimiento estrecho de la PCR, la VSG y la calprotectina fecal debe garantizar la remisión completa y debe establecerse un umbral bajo para la intensificación del tratamiento<sup>(8)</sup>.
- En caso de EC limitada a colón con actividad leve, que se encuentre en remisión con mesalazina, esta se debe intentar retirar progresivamente, evaluando la necesidad de reiniciarla o eventualmente iniciar terapia inmunomoduladora como estrategia de mantenimiento a corto plazo<sup>(122)</sup>.

## Crohn luminal

### ¿Uso de inmunomoduladores en el mantenimiento de ECP luminal, estenosante y penetrante?

**Afirmación 33:** cuando se ha conseguido la remisión en pacientes con EC luminal, se pueden utilizar los inmunomoduladores azatioprina (AZA) y 6-mercaptopurina (6-MCP) para mantenerla. Los tiopurínicos en monoterapia **nunca** deberían usarse para la inducción a la remisión. (Nivel de evidencia I-II).

**Nivel de evidencia:** I-II.  
**Nivel de recomendación:** B.  
**Grado de acuerdo:** 96,6%.

### Puntos prácticos

- Los inmunomoduladores se han utilizado ampliamente y han demostrado su eficacia para mantener la remisión tanto en EC como en CU en estudios en adultos, pero la evidencia en pediatría es limitada, excepto un ensayo clínico aleatorizado con limitaciones metodológicas<sup>(123)</sup>, por lo que la decisión de utilizarlos debe ser cuidadosa tomando en cuenta los riesgos de mielosupresión y linfoma, que son muy bajos<sup>(124)</sup>, y de linfoma de células T de hígado, así sea mucho menor<sup>(125)</sup>. A su favor están su relativo bajo costo, y la desaparición de los riesgos al suspenderlos, independientemente del tiempo de utilización<sup>(126)</sup>. Hasta hace unos años cuando se hablaba de corticodependencia/resistencia se recomendaban como una opción para el mantenimiento libre de corticoides<sup>(8)</sup>, pero, con el conocimiento actual, los corticoides solo se deben utilizar para inducir la remisión y no para mantenimiento<sup>(68,123-126)</sup>.
- La dosis recomendada para AZA es de 2-2,5 mg/kg/día y de 1-1,5 mg/kg/día; para mercaptopurina (MP), una vez al día, iniciándola dosis completa y obteniendo su máximo efecto entre ocho a 16 semanas<sup>(68)</sup>.

**Afirmación 34:** se recomienda el uso de AZA y 6-MCP para mantener la remisión, pero en su administración deberían tenerse en cuenta los efectos secundarios.

**Nivel de evidencia:** I-II.

**Nivel de recomendación:** C.

**Grado de acuerdo:** 89,7%.

### Puntos prácticos

- Dentro de los efectos secundarios del uso de AZA y 6-MCP se encuentran: toxicidad hematológica (2%-14%), hepatotoxicidad, pancreatitis (7%), náuseas, vómitos, especialmente el linfoma, más frecuente en el sexo masculino, cáncer de piel no melanoma (medidas de protección solar) y primoinfección por virus de Epstein-Barr (VEB), por el riesgo de síndrome hemofagocítico/linfoma<sup>(68,127)</sup>. Se ha documentado que el linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) ocurre entre 1-3/10.000 pacientes expuestos, y este riesgo está probablemente asociado con la duración del tratamiento por tiopurinas por más de dos años y el riesgo no aumenta al suspenderlos<sup>(125)</sup>.
- La evidencia ha demostrado que la aparición de HSTCL, cuando se presenta, es mucho mayor en varones, por lo que la recomendación es utilizarlos en niños con EII, con precaución<sup>(68,124,125)</sup>.
- Los pacientes con baja o ausente actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) tienen mayor riesgo de mielotoxicidad grave, por lo que se recomienda una disminución de dosis en heterocigotos por TPMT o

actividad enzimática intermedia y la monitorización hematológica mensual los primeros tres meses y, posteriormente, cada tres meses<sup>(68,124,125)</sup>.

- Se debe considerar el estudio de metabolitos (6-tioguanina [6-TGN] y 6-metilmercaptipurina [6-MMP]) en respuesta subóptima, citopenia, aumento de enzimas hepáticas, adherencia, optimización de tratamiento, considerando niveles terapéuticos de 6-TGN = 230-450 pmol/8x10<sup>8</sup> RBC<sup>(67,124,125)</sup>.

### Crohn estenosante y penetrante

**Afirmación 35:** se recomienda contemplar el uso de los inmunomoduladores AZA y 6-MCP para prevenir recurrencias poscirugía cuando el paciente no las ha tomado previamente y cuando la enfermedad tiene bajo riesgo de recaída.

**Nivel de evidencia:** III.

**Nivel de recomendación:** C.

**Grado de acuerdo:** 100%.

### Puntos prácticos

- La evidencia existente viene de estudios en adultos, por lo que esta recomendación en niños se ha extrapolado, ya que se ha demostrado que las tiopurinas son superiores a las 5-ASA. No se menciona una comparación con MTX, o con biológicos.

**Afirmación 36:** si las tiopurinas han fallado para evitar la cirugía, se recomienda que su uso posterior sea evaluado cuidadosamente contrastando el riesgo/beneficio.

**Nivel de evidencia:** III.

**Nivel de recomendación:** C.

**Grado de acuerdo:** 100%.

### Puntos prácticos

- AZA o 6-MCP se pueden considerar para mantener remisión en el posoperatorio cuando el paciente no las había recibido previamente, sin importar los factores de riesgo de recaída o la extensión de la enfermedad; pero si se utilizaban adecuadamente y no impidieron la cirugía, no se deberían recomendar<sup>(127)</sup>.
- En general, AZA o 6-MCP solo demostraron superioridad comparadas contra placebo o mesalazina, pero el MTX podría ser una mejor opción. En estas condiciones de baja evidencia, los inmunomoduladores AZA y 6-MCP solo tendrían indicación para optimizar el rendimiento de los anti-TNF.

### ¿Uso de MTX para el mantenimiento de ECP?

**Afirmación 37:** se recomienda el MTX para mantener la remisión clínica como inmunomodulador de primera elección, o después del fracaso o la intolerancia a las tiopurinas.

**Nivel de evidencia:** II-III.

**Nivel de recomendación:** C.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### **Puntos prácticos**

- La evidencia del uso de MTX en ECP es escasa y posterior al uso de tiopurinas. Dos revisiones sistemáticas del uso de MTX en ECP de estudios retrospectivos mostraron una tasa de remisión clínica de mantenimiento combinada entre 25%-53% a los 12 meses, con una duración de remisión hasta de 24 meses<sup>(68,128,129)</sup>.
- Se recomiendan dosis de 15mg/m<sup>2</sup> (superficie corporal) (máximo: 25 mg) a la semana subcutánea (SC) o intramuscular (IM) y luego de conseguir la remisión clínica y curación de la mucosa administrar: 10 mg/m<sup>2</sup> a la semana SC o IM. Se deben usar como coadyuvantes el ácido fólico oral de 5 mg; 24-72 horas posteriores al MTX una vez a la semana o 1 mg diario durante cinco días a la semana para reducir hepatotoxicidad, y/o ondansetrón 1 hora antes y el día después del MTX para evitar náuseas y vómito<sup>(68)</sup>.
- Se han descrito desórdenes linfoproliferativos por el uso de MTX en otras patologías, lo que nos puede dar una falsa sensación de seguridad, con menos estudios de eficacia que las tiopurinas<sup>(130)</sup>.

### **Nutrición enteral exclusiva (NEE)**

#### **¿Uso de nutrición enteral suplementaria y suplementos nutricionales en el mantenimiento de la remisión de ECP?**

**Afirmación 38:** la NEE no se recomienda como terapia de mantenimiento en ECP.

**Nivel de evidencia:** III.

**Nivel de recomendación:** D.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### **Puntos prácticos**

- No hay evidencia para usar NEE como terapia de mantenimiento.
- Por la exigencia en la adherencia no se recomienda para mantenimiento<sup>(68,81)</sup>.

### **Nutrición enteral parcial (NEP)**

**Afirmación 39:** se recomienda la NEP como una opción de tratamiento para mantener la remisión en algunos pacientes seleccionados.

**Nivel de evidencia:** I y II-1.

**Nivel de recomendación:** A.

**Grado de acuerdo:** 93,1%.

#### **Puntos prácticos**

- La nutrición enteral parcial (NEP) y la nutrición enteral de mantenimiento (NEM) son términos que se usan con frecuencia de manera intercambiable en la literatura<sup>(68,84)</sup>.
- La NEP se usa en mantenimiento de pacientes con enfermedad leve y bajo riesgo de recaída. La cantidad diaria y duración de NEP efectiva es desconocida<sup>(68,112,131)</sup>.
- En niños con EC de bajo riesgo que lograron la remisión clínica, la monoterapia de mantenimiento con nutrición enteral (en al menos el 50% de las necesidades energéticas diarias) puede prolongar la remisión<sup>(132)</sup>.
- La adherencia con NEP a mediano plazo es deficiente; de ahí la falta de eficacia. El efecto puede deberse en parte a una mala adherencia más que a la falta de eficacia *per se*<sup>(68)</sup>.
- La NEP puede funcionar bien como un puente a corto plazo entre tratamientos, por ejemplo, después de NEE mientras se espera que la inmunosupresión sea completamente eficaz, o como un complemento para mejorar el efecto de otras terapias<sup>(68)</sup>.
- La fórmula polimérica se prefiere sobre la elemental<sup>(68)</sup>.
- El uso de NEM, de manera concomitante con una dieta baja en grasa, se ha asociado con una disminución en el riesgo de recurrencia de enfermedad en pacientes sometidos a resección quirúrgica<sup>(133)</sup>.
- Existen diferentes estrategias alimentarias para el mantenimiento de la remisión en EC, sin embargo, se necesitan más estudios multicéntricos, controlados y aleatorizados que evalúen su eficacia y confirmen objetivamente la disminución de la inflamación intestinal<sup>(134)</sup>.

### **Nutrición enteral suplementaria (NES)**

**Afirmación 40:** se recomienda el uso de la NES (alimentos con propósitos médicos especiales-suplementación oral) en EIIP como complemento de la terapia.

**Nivel de evidencia:** I.

**Nivel de recomendación:** A.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### **Puntos prácticos**

- La suplementación vía oral o la nutrición enteral se puede recomendar en pacientes con EC en remisión, en caso de que la desnutrición no se pueda tratar mediante asesoramiento dietético<sup>(15,135)</sup>.
- Si la alimentación oral no cubre la demanda nutricional, se debe considerar la NES como terapia de apoyo. El uso de fórmulas debe tener siempre preferencia sobre la NP, a menos que esté completamente contraindicado.

- La NE con fórmula polimérica se puede emplear para tratamientos primarios y de apoyo en la terapia nutricional en EII activa<sup>(136)</sup>.
- La terapia nutricional enteral suplementaria se puede administrar por sonda nasogástrica (SNG) durante la noche y en el día dieta normal vía oral. También es válido implementar períodos cortos de alimentación enteral por SNG con cierta frecuencia, así como suplementos nutricionales vía oral como complemento de la dieta normal. Ninguno ha demostrado ser superior a otro. No hay estudios que comparen NEP con tratamiento médico estándar<sup>(8)</sup>.

### Intervenciones dietarias como prevención de la ECP

**Afirmación 41:** se recomiendan las intervenciones dietarias porque pueden contribuir a la prevención de la EII.

**Nivel de evidencia:** II-2.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 89,7%.

#### Puntos prácticos

- La lactancia materna es recomendada por su efecto protector en la EII<sup>(137)</sup>.
- Una dieta rica en frutas y verduras, rica en ácidos grasos  $\omega$ -3 y baja en ácidos grasos  $\omega$ -6 se asocia con un menor riesgo de desarrollar EC o CU y, por lo tanto, está recomendado<sup>(15)</sup>.
- No se debe recomendar una dieta de eliminación o restrictiva en niños/adolescentes con EII a menos que los beneficios potenciales superen los riesgos potenciales de la dieta<sup>(138,139)</sup>.
- En la EII se deben evitar los alimentos “occidentalizados” (ricos en grasas, proteínas, azúcares, bajos en frutas y verduras), ya que el consumo de estos alimentos se ha identificado como factor de riesgo para el desarrollo de la EII<sup>(140)</sup>.
- En la EII se debe evitar una dieta alta en grasas (incluidas las grasas de la leche), al igual que los alimentos o bebidas que contengan grandes cantidades de emulsionantes (salsas, comidas rápidas, margarinas, helados)<sup>(140)</sup>.

### Papel de los micronutrientes

**Afirmación 42:** en niños con EII se recomienda la suplementación de hierro, vitamina D, zinc y calcio en función de los déficits.

**Nivel de evidencia:** II-2.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 82,8%.

#### Puntos prácticos

- Se recomienda suplementar con hierro oral a todos los pacientes con EIIP que cursen con anemia por deficiencia de hierro<sup>(141)</sup>.
- Las pruebas de detección iniciales para deficiencia de hierro deben realizarse en el momento del diagnóstico y deben repetirse en cada intervalo de tres meses para los pacientes con enfermedad activa y cada seis a 12 meses con enfermedad inactiva<sup>(142)</sup>.
- Se recomienda monitorizar el magnesio sérico en niños con diarrea superior a cuatro semanas o con riesgo de síndrome de realimentación (SR). En tal caso, suplementar de dos a cuatro semanas magnesio oral cuando se encuentre deficiencia<sup>(6,8,68,81)</sup>.
- En caso de deficiencia de calcio, la EFSA recomienda usar dosis de: 450 mg/día de uno a tres años, 800 mg/día de cuatro a ocho años y 1150 mg/día de nueve a 18 años<sup>(143)</sup>.
- Se recomienda monitorear de rutina los niveles de vitamina D<sup>(81)</sup>.
- Suplementar vitamina D cuando los valores séricos estén por debajo de 20 ng/mL o 50 nmol/L<sup>(144)</sup>.
- Todos los pacientes deben monitorizarse una vez al año para ácido fólico<sup>(141)</sup>.
- Pacientes con resección intestinal, bolsa ileal, sobrecrecimiento bacteriano extenso y enfermedad ileal deben monitorizarse para deficiencia de B<sub>12</sub> cada tres a seis meses<sup>(113,142)</sup>.

#### Uso de probióticos en ECP

**Afirmación 43:** se recomienda en pacientes con EC, no usar los probióticos para inducir o mantener la remisión.

**Nivel de evidencia:** II.

**Nivel de recomendación:** D.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

#### Puntos prácticos

- En el único estudio aleatorizado controlado en pediatría, el uso de la cepa de *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) administrada además de la terapia de mantenimiento estándar tuvo tasas de recaída numéricamente más altas en comparación con el placebo, pero no fueron estadísticamente significativas<sup>(145)</sup>.
- En una revisión de Cochrane acerca del uso de probióticos en EC, al igual que en una revisión sistemática, no demostró ningún efecto benéfico de los probióticos en la EC<sup>(146,147)</sup>.
- No hay evidencia de los efectos benéficos del uso probióticos en el tratamiento de la ECP. Esta conclusión ha sido reiterada recientemente por el documento de consenso de la Sociedad Europea de Gastroenterología

Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN), para no recomendar probióticos en la inducción o el mantenimiento de la remisión de la ECP. Es necesario tener en cuenta el número limitado de ECA realizados, especialmente en niños, y los diversos genotipos y fenotipos, que probablemente requieran un enfoque terapéutico más personalizado<sup>(68)</sup>.

### **Trasplante de microbiota fecal (TMF)**

**Afirmación 44:** no se recomienda en pacientes con EC, usar el TMF para inducir o mantener la remisión.

**Nivel de evidencia:** II.

**Nivel de recomendación:** D.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

#### **Puntos prácticos**

- A la fecha no existen ECA que evalúen el TMF en la EC<sup>(148)</sup>. En una revisión sistemática en la que se incluyeron 94 niños y adultos con EC, el TMF presentó una tasa de remisión a corto plazo del 30% en total y del 45% en niños, en este artículo se encuentran sesgos de publicación y heterogeneidad<sup>(149)</sup>.

### **Tratamiento con talidomida en ECP**

**Afirmación 45:** se recomienda la talidomida como una alternativa eficaz para la inducción de la remisión y el mantenimiento en la ECP en casos seleccionados, como aquellos intolerantes a las terapias con biológicos o aquellos refractarios a varios productos biológicos, especialmente por sus efectos colaterales. Se requieren más estudios.

**Nivel de evidencia:** II.

**Nivel de recomendación:** C.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### **Puntos prácticos**

- Un ensayo clínico randomizado controlado demostró la remisión clínica en el 60% a las ocho semanas; 54% a las 52 semanas; curación mucosa: 26% a las 12 semanas; y 41% a las 52 semanas.
- La dosis oral recomendada para inducción es: para < 30 kg 50 mg/día; de 30-60 kg dar 100 mg/día; > 60 kg dar 150 mg/día, la dosis de mantenimiento se debe reducir en un 25% durante los siguientes 6 meses.
- Se han descrito efectos adversos importantes como teratogenicidad, neuropatía periférica y sedación<sup>(68,150,151)</sup>.

### **Uso de biológicos en ECP**

**Afirmación 46:**

- En pacientes que debutan con ECP, con alto riesgo de curso complicado, la terapia anti-TNF es recomendada para inducir remisión. (Nivel de evidencia III)<sup>(68,152-156)</sup>.

- Los pacientes que fallan en alcanzar o mantener la remisión clínica con agentes anti-TNF, a pesar de la optimización de la dosis y el uso de inmunomodulador, ustekinumab o vedolizumab deben ser considerados (Nivel de evidencia IV) (**Tabla 11**).

**Nivel de evidencia:** II-III.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

#### **Puntos prácticos**

- En pacientes con ECP activa con fallas en el mantenimiento de la remisión con un inmunomodulador, se recomiendan los agentes anti-TNF para inducción y mantenimiento de la remisión. (Nivel de evidencia II).
- En pacientes con enfermedad perianal fistulizante, la terapia anti-TNF es recomendada como inducción primaria y mantenimiento, en combinación con manejo antibiótico, quirúrgico o ambas. (Nivel de evidencia III).
- En pacientes que inician infliximab, se recomienda la combinación de la terapia con un inmunomodulador. (Nivel de evidencia II).
- En pacientes que nunca han recibido adalimumab, este en monoterapia es una alternativa a la terapia combinada con adalimumab (Nivel de evidencia III).
- En pacientes en manejo con anti-TNF, una monitorización terapéutica proactiva temprana, seguida de la optimización, es recomendada. (Nivel de evidencia II).
- En pacientes con ECP activa, quienes son tratados con anti-TNF, se recomienda usar medición de niveles para guiar los cambios en el tratamiento sobre el escalonamiento empírico de la dosis o cambio de terapia. (Nivel de evidencia III).
- Se sugiere pasar a monoterapia anti-TNF después de seis a 12 meses de terapia combinada, dosis estándar de biológicos, niveles adecuados del fármaco y remisión clínica, endoscópica y transmural<sup>(68,152-156)</sup>.
- Existen unos predictores de respuesta inadecuada que están estratificados en la **Tabla 9**, que sugieren cuál es el manejo de inducción más recomendado según el compromiso.
- Infliximab debe administrarse inicialmente a 5 mg/kg por dosis (en las semanas 0, 2 y 6 seguidas de 5 mg/kg cada ocho semanas para el mantenimiento). Se debe considerar una dosis inicial más alta en niños con bajo peso corporal (< 30 kg), con enfermedad extensa e hipoalbuminemia, pueden requerir dosis de inducción más alta (10 mg/kg), intervalos más frecuentes para alcanzar niveles objetivos.
- El adalimumab debe iniciarse con 160 mg, seguido de 80 mg después de dos semanas y luego 40 mg cada dos

**Tabla 11.** Medicamentos, dosis, monitorización de niveles

Medicación	Recomendación dosis de inducción	Recomendación dosis de mantenimiento	Niveles biológicos, remisión (ug/mL)	Niveles recomendados de curación mucosa (ug/mL)
Infliximab	5 mg/kg en semanas 0-2 y 6.	5 mg/kg cada 8 semanas.	3-7	> 5
Adalimumab	< 40 kg: 80 mg y 40 mg en la semana 0 y 2. > 40 kg: 160 mg y 80 mg en semanas 0 y 2.	< 40 kg: 20 mg cada 2 semanas. > 40 kg: 40 mg cada 2 semanas.	> 5,9	> 7,5
Golimumab	< 45 kg: 120 mg/m <sup>2</sup> en la semana 0 y 60 mg/m <sup>2</sup> en la semana 2. > 45 kg: 200 mg en la semana 0 y 100 mg en la semana 2.	< 45 kg: 60 mg/m <sup>2</sup> cada 4 semanas. > 45 kg: 100 mg cada 4 semanas.	> 1,4	NA
Vedolizumab	6 mg/kg en semanas 0, 2 y 6, máximo 300 mg.	6 mg/kg cada 8 semanas, máximo 300 mg.	> 13,6	NA
Ustekinumab	< 40 kg: 6 mg/kg 40 a < 55 kg: 260 mg. 55 a < 85 kg: 390 mg. > 85 kg: 520 mg.	< 40 kg: 45 mg cada 8 semanas. > 40 kg: 90 mg cada 8 semanas.	> 0,8	> 4,5

Adaptado de: Chavannes M, et al. *J Crohns Colitis*. 2019;13(5):578-84<sup>(155)</sup>; Colombel JF, et al. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-95<sup>(201)</sup>; Schneider AM, et al. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):140<sup>(202)</sup>; Jossen J, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(3):304-9<sup>(203)</sup>; Singh N, et al. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(10):1708-13<sup>(208)</sup>; Papamichael K, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1655-1668.e3<sup>(209)</sup>; Feuerstein JD, et al. *Gastroenterology*. 2017;153(3):827-34<sup>(210)</sup>.

semanas en adolescentes con peso > 40 kg. En menores de 40 kg las dosis recomendadas son 80 mg, seguido de 40 mg después de dos semanas y luego 20 mg cada dos semanas. Inyecciones semanales son consideradas en la respuesta o en niveles bajos.

- El uso de adalimumab en monoterapia tiene iguales tasas de remisión que con el uso de terapia combinada con inmunomoduladores.
- La medición proactiva de los niveles de los anti-TNF debe ser: adalimumab justo antes de la tercera inyección (cuatro semanas luego de la primera dosis), infliximab antes de la cuarta infusión (14 semanas luego de la primera dosis).
- Los niveles de mantenimiento mínima de infliximab es 5 ug/mL y adalimumab 7,5 ug/mL. Fenotipos específicos, como fisura perianal, requieren niveles de infliximab > 12,7 ug/mL para cicatrización de la lesión.
- Pacientes con títulos de anticuerpos contra el medicamento: si son bajos títulos, se puede ajustar la dosis y/o adicionar un inmunomodulador, pero si hay altos títulos, se debe cambiar de biológico.
- Ustekinumab, anticuerpo dirigido contra la IL-12 y 23, es efectivo para remisión y mantenimiento, con poca evidencia en niños, pero demuestra una remisión importante en pacientes que nunca han recibido

anti-TNF vs. los que fallaron con anti-TNF. La dosis es intravenosa y se administra 6 mg/kg (redondeando 130 mg, máximo 520 mg). La dosis SC se inicia a la semana 8 a 90 mg/m<sup>2</sup> cada ocho semanas. Tiene baja inmunogenicidad y no requiere uso de inmunomodulador concomitante. No se han establecido unos niveles específicos para monitorización.

- Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido a la  $\alpha 4\beta 7$  integrina. Es efectivo en EC y CU (más en esta última). Tiene mejores tasas de cicatrización cuando se da como primera línea que como rescate ante la no respuesta de anti-TNF. En > 40 kg se administran 300 mg intravenosos (en las semanas 0, 2 y 6), seguidos de un mantenimiento de 300 mg intravenosos cada ocho semanas. En < 40 kg se administra 6 mg/kg hasta máximo 300 mg, en el mismo esquema que > 40 kg. La respuesta a este medicamento toma 16 semanas. La intensificación del esquema a cuatro semanas puede usarse cuando hay una falta de respuesta secundaria<sup>(68,152-156)</sup>.

### Uso de biosimilares en EIIP

#### Afirmación 47:

1. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó el uso de biosimilares para infliximab para todas las indicaciones, incluida la EII en adultos y niños. El grupo de

Porto de la EII pediátrica de la ESPGHAN aboga por dar alta prioridad a la realización de ensayos pediátricos con seguimiento a largo plazo para respaldar esta decisión.

2. El tratamiento de un niño con remisión sostenida con un biológico específico no debe cambiarse a un biosimilar hasta que los ensayos clínicos en EII estén disponibles para respaldar la seguridad y eficacia de dicho cambio.
3. Los programas de vigilancia poscomercialización de eficacia, seguridad e inmunogenicidad en niños con EII deben ser un requisito obligatorio para la comercialización de biológicos y biosimilares con las respectivas indicaciones.

**Nivel de evidencia:** II-III.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### **Puntos prácticos**

- La Organización Mundial de la Salud (OMS) los ha definido como “un producto bioterapéutico que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia ya autorizado”.
- Agencias como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA) y la EMA decidieron que, para los biosimilares, no se necesita documentación de eficacia para todas las indicaciones de la molécula original. La extrapolación puede ser aceptable siempre que se hayan demostrado las propiedades farmacocinéticas (PK) y farmacodinámicas en estudios de todos los niveles.
- Los biofarmacéuticos de referencia se caracterizan por una marcada heterogeneidad molecular debido a una variedad de factores que conducen a una magnitud de formas químicas.
- Debido a que los productos biofarmacéuticos se fabrican en líneas de células vivas, son sensibles a los cambios en el proceso de fabricación, como las condiciones de crecimiento, los procesos de purificación, la formulación o las condiciones de almacenamiento.
- Se requieren evaluaciones clínicas para evaluar la farmacodinamia, la farmacodinamia, la eficacia y la seguridad.
- Las herramientas analíticas actualmente disponibles siguen siendo limitadas en la capacidad de caracterizar todas las posibles variantes químicas de los productos biológicos. Por tanto, la ausencia de diferencias detectables no implica necesariamente biosimilitud.
- Debido a que el proceso de fabricación del producto original sigue siendo un secreto comercial incluso después de la expiración de la patente, no hay información sobre los pasos del proceso (es decir, vector, sistema de expresión de la célula huésped, procedimiento de expansión celular, mecanismo de recuperación de pro-

teínas, proceso de purificación o formulación de la proteína terapéutica en un fármaco).

- Deben tenerse en cuenta los cambios en la fabricación a lo largo de los años de producción con las consiguientes diferencias incrementales entre varios medicamentos biológicos, ya sean productos originales autorizados o biosimilares.
- Incluso después de la demostración de biosimilitud en el momento de la aprobación, un medicamento biosimilar y uno de referencia podrían divergir con el tiempo. Por lo tanto, también es necesaria la demostración de la comparabilidad entre los productos biosimilares posteriores y el biosimilar inicial<sup>(157)</sup>.

#### **Pregunta 19. ¿Cuál es la terapia médica en caso de ECP refractaria o en recaída?**

**Afirmación 48:** en pacientes con EC moderada y severa en quienes ha fallado la inducción de la remisión clínica con corticoides se recomiendan los anti-TNF, tanto para inducirlos como para mantenerlos. Cuando no se ha logrado mantener la remisión clínica con AZA o 6-MCP en pacientes con EC moderada a severa, se recomiendan los anti-TNF para inducirlos y mantenerlos.

**Nivel de evidencia:** III.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### **Puntos prácticos**

- Un paciente es refractario al tratamiento cuando después de haber excluido la no adherencia o la presencia de otra enfermedad causante de los signos y síntomas, se presenta más de una recaída en el curso de un año, a pesar de un manejo de mantenimiento adecuado con inmunomoduladores, anti-TNF u otros biológicos, o no responde a la terapia de inducción con corticoides o con NEE<sup>(68,127,158)</sup>.
- En un reciente estudio de cohorte retrospectivo, de recaída de ECP luminal, se encontró que las siguientes variables se asociaron con la recaída clínica: sexo femenino, exposición a 5-ASA oral, uso de agentes inmunomoduladores y aumento de eosinófilos en biopsias intestinales, niveles altos de PCR y CF y niveles bajos de infliximab sérico<sup>(158)</sup>.
- En niños se han documentado iguales resultados de los anti-TNF que en adultos, pero en ensayos clínicos no enmascarados.
- Los inmunomoduladores AZA o 6-MCP no se deben utilizar en EC cuando se presentan recaídas o su comportamiento es refractario.
- A pesar de la escasa evidencia de calidad, es necesario considerar que la EC que se inicia en la niñez tiene varias secuelas que no se ven en adultos, para las cuales se debe

proceder de forma contundente. El impacto nutricional y el potencial riesgo de baja talla final es uno de los puntos a considerar. Otro es la progresión a formas incapacitantes, la mayor frecuencia de manejos quirúrgicos y los mayores índices de hospitalización, que nos deben mover a utilizar medicamentos de segunda línea, biológicos o inhibidores de la calcineurina, ciclosporina y tacrolimus para tratamientos más agresivos.

### **Pregunta 20. ¿Cuándo discontinuar el tratamiento en EIIP?**

**Afirmación 49:** a la fecha se desconoce el momento apropiado para suspender el tratamiento cuando se ha logrado la remisión profunda sostenida de la EI. No existe evidencia que la soporte.

**Nivel de evidencia:** II.

**Nivel de recomendación:** C.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### **Puntos prácticos**

- A pesar del riesgo de los efectos secundarios de las diferentes medicaciones, se ha intentado buscar el momento apropiado para dar por concluida su administración con resultados desalentadores. Las dificultades de diseño y el tiempo de observación de los pocos estudios en adultos dan porcentaje inaceptables de recaídas, que en promedio son del 30% al año y del 50% a los dos años. Incluso, en la mayoría de los estudios, recomiendan diferir la suspensión<sup>(159,160)</sup>.
- Para pediatría la situación es más compleja. A la respuesta de cuándo retirar el tratamiento en EIIP, solo se encontraron dos trabajos. El primero de 2015, con 84 pacientes, contempla solamente EC con baja calidad del diseño. No es aleatorizado ni enmascarado y los desenlaces utilizados fueron muy débiles: disminución “significativa” del PCDAI, un puntaje endoscópico SES-CD, *Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn’s Disease* y un año de seguimiento. Concluyó que probablemente se puede retirar el inmunomodulador a los seis meses de tratamiento cuando se da terapia combinada con infliximab. El segundo estudio, de marzo de 2021, contempla EC y CU, está en proceso con datos preliminares generales y anuncia una próxima publicación con resultados definitivos.

### **Pregunta 21. ¿Cuál es la seguridad y la efectividad del abordaje quirúrgico para el tratamiento de los pacientes pediátricos con EC?**

**Afirmación 50:** se recomienda que la resección quirúrgica en niños con EC se reserve para aquellos que son refracta-

rios a la terapia anti-TNF, para los que tienen enfermedad estenosante (B2) con dilatación preestenótica o enfermedad penetrante (B3). Para la mayoría de pacientes, la cirugía no es curativa.

**Nivel de evidencia:** I y II-1.

**Nivel de recomendación:** A.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### **Puntos prácticos**

- La intervención quirúrgica en pacientes pediátricos con EC suele reservarse en el escenario de urgencias para pacientes con enfermedad activa con perforación con peritonitis o con sangrado no controlable<sup>(68)</sup>. En el escenario electivo se reserva para pacientes con enfermedad estenosante asociada con obstrucción sin respuesta a manejo médico óptimo, enfermedad fistulizante que no responda a manejo médico. Enfermedad intestinal de segmento corto sin respuesta total a manejo médico y pacientes prepuberales con segmento corto sin adecuada ganancia de peso y talla<sup>(7,161)</sup>.
- Se debe considerar el abordaje inicial por laparoscopia siempre y cuando sea posible<sup>(161)</sup>.
- Después de la resección ileocecal, los pacientes deben ser monitorizados por endoscopia seis a 12 meses después de la resección. El Rutgeerts Score se usa para valorar la severidad de la inflamación en el segmento “nuevo de íleon terminal”, predice la recurrencia endoscópica, pero no está validado en niños<sup>(161)</sup>.
- Se deben evitar resecciones intestinales amplias en el intestino delgado y, en caso de estenosis múltiples, se prefiere la estricturoplastia<sup>(161)</sup>.
- Se debe evitar la reconstrucción con bolsa (*pouch*) ileal en pacientes con EC conocida<sup>(7)</sup>.
- En escenario electivo se debe optimizar el estado nutricional de los pacientes previo a ser llevados a procedimiento quirúrgico<sup>(161)</sup>.
- En pacientes con alto riesgo de recurrencia, se recomienda el uso postoperatorio de agentes anti-TNF<sup>(162)</sup>.

## **COLITIS ULCERATIVA PEDIÁTRICA (CUP)**

### **Pregunta 22. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y extraintestinales para sospechar CUP?**

**Afirmación 51:** la principal manifestación clínica para sospechar CUP es la diarrea con sangre, con presencia o no de dolor abdominal y síntomas rectoanales como pujo, tenesmo y urgencia defecatoria (**Tabla 3**).

**Nivel de evidencia:** II-2.

**Recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

### Puntos prácticos

- Además de lo descrito, los síntomas dependen de la extensión de la enfermedad, el fenotipo más frecuente al diagnóstico es la pancolitis. Con proctitis leve, el sangrado es leve e intermitente. Puede haber pérdida de peso e incluso perforación del colon en enfermedad severa más extensa<sup>(4,20)</sup>.
- La presentación típica inicial es la diarrea sanguinolenta<sup>(21)</sup>.
- La diarrea con sangre es más común en niños preescolares y escolares que en adolescentes (92% y 64%, respectivamente, OR 1,7; IC 0,83-3,4;  $p = 0,146$ )<sup>(20)</sup>.
- El dolor abdominal es más severo, hay mayor compromiso del estado general, mayor presencia de fiebre en los escolares y adolescentes frente a preescolares.
- En el momento del diagnóstico, la pancolitis es más frecuente en niños frente a adultos (81% vs. 34%;  $p < 0,001$ ). La proporción de proctitis es menor en niños vs. adultos (1,7% vs. 24%;  $p < 0,001$ )<sup>(20)</sup>.
- Las manifestaciones extraintestinales son menos frecuentes que en la EC (14% vs. 5%,  $p = 0,05$ )<sup>(20)</sup> y también pueden afectar diferentes sistemas o regiones del cuerpo.
- No existe compromiso perianal en la CU como sí lo hay en la EC (17% vs. 0%,  $p < 0,0001$ )<sup>(20)</sup>.

### Pregunta 23. ¿Debemos usar la clasificación de París de la CUP?

**Afirmación 52:** se recomienda utilizar la clasificación de París en la CUP, ya que puede contribuir a definir distin-

tos subgrupos de pacientes con diferente pronóstico y con diferente enfoque terapéutico.

**Nivel de evidencia:** III.

**Recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

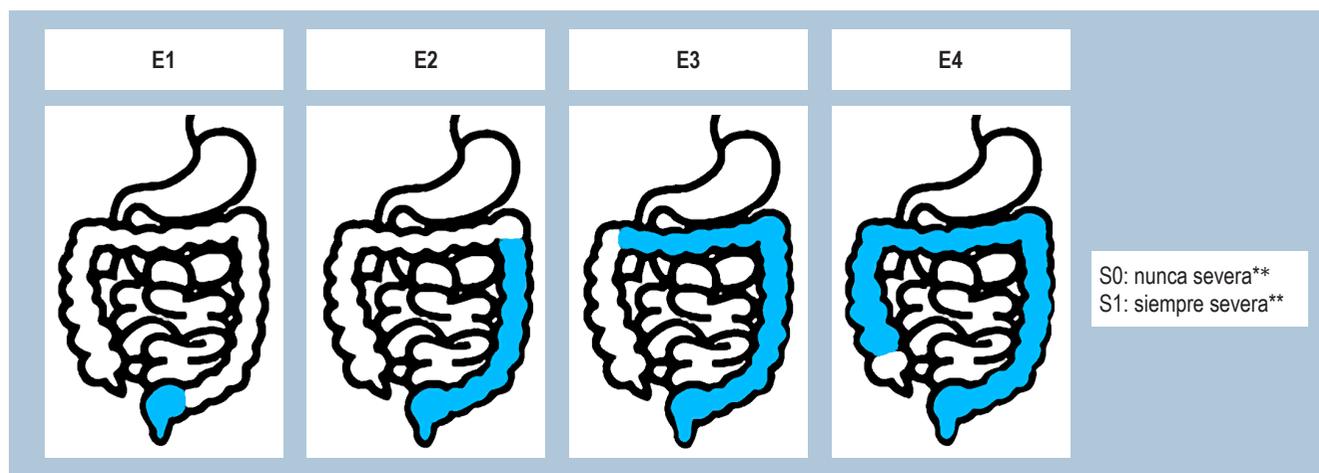
### Puntos prácticos

- La extensión de la enfermedad en pediatría es generalizada comprometiendo la totalidad del colon o casi su totalidad, por lo que la clasificación de París incluye una categoría adicional (E4) definiendo el compromiso de la enfermedad que se extiende desde el recto hasta proximal al ángulo hepático (**Figura 5**).
- En la clasificación de París para CU se divide en dos categorías: S0 nunca severa y S1, que denota la presencia de enfermedad grave en cualquier momento en la historia del paciente (definida por una puntuación PUCAI  $\geq 65$ ).
- Por otro lado, se ha definido EII de inicio muy temprano ( $< 6$  años de edad en el momento del diagnóstico) y EII infantil ( $< 2$  años de edad)<sup>(163)</sup>.

### Pregunta 24. ¿Cuál es la utilidad de la endoscopia en el diagnóstico de CUP en niños con sospecha de EII?

#### Afirmación 53:

1. Se recomienda la realización de una ileocolonoscopia más una esofagogastroduodenoscopia para el diagnóstico de todos los pacientes pediátricos con sospecha inicial de EII. (Nivel de evidencia II-2; Grado de recomendación: B) (**Figura 2**).



**Figura 5.** Clasificación de París para CUP. Adaptada de: Levine A, et al. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(6):1314-21<sup>(13)</sup>; Eszter Müller K, et al. Gastroenterol Res Pract. 2014;2014:1-10<sup>(23)</sup>. \*\*Severidad definida por PUCAI  $\geq 65$ .

2. La endoscopia debe ser utilizada en el seguimiento de los pacientes para garantizar la curación mucosa en CU asintomática; cuando la CF esté elevada, cuando se vayan a realizar cambios importantes en el manejo (estrategias de tratamiento de escalada y disminución), para diagnosticar complicaciones (por ejemplo, estenosis, displasia), para excluir otros diagnósticos como isquemia, infección (por ejemplo, citomegalovirus [CMV]) y para vigilancia de cáncer de colon. (Nivel de evidencia III).

**Nivel de evidencia:** II-III.

**Recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

### **Puntos prácticos**

- La esofagogastroduodenoscopia debe formar parte de la investigación de primera línea en todos los casos de sospecha de EII. La ausencia de síntomas gastrointestinales superiores específicos no excluye la presencia de inflamación gastrointestinal superior. (Nivel de evidencia III)<sup>(164,165)</sup>.
- El diagnóstico incluye, excepto en situaciones de urgencia, la realización de endoscopia de vías digestivas altas y colonoscopia. Todo paciente con signos de alarma (diarrea con sangre, pérdida de peso, fallo de medro, dolor abdominal, etc), o sin signos de alarma pero con elevación de reactantes de fase aguda (VSG, PCR) o CF elevada debe ser llevado al estudio endoscópico para descartar enfermedad inflamatoria<sup>(24,166)</sup>.
- La colonoscopia que incluye la intubación del íleon terminal y múltiples biopsias para histología obtenidas de todos los segmentos del tracto intestinal inferior, es esencial para diferenciar la EC de la CU e identificar la localización y extensión de la enfermedad<sup>(27,37)</sup>.
- Deben obtenerse múltiples biopsias (> 2) representativas de cada segmento evaluado: de la endoscopia digestiva alta: esófago, estómago y duodeno; de la colonoscopia: íleon, ciego, colon ascendente, colon transverso, colon descendente, colon sigmoide y recto<sup>(9)</sup>.
- El estudio endoscópico debe ser realizado por un gastroenterólogo pediatra con experiencia siempre bajo anestesia general o sedación profunda. Idealmente el niño debe recibir previamente una preparación de limpieza colónica adecuada para la edad<sup>(167)</sup>.
- En colitis aguda severa, la colonoscopia total debe ser reservada para expertos; de lo contrario, la realización de sigmoidoscopia es suficiente y más segura para confirmar el diagnóstico<sup>(167)</sup>. Cuando hay una enfermedad activa grave, el valor de la colonoscopia completa se ve contrarrestado por un mayor riesgo de perforación intestinal. La enfermedad grave, el uso de esteroides, el sexo femenino y las dilataciones endoscópicas están asociados con

un mayor riesgo de perforación (0,3% a 1%). En estos casos puntuales, la sigmoidoscopia flexible es más segura y la ileocolonoscopia debe posponerse hasta que las condiciones clínicas del paciente mejoren<sup>(168)</sup>.

- En colitis aguda severa sin respuesta adecuada a tratamiento de inducción a las 72 horas se recomienda la realización de sigmoidoscopia con toma de muestras para estudio de *Clostridioides* y citomegalovirus, ya que los hallazgos típicos de pseudomembranas pueden no estar presentes<sup>(11,24)</sup>.
- Las características macroscópicas típicas de la CU incluyen eritema, granularidad, friabilidad, exudados purulentos y úlceras que suelen aparecer pequeñas y superficiales. La inflamación puede terminar en una zona de transición en cualquier parte del colon o afectar a todo el colon de forma continua. La parte más distal del íleon terminal puede mostrar eritema o edema no erosivo si hay compromiso cecal y hay afectación de la válvula ileocecal, pero debe ser normal en todas las demás circunstancias. Típicamente la inflamación es más severa distalmente, excepto en los casos de preservación rectal macroscópica que ocasionalmente se observa en la CU<sup>(10,11,169,170)</sup>.
- En el momento de la presentación, a diferencia de los adultos, del 10% al 34% de los niños con CU de nueva aparición carecen de las características histológicas de la colitis crónica<sup>(11)</sup>.
- La CU de inicio pediátrico puede presentarse con fenotipos atípicos como preservación rectal macroscópica, úlceras gástricas aisladas no serpiginosas, arquitectura normal de las criptas, ausencia de cronicidad en las biopsias o parche cecal. Los pacientes con colitis aguda grave pueden tener inflamación transmural<sup>(11)</sup>.
- Los estudios endoscópicos deben estar enfocados a completar los criterios de Porto para el diagnóstico y la clasificación adecuada de la enfermedad inflamatoria. Cuando un paciente haya iniciado tratamiento y este sea exitoso, no está indicado repetir los estudios endoscópicos para completar los criterios. Si existen diferencias entre el comportamiento clínico, los hallazgos endoscópicos y la histología los estudios endoscópicos deben repetirse para una adecuada caracterización de la enfermedad<sup>(11)</sup>.
- La curación mucosa, que actualmente se considera el blanco de tratamiento en CU, debe comprobarse por endoscopia solo en pacientes con CU con discrepancia entre el PUCAI y los niveles de CF<sup>(24)</sup>.
- En pacientes poscolectomía, la sospecha de pouchitis debe ser confirmada por evaluación endoscópica e histológica, ya que un síndrome de *pouch* irritable puede incrementar la frecuencia de las evacuaciones y producir dolor a pesar de *pouch* histológico y endoscópicamente normales<sup>(24)</sup>.

- La endoscopia es actualmente el estándar para el diagnóstico y la evaluación de la actividad de la mucosa, la vigilancia de la displasia y la evaluación de la respuesta al tratamiento<sup>(10,171)</sup>.
- Todos los pacientes con EII deben someterse a una colonoscopia de detección y vigilancia del cáncer colorrectal (CCR), la cual debe ser realizada por un endoscopista pediatra entrenado y debe incluir biopsias de reestadificación junto con la colonoscopia de detección a los ocho años después del inicio de los síntomas. Se deben evaluar factores de riesgo como la extensión de la enfermedad, la gravedad de esta durante el curso de la misma y los antecedentes familiares<sup>(172)</sup>.
- Se recomienda utilizar cromoendoscopia de alta definición con biopsias dirigidas; con dos biopsias cada 10 cm en frascos separados más cualquier lesión sospechosa por separado. Si se utiliza la endoscopia de luz blanca, la recomendación es tomar cuatro biopsias por cada 10 cm de todo el colon, así como biopsias dirigidas de cualquier lesión visible<sup>(173)</sup>.
- La vigilancia endoscópica es ampliamente recomendada por las sociedades gastrointestinales internacionales para la detección temprana y resección de displasia o CCR. Múltiples estudios de casos, controles y estudios de cohortes poblacionales han demostrado que la vigilancia endoscópica mejora la supervivencia relacionada con el CCR en pacientes con EII y con mayor riesgo de cáncer de colon<sup>(174,175)</sup>.
- Aunque el intervalo de vigilancia óptimo no está bien definido y varía de uno a tres años, la presencia de factores de riesgo como inflamación activa, anomalías anatómicas como estenosis y múltiples pseudopólipos, antecedentes de displasia, antecedentes familiares de CCR en familiares de primer grado y la colangitis esclerosante primaria (CEP) merecen una vigilancia anual<sup>(174)</sup>.

#### **Pregunta 25. ¿Qué índice endoscópico usaríamos en CUP?**

**Afirmación 54:** el índice endoscópico de gravedad de la colitis ulcerosa (UCEIS) es un índice práctico, conveniente y validado que recomendamos usar de forma sistemática en todas las valoraciones endoscópicas de pacientes con CU.

**Nivel de evidencia:** II.

**Recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### **Puntos prácticos**

- Un índice de calificación endoscópica mide la actividad de la enfermedad de acuerdo con los hallazgos evidenciados endoscópicamente. Los índices endoscópicos

habitualmente utilizados incluyen el *Baron Score*, el *Rachmilewitz Index*, el *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*, la *Mayo Clinic Endoscopic Subscore* y el *Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity*<sup>(176)</sup>.

- El UCEIS fue desarrollado por Travis y colaboradores en 2012 como una herramienta para predecir con precisión la evaluación global de la gravedad endoscópica de la CU. Se encontró que la puntuación UCEIS se ve mínimamente afectada por la información clínica de la actividad de la enfermedad y está fuertemente correlacionada con los síntomas informados por el paciente<sup>(10)</sup>. Este índice consta de tres descriptores: patrón vascular (puntuado 0-2), sangrado (puntuado 0-3) con erosiones y úlceras (puntuado 0-3); para un puntaje máximo de 8 (**Tabla 12**)<sup>(177)</sup>.
- El índice de Mayo tiene como ventaja que es ampliamente usado, sin embargo, no cuenta con una validación formal, no permite diferenciar entre úlceras superficiales y profundas, ni extensión de la enfermedad, además de contener índices subjetivos como la friabilidad<sup>(24)</sup>.
- Es importante usar siempre un índice de calificación endoscópica en el diagnóstico y seguimiento endoscópico de los pacientes con CU. Aunque recomendamos el UCEIS por la menor variabilidad interobservador, es importante que el endoscopista escoja el índice que encuentre más fácilmente aplicable para garantizar su uso continuo.
- La interpretación de los índices puede realizarse de la siguiente forma: curación mucosa significa la pérdida completa de la inflamación en la evaluación endoscópica referida como: UCEIS/Mayo=0. La remisión endoscópica se define como UCEIS/MAYO ≤ 1. La respuesta endoscópica se refiere a un cambio en el puntaje de Mayo ≥ 1 y en UCEIS ≥ 2<sup>(24)</sup>.

#### **Pregunta 26. ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de los hallazgos histológicos para confirmar la presencia de CUP en pacientes con signos y síntomas sugestivos de EII?**

Ver la sección de enfermedad de Crohn.

#### **Pregunta 27. ¿Cuál es la utilidad de las imágenes en el diagnóstico de CUP en niños con sospecha de EII?**

Ver la sección de enfermedad de Crohn.

#### **Pregunta 28. ¿Cuál es la exactitud del PUCAI para determinar la actividad de la CUP en el diagnóstico y seguimiento?**

**Afirmación 55:** el PUCAI de la historia de las últimas 48 horas ha demostrado ser válido y tiene una buena corre-

**Tabla 12.** Descriptores y definiciones del UCEIS (índice endoscópico de gravedad de la colitis ulcerosa)

Descriptor	Escala Likert (puntaje)	Definición
Patrón vascular	Normal (0)	Patrón vascular normal con arborización de capilares claramente definida o con pérdida borrosa o irregular de los márgenes capilares.
	Obliteración irregular (1)	Obliteración parcheada del patrón vascular.
	Borrado (2)	Obliteración completa del patrón vascular.
Sangrado	Ninguno (0)	Sin sangre visible.
	Mucosas (1)	Algunas manchas o vetas de sangre coagulada en la superficie de la mucosa que se pueden lavar.
	Luminal suave (2)	Algo de sangre líquida libre en el lumen.
	Moderador luminal severo (3)	Sangre franca en el lumen o supuración visible de la mucosa después del lavado de sangre intraluminal o supuración visible de una mucosa hemorrágica.
Erosiones y úlceras	Ninguno (0)	Mucosa normal, sin erosiones ni úlceras visibles.
	Erosiones (1)	Pequeños defectos ( $\leq 5$ mm) en la mucosa de color blanco o amarillo con un borde plano.
	Úlcera superficial (2)	Defectos más grandes ( $> 5$ mm) en la mucosa, úlceras discretas cubiertas de fibrina en comparación con las erosiones, pero siguen siendo superficiales.
	Úlcera profunda (3)	Defectos excavados más profundos en la mucosa con un borde ligeramente elevado.

Adaptado de: Xie T, et al. *Gastroenterol Rep.* 2018;6(1):38-44(177) (<https://www.mdapp.co/ulcerative-colitis-endoscopic-index-of-severity-uceis-score-calculator-608/>).

lación con los puntaje endoscópicos, por lo que se recomienda que la actividad de la CUP se monitoree en cada control utilizando el PUCAI y el tratamiento debe revisarse cuando el PUCAI sea  $\geq 10$  puntos<sup>(10,178)</sup>.

**Nivel de evidencia:** I-II.

**Recomendación:** A.

**Grado de acuerdo:** 93,1%.

#### Puntos clave

- La remisión clínica se define como PUCAI  $< 10$  puntos, enfermedad leve de 10-34 puntos, enfermedad moderada de 35-64 puntos y enfermedad grave  $\geq 65$  puntos. La respuesta clínicamente significativa se define por un cambio de PUCAI de al menos 20 puntos o al entrar en remisión (<http://pucai.s3-website-us-west-2.amazonaws.com/>).
- La puntuación PUCAI  $< 10$  diferenció muy bien a los pacientes con enfermedad activa frente a inactiva, con un área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) de 0,99 (IC del 95%, 0,98 –1), sensibilidad del 97% y especificidad del 95%.
- Puntajes en remisión por al menos tres meses después del diagnóstico predicen una remisión sostenida sin esteroides de un año y sin colectomía a los dos años.
- Se recomienda medir la calprotectina durante la remisión clínica sostenida para verificar la cicatrización de la

mucosa y seleccionar a aquellos que requieren evaluación endoscópica, ya que hasta el 20% de pacientes con PUCAI  $< 10$  pueden tener lesiones.

- Pacientes que requirieron esteroides endovenosos en el inicio de la enfermedad que no logren remisión (PUCAI  $< 10$ ) cuatro semanas posteriores al egreso, podrían necesitar terapia adicional a la semana 12<sup>(10,178)</sup>.

#### Pregunta 29. ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de las diferentes pruebas de laboratorio para establecer un diagnóstico diferencial, confirmarlo y establecer el seguimiento o el pronóstico de la CUP?

Ver la sección de enfermedad de Crohn.

#### Tratamiento de la CUP

#### Pregunta 30. ¿Cuáles son las intervenciones más efectivas y seguras para inducir la remisión y mantenimiento de la CUP leve, moderada o severa?

##### Uso de antibióticos

**Afirmación 56:** se recomienda que los antibióticos no se usen de forma rutinaria para la inducción o el mantenimiento de la remisión de la CUP.

**Nivel de evidencia:** III.  
**Recomendación:** D.  
**Grado de acuerdo:** 100%.

#### **Puntos prácticos**

- Los antibióticos se han evaluado como terapia en CU, tanto en la inducción de la remisión y para prevenir las recaídas de la enfermedad. Así lo muestran así dos revisiones y metaanálisis, ambos incluyeron 9 estudios clínicos controlados y concluyeron que los antibióticos pueden mejorar los resultados en CU, pero que se requieren más estudios para confirmar este beneficio, ya que los ensayos clínicos incluidos fueron muy heterogéneos en su metodología y en el tipo de intervención metodológica<sup>(10)</sup>.
- Los antibióticos pueden ser considerados cuando el *Clostridiodes difficile* u otras infecciones bacterianas son sospechadas, hasta tener confirmación por paraclínicos<sup>(11)</sup>.

#### **¿Papel de la nutrición en la CUP?**

**Afirmación 57:** las dietas de exclusión no deben usarse para inducir o mantener la remisión en la CUP y podrían conducir a deficiencias nutricionales. Se recomienda para promover la cicatrización de la mucosa, promover una nutrición adecuada y balanceada, ejercicio regular y evitar fumar.

**Nivel de evidencia:** III.  
**Nivel de recomendación:** D.  
**Grado de acuerdo:** 100%.

#### **Puntos prácticos**

- El consumo de bebidas alcohólicas, comidas procesadas y sulfitos como conservantes se ha asociado a exacerbaciones.
- El uso de fibra soluble es la mejor manera de generar ácidos grasos de cadena corta como el butirato, que tiene efectos antiinflamatorios<sup>(10,179)</sup>.

#### **¿Papel de la nutrición y osteopenia en la CUP?**

**Afirmación 58:** La osteopenia puede estar presente hasta en el 22% de pacientes con CUP, además de evitar los esteroides, se debe proporcionar un tratamiento eficaz que este dirigido a la cicatrización mucosa y control de la enfermedad. Se recomienda tratar a los pacientes cuya osteopenia esté asociada a deficiencia de vitamina D, ya que indica una enfermedad más activa.

**Nivel de evidencia:** II  
**Nivel de recomendación:** B  
**Grado de acuerdo:** 100%

#### **Puntos prácticos**

- En pacientes con CUP dependientes de corticoides, desnutrición crónica, retraso puberal, amenorrea y enfermedad severa, se debe realizar un DEXA (*dual*

*energy x-ray absorptiometry*), corregidos por edad, talla y sexo, para el diagnóstico de osteopenia.

- Cumplir los requerimientos de calcio para la edad, el ejercicio con pesas, evitar el cigarrillo y en deficiencia de vitamina D, las suplementación diaria de 2000 UI de vitamina D o el uso de dosis de carga son estrategias suficientes en la mayoría<sup>(10,180,181)</sup>.

#### **¿Cuál es la evidencia del papel de la nutrición enteral en el mantenimiento en CUP?**

**Afirmación 59:** la evidencia disponible hasta el momento no soporta el uso de la NEE en el mantenimiento de pacientes con colitis ulcerativa. La NE parece segura y puede recomendarse como terapia de apoyo de acuerdo con la práctica nutricional estándar en pacientes con CU grave.

**Nivel de evidencia:** III.  
**Nivel de recomendación:** B.  
**Grado de acuerdo:** 100%.

#### **Puntos prácticos**

- En caso de intolerancia a la vía oral, iniciar soporte NE. La nutrición parenteral está indicada en caso de intolerancia a la NE, en presencia de dilatación colónica o en caso de cirugía inminente<sup>(15,82)</sup>.
- El soporte nutricional parenteral se recomienda como primera línea en casos de megacolon con cirugía inminente y dilatación prolongada del intestino<sup>(11,81)</sup>.

#### **¿Aminosalicilatos y enemas?**

##### **Afirmación 60:**

1. Los salicilatos orales se recomiendan como terapia de inducción y mantenimiento de primera línea para la CUP leve a moderada. (Nivel de evidencia: II).
2. El tratamiento combinado de aminosalicilatos por vía oral y rectal es más eficaz que la monoterapia por vía oral. (Nivel de evidencia: II).
3. La monoterapia rectal debe reservarse para la proctitis ulcerativa con actividad leve a moderada. (Nivel de evidencia: II).
4. Ante un episodio de colitis aguda severa todas las preparaciones de mesalazina (orales y rectales) deben suspenderse para excluir la intolerancia, especialmente cuando su uso corresponde a semanas anteriores; la reintroducción debe considerarse después de una mejoría significativa. (Nivel de evidencia: III).

**Nivel de evidencia:** II.  
**Nivel de recomendación:** B.  
**Grado de acuerdo:** 100%.

#### **Puntos prácticos**

- Ningún compuesto específico de 5-ASA fue superior para inducir la remisión, aunque la sulfasalazina

fue estadísticamente superior a otros compuestos de 5-ASA para el mantenimiento de la remisión<sup>(10)</sup>.

- Los supositorios de mesalazina son útiles para la proctitis limitada, mientras que los enemas de espuma y líquidos también son adecuados en colitis más extensas<sup>(10)</sup>. La terapia rectal (supositorios) está indicada para la proctitis ulcerativa<sup>(182)</sup>.
- Al utilizar terapia rectal, se prefiere el 5-ASA a los esteroides<sup>(10)</sup>.
- La dosis sugerida es: mesalazina oral de 60 a 80 mg/kg/día (1 a 4,8 g día); mesalazina rectal 25 mg/kg hasta 1 g diario; sulfasalazina 40 a 70 mg/kg/día (1 a 4 g día). Dosis rectales más altas, de hasta 4 g, no son más eficaces<sup>(10,11,183,184)</sup>.
- La dosis de 5-ASA una vez al día puede considerarse para la inducción de la remisión y para el mantenimiento<sup>(10)</sup> con tasas de respuesta clínica y remisión adecuadas<sup>(185)</sup>.
- El aumento gradual de la dosis de sulfasalazina durante siete a 14 días puede mitigar los efectos secundarios dependientes de la dosis<sup>(10,11,183,184)</sup>.
- La dosis de inducción efectiva debe continuarse también como dosis de mantenimiento. La reducción de la dosis, dentro del rango de dosis sugerido, puede considerarse después de varios meses de remisión sostenida<sup>(10)</sup>.
- La mayoría de los niños con CUP leve a moderada no alcanzarán la remisión con la monoterapia de mesalazina oral sola. Se debe considerar la modificación del tratamiento en aquellos que no muestren una respuesta inicial significativa en dos o tres semanas<sup>(10)</sup>.
- La intolerancia aguda a la mesalazina puede presentarse como una exacerbación de la CUP, usualmente en el primer mes de tratamiento. Los síntomas se resuelven a los pocos días de suspender el tratamiento. La recurrencia en la reexposición es diagnóstica y excluye su uso futuro, los síntomas suelen aparecer también tras la administración rectal<sup>(10,11,183,184)</sup>.
- El control regular de recuentos sanguíneos, función renal y uroanálisis, aunque no está respaldado por la evidencia, continúa realizándose en la práctica médica<sup>(186)</sup>.
- Los efectos adversos con el uso de 5-ASA son infrecuentes, como efectos leves se describen reacción alérgica, cefalea y síntomas gastrointestinales; dentro de los efectos graves se incluyen complicaciones renales, pancreáticas, pulmonares y cardíacas<sup>(183)</sup>.
- Se requiere de un período de dos semanas de manejo con 5-ASA antes de considerar a un paciente como no respondedor<sup>(184)</sup>.

### ¿Uso de corticoides en CUP?

#### Afirmación 61:

1. Se recomiendan los corticosteroides orales como tratamiento de segunda línea para la CUP leve a moderada

que no responde a 5-ASA (oral y/o rectal) y pueden considerarse como la primera línea en el extremo superior del rango de enfermedad moderada. (Nivel de evidencia: III).

2. La CUP grave debe tratarse con corticosteroides endovenosos. (Nivel de evidencia: II).
3. Los corticosteroides orales de segunda generación con efecto sistémico menor, como el dipropionato de beclometasona (Nivel de evidencia: II) y la budesonida-MMX (la evidencia de budesonida-MMX es de apoyo solo para colitis izquierda; Nivel de evidencia: III), puede considerarse en pacientes con enfermedad leve refractaria a 5-ASA previo a prednisolona oral.
4. No se recomiendan los esteroides para mantenimiento de la remisión; las estrategias de ahorro de esteroides deben ser aplicadas. (Nivel de evidencia: III).

**Nivel de evidencia:** II-III.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### Puntos prácticos

- La dosis diaria recomendada de prednisolona/prednisona es de 1 mg/kg (máximo de 40 mg/día) una vez al día durante dos a tres semanas, seguida de un período de disminución gradual de hasta ocho a diez semanas (**Tabla 13**). La administración de corticosteroides una vez al día por la mañana es tan eficaz como la misma dosis administrada en múltiples dosis divididas. El riesgo de exacerbación es menor con dosis de prednisolona superiores a 20 mg, pero el riesgo de reacciones adversas es mayor. Se recomienda una reducción más rápida hasta los 20 mg. Acortar cada etapa de siete a cinco días o cualquier otra modificación de la reducción debe individualizarse. La meta es discontinuar los corticosteroides en la semana 10<sup>(10)</sup>.
- Después de las primeras dos a tres semanas si el PUCAI está entre 15 a 30 se debe considerar la posibilidad de mantener la dosis estable; si el PUCAI es > 35 se debe aumentar el corticosteroide hasta la dosis de los pasos uno o dos anteriores durante una semana y luego reiniciar el destete lentamente; si el PUCAI es > 60 o hay un aumento del PUCAI en 20 puntos en cualquier momento se debe escalar el tratamiento, después de excluir otras causas de enfermedad refractaria a los corticosteroides<sup>(10)</sup>. Los estudios sobre corticosteroides orales para el tratamiento de niños con CU activa informan de tasas de remisión a corto plazo (uno a tres meses) del 50% al 64%<sup>(187)</sup> y al año del 49% al 61%<sup>(188,189)</sup>.
- La dosis de metilprednisolona endovenosa es de 1 mg/kg (hasta 40 mg/día) una vez al día por la mañana como tratamiento inicial; una dosis mayor de 1,5 mg/kg (hasta

60 mg/día) en una o dos dosis diarias divididas debería reservarse para los casos más graves o para los niños a los que les hayan fallado los corticosteroides orales previo al ingreso. No hay pruebas contundentes de que la dosis más alta sea superior a la dosis más baja, por lo que debe realizarse un descenso rápido de la metilprednisolona a 1 mg/kg (40 mg/día) una vez que se haya observado la respuesta. La infusión continua de este no tiene ninguna ventaja sobre la administración en bolo<sup>(190,191)</sup>. La metilprednisolona, por su menor efecto mineralocorticoide, es preferible que la hidrocortisona<sup>(11)</sup>.

- Los corticosteroides endovenosos conducen a una mejoría clínica en el 70% de los pacientes con CUP aguda severa y reducen la tasa de mortalidad<sup>(165-167)</sup>.
- Se puede considerar el uso de corticosteroides orales en CUP grave (PUCAI 65) en pacientes que se encuentren hemodinámicamente estables y con valores de laboratorio normales o casi normales<sup>(10)</sup>.
- Las recomendaciones del uso de los corticosteroides de segunda generación (dipropionato de beclometasona y budesónida-MMX) se extrapolan de estudios en adultos. Proporcionan una mejor tasa de inducción a la remisión en la CU<sup>(192)</sup>. La budesónida-MMX se utiliza principalmente en CU leve a moderada en quienes el tratamiento de inducción con 5-ASA fue fallido o pobremente tolerado para evitar el tratamiento con corticosteroides sistémicos<sup>(193,194)</sup>. Tienen un perfil de seguridad y tolerabilidad más favorable que los corticosteroides sistémicos<sup>(192)</sup>. La budesónida-MMX se asoció a concentraciones medias de cortisol normales y a una menor incidencia de efectos adversos<sup>(195)</sup>.
- La budesónida-MMX en la CUP es eficaz y bien tolerada, puede considerarse como la alternativa a los corticosteroides convencionales para inducción de remisión y como segunda línea después del 5-ASA en la exacerbación leve a moderada, incluso con antecedentes de reagudización grave y tratamiento con inhibidores de la calcineurina y/o agentes biológicos<sup>(193)</sup>.
- El término *dependencia de corticosteroides* se aplica a pacientes que no pueden dejar de tomar corticosteroides dentro de los tres meses sin enfermedad activa recurrente, o que tienen una recaída que requiere corticosteroides dentro de los tres meses posteriores a la interrupción de estos<sup>(10)</sup>. Se debe evitar la dependencia de los esteroides aumentando oportunamente el tratamiento de mantenimiento cuando sea necesario<sup>(10)</sup>. La dependencia de los corticosteroides resulta ser mayor en los niños que en los adultos (45% frente al 8%). Las estrategias para evitar la dependencia de los esteroides incluyen la optimización del 5-ASA, la terapia adyuvante con enemas y el escalonamiento a tiopurinas o biológicos<sup>(196)</sup>.

- Las dosis altas de corticosteroides y la duración prolongada del tratamiento (> 3 meses) se han asociado con la aparición de supresión suprarrenal en el 20% de los niños con EII<sup>(10)</sup>. Si se presentan síntomas de supresión suprarrenal (debilidad/fatiga, malestar, náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, artralgia y dolor abdominal) durante el retiro de los corticosteroides, la insuficiencia suprarrenal debe excluirse mediante la medición de niveles séricos de cortisol a las 08:00 a. m. y debe tener acompañamiento del endocrinólogo. Se debe considerar la posibilidad de insuficiencia suprarrenal incluso muchos meses después de la reducción de los esteroides<sup>(10)</sup>.

**Tabla 13.** Esquema de reducción gradual de esteroides (dosis mg/día equivalente de prednisolona/prednisona)

		Semanas									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
60	50	40	35	30	25	20	15	10	5		
50	45	40	35	30	25	20	15	10	5		
45	40	40	35	30	25	20	15	10	5		
40	40	40	35	30	25	20	15	10	5		
35	35	35	30	25	20	15	15	10	5		
30	30	30	25	20	15	15	10	10	5		
25	25	25	20	20	15	15	10	5	5		
20	20	20	15	15	12,5	10	7,5	5	2,5		
15	15	15	12,5	10	10	7,5	7,5	5	2,5		

Iniciar prednisona a 1 mg/kg hasta 40 mg al día (después de hospitalización por colitis aguda grave, la dosis puede ser de hasta 60 mg/día). Adaptada de: Turner D, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(2):257-91<sup>(10)</sup>.

### ¿Uso de inmunomoduladores en el mantenimiento de CUP?

**Afirmación 62:** no se recomienda la AZA y su metabolito, la 6-MCP, para inducir la remisión.

**Nivel de evidencia:** II.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

### Puntos prácticos

- AZA y 6-MCP, por su farmacocinética que garantiza niveles adecuados del medicamento en sangre solo hasta las ocho a diez semanas, no tiene ninguna utilidad en la inducción de la remisión. Se debe dar en una sola

dosis en la mañana, pero se puede mejorar la tolerancia y disminuir la hepatotoxicidad dándolas cada 12 horas. En caso de efectos adversos, se puede cambiar de AZA a 6-MTP o viceversa. Se recomienda la cuantificación de metabolitos de AZA y 6-MTP en pacientes con leucopenia, o con respuesta inadecuada y elevación de enzimas hepáticas. Para identificar mielosupresión es útil la determinación del genotipo-fenotipo de la tiopurina metiltransferasa (TPMT). En heterocigotos, se debe bajar la dosis de AZA a 6-MTP y suspenderla en homocigotos o en pacientes con muy baja actividad. Si no hay posibilidad de tipificar el fenotipo/genotipo de la TPMT, ni los niveles de 6-TGN se deben cuantificar enzimas hepáticas y conteo de glóbulos rojos cada dos semanas en el primer mes, cada mes en los siguientes dos meses y en adelante cada tres meses. Se recomienda protección solar.

### Mantenimiento en CUP

**Afirmación 63:** cuando el paciente se encuentra con un adecuado tratamiento con 5-ASA y presenta por lo menos dos recaídas al año, o ha hecho intolerancia, se recomienda el uso de AZA o su metabolito 6-MCP para mantener la remisión.

**Nivel de evidencia:** II.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### Puntos prácticos

- La eficacia de las tiopurinas para mantener la remisión en CUP es evidente con muchos estudios retrospectivos en adultos, pero es limitada en niños con solo dos estudios prospectivos. En el primero se demuestra que una vez iniciadas las tiopurinas, el paciente se mantiene en remisión en el curso del primero y segundo año, en promedio en un 50%, y progresivamente baja a 37%, 27% y 13% al tercer, cuarto y quinto año, respectivamente<sup>(68)</sup>. El segundo estudio, que compara la administración temprana y tardía con un número menor de pacientes, demuestra una remisión del 72% y 73% a los dos años de seguimiento, respectivamente, pero es llamativo que este porcentaje se mantuvo prácticamente igual durante los dos años de observación, contrario al primero que disminuyó progresivamente<sup>(74)</sup>. En lo que sí coinciden los dos estudios es que estos resultados fueron independientes de género, extensión y severidad endoscópicas, uso previo o concomitante de 5-ASA o duración de los corticoides. Igualmente concluyeron que el uso de tiopurinas disminuía la probabilidad de terapia de rescate con inhibidores de la

calcineurina, biológicos o la realización de colectomía, por lo menos en los cinco y dos años de observación, respectivamente.

- Como los corticoides en niños no se tienen en cuenta en esta guía para mantenimiento en ningún caso de CUP, no se evalúan tiopurinas contra corticodependencia/corticorresistencia. El uso de corticoides en niños, distinto a los adultos, se debe limitar a la inducción de la remisión solo en aquellos casos severos con PUCAI  $\geq 65$ <sup>(10)</sup>. Los corticoides, como se sabe, son excelentes como antiinflamatorios y han demostrado su utilidad para inducir una rápida remisión de los síntomas agudos en EII, pero los efectos secundarios y las secuelas en niños, osteoporosis, retardo del crecimiento, cataratas, glaucoma, riesgo aumentado de trombosis, hipertensión arterial, síndrome de Cushing, enfermedad ulcerosa y supresión adrenal, entre otros, inhabilitan su uso en menores de 18 años. Adicionalmente los pobres resultados en EII y la corticodependencia/corticorresistencia hacen que su uso no tenga indicación en el mantenimiento de la remisión<sup>(10,11,68,78)</sup>.

**Afirmación 64:** AZA y 6-MTP son más efectivas que las 5-ASA para mantener la remisión, pero deberían reservarse como medicación posterior si llegan a fallar las 5-ASA.

**Nivel de evidencia:** II.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### Puntos prácticos

- Las tiopurinas son más efectivas que las 5-ASA. En adultos es notable la evidencia con metaanálisis y ensayos aleatorizados y controlados a favor de las tiopurinas comparadas con las 5-ASA<sup>(68)</sup>. Estudios similares no existen en pediatría, pero se deben tener en cuenta los de adultos, hasta que la experimentación se haga en población pediátrica. En casos de CU leve y aún en moderada, se debe iniciar el tratamiento con 5-ASA y escalar el manejo a tiopurinas en el momento en que se compruebe la falla de las 5-ASA, con la finalidad de no agotar sus ventajas. A pesar de no pasar de observaciones aisladas, parece que la combinación de estas dos clases de medicamentos tiene efectos sumatorios. Los 5-ASA, al inhibir la tiopurina metiltransferasa, incrementa los niveles de 6-tioguanina nucleótido mejorando los efectos de la tiopurinas<sup>(159)</sup>. A esta característica debe sumarse la acción antineoplásica comprobada de los 5-ASA, que en numerosos estudios experimentales y metaanálisis ha demostrado disminuir el riesgo de carcinoma colorectal asociado a CU<sup>(10)</sup>.

### **Mantenimiento en CU severa**

**Afirmación 65:** AZA y 6-MTP se podrían considerar al egreso luego de un episodio de colitis aguda severa cuando la respuesta a corticoides intravenosos fue efectiva.

**Nivel de evidencia:** III.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

### **Puntos prácticos**

- Luego de un episodio de colitis aguda severa, la efectiva y rápida acción de los corticoides intravenosos en los primeros siete días marcarán la probabilidad de usar AZ o 6-MP para mantener la remisión. En varios estudios en adultos y uno solo en niños con muy pocos pacientes se ha demostrado la eficacia de las tiopurinas sobre los salicilatos para mantener la remisión en el primer año. El estudio de pediatría con 16 pacientes no es suficiente para afirmar la superioridad de las tiopurinas, y es necesario hacer observaciones con un número suficiente de niños<sup>(68)</sup>. Los porcentajes de remisión mejoran y se extienden a los primeros dos años, disminuyendo la probabilidad de terapias de rescate y la frecuencia de colectomía cuando se mejora la efectividad de la tiopurinas dando, simultáneamente, salicilatos.

### **¿Uso de biológicos en CUP?**

¿Es eficaz el infliximab en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU en paciente que ha fallado a otras terapias convencionales?

#### **Afirmación 66:**

- Se recomienda el uso del infliximab en CU crónicamente activa dependiente de esteroides, no controlada por 5-ASA y tiopurinas, tanto para la inducción como para el mantenimiento de la remisión.
- El infliximab debe considerarse en CU crónica con actividad o dependiente de esteroides, no controlada por 5-ASA y tiopurinas, tanto para la inducción como para el mantenimiento de la remisión.
- Se recomienda utilizar infliximab preferiblemente en combinación con un inmunomodulador (IMM) (siendo la mayor evidencia en CU las tiopurinas) para reducir la probabilidad de desarrollar anticuerpos contra infliximab (ATI) y en pacientes sin tiopurina para mejorar la eficacia. Se puede considerar la interrupción de la IMM después de seis meses, especialmente en niños, preferiblemente después de asegurar un nivel mínimo de infliximab > 5 mcg/mL, ya que los niveles pueden disminuir después de suspender la IMM.

**Nivel de evidencia:** I.

**Nivel de recomendación:** A.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

La evidencia pediátrica sobre adalimumab en la CU sigue siendo escasa y se limita a dos pequeños estudios retrospectivos en pacientes que experimentaron una pérdida de respuesta secundaria a infliximab. En estos dos estudios, la respuesta a la terapia anti-TNF $\alpha$  se recuperó en el 55% al 80% de los pacientes, con una remisión clínica mantenida durante una mediana de seguimiento de dos años<sup>(197-200)</sup>.

### **Terapia combinada frente a monoterapia**

El beneficio potencial de la terapia combinada se demostró por primera vez en el histórico ensayo SONIC, que mostró tasas más altas de remisión clínica y endoscópica con el uso de infliximab en combinación con una tiopurina (57% frente a 44%;  $p = 0,02$ ).

Un análisis *post hoc* del ensayo SONIC encontró que entre los pacientes con concentraciones séricas mínimas similares de infliximab, la terapia combinada no fue significativamente más efectiva que el infliximab solo. Aunque el uso de la terapia combinada se asoció con un menor riesgo de inmunogenicidad, no se demostró una diferencia significativa en las tasas de remisión clínica entre la terapia combinada y la monoterapia. Los beneficios del uso de la terapia combinada deben sopesarse con la posibilidad de tasas más altas de eventos adversos como infección, malignidad y toxicidad. En la EIIP, el uso de la terapia combinada puede ser apropiado en niños que presenten un mayor riesgo de complicaciones de la enfermedad, niños con pérdida de respuesta inmunogénica a la terapia anti-TNF $\alpha$  previa o niños que pueden beneficiarse del efecto sinérgico entre los dos agentes. Finalmente, la suspensión de los inmunomoduladores después de seis meses en pacientes que alcanzan niveles terapéuticos del fármaco se ha recomendado como el momento óptimo para lograr beneficios a largo plazo<sup>(201)</sup>.

**Nivel de evidencia:** II-2.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

### **Vedolizumab**

Vedolizumab es una molécula de receptor de integrina anti- $\alpha 4\beta 7$  humanizado, que inhibe el tráfico de linfocitos hacia el intestino al interferir con la capacidad de los linfocitos para unirse a la molécula de adhesión celular de direccionamiento de la mucosa-1 (MAdCAM-1).

La evidencia pediátrica se limita a estudios pequeños, prospectivos, observacionales y retrospectivos, así como informes de datos de seguimiento abiertos a largo plazo. Usando una dosificación adaptada de 5 mg/kg hasta 300 mg, estos estudios pediátricos combinados informaron tasas de remisión clínica en las semanas 14 y 22 de 37% a 76% y 34% a 71%, respectivamente, en una población hete-

rogénea de pacientes. De manera similar a lo que se observa en las cohortes de adultos, las tasas de remisión han sido numéricamente más altas en la CU en comparación con la EC y en los niños sin experiencia previa con anti-TNF $\alpha$  en comparación con los pacientes con exposición previa. En una cohorte retrospectiva publicada recientemente, vedolizumab también demostró inducir la cicatrización de la mucosa (puntuación compuesta de remisión endoscópica e histológica) a una tasa del 38%.

Los datos de seguridad sobre el uso de vedolizumab en niños son limitados. En la serie de casos multicéntrica más grande de 64 niños, el Grupo de Oporto de EIIP de ESPGHAN no informó eventos adversos graves en una mediana de seguimiento de 24 semanas<sup>(157,202-204)</sup>.

**Nivel de evidencia:** II-3.

**Nivel de recomendación:** C.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

### **Ustekinumab**

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido a la subunidad p40 común de la interleucina (IL) 12 e IL-23; han surgido nuevos datos sobre el uso de anti-IL-12/23 para la CU del ensayo UNIFI de fase 3. El uso no autorizado de ustekinumab en la población pediátrica está en aumento. Sin embargo, la evidencia de su eficacia y seguridad en este grupo de edad se limita a tres estudios de cohortes observacionales en niños con EC refractarios a las terapias anti-TNF $\alpha$ . Recientemente, Dayan y sus colegas destacaron una mayor eficacia entre los pacientes sin tratamiento previo con productos biológicos en comparación con los pacientes expuestos a productos biológicos (90% frente a 50%;  $p = 0,03$ ) en un estudio observacional que incluyó a 52 niños y adultos jóvenes. Fusillo y colegas, en un análisis preliminar de una cohorte prospectiva de 20 pacientes pediátricos expuestos a productos biológicos, incluidos 16 con EC, describieron una respuesta clínica en el 52% de los pacientes en la semana 6 y en el 45% en una mediana de seguimiento de 26 semanas. Se informaron resultados similares a largo plazo a los 12 meses en una cohorte retrospectiva separada de 44 pacientes pediátricos. En general, estos resultados sugieren que ustekinumab es eficaz en pacientes pediátricos con EII, pero se requerirán estudios de cohortes más grandes para validar la eficacia, el perfil de seguridad y el régimen de dosificación optimizado en esta población<sup>(205-207)</sup>.

### **Puntos prácticos**

- Considerar adalimumab o golimumab en aquellos que inicialmente responden, pero luego pierden la respuesta o son intolerantes a infliximab, basados en los niveles séricos y los anticuerpos. Adalimumab y el golimumab

no tienen ninguna función en los pacientes con falta de respuesta primaria a infliximab.

- Vedolizumab debe considerarse en pacientes crónicamente activos o dependientes de esteroides como terapia biológica de segunda línea después de la falla del anti-TNF.
- En pacientes ambulatorios con CU, el infliximab debe administrarse inicialmente a 5 mg/kg por dosis (en las semanas 0, 2 y 6 seguidas de 5 mg/kg cada ocho semanas para el mantenimiento). Se debe considerar una dosis inicial más alta en niños con bajo peso corporal (< 30 kg) o IMC alto, y en presencia de mayor carga inflamatoria e hipoalbuminemia. Los niveles mínimos objetivo después de la inducción (semana 14) y las dosis posteriores se informan en diferentes estudios como > 4 a 5 mcg/mL. La infusión rápida (1 hora) parece tan segura y eficaz como las infusiones más lentas tradicionales, si las dosis de inducción se toleraron bien y la dosis es estable.
- La utilidad de la combinación de adalimumab, golimumab y vedolizumab con tiopurinas es más controvertida y se prescribe con mayor frecuencia como monoterapia en niños.
- Las dosis recomendadas de golimumab para la inducción son 200 mg en la semana 0, seguidas de 100 mg en la semana 2 para los que pesan > 45 kg. Los niños con menor peso deben recibir la dosis en función de la superficie corporal (115 y 60 mg/m<sup>2</sup> en las semanas 0 y 2). Las dosis de mantenimiento cada cuatro semanas son de 60 mg/m<sup>2</sup> si el peso es < 45 kg y de 100 mg si el peso es de 45 kg. Los niveles mínimos objetivo durante el mantenimiento son > 2 mg/mL. En Colombia no está autorizado
- Extrapolando de la ECP, el adalimumab debe iniciarse con 160 mg, seguido de 80 mg después de dos semanas y luego 40 mg cada dos semanas en adolescentes con peso > 40 kg. No se ha definido bien la dosificación óptima en niños más pequeños, pero se podría considerar la dosificación basada en área de superficie corporal (BSA) con 92 mg/m<sup>2</sup>, seguido de 46 mg/m<sup>2</sup> y 23 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas para el mantenimiento). Los niveles objetivo de adalimumab durante el mantenimiento se informan en diferentes estudios como > 5 a 8 mcg/mL.
- La medición de los niveles de fármaco y de anticuerpos antidroga después de la inducción (es decir, en la semana 14 de infusión para infliximab y entre ocho y 10 semanas para adalimumab) puede ayudar a optimizar el tratamiento. La medición de los niveles del fármaco también es útil en la evaluación de la respuesta insatisfactoria al anti-TNF para guiar el aumento de la dosis, acortando el intervalo o el cambio a otro biológico.

- La dosificación estándar de vedolizumab en adultos se ha adaptado en estudios pediátricos (5 mg/kg hasta 300 mg por dosis en las semanas 0, 2, 6 y posteriormente cada ocho semanas). Para aquellos que pesan < 30 kg, se requiere una dosis más alta por kilogramo, pero se puede preferir el cálculo basado en BSA (es decir, 177 mg/m<sup>2</sup>). Se ha descrito que el efecto de vedolizumab en la CU se produce en la semana 6 de tratamiento, pero la respuesta completa puede no ser aparente hasta la semana 14. Puede ser necesario acortar el intervalo entre infusiones a cuatro semanas durante el mantenimiento en pacientes con respuesta parcial. En Colombia no está autorizado.

**Nivel de evidencia:** II-III.

**Nivel de recomendación:** C.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

### Uso de tacrolimus en CUP

**Afirmación 67:** se recomienda que el tacrolimus oral (FK-506) sea considerado en pacientes ambulatorios como otra opción a los esteroides para pasar a las tiopurinas o vedolizumab (dado el mayor tiempo de inicio de acción). En pacientes con proctitis ulcerosa refractarios o intolerantes a las terapias tópicas de mesalamina y esteroides, se puede usar tacrolimus rectal (0,07 mg/kg/día; dosis máxima en adultos de 3 mg/día).

**Nivel de evidencia:** III.

**Nivel de recomendación:** C.

**Grado de acuerdo:** 100%.

### Puntos prácticos

- Debe lograrse inicialmente un nivel alto en suero (10 a 15 ng/mL), con una disminución progresiva y titulación gradual a niveles mínimos más bajos (5 a 10 y posteriormente de 2 a 5 ng/mL) para evitar eventos adversos graves. Pacientes seleccionados pueden beneficiarse de un tratamiento a largo plazo con dosis más bajas (objetivo: 2 ng/mL), considerando la posible toxicidad y la limitada evidencia en niños, ya que muchos terminan en colectomía<sup>(10,211,212)</sup>.

### Otros: trasplante de microbiota, probióticos, cúrcuma, aféresis

#### Aféresis

**Afirmación 68:** se recomienda que la aféresis de granulocitos/monocitos no sea usada de forma rutinaria en pacientes con CUP.

### Puntos prácticos

- La aféresis actúa mediante la eliminación extracorpórea de leucocitos y otras células del sistema inmunológico

(granulocitos, granulocitos/monocitos) a través de un sistema de adsorción de perlas de acetato de celulosa o una fibra filtro de poliéster.

En población pediátrica se sugiere una posible eficacia en niños con CU corticodependiente como corticorresistente. Las tasas de respuesta reportadas se encuentran entre el 60% y el 85%, siendo estudios de casos o cohortes pequeños<sup>(213-216)</sup>. Las preocupaciones sobre una calidad metodológica de los estudios identificados impiden un metaanálisis riguroso y conclusiones definitivas<sup>(217)</sup>. En consecuencia, se requieren ensayos controlados aleatorios de alta calidad para explorar el valor clínico genuino de la aféresis en el tratamiento de pacientes con EII<sup>(10,191)</sup>.

**Nivel de evidencia:** III.

**Nivel de recomendación:** C.

**Grado de acuerdo:** 100%.

### Probióticos

**Afirmación 69:** se recomienda que los probióticos: VSL#3, *Escherichia coli* Nissle 917 sean considerados como tratamiento complementario en la CUP leve.

### Puntos prácticos

- Se ha evaluado el uso de probióticos para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU. En un ensayo pediátrico se encontró que la cepa *E. coli* Nissle 1917 puede ser tan eficaz como la mesalazina en el mantenimiento de remisión<sup>(10,218,219)</sup>. La dosis utilizada fue de 200 mg/día (100 mg contienen 25 x 10<sup>9</sup> bacterias *E. coli* viables) administradas como cápsulas. Una revisión sistemática y un metaanálisis sugieren que *E. coli* Nissle 1917 es equivalente a la mesalazina en cuanto a prevención de recaídas, mientras que su eficacia es comparable al placebo en la inducción de la remisión<sup>(220)</sup>.

### VSL#3

Esta multicepa probiótica contiene ocho cepas bacterianas (*Lactobacillus paracasei* DSM 24733, *Lactobacillus plantarum* DSM 24730, *Lactobacillus acidophilus* DSM 24735, *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* DSM 24734, *Bifidobacterium longum* DSM 24736, *Bifidobacterium infantis* DSM 24737, *Bifidobacterium breve* DSM 24732 y *Streptococcus thermophilus* DSM 24731). Un pequeño ensayo aleatorio controlado con placebo de 29 niños tratados con 5-ASA y la combinación de VSL#3 fue superior al placebo en la inducción y el mantenimiento de la remisión a un año<sup>(10,221)</sup>. Un pequeño estudio abierto en 18 niños con CU leve a moderada evaluó la eficacia de VSL#3 añadido a la terapia estándar, observándose una tasa de remisión del 56%<sup>(222)</sup>.

En la **Tabla 14**, la dosificación de VSL#3 se recomienda de la siguiente manera:

**Tabla 14.** Dosificación de VSL#3

Edad (años)	Peso (kg)	Dosis diaria
4-6	17-23	1 sachet (450 billones UFC)
7-9	24-33	2 sachets (900 billones UFC)
11-14	34-53	3 sachets (1350 billones UFC)
15-17	54-66	4 sachets (1800 billones UFC)

UFC: unidades formadoras de colonias. Adaptado de: Turner D, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(2):257-91<sup>(10)</sup>.

Una revisión realizada recientemente por Cochrane concluye que existe una certeza de evidencia baja respecto al uso de probióticos y la inducción de remisión clínica en CU activa en comparación con el placebo e igualmente comparado con el uso de 5-ASA. Tampoco existe evidencia de si los probióticos son efectivos en personas con enfermedad grave y más extensa, o si las preparaciones específicas son superiores a otras. Se necesitan más ECA dirigidos y diseñados adecuadamente, en particular, se necesita una potencia adecuada de los estudios, tamaños de muestra más grandes y la necesidad de minimizar el riesgo de sesgo<sup>(223)</sup>.

**Nivel de evidencia:** II-2 y II-3.

**Nivel de recomendación:** C.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

### Probióticos y pouchitis

**Afirmación 70:** se recomienda el uso de cepas probióticas como el VSL#3 en la prevención y el mantenimiento de la remisión de la pouchitis.

**Nivel de evidencia:** II.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

### Puntos prácticos

- La pouchitis, o inflamación dentro del reservorio ileal, puede ocurrir hasta en el 60% de los pacientes con CU después de una anastomosis anal de la bolsa ileal. La pouchitis puede provocar síntomas de urgencia, aumento de la frecuencia de las deposiciones y dolor.
- Los datos más sólidos para respaldar el uso de los probióticos en EII se encuentran en la pouchitis y, en particular, para el uso de VSL#3, tanto en la prevención primaria de la pouchitis después de la anastomosis anal de la bolsa ileal como en el mantenimiento de la remisión después del tratamiento antibiótico exitoso de la pouchitis aguda<sup>(224)</sup>.

- Se encontró que VSL#3 era superior al placebo para mantener la remisión en pacientes con pouchitis aguda tratados con éxito con antibióticos. Además se observó una remisión sostenida de un 85% de los pacientes tratados con VSL#3 en comparación con el 0% al 6% del placebo en dos EAC<sup>(225,226)</sup>. La administración de VSL#3 se ha asociado con una reducción de mediadores proinflamatorios, aumento en las células T reguladoras de la mucosa entérica<sup>(227)</sup>, mejora de la función de barrera y aumento de la diversidad bacteriana intestinal<sup>(228)</sup>.

### Cúrcuma

**Afirmación 71:** la cúrcuma se podría considerar como una terapia complementaria para mantener la remisión clínica de los pacientes con CU leve a moderada.

**Nivel de evidencia:** II.

**Nivel de recomendación:** C.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

### Puntos prácticos

- Las acciones de la curcumina se logran mediante varios mecanismos, como la reducción de la expresión de interleucina IL-1, IL-6, IL-12 y el TNF $\alpha$ . Además, reduce los niveles de especies reactivas de oxígeno, como aniones superóxido y malondialdehído<sup>(229,230)</sup>. Dos ensayos controlados con placebo realizados en adultos sugirieron la posible eficacia de la curcumina para lograr y mantener una remisión clínica sostenida<sup>(231,232)</sup>. A nivel endoscópico, se observó una remisión en el 38% (8/22) de los pacientes tratados con curcumina, en comparación con el 0% (0/16) en el grupo de placebo<sup>(232)</sup>. Los resultados del uso de curcumina en pacientes con EC y CU son difíciles de evaluar porque los ECA son variables en cuanto a la dosis, el momento del tratamiento y la vía de administración. El número de pacientes de las muestras también ha sido muy pequeño<sup>(229)</sup>.
- Tanto la formulación como la dosificación de cúrcuma (ingrediente activo de la cúrcuma) no están establecidos para niños. Sin embargo, la evidencia sugiere que puede ser utilizado de forma segura hasta 4 g/día para la fase inducción y hasta 2 g/día durante la terapia de mantenimiento. En un estudio pediátrico realizado la dosificación en fase inducción de un ensayo pediátrico en curso es la siguiente: dosis diarias, divididas en 2 tomas<sup>(10)</sup>.
  - 4 g para niños de más de 30 kg;
  - 3 g de 20 a 30 kg;
  - 2 g para los que pesan menos de 20 kg.

**Nivel de evidencia:** II.

**Nivel de recomendación:** C.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

### Trasplante de microbiota fecal (TMF)

**Afirmación 72:** se recomienda que el TMF no sea utilizado de forma rutinaria en pacientes con CU pediátrica.

**Nivel de evidencia:** III.

**Nivel de recomendación:** D.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### Puntos prácticos

- Para CUP se han publicado algunos estudios, pero no son concluyentes<sup>(10)</sup>. En un estudio de 9 niños con CU se evidenció una remisión clínica del 33% (PUCAI < 10) con enemas seriados<sup>(233)</sup>. Otro estudio pediátrico de TMF realizado a través de sonda nasogástrica no demostró mejoría clínica<sup>(230)</sup>.
- Además de lo anterior, se debe considerar que puede haber un riesgo teórico relacionado con la transferencia de un microbioma adulto a un niño, especialmente en los muy pequeños que se encuentran con un microbioma en desarrollo, y esto puede desarrollar consecuencias relacionadas con el sistema inmunológico<sup>(234)</sup>.

### Pregunta 31. ¿Cuál es la terapia médica en caso de CU aguda severa, refractaria o en recaída?

#### Afirmación 73:

1. Se recomienda el uso de metilprednisolona endovenosa una vez al día como tratamiento inicial. (Nivel de evidencia: II).
2. La perforación intestinal o el megacolon tóxico deben considerarse en caso de dolor abdominal severo o en aumento. Estos pacientes deben ser evaluados rápidamente por cirugía pediátrica y el tratamiento conservador solo debe considerarse ante estabilidad hemodinámica y en centros altamente especializados bajo estrecha vigilancia; se recomienda la colectomía urgente si no se observa mejoría en 24 a 72 horas. (Nivel de evidencia: III).
3. El infliximab se recomienda como segunda línea de manejo para los pacientes que no responden al tratamiento con corticoide endovenoso, aquellos que no lo han recibido antes<sup>(235,236)</sup>. (Nivel de evidencia: III).
4. Los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) pueden considerarse como un manejo alternativo de segunda línea<sup>(235)</sup>. (Nivel de evidencia: III).

**Nivel de evidencia:** II-III.

**Nivel de recomendación:** C.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

#### Puntos prácticos

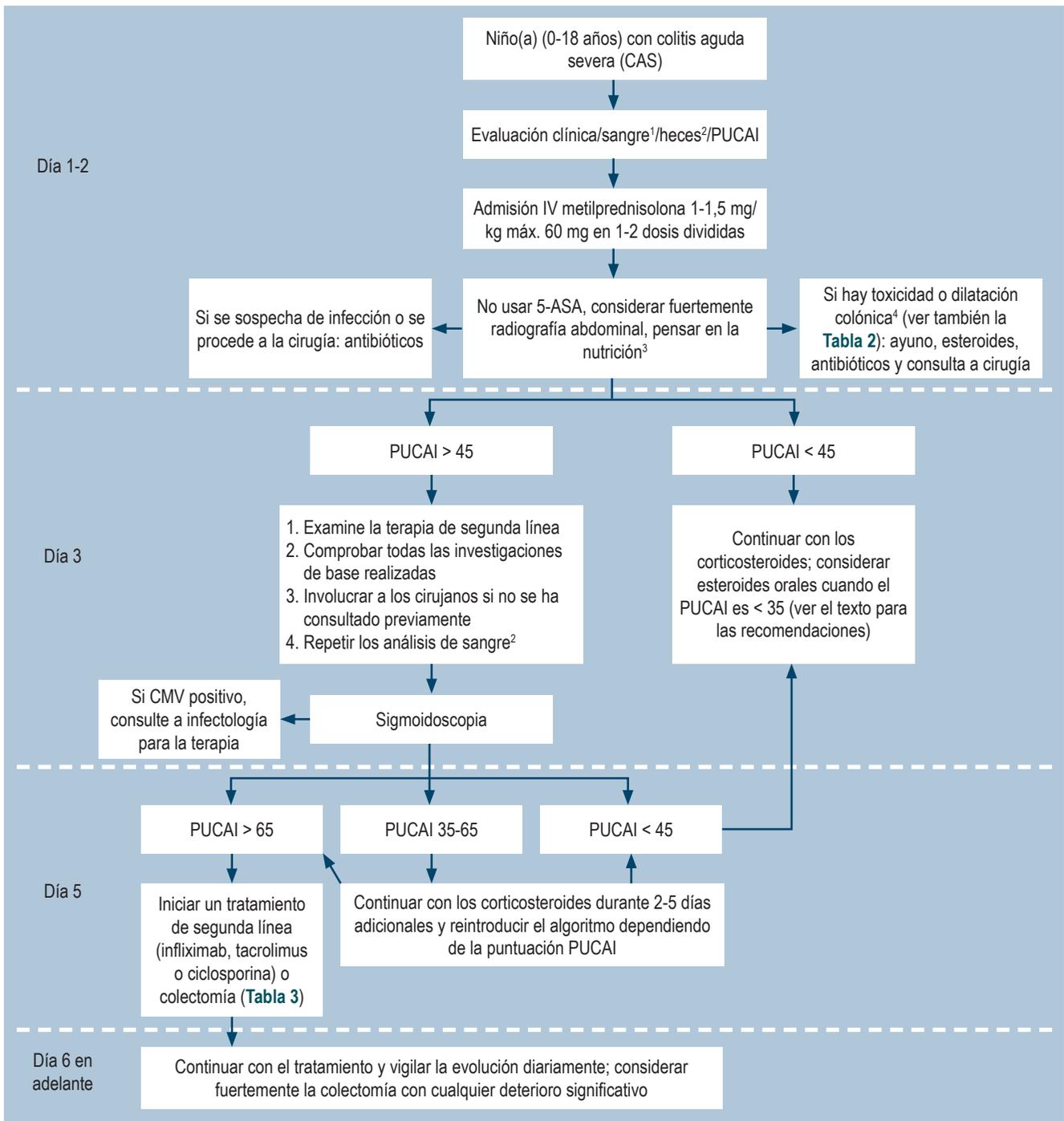
- La CU aguda severa es definida por un PUCAI  $\geq$  65 puntos<sup>(11,237)</sup>. (Nivel de evidencia: II).

- Es necesario realizar una búsqueda de posibles desencadenantes de CU aguda severa como infecciones bacterianas por medio de un coprocultivo, que incluya toxinas A y B de *Clostridioides difficile*<sup>(11,238)</sup>. Además, la búsqueda de infecciones virales y parasitarias en casos de fiebre, diarrea no sanguinolenta, noción de contagio positiva o estudios dirigidos a zonas endémicas. Asimismo, en caso de no respuesta a los esteroides en tres días, debe excluirse colitis por CMV<sup>(11,239)</sup>. (Nivel de evidencia: III).
- La mesalazina (oral y rectal) debe suspenderse en CU aguda severa para excluir la intolerancia a esta, especialmente cuando se ha iniciado el tratamiento con mesalazina en las semanas previas; la reintroducción debe considerarse después de una mejoría clínica significativa<sup>(11,183)</sup>. (Nivel de evidencia: III).
- La radiografía de abdomen debe realizarse al ingreso, especialmente en niños con sensibilidad o distensión abdominal, dolor significativo y toxicidad sistémica<sup>(11)</sup>. (Nivel de evidencia: III).
- La monitorización y el seguimiento de la actividad de la enfermedad debe realizarse diariamente para confirmar la respuesta gradual antes de tomar decisiones acerca de terapias de segunda y tercera línea. Un PUCAI > 45 puntos en el tercer día de tratamiento con corticoides endovenosos debería llevar a la planificación de la terapia de segunda línea entre los días 3 y 5. (Nivel de evidencia: 2). Un PUCAI > 65 puntos al quinto día de tratamiento con corticoides endovenosos tiene indicación de inicio de terapia de segunda línea. (Nivel de evidencia: 2). El manejo con un corticoide endovenoso debe continuar durante dos a cinco días adicionales en niños con un PUCAI de 35 a 65 puntos en el quinto día<sup>(11,235,236)</sup>. (Nivel de evidencia: II).
- El alta hospitalaria debe ser como máximo en actividad de la enfermedad leve (PUCAI < 35 puntos), preferiblemente más cerca de la remisión (PUCAI < 10 puntos)<sup>(11)</sup>. (Nivel de evidencia: III).
- El mantenimiento con tiopurinas se recomienda después de que la CU aguda severa responda a los corticoides endovenosos; podría considerarse la terapia de mantenimiento con mesalazina exclusiva si la respuesta a los esteroides ha sido rápida y el paciente era nuevo en el uso de mesalazina previo al ingreso<sup>(11)</sup>. (Nivel de evidencia: III).
- Los pacientes que responden al infliximab iniciado durante la CU aguda severa deben continuar con este fármaco como terapia de mantenimiento posterior al alta hospitalaria<sup>(11)</sup>. (Nivel de evidencia: II).
- Un PUCAI de 65 se asocia con un curso de la enfermedad más refractario tanto al inicio de la enfermedad

- como posteriormente<sup>(235,236,240)</sup>, y a un mayor riesgo de colectomía<sup>(241)</sup>.
- Es importante tomar muestras de toxina para *Clostridium difficile* A y B a través de inmunoensayos enzimáticos rápidos (se deben tomar dos muestras)<sup>(242)</sup>. Si se dispone de una prueba de amplificación de ácidos nucleicos, dirigida a los genes de las toxinas A y B principalmente por PCR debido a su alta sensibilidad y especificidad, solo se requiere una muestra de heces<sup>(243)</sup>.
  - La infección por CMV se puede identificar mediante la obtención de biopsias de mucosa a través de una rectosigmoidoscopia flexible. Las biopsias deben teñirse con hematoxilina y eosina e inmunohistoquímica para detectar el CMV. Una PCR positiva en ausencia de cuerpos de inclusión o tinción positiva es insuficiente para diagnosticar el CMV, ya que la PCR carece de especificidad<sup>(11,244)</sup>.
  - Los antibióticos no se recomiendan de forma rutinaria en niños con CU aguda severa al ingreso. Se puede considerar el tratamiento antibiótico empírico cuando se sospeche infección por *C. difficile* u otra bacteria. Se podría considerar un ciclo corto de antibióticos orales en casos refractarios graves seleccionados, mientras se prepara la colectomía; estos deben suspenderse si no se observa una respuesta significativa en cuatro a siete días<sup>(11,245)</sup>.
  - La vancomicina oral debe considerarse el tratamiento de primera línea para la infección por *C. difficile* en la CU aguda severa. Debe prescribirse por 10 a 14 días en dosis de 10 mg/kg cuatro veces al día (hasta una dosis para adultos de 125 a 250 mg, que se incrementa si es necesario hasta un máximo de 500 mg cuatro veces al día). El metronidazol oral puede utilizarse en ausencia de vancomicina oral en una dosis de 7,5 a 10 mg/kg tres veces al día (máximo de 2 g/24 horas) durante 10 a 14 días<sup>(11,246)</sup>.
  - Para la infección por CMV, el ganciclovir debe utilizarse a dosis de 5 mg/kg dos veces al día durante 21 días. Si no hay respuesta, debe considerarse la valoración por infectología pediátrica. El cambio a valganciclovir oral puede considerarse después de varios días de tratamiento endovenoso exitoso<sup>(11,239)</sup>.
  - Para el manejo del dolor, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) deben evitarse en la CU aguda severa por riesgo de exacerbación de la enfermedad<sup>(247,248)</sup>. Los opiáceos deben utilizarse excepcionalmente con precaución y estrecha vigilancia en dosis equivalentes a 0,1 mg/kg de morfina, dado el riesgo de facilitar el megacolon (disminución de la peristalsis intestinal)<sup>(11,249)</sup>. Se pueden utilizar medidas no farmacológicas como el uso de compresas calientes y paracetamol para el tratamiento del dolor<sup>(11)</sup>.
  - La dieta normal se puede continuar en la mayoría de los casos de CU aguda severa. La nutrición enteral o parenteral también pueden utilizarse en caso de existir no tolerancia de vía oral o en caso de desnutrición, proporcionando la ingesta calórica, proteica y de micronutrientes estándar para la edad. El peso corporal, la ingesta calórica y el estado de hidratación deben controlarse diariamente, incluyendo el acompañamiento por nutrición<sup>(11,236,239)</sup>.
  - La alimentación oral o enteral está contraindicada en casos de megacolon, o cuando la cirugía es inminente. Debe monitorizarse el desequilibrio electrolítico (hipopotasemia e hipomagnesemia), pues puede favorecer la dilatación del colon, control cada uno a tres días<sup>(11)</sup>.
  - Se recomienda el uso de metilprednisolona endovenosa a dosis de 1 mg/k/día (hasta 40 mg/día) una vez al día como tratamiento inicial. (Nivel de evidencia: II); una dosis mayor de 1,5 mg/kg/día (hasta 60 mg/día) dividida en una o dos dosis debería reservarse para casos graves o previa falla de los esteroides orales<sup>(11)</sup>.
  - Se recomienda el uso de anticoagulación para la prevención del evento tromboembólico venoso o cuando están presentes más factores de riesgo en adolescentes: tabaquismo, uso de anticonceptivos orales, inmovilización completa, catéteres venosos centrales (incluido catéter de inserción periférica [PICC]), obesidad, infección significativa recurrente (respiratoria, urinaria, cutánea e intraabdominal), desorden protrombótico conocido, evento tromboembólico previo o historia familiar de este. En prepúberes se requiere una mayor evaluación de la seguridad y la eficacia de la tromboprofilaxis antes de su uso, puede considerarse en aquellos con al menos dos factores de riesgo. La duración del tratamiento debe ser individualizada; consultar con hematología<sup>(11,250,251)</sup>.
  - La heparina de bajo peso molecular (HBPM) más común es la enoxaparina subcutánea a dosis de 1 mg/k/día (100 UI/kg/día). La monitorización con el nivel de actividad anti-Xa no suele ser necesaria, excepto en deterioro renal significativo. Además, fomentar la movilización, la hidratación adecuada y la retirada precoz de catéteres venosos centrales y arteriales<sup>(11,252)</sup>.
  - La metilprednisolona es el medicamento de elección por menor efecto mineralocorticoide. Realizar un descenso rápido de la metilprednisolona a 1 mg/k/día (40 mg/día) una vez que se haya obtenido una adecuada respuesta. La infusión continua no tiene ninguna ventaja sobre la administración en bolo<sup>(11,188,253,254)</sup>.
  - En los pacientes sin megacolon en la radiografía, pero con signos de peritonitis o deterioro inexplicable, puede estar indicada una tomografía abdominal o una resonancia nuclear magnética para excluir una perforación<sup>(11,255)</sup>.

- El diagnóstico de megacolon tóxico en pediatría se realiza con la evidencia de un diámetro del colon transversal > 56 mm (o > 40 mm en niños menores de 10 años) con signos de toxicidad sistémica: fiebre, taquicardia, deshidratación, alteración electrolítica, alteración del nivel de conciencia e hipotensión o choque. Se debe tener en cuenta que los esteroides pueden enmascarar los signos peritoneales<sup>(11,256)</sup>.
- Los factores de riesgo para el megacolon tóxico incluyen la infección por CMV o *C. difficile*, la hipopotasemia, la hipomagnesemia y el uso de anticolinérgicos, antidepressivos, loperamida y opioides<sup>(11)</sup>.
- El tratamiento inicial del megacolon tóxico incluye reanimación hídrica, antibióticos intravenosos (cubrimiento para bacterias gramnegativas y anaerobias, ampicilina, gentamicina y metronidazol), reposo intestinal, corticoide endovenoso y preparación para cirugía. Se puede considerar la vancomicina oral hasta que se conozca el estado de *C. difficile*. La infección por CMV se asocia más comúnmente con el megacolon tóxico, no hay suficientes pruebas para apoyar el tratamiento empírico con ganciclovir sin la confirmación de la infección por CMV<sup>(11,256)</sup>.
- La ciclosporina, el tacrolimus y los anti-TNF no se recomiendan en el tratamiento rutinario del megacolon tóxico<sup>(11,236)</sup>.
- La planificación recomendada para el tratamiento de segunda línea entre los días 3 y 5 en los pacientes que no responden incluye la rectosigmoidoscopia (para detectar colitis infecciosa [CMV], granulomas y grado de inflamación), la valoración por cirugía pediátrica, la exclusión de la tuberculosis latente, la serología para el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) y/o los laboratorios necesarios antes del tratamiento con inhibidores de la calcineurina (creatinina, perfil lipídico y magnesio)<sup>(11,236)</sup> (**Figura 6**).
- Se aconseja un control frecuente de laboratorios (hemograma, PCR, VSG, albúmina y electrolitos) según sea necesario, pero al menos en el momento del diagnóstico y en los días 3 y 5 posteriores. La PCR, la albúmina y la VSG tienen cierto valor para predecir el fracaso de los corticoides endovenosos y deben controlarse también con ese propósito<sup>(11)</sup>.
- Los marcadores inflamatorios fecales no se encuentran en el diagnóstico ni en el tratamiento de la CU aguda severa<sup>(11)</sup>.
- Cuando se introduce una terapia de segunda línea, siempre debe discutirse la posibilidad de no respuesta y plantear la necesidad de colectomía<sup>(11)</sup>.
- El papel de la ciclosporina o el tacrolimus como terapia de rescate es solo un puente hacia la terapia de mantenimiento a largo plazo. Entre los pacientes refractarios a los esteroides que han fracasado en la terapia de mantenimiento con tiopurina; infliximab es de segunda línea de manejo preferida, a menos que se considere la posibilidad de hacer un puente a vedolizumab<sup>(11)</sup>.
- La dosis de infliximab es de 5-10 mg/kg/día semanas 0, 2 y 6 y luego para el mantenimiento cada cuatro a ocho semanas, con niveles objetivo de 5-10 ug/ml; ciclosporina 2 mg/kg/día en infusión continua, con niveles objetivo iniciales de 150-300 ng/ml y mantenimiento de 100-200 ng/ml; y tacrolimus 0,1 mg/kg/dosis dos veces al día, con niveles objetivo iniciales de 10-15 ng/ml y mantenimiento de 5-7 ng/ml<sup>(11)</sup>.
- Considerar la intensificación del régimen de inducción para proporcionar una exposición al fármaco equivalente a la que se consigue con la dosificación estándar fuera del entorno de CU aguda severa. La farmacocinética del infliximab puede verse influida por múltiples factores (IMC, albúmina sérica, carga de inflamación y uso concomitante de medicamentos inmunosupresores). La dosis de infliximab hasta 10 mg/kg/dosis y/o con mayor frecuencia de lo habitual (semanas 0, 1 y 4-5). Los niveles del fármaco obtenidos durante la inducción pueden guiar la maximización de la eficacia<sup>(11,257,258)</sup>.
- La respuesta al infliximab o a los inhibidores de la calcineurina debe vigilarse diariamente mediante el PUCAI y marcadores como la PCR y la albúmina séricas. Se prevé una respuesta significativa (descenso del PUCAI de al menos 20 puntos) en un lapso de cuatro a siete días<sup>(11,259)</sup>.
- Para reducir la inmunosupresión innecesaria, los corticosteroides (ineficaces) deben retirarse tras la introducción de la terapia de segunda línea o la decisión de proceder a colectomía. La estrategia de reducción debe ser individualizada en función de la exposición previa a los corticoides y el estado clínico<sup>(11)</sup>.
- Los pacientes con adecuada respuesta a la inducción intensificada, las dosis subsiguientes de infliximab durante la fase de mantenimiento pueden reducirse gradualmente y ajustarse a la dosis estándar, idealmente guiadas por la monitorización de niveles séricos<sup>(197,259)</sup>.
- Los niños que presentan CU aguda severa refractaria a los esteroides tienen un riesgo más elevado de colectomía en el lapso de un año. Se recomienda añadir un inmunomodulador a los pacientes que respondan a infliximab durante al menos seis meses, se prefiere la terapia con tiopurina sobre el metotrexato en CUP por su mayor efecto en el tratamiento de la colitis. Sin embargo, el metotrexato se asocia con un menor riesgo de linfoma, por lo que debe evaluarse el riesgo-beneficio<sup>(260,261)</sup>.
- Los pacientes deben asistir a control con gastroenterología pediátrica dentro de las dos a tres semanas posteriores al egreso hospitalario de CU aguda severa y luego según sea necesario<sup>(11)</sup>.

- La metilprednisolona debe convertirse antes del alta en la dosis equivalente de prednisona. Un miligramo de metilprednisolona equivale a 1,25 mg de prednisona.
- La profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) con trimetoprim-sulfametoxazol (450 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante tres días a la semana) debe con-



**Figura 6.** Algoritmo para el manejo de la CUP aguda severa. Apoyarse en paraclínicos: hemograma, electrolitos, enzimas hepáticas, albúmina, PCR, VSG, hemocultivo (si está febril). Cultivo de heces, virus y toxina de *C. difficile*. Continuar con la dieta normal si es posible; si no, apoyar con alimentación por sonda enteral. Si no se tolera la alimentación por sonda enteral o en presencia de dilatación colónica o cirugía inminente, puede ser necesaria la nutrición parenteral. La dilatación en la radiografía simple de abdomen es sugerida por una anchura colónica de > 56 mm en niños mayores de 10 años y > 40 mm en niños más pequeños. Adaptada de: Turner D, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(2):292-310<sup>(11)</sup>.

siderarse para la inmunosupresión triple, que incluye un anti-TNF o un inhibidor de la calcineurina más otros dos inmunosupresores, principalmente esteroides. 450 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante tres días a la semana<sup>(11,246)</sup>.

- Los suplementos de hierro por vía oral deben iniciarse tras el alta en los casos de anemia con hemoglobina de 10 g/dL y enfermedad quiescente. El hierro intravenoso debe considerarse en caso de anemia grave (< 10 g/dL), enfermedad activa o si no se toleran los suplementos orales<sup>(11,262)</sup>.

### **Pregunta 32. ¿Cuál es la seguridad y la efectividad del abordaje quirúrgico para el tratamiento de los pacientes pediátricos con CUP?**

**Afirmación 74:** se recomienda considerar la colectomía electiva en niños con CU activa o dependiente de esteroides a pesar de la optimización en la terapia médica, y en aquellos con diagnóstico de displasia del colon<sup>(10)</sup>.

**Nivel de evidencia:** II.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 96,6%.

#### **Puntos prácticos**

- Proctocolectomía restauradora con anastomosis con reservorio ileoanal (IPAA; bolsa J) y una loopileostomía es la cirugía electiva recomendada para CUP<sup>(10)</sup>.
- La cirugía para CUP puede requerir procedimientos de hasta tres etapas: primera etapa, colectomía subtotal con ileostomía terminal; segunda etapa, proctocolectomía restauradora con anastomosis ileoanal-bolsa o anastomosis ileorrectal (con o sin ileostomía de cobertura); tercera etapa, cierre de la ileostomía de cobertura<sup>(10)</sup>.
- En lo posible, el abordaje laparoscópico mínimamente invasivo es el indicado en la población pediátrica<sup>(10)</sup>.
- La EC debe excluirse antes del momento de la cirugía a través de un estudio de diagnóstico que incluya ileocolonoscopia, gastroscopia e imágenes del intestino delgado antes de la colectomía<sup>(10)</sup>.

## **RECOMENDACIONES ESPECIALES**

### **Pregunta 33. ¿Cuál debe ser el esquema de vacunación de un paciente con EIIP?**

Los pacientes con EII van a requerir en algún momento, para control de su enfermedad de base, esquemas basados en terapias inmunosupresoras, incluyendo esteroides a dosis altas, para manejo a corto plazo y fármacos inmunomoduladores o modificadores de la respuesta

biológica para terapia de mantenimiento, lo que aumenta el riesgo de enfermedades infecciosas, oportunistas e inmunoprevenibles. La vacunación adecuada y oportuna continúa siendo una de las estrategias de mayor costo-efectividad para prevenir dicho riesgo, muchas veces subutilizada por los médicos tratantes ante el desconocimiento de los esquemas recomendados en estos pacientes. Es por esto que con el grupo revisor de la guía se hace a continuación un sumario de los consensos y guías recientes sobre inmunizaciones y prevención de infecciones en el paciente con EII con y sin terapia inmunosupresora.

### **¿Cuáles son las inmunizaciones recomendadas en los pacientes con EII con y sin terapia inmunosupresora? (Tablas 15-20)**

**Afirmación 75:** las guías y consensos recientes recomiendan que el paciente con EII debe tener el mismo esquema de vacunación con vacunas inactivadas que la población general, independientemente de su estado de inmunosupresión, lo que demuestra seguridad y eficacia. Las vacunas vivas o atenuadas **no** deben aplicarse en pacientes considerados inmunosuprimidos, por lo cual, cuando se hace diagnóstico de EII, es fundamental conocer el estado previo de inmunización para, en caso de requerirlo, ajustarlo antes de definir el inicio de terapia inmunosupresora.

Los pacientes con EII y el uso de aminosalicilatos en monoterapia no se consideran inmunosuprimidos, y su esquema de vacunación debe ser el mismo recomendado que en la población general. Con las vacunas inactivadas no hay un intervalo mínimo entre el inicio del tratamiento y la vacunación, pero en varios consensos se recomienda contar con un intervalo mínimo de dos semanas entre el inicio del tratamiento inmunosupresor y la vacunación, para asegurar la respuesta eficaz a las vacunas.

**Nivel de evidencia:** III.

**Nivel de recomendación:** C.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### **Puntos prácticos**

- Los pacientes con EII que se consideran inmunosuprimidos son aquellos que reciben 6-MCP, AZA, metotrexato, biológicos, tacrolimus, ciclosporina o altas dosis de corticosteroides (más de 20 mg/día o más de 2 mg/kg/día en menores de 10 kg de prednisona o su equivalente, usado por tiempo mayor a 14 días). Los pacientes con desnutrición severa también se consideran inmunosuprimidos.
- Se recomienda que la terapia inmunosupresora se descontinúe al menos tres meses antes de la adminis-

**Tabla 15.** Resumen de enfermedades prevenibles en EIIP

Enfermedad prevenible	Marcador(es)	Resultado	Conducta
Sarampión	IgG	Positiva	Ninguna
		Negativa	Administrar una dosis de triple viral al menos cuatro semanas antes de comenzar el tratamiento (o dos dosis separadas de cuatro semanas, si se cuenta con el tiempo suficiente).
Varicela	IgG	Positiva	Ninguna
		Negativa	Administrar una dosis de VVZ al menos cuatro semanas antes de comenzar el tratamiento (o dos dosis separadas de cuatro semanas, si se cuenta con el tiempo suficiente).
Hepatitis B	AgHBs, anti-HBs, anti-HBc	Negativos	Se administrarán tres dosis de hepatitis B (0, 1 y 6 meses) o dosis de refuerzo a partir de los dos años.

IgG: inmunoglobulina G; VVZ: virus de la varicela zóster.

**Tabla 16.** Recomendación de vacunación de pacientes con EIIP en terapia con inmunosupresores

Vacuna	Edad	Vacuna recomendada	Pauta	Dosis de refuerzo
Neumococo	2-24 meses	PCV	Según la edad. Recomendación 3+1 si la primera dosis es antes de los seis meses. Una dosis de vacuna polisacárida (VPN23) a partir de los dos años de edad.	VPN23 a los cinco años de la dosis anterior.
	2-6 años	PCV13 y VNP23	Dos dosis de vacuna conjugada con un intervalo de ocho semanas, y una dosis de VPN23 a los 12 meses (mínimo ocho semanas) de la última dosis de PCV13.	
	> 6 años y adultos	PCV13 y VNP23	PCV13 + VPN23 intervalo recomendado 12 meses, mínimo ocho semanas.	
Influenza	> 6 meses	Inactivada	Una dosis anual.	
Hepatitis A	> 12 meses	HA	Dos dosis en intervalos de 0 y 6 meses.	
Hepatitis B	> 0 meses	HB	Tres dosis en intervalos de 0, 1 y 6 meses.	

Modificado de: R Ferreiro-Iglesias, M Piqueras, E Ricart, et al., Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre la importancia, el cribado y la vacunación en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, Gastroenterología y Hepatología, <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.03.012>

tración de vacunas vivas, con excepción de la terapia con corticoesteroides, que se debe suspender al menos un mes antes. Si es necesaria la aplicación de vacunas vivas, se recomienda esperar al menos cuatro semanas después de la vacunación con varicela, y al menos seis semanas después de la vacunación con vacuna triple viral (rubéola/sarampión/paperas) para el inicio del tratamiento inmunosupresor.

- En caso del uso de biológicos como anti-CD20 (rituximab) y anti-CD25 (alemtuzumab), se recomienda que la terapia inmunosupresora se descontinúe al menos 12 meses antes de la aplicación de vacunas vivas. Los siguientes esquemas muestran escenarios clínicos para la vacunación al momento de diagnóstico y en el seguimiento y los intervalos para vacunación de los pacientes con diagnóstico de EII e inmunosupresión y su núcleo familiar.

**Tabla 17.** Recomendaciones de vacunas para niños con EII

Curso de la enfermedad	Recomendación	Acción
En el diagnóstico	Evaluación del estado de vacunación	Evaluación de títulos de anticuerpos Acs HA, contra VHB (AgHBS, Anti-HBs-AntiHBc). Si son negativos: 3 dosis HB 0, 1 y 6 meses o dosis de refuerzo; MMR IgG sarampión-rubéola negativa: 1 dosis MMR 6 semanas antes de iniciar el tratamiento o 2 dosis separadas por 4 semanas; y VVZ IgG negativa: 1 dosis de VVZ al menos 4 semanas antes del tratamiento o 2 dosis separadas por 4 semanas si se dispone de más tiempo.  Administración de todas las vacunas recomendadas para la edad según el calendario nacional, así como vacunación con vacunas MMR y VVZ.
Durante el seguimiento	Administración de dosis de refuerzo periódicas	Vacunas de refuerzo contra neumococo, meningococo y DTP.
	Vacunación antigripal anual	Administración anual de la vacuna antigripal tetravalente.
	Vacuna para COVID-19	Administración de la vacuna COVID-19, independientemente del tipo de terapia para la EII.
	Vacunación de los cuidadores	Estado de vacunación adecuado.  Vacunación antigripal anual.  Administración de la vacuna contra COVID-19.

DTP: difteria, tétanos, tos ferina; MMR: sarampión, paperas, rubéola. Adaptado de: Esposito S, et al. *Vaccines*. 2021;9(5):487<sup>(263)</sup>.

**Tabla 18.** Recomendaciones de vacunas para niños con EII

Tratamiento	Desde la interrupción del tratamiento a la vacunación	Desde la vacunación al reinicio de tratamiento
Glucocorticoide oral $\geq 20$ mg	4 semanas	4 semanas
Glucocorticoide en bolo	3 meses	4 semanas
Metotrexato, AZA, 6-MCP	0* a 3 meses	4 semanas
Sulfasalazina y mesalazina	4 semanas	2 semanas
Tacrolimus, ciclosporina	3 meses	4 semanas
ADA-IFX-GOLI-CERTO	12 semanas	4 semanas
Ustekinumab	15 semanas	4 semanas

\*Se considera que las personas que reciben metotrexato  $< 0,4$  mg/kg/semana, AZA  $< 3$  mg/kg/día y 6-MCP  $< 1,5$  mg/kg/día tienen inmunosupresión de bajo nivel, por lo que no sería necesario aplicar estos intervalos. ADA: adalimumab; CERTO: certolizumab pegol; GOLI: golimumab; IFX: infliximab. Adaptado de: Esposito S, et al. *Vaccines*. 2021;9(5):487<sup>(263)</sup>.

## Vacunas vivas

### Sarampión, rubéola y parotiditis MMR

- No vacunados o seronegativos: al menos seis semanas antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor o tres meses tras su retirada.

### Varicela zóster

- Evaluar el estado previo al inicio de la inmunosupresión.

- No vacunados o seronegativos: al menos cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor o tres meses tras su retirada. Se recomiendan dos dosis, la primera entre los 12 y 18 meses. Intervalo de tres meses entre cada una.

### Rotavirus

- No recomendada. Contraindicada durante tratamiento inmunosupresor.

**Tabla 19.** Susceptibilidad según el medicamento usado en EII

Medicamento	Diana	Riesgo relativo	Susceptibilidad a infección predominante
<b>Azatioprina 6-MCP</b>	Dism NK	Alto	Infección viral severa VEB-CMV, VVZ y VHS.
<b>Corticoides</b>	Inmunidad celular IL-1-6	Alto	IBS-IO <i>Pneumocystis jirovecii pneumonia</i> (PJP), herpes zóster (HZ), tuberculosis (TB) aspergilosis, MAC, candidiasis, criptococosis.
<b>Anti-TNF IFX-ADA</b>	TNF $\alpha$	Alto	IBS-IO-TB-React HB- <i>Listeria</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Legionella</i> , hongos, influenza. JCV, herpes, <i>Salmonella</i> y MAC (ACCENT 1-2, tasa de infección 4%-5%).
<b>Ustekinumab</b>	IL-12-23	Bajo	Candidiasis mucosa 2%-4%.
<b>Vedolizumab-natalizumab</b>	Integrinas	Intermedio	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PLM) (1:250), casos asociados a natalizumab.
<b>Tofacitinib</b>	JAK2	Alto	Infecciones por herpes-CMV-micobacterias, hongos y aspergilosis.

IBS: Infección bacteriana severa; IO: infección oportunista; MAC: *Mycobacterium avium complex*; VHS: virus del herpes simple. Adaptado de: Maus MV, et al. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33(4):281-9<sup>(264)</sup>.

### Fiebre amarilla

- No recomendada. Contraindicada durante tratamiento inmunosupresor.

### BCG

- No recomendada. Contraindicada durante tratamiento inmunosupresor.

### Vacunas inactivadas

#### DTpa/Td

- No vacunados: 3 dosis.
- Vacunados: una dosis cada 10 años.

#### Hepatitis A

- Administrar dos dosis, con intervalo de seis a 18 meses.
- Primera dosis: recomendada a los 12 meses de vida, esquema del programa ampliado de inmunizaciones (PAI) actual.
- Excelente inmunogenicidad en EII. No se han reportado casos de exacerbación de la enfermedad. Puede ser menor la inmunogenicidad con inhibidores de TNF y terapia combinada.

#### Hepatitis B

- Se debe evaluar el estado previo por riesgo de exacerbación de hepatitis B, incluida en el esquema PAI a los 0, 2, 4 y 6 meses de vida.
- Esquema 0, 1, 6 o 0, 1, 4 meses. Evaluar la respuesta de anticuerpos al mes de última dosis. Si los anticuerpos antiantígeno de superficie de hepatitis B (AChBsAg)

son menores de 10 UI/L se recomienda revacunar con dosis con intervalo de dos meses. Con los inhibidores de TNF hay una menor respuesta, pero con tiopurinas y metotrexato, en cambio, hay una buena respuesta.

### Neumococo

- Esquema PAI: 2, 4 y 12 meses de vida. Los pacientes nacidos antes de febrero de 2022 recibieron la vacuna conjugada 10 valencias. Actualmente, desde abril 2022, igual esquema 2, 4 y 12 meses con PCV 13 valencias.
- Recomendado: esquema con vacuna conjugada de 13 serotipos en esquema de 2, 4, 6 y 12 meses.
- Refuerzo o paciente no vacunado en la adolescencia: una dosis de conjugada de 13 serotipos seguida a las ocho semanas de la vacuna polisacárida de 23 serotipos.
- El paciente que será llevado a estado de inmunosupresión mayor de dos años, que cuenta vacunación con vacuna conjugada, debe recibir una dosis de neumococo polisacárida 23 valencias.

### Influenza

- Esquema PAI: trivalente, inactivada: seis meses; refuerzo a los siete meses, anual hasta los cinco años.
- En pacientes con diagnóstico de EIIP: tetravalente o trivalente: buena inmunogenicidad, no exacerbación de la enfermedad.
- En primovacuna: dos dosis con cuatro semanas de diferencia.
- Refuerzo anual durante el tiempo que requiera manejo.
- Menor inmunogenicidad para influenza B, y con uso de inhibidores de TNF.

**Tabla 20.** Tamizaje y profilaxis para pacientes con EII antes del inicio de la terapia inmunosupresora

Tamizaje y profilaxis para pacientes con EII antes del inicio de la terapia inmunosupresora	Infección a evaluar	Conducta
Historia clínica	Cribado para tuberculosis activa	Evaluación de síntomas: fiebre, tos, sudoración, pobre ganancia de peso en niños. Contacto estrecho con persona con TB pulmonar, traqueal o laríngea.
	Cribado para tuberculosis latente	Procedencia de área o población endémica para TB. Contacto estrecho con persona con TB pulmonar, traqueal o laríngea.
	Historia previa de infección/historia de infección viral crónica	Infección fúngica o parasitaria previa. Infección previa por VVZ-HZ Infección por VIH, hepatitis C, hepatitis B.
Estudios de laboratorio	Examen físico	Linfadenopatías, soplo cardíaco, hallazgos de infección respiratoria, visceromegalias, lesiones infecciosas activas de piel.
	Hepatitis B	Anticuerpos contra el antígeno de superficie de hepatitis b, antígeno de superficie para hepatitis b, anticore totales para hepatitis b.
	Tuberculosis latente	Prueba de tuberculina o pruebas de liberación de interferón (IGRAS). Radiografía de tórax.
	VHS/VVZ/CMV	No se requiere cribado para CMV ni VHS antes de iniciar la terapia inmunosupresora. - En colitis refractaria, esteroides, se debe hacer un estudio por PCR o inmunohistoquímica de biopsia para CMV. - En infección activa por VVZ, se debe diferir el inicio de la terapia inmunosupresora.
	Virus de la inmunodeficiencia adquirida	Prueba de anticuerpos para VIH 1 y 2.
	VEB	IgG-IgM al antígeno de la cápside viral del VEB IgG EBNA1 Carga viral - niveles de linfocitos NK CD16+/CD56+ anualmente durante el tratamiento con tiopurinas. *En adolescentes y adultos jóvenes, antes del inicio de tiopurinas a dosis altas por un mayor riesgo de infección fatal por VEB.
	Colonización gastrointestinal	Realizar el panel molecular gastrointestinal para evaluar posibles agentes patógenos intestinales que pudieran generar complicación y deben recibir manejo antimicrobiano como <i>C. difficile</i> y <i>Campylobacter</i> .
Inmunizaciones	Estudios serológicos para evaluar el estado de inmunización	IgG para VVZ, IgG para sarampión, IgG para rubéola, anticuerpos contra el antígeno de superficie de hepatitis B, anticuerpos IgG para virus de la hepatitis A.
	Inmunizaciones recomendadas	Paciente sin inmunosupresión: Esquema usual de vacunación. Paciente inmunosuprimido: Neumococo Virus de la influenza Hepatitis B, si no hay inmunidad Hepatitis A, si no hay inmunidad Virus del papiloma humano (VPH). *Varicela y MMR solo si no hay inmunidad, 4 a 6 semanas antes del inicio de la terapia inmunosupresora. **Meningococo en caso de situaciones especiales de riesgo epidemiológico.
Profilaxis	Profilaxis antifúngica	No recomendada de rutina. Profilaxis para <i>P. jirovecii</i> en pacientes con triple terapia inmunomoduladora, que incluya inhibidores de la calcineurina + Inhibidores del TNF.

\*Esposito S, et al. Vaccines in Children with Inflammatory Bowel Disease: Brief Review. Vaccines. 11 de mayo de 2021;9(5):487.

\*\*Maus MV, et al. Infections associated with the new 'nibs and mabs' and cellular therapies. Curr Opin Infect Dis. agosto de 2020;33(4):28

### **Papiloma virus**

- Bivalente HPV2: HPV-16, HVP-18.
- Cuadrivalente 16, 18, 6, 11.
- Mujeres desde los 9 hasta los 26 años.
- Hombres entre los 11-14 años (antes del inicio de actividad sexual).
- Se prefieren esquemas de tres dosis: 0, 1 y 6 meses.

### **Varicela zóster**

- Contraindicada en pacientes con criterios de inmunosupresión.
- Inmunoglobulina G-virus de la varicela zóster (IgG-VVZ) en la exposición de un paciente de riesgo.

### **Haemophilus influenzae**

- No vacunados: menores de 7 años deben recibir tres dosis.
- En mayores de 7 años: una dosis única en pacientes en inmunosupresión.

### **Vacuna SARS-CoV-2**

- En los pacientes de 12 a 18 años la recomendación es que deben recibir el esquema de dos dosis de vacunas ARNm (Pfizer) o vacunas de virus inactivado (Sinovac) con un intervalo de 21 a 84 días, según la plataforma utilizada.
- Vacunación en niños de 3 a 11 años: se encuentra disponible la vacunación con Sinovac (virus inactivado) dos dosis en intervalos de 28 días.

No debe retardarse su vacunación independiente de tratamiento instaurado y actividad de la enfermedad, excepto en aquellos que reciban medicamentos inmunosupresores, como se menciona a continuación.

En Colombia, se debe recomendar la tercera dosis para los mayores de 12 años en estado de inmunosupresión. Se consideran como medicamentos inmunosupresores: alemtuzumab, abatecept, belatecept, obinutizumab, rituximab, fingolimod, ocrelizumab, antimetabólicos e inhibidores de la calcineurina, que hayan sido administrados en el último año. Si ha recibido medicamentos biológicos que producen depleción de células B (por ejemplo, globulina antitimocito, rituximab, obinituzumab), la vacunación se debe posponer de tres a seis meses. La recomendación de la tercera dosis en los pacientes mayores de 12 años en estado de inmunosupresión es usar un homólogo (cuando el esquema inicial usado fue un virus inactivado o ARNm) o con un biológico heterólogo con plataforma ARNm (cuando el esquema inicial fue vector viral) 30 días después de completar su esquema de vacunación. Resoluciones vigentes de vacunación (sujetas a cambio) para COVID-19: 1151/21, 092/22, 419/22 para uso de refuerzo en pacien-

tes en condiciones de inmunosupresión y 762/22 para el uso de cuarta dosis.

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomienda en pacientes de 5 a 11 años con inmunosupresión moderada a grave un total de cuatro dosis para la vacuna de COVID-19 con vacuna ARNm (Pfizer-BioNTech), en un esquema de tres dosis y un refuerzo, y para adolescentes y adultos cinco dosis de vacuna de plataforma ARNm (Pfizer o Moderna) en esquema de tres dosis y dos refuerzos. En Colombia aún no hay autorización gubernamental, hasta la última revisión del consenso, del uso de la vacuna ARNm Pfizer-BioNTech para menores de 12 años.

### **Contactos intrafamiliares o convivientes**

- Puede recibir: vacunas inactivadas, influenza anual (recomendado), neumococo conjugada y polisacárida.

### **Vacunas vivas**

- MMR: no hay riesgo.
- Varicela: evitar el contacto con paciente si hay exantema (*rash*) en el receptor de la vacuna. En este caso, el contacto expuesto no requiere el uso de IGG-VVZ.

### **Pregunta 34. ¿Cuándo sospechar inmunodeficiencia en el paciente con EIIP?**

**Afirmación 76:** la EIIP asociada a errores innatos de la inmunidad (incluidas las formas monogénicas) debuta principalmente antes de los 10 años de vida; sin embargo, las asociadas a defectos de inmunidad humoral presentan un pico más tardío entre la segunda y la tercera década de la vida. Las características clínicas más frecuentes en estos casos son: infecciones, anomalías de piel/cabello/uñas, enfermedad perianal, autoinmunidad, úlceras orales y hepatoesplenomegalia. Por estas razones, todo paciente que cuente con estas características requiere valoración por inmunología y genética. Todo paciente con EIIP requiere una tamización inmune con: dosificación de inmunoglobulinas (G, A, M, E y D), conteos de linfocitos (T/B/NK) y prueba de dihidrorodamina.

**Nivel de evidencia:** I.

**Nivel de recomendación:** A.

**Grado de acuerdo:** 100%.

### **Puntos prácticos**

- Aproximadamente, el 11,5% de los pacientes con EIIP presentan una etiología monogénica<sup>(265)</sup>; de estos, más del 80% de los pacientes debutan antes de los 10 años<sup>(266)</sup>. Sin embargo, los pacientes con XIAP, enfermedad granulomatosa crónica (EGC) y haploinsuficiencia de A20 desarrollan EII desde la infancia hasta

la tercera década de la vida<sup>(266)</sup>. Por otro lado, los casos de EIIP asociados a inmunodeficiencia común variable debutan principalmente en la segunda década de la vida<sup>(267)</sup>.

- La mayoría de los pacientes con EIIP de inicio antes de los dos años no presentan manifestaciones extraintestinales previas al inicio de síntomas gastrointestinales, en tanto que más de la mitad de los pacientes con formas monogénicas diagnosticadas después de esta edad las presentan<sup>(266)</sup>. Las manifestaciones extraintestinales más frecuentes en estos casos son: infecciones (recurrentes, severas, atípicas), anomalías de piel/cabello/uñas, enfermedad perianal, autoinmunidad, úlceras orales y hepatoesplenomegalia.
- Las etiologías más frecuentes son los defectos relacionados con la vía de señalización de IL-10, la enfermedad granulomatosa crónica (en todas sus variantes) y la deficiencia de XIAP<sup>(266)</sup>. Sin embargo, en condiciones como la inmunodeficiencia común variable, alrededor del 11% de los pacientes presentan EIIP al momento del diagnóstico<sup>(267)</sup>.
- Al momento del diagnóstico de EIIP, se deben realizar pruebas inmunológicas básicas que incluyen: dosificación de inmunoglobulinas (G, A, M, E y D), conteos de linfocitos (T/B/NK) y prueba de dihidrorodamina<sup>(266,268,269)</sup>. Esta evaluación adquiere mayor importancia ante la necesidad de manejo inmunomodulador en estos pacientes y servirá también como evaluación basal para el seguimiento inmunológico en los casos que lo requieran<sup>(270)</sup>.
- Se sugiere realizar un estudio genético a todos los pacientes en quienes la EIIP debuta antes de los 6 años y presenta las características previamente relacionadas. Respecto a la metodología de estudio genético a realizar, los paneles de secuenciación de siguiente generación garantizan alta profundidad y cobertura de las regiones génicas a secuenciar frente a la secuenciación del exoma clínico o completo<sup>(271)</sup>. La secuenciación del genoma completo no se recomienda como estudio inicial, lo anterior es crucial para aumentar la eficiencia de detección de variantes patogénicas o probablemente patogénicas y reducir errores en un entorno de diag-

nóstico<sup>(271)</sup>; por este motivo, se plantea como primera línea el uso de estos paneles<sup>(272)</sup>, incluyendo en estos el análisis de los genes propuestos por el Grupo de Porto de EII<sup>(272)</sup>.

### **Pregunta 35. ¿Condiciones para la transición del paciente con EIIP al grupo de EII de adultos?**

**Afirmación 77:** se recomienda que los adolescentes con diagnóstico de EII sean incluidos en un programa de transición a adultos.

**Nivel de evidencia:** II.

**Nivel de recomendación:** B.

**Grado de acuerdo:** 100%.

#### **Puntos prácticos**

- Los centros especializados en el manejo de la EII deben ofrecer atención integral a los pacientes adolescentes que pronto serán trasladados al cuidado médico de adultos<sup>(273)</sup>.
- La adherencia al tratamiento debe ser frecuentemente evaluada por un equipo multidisciplinario (entrevistas, monitorización de niveles de medicamento)<sup>(273)</sup>.

*Transición* se define como el movimiento planeado de un paciente con una condición crónica, del cuidado pediátrico al cuidado de adultos. El período de transición usualmente inicia alrededor de los 12-14 años y puede ir hasta después de los 18, proceso que debe ser individualizado con cada paciente porque depende de características como madurez del paciente, conocimiento de la enfermedad, apoyo de los cuidadores, condiciones del equipo de adultos, entre otras. El adolescente debe ser motivado para que aumente su responsabilidad sobre el conocimiento de la enfermedad, adherencia al tratamiento farmacológico-nutricional y actitud en la consulta.

Una transición exitosa redundará en una mejor adherencia al tratamiento y, por ende, en menores complicaciones médicas y menores costos; además, permite al grupo de salud desarrollar un proceso más satisfactorio de sus labores al poder controlar los progresos logrados, basados en un plan preestablecido<sup>(10)</sup>.

## ANEXOS

### Anexos de imágenes diagnósticas

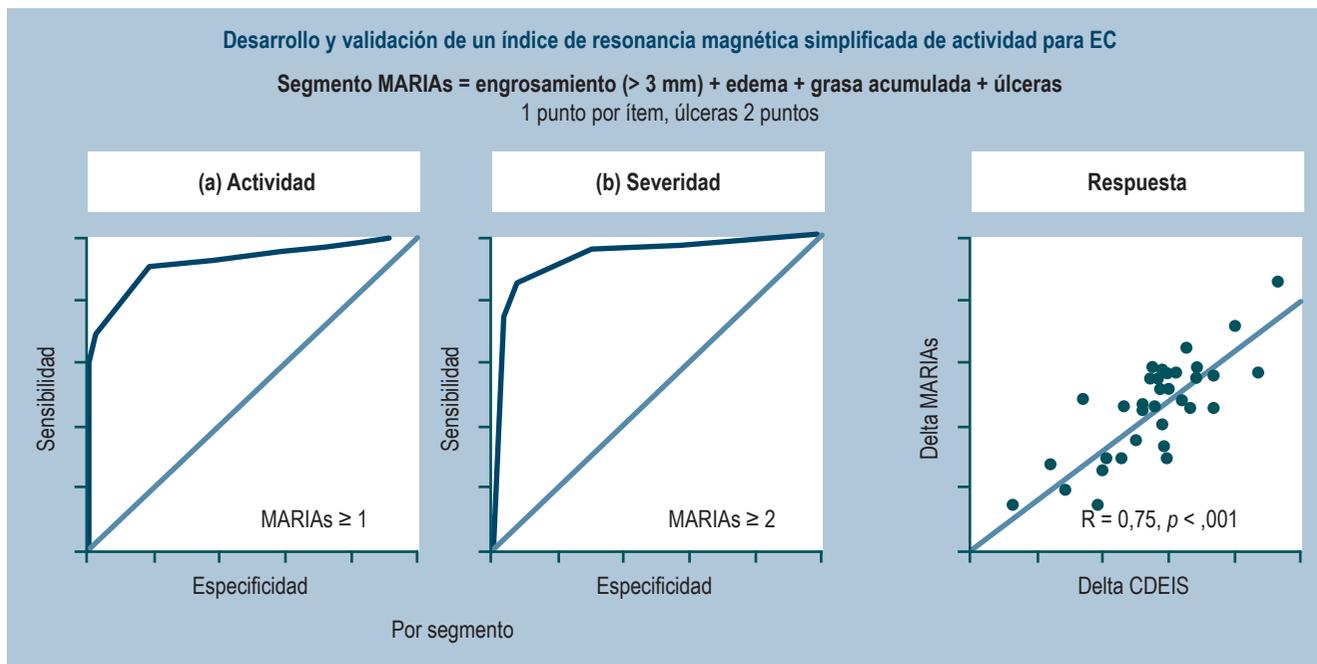
#### Anexo 1

**Tabla 1.** Puntaje Nancy para la evaluación de pacientes pediátricos con EII

	Recto	Colon sigmoide	Colon descendente	Colon transverso	Colon ascendente	Íleo
Ulceración	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1
Edema parietal	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1
Engrosamiento de la pared intestinal	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1
Diferenciación de la submucosa o la mucosa de la muscular propia	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1
DWI hiperintensidad	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1

Una puntuación segmentaria (la puntuación total de cada una de las columnas) superior a 2 en la EC y superior a 1 en la CU se utiliza como punto de corte para la enfermedad activa. DWI: imágenes ponderadas por difusión. Tomada de: Pouillon L, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(6):433-43<sup>(48)</sup>.

#### Anexo 2



**Figura 1.** Rendimiento diagnóstico de la escala MaRIA simplificada para la evaluación de pacientes pediátricos con EII. Adaptado de: Ordás I, et al. Gastroenterology. 2019;157(2):432-39.e1<sup>(49)</sup>.

## Anexos de nutrición

### Anexo 3

**Tabla 2.** Resumen vitaminas y minerales

Nutriente	Estudio	Año	Indicación
<b>Vitamina A</b>	ESPGHAN: Porto Inflammatory Bowel Disease Group	2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sus valores bajos se asociación con aumento de la actividad de la EIIP.</li> <li>- No hay consenso sobre suplementar.</li> <li>- Se ha encontrado una deficiencia entre el 36% y el 97% de los casos de EIIP.</li> </ul>
<b>Vitamina E</b>	ESPGHAN: Porto Inflammatory Bowel Disease Group	2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solo hay un estudio de evaluación de vitamina E en niños, en el que se encontró una deficiencia del 6% en promedio.</li> <li>- No hay dosis diferenciadas en EIIP.</li> </ul>
<b>Vitamina K</b>	ESPGHAN: Porto Inflammatory Bowel Disease Group	2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solo hay un estudio de vitamina K en EIIP que demuestra la deficiencia de 54% en EC y 43,7% en CU.</li> <li>- No hay consenso de dosis o suplementación.</li> </ul>
<b>Vitamina D</b>	ESPGHAN: Porto Inflammatory Bowel Disease Group	2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se recomienda medir de rutina los niveles de vitamina D.</li> <li>- Suplementar vitamina D cuando los valores séricos estén por debajo de 20 ng/mL o 50 nmol/L.</li> <li>- Se recomienda administrar dosis altas (2000 UI/día o 50.000 UI semanales).</li> </ul>
<b>Vitamina B<sub>1</sub></b>	ESPGHAN: Porto Inflammatory Bowel Disease Group	2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No se recomienda usar de rutina esta vitamina en EIIP.</li> <li>- Dosis altas de tiamina parecen mejorar la fatiga.</li> </ul>
<b>Vitamina C, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>7</sub></b>	ESPGHAN: Porto Inflammatory Bowel Disease Group <sup>(80)</sup>	2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No se recomienda usar de rutina esta vitamina en EIIP.</li> </ul>
<b>Vitamina B<sub>9</sub></b>	ESPGHAN: Porto Inflammatory Bowel Disease Group <sup>(80)</sup>	2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No se recomienda usar de rutina esta vitamina en EIIP.</li> <li>- Se recomienda monitorizarlo cada año.</li> <li>- En pacientes con uso de metotrexato se recomienda el uso de ácido fólico 1 mg/día o 5 mg/ semana durante dos a tres semanas.</li> </ul>
<b>Vitamina B<sub>12</sub></b>	ESPGHAN: Porto Inflammatory Bowel Disease Group <sup>(80)</sup>	2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No se recomienda usar de rutina esta vitamina en EIIP.</li> <li>- En niños con EC activa, resección ileal de más de 20 cm o CU con cirugía de la bolsa ileal, medir la cobalamina en sangre o ácido metilmalónico en sangre u orina por lo menos una vez al año.</li> <li>- Paciente con resección ileal distal de más de 60 cm, se recomienda suplementar de por vida.</li> <li>- En niños con EIIP con evidencia de deficiencia, se recomienda administrar B<sub>12</sub> de manera intramuscular en dosis: 1000 mg interdiarios por una semana, luego semanal hasta lograr la mejoría clínica.</li> </ul>
<b>Omega-3 (ácido graso ω-3)</b>	ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease <sup>(14)</sup>	2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No se recomienda la administración de rutina.</li> </ul>
<b>Fibra dietaria</b>	ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease <sup>(14)</sup>	2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No se recomienda la administración de rutina.</li> </ul>
<b>Zinc</b>	ESPGHAN: Porto Inflammatory Bowel Disease Group <sup>(80)</sup>	2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No hay información suficiente para recomendar de rutina zinc y selenio en EIIP.</li> <li>- Es inusual ver deficiencias de zinc; si se presenta, se recomienda administrar 20-40 mg de dos a cuatro semanas, especialmente durante episodios de diarrea.</li> <li>- El 40% de los niños con EC presentan deficiencia sérica de zinc.</li> </ul>
<b>Selenio</b>	ESPGHAN: Porto Inflammatory Bowel Disease Group <sup>(80)</sup>	2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No hay consenso sobre dosis o administración, los estudios reportados son contradictorios y mayoritariamente en adultos.</li> </ul>

## Anexo 3

Tabla 2. Resumen vitaminas y minerales (continuación)

Nutriente	Estudio	Año	Indicación
Hierro	ESPGHAN: Porto Inflammatory Bowel Disease Group <sup>(80)</sup>	2018	<ul style="list-style-type: none"><li>- Se recomienda suplementar con hierro oral a todos los pacientes con EIIP que presenten anemia por deficiencia de hierro</li><li>- El hierro se considera eficaz en pacientes con EIIP con hemoglobinas por debajo de 10 y negativos para marcadores inflamatorios.</li><li>- En pacientes con EIIP activa, la suplementación de hierro se recomienda parenteral y se recomienda usar carboximaltosa férrica.</li></ul>
Magnesio	ESPGHAN: Porto Inflammatory Bowel Disease Group <sup>(80)</sup>	2018	<ul style="list-style-type: none"><li>- No se recomienda la suplementación de magnesio en EIIP.</li><li>- Se recomienda medir el magnesio sérico en niños con diarrea superior a cuatro semanas o con riesgo de síndrome de realimentación</li><li>- Suplementar magnesio oral de dos a cuatro semanas cuando se encuentre deficiencia.</li></ul>
Calcio	ESPGHAN: Porto Inflammatory Bowel Disease Group <sup>(80)</sup>	2018	<ul style="list-style-type: none"><li>- No se recomienda suplementar calcio en niños y adolescentes con EIIP; si se detecta un desbalance en el consumo, evaluar la adición (recomendar el consumo de lácteos).</li><li>- Se recomienda usar las dosis según la EFSA: 450 mg de 1-3 años, 800 mg de 4-8 años y 1150 mg de 9 a 18 años.</li></ul>

Adaptada de: Forbes A, et al. Clin Nutr. 2017;36(2):321-47<sup>(14)</sup>; Turner D, et al. Gastroenterology. 2021;160(5):1570-83<sup>(80)</sup>.

## Anexo 4. Dosis estándar pediátricas

### Hierro oral

- 2 mg/kg/día profilaxis.
- 5 mg/kg/día profilaxis.
- Ver la guía de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (2015). Guiafarmapediatrica. [Junio 2021]. [https://www.guiafarmapediatrica.es/sites/default/files/inline-files/Guia\\_dosificacion\\_3\\_edicion.pdf](https://www.guiafarmapediatrica.es/sites/default/files/inline-files/Guia_dosificacion_3_edicion.pdf)

### Vitamina A

- 50.000 UI menores de seis meses.
- 100.000 UI en niños de seis a 11 meses.
- 200.000 UI en niños de 12 a 59 meses.

### Vitamina D

- 200 UI/día en deficiencia o riesgo de raquitismo.
- 400 UI/día por causa de falta de exposición a luz solar.
- Raquitismo: 600-1200 UI/día hasta que la sintomatología mejore.

### Vitamina C

- En caso de deficiencia comprobada, administrar 500 mg intravenosos u orales.

### Vitamina K

- Neonatos: 1-2 mg/día.
- Niños: 1-20 mg/día, repartidos en una a cuatro dosis.
- Adultos: 5-20 mg/día, repartidos en tres a cuatro dosis.

### Vitamina B<sub>1</sub> (tiamina)

- 1-12 años: 10 mg tres veces al día (tratamiento) o 5 mg dos veces al día (profilaxis) por vía oral.
- 12-18 años: 10-15 mg tres veces al día (tratamiento) o 5 mg tres veces al día (profilaxis) por vía oral.
- 10-25 mg intramuscular o intravenoso, o 10-50 mg/día por vía oral durante dos semanas, después 5-10 mg/día por vía oral durante un mes.

### Vitamina B<sub>2</sub> (riboflavina)

Ingestas recomendadas más no terapéuticas:

- Niños:
  - 1 a 3 años: 0,8 mg/día.
  - 4 a 6 años: 1 mg/día.
  - 7 a 10 años: 1,2 mg/día.
- Hombres:
  - 11 a 14 años: 1,4 mg/día.
  - A partir de los 15 años: 1,6 mg/día.
- Mujeres:
  - 11 a 14 años: 1,2 mg/día.
  - A partir de los 15 años: 1,3 mg/día.

### Vitamina B<sub>3</sub> (niacina)

- Tratamiento de pelagra: 50-100 mg/dosis tres veces al día.
- Tratamiento de hiperlipidemia: no se recomienda el uso sistemático de nicotinamida en niños y adolescentes por la escasa información disponible sobre seguridad y eficacia. Se han descrito en la bibliografía dosis de 100-250 mg/día divididas en tres tomas junto con alimentos; aumentar semanalmente en 100 mg/día o cada dos a tres semanas en 250 mg/día según la tolerancia individual. Dosis máxima: 10 mg/kg/día.

### Vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina)

- Niños: 1-2 mg/kg/día en profilaxis y 10-50 mg/día en tratamiento.
- Adolescentes: consultar la dosis de adultos según el fármaco implicado.
- Neonatos y niños: dosis inicial intravenosa de 50-100 mg seguido de una dosis de mantenimiento habitual por vía oral de 50-100 mg/día (rango 10-200 mg/día, en algún estudio describen dosis de 30 mg/kg/día).

### Vitamina B<sub>7</sub> (biotina)

- En neonatos con deficiencia se recomiendan 5 mg/día por vía oral o vía intravenosa lenta, ajustándose la dosis de acuerdo con la respuesta obtenida.

- Pacientes mayores pueden requerir 10 mg/día.
- Alteraciones del metabolismo de biotina: en general, se recomiendan de 5 a 10 mg/día o menos, pero según el caso puede ser necesario aumentar la dosis hasta 20 mg/día o más, dependiendo de la deficiencia. La dosis usual de mantenimiento es 5-20 mg/día.

### Vitamina B<sub>9</sub> (ácido fólico)

- Dosificación recomendada en caso de deficiencia de ácido fólico: oral.
  - 1-6 meses: 0,1 mg/día.
  - < 4 años: hasta 0,3 mg/día.
  - > 4 años: 0,4 mg/día.
- Administración oral: preferiblemente antes de las comidas (efecto máximo alcanzado a los 30-60 minutos de su ingesta).

### Vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina)

- Niños: 30-50 mcg/día durante al menos dos semanas, hasta una dosis total de 1000 mcg. Posteriormente, un mantenimiento de 100 mcg/día.
- Déficit de vitamina B<sub>12</sub>: 1000 mcg/día durante dos a siete días al inicio del tratamiento, seguidos de 100 mcg/semana durante un mes.

## REFERENCIAS

1. Roberts SE, Thorne K, Thapar N, Broekaert I, Benninga MA, Dolinsek J, Mas E, Miele E, Orel R, Pienar C, Ribes-Koninckx C, Thomson M, Tzivnikos C, Morrison-Rees S, John A, Williams JG. A Systematic Review and Meta-analysis of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Incidence and Prevalence Across Europe. *J Crohns Colitis*. 2020;14(8):1119-48. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa037>
2. Saeed SA, Kugathasan S. Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. En: Mamula P, Grossman AB, Baldassano RN, Kelsen JR, Markowitz JE, editores. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 71-86.
3. Larrosa-Haro A, Abundis-Castro L, Contreras MB, Gallo MJ, Peña-Quintana L, Targa Ferreira CH, Nacif PA, Vázquez-Frias R, Bravo S, Muñoz-Urribarri AB, Mejía-Castro M, Orsi M, Amil-Díaz J, Busoni V, Cohen-Sabban J, Martin-Capri FJ, Zablah R, Rodríguez-Guerrero MG, Sdepanian VL. Tendencia epidemiológica de la enfermedad intestinal inflamatoria en pacientes pediátricos en América Latina: Grupo de Trabajo en Enfermedad Intestinal Inflamatoria, Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Rev Gastroenterol México*. 2021;86(4):328-34. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2020.07.010>
4. Gonzalez M, Ossa JC, Alliende F, Canales P, Cofré C, Faúndez R. Enfermedad Inflamatoria Intestinal en pediatría (EII): revisión. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2007;48(3):299-307.
5. Birimberg-Schwartz L, Zucker DM, Akriv A, Cucchiara S, Cameron FL, Wilson DC, Lazowska I, Yianni L, Paul SP, Romano C, Kolacek S, Buderus S, Pærregaard A, Russell RK, Escher JC, Turner D; Pediatric IBD Porto group of ESPGHAN. Development and Validation of Diagnostic Criteria for IBD Subtypes Including IBD-unclassified in Children: a Multicentre Study From the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis*. 2017;11(9):1078-084. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx053>
6. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, Kolho KL, Veres G, Russell RK, Pærregaard A, Buderus S, Greer ML, Dias JA, Veereman-Wauters G, Lionetti P, Sladek M, Martin de Carpi J, Staiano A, Ruemmele FM, Wilson DC; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.

- ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(6):795-806. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000239>
7. Amil-Dias J, Kolacek S, Turner D, Pærregaard A, Rintala R, Afzal NA, Karolewska-Bochenek K, Bronsky J, Chong S, Fell J, Hojsak I, Hugot JP, Koletzko S, Kumar D, Lazowska-Przeorek I, Lillehei C, Lionetti P, Martin-de-Carpi J, Pakarinen M, Ruemmele FM, Shaoul R, Spray C, Staiano A, Sugarman I, Wilson DC, Winter H, Kolho KL; IBD Working Group of ESPGHAN (IBD Porto Group). Surgical Management of Crohn Disease in Children: Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(5):818-35. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001562>
  8. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Pærregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheenen P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D; European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(10):1179-207. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.04.005>
  9. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, Dias JA, Bronsky J, Braegger CP, Cucchiara S, de Ridder L, Fagerberg UL, Hussey S, Hugot JP, Kolacek S, Kolho KL, Lionetti P, Pærregaard A, Potapov A, Rintala R, Serban DE, Staiano A, Sweeny B, Veerman G, Veres G, Wilson DC, Ruemmele FM; European Crohn's and Colitis Organization; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):340-61. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182662233>
  10. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(2):257-91. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002035>
  11. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos KH, Croft N, Navas-López VM, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(2):292-310. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002036>
  12. Turner D, Travis SP, Griffiths AM, Ruemmele FM, Levine A, Benchimol EI, Dubinsky M, Alex G, Baldassano RN, Langer JC, Shamberger R, Hyams JS, Cucchiara S, Bousvaros A, Escher JC, Markowitz J, Wilson DC, van Assche G, Russell RK; European Crohn's and Colitis Organization; Porto IBD Working Group, European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Consensus for Managing Acute Severe Ulcerative Colitis in Children: A Systematic Review and Joint Statement From ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):574-88. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.481>
  13. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, Fell J, Ruemmele FM, Walters T, Sherlock M, Dubinsky M, Hyams JS. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314-21. <https://doi.org/10.1002/ibd.21493>
  14. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Klęk S, Krznicar Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wiskin AE, Bischoff SC. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2017;36(2):321-47. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.12.027>
  15. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Klęk S, Krznicar Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wiskin AE, Forbes A. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2020;39(3):632-53. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.11.002>
  16. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, Atkins D; Methods Work Group, Third US Preventive Services Task Force. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med.* 2001;20(3):21-35. [https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(01\)00261-6](https://doi.org/10.1016/S0749-3797(01)00261-6)
  17. Sawaya GF, Guirguis-Blake J, LeFevre M, Harris R, Petitti D; U.S. Preventive Services Task Force. Update on the Methods of the U.S. Preventive Services Task Force: Estimating Certainty and Magnitude of Net Benefit. *Ann Intern Med.* 2007;147(12):871-5. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-12-200712180-00007>
  18. Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique: Delphi survey technique. *J Adv Nurs.* 2000;32(4):1008-15. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.2000.t01-1-01567.x>
  19. Varela-Ruiz M, Díaz-Bravo L, García-Durán R. Descripción y usos del método Delphi en investiga-

- ciones del área de la salud. *Investig En Educ Médica*. 2012;1(2):90-5.
20. Guariso G, Gasparetto M, Visonà Dalla Pozza L, D'Inca R, Zancan L, Sturniolo G, Brotto F, Facchin P. Inflammatory Bowel Disease Developing in Paediatric and Adult Age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(6):698-707. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181da1db8>
  21. Sonavane AD, Sonawane P, Amarapurkar DN. Inflammatory Bowel Disease Across the Age Continuum: Similarity and Disparity. *Indian J Pediatr*. 2018;85(11):989-94. <https://doi.org/10.1007/s12098-018-2665-5>
  22. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*. 2017;26(6):349-55. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.10.003>
  23. Eszter Müller K, Laszlo Lakatos P, Papp M, Veres G. Incidence and Paris Classification of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014: 904307. <https://doi.org/10.1155/2014/904307>
  24. Oliva S, Thomson M, de Ridder L, Martín-de-Carpi J, Van Biervliet S, Braegger C, Dias JA, Kolacek S, Miele E, Buderus S, Bronsky J, Winter H, Navas-López VM, Assa A, Chong SKF, Afzal NA, Smets F, Shaoul R, Hussey S, Turner D, Cucchiara S. Endoscopy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto IBD Group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(3):414-30. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002092>
  25. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, Liew D, Prideaux L, Lawrance IC, Andrews JM, Bampton PA, Gibson PR, Sparrow M, Leong RW, Florin TH, Garry RB, Radford-Smith G, Macrae FA, Debinski H, Selby W, Kronborg I, Johnston MJ, Woods R, Elliott PR, Bell SJ, Brown SJ, Connell WR, Desmond PV. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *The Lancet*. 2015;385(9976):1406-17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61908-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61908-5)
  26. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136-60. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>
  27. de Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, de Ridder L, Paerregaard A, Veres G, Dias JA, Escher JC; 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. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318231d984>
  28. Neville JJ, Macdonald A, Fell J, Choudhry M, Haddad M. Therapeutic strategies for stricturing Crohn's disease in childhood: a systematic review. *Pediatr Surg Int*. 2021;37(5):569-77. <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04848-0>
  29. Khanna R, Bouguen G, Feagan BG, D'Haens G, Sandborn WJ, Dubcenco E, Baker KA, Levesque BG. A Systematic Review of Measurement of Endoscopic Disease Activity and Mucosal Healing in Crohn's Disease: Recommendations for Clinical Trial Design. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(10):1850-61. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000131>
  30. Walsh A, Palmer R, Travis S. Mucosal Healing As a Target of Therapy for Colonic Inflammatory Bowel Disease and Methods to Score Disease Activity. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2014;24(3):367-78. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2014.03.005>
  31. Fuller MK. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1177-83. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.008>
  32. Dalzell AM, Ba'Ath ME. Paediatric inflammatory bowel disease: review with a focus on practice in low- to middle-income countries. *Paediatr Int Child Health*. 2019;39(1):48-58. <https://doi.org/10.1080/20469047.2019.1575056>
  33. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R; European Society of Pathology (ESP); European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827-51. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.06.001>
  34. Abuquteish D, Putra J. Upper gastrointestinal tract involvement of pediatric inflammatory bowel disease: A pathological review. *World J Gastroenterol*. 2019;25(16):1928-35. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i16.1928>
  35. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ*. 2017;357:j2083. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2083>
  36. Däbritz J, Gerner P, Enninger A, Claßen M, Radke M. Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(19):331-8. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0331>
  37. Lemberg DA, Clarkson CM, Bohane TD, Day AS. Role of esophagogastroduodenoscopy in the initial assessment of children with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(11):1696-700. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03954.x>

38. Battat R, Vande Castele N, Pai RK, Wang Z, Zou G, McDonald JWD, Duijvestein M, Jeyarajah J, Parker CE, Van Viegen T, Nelson SA, Boland BS, Singh S, Dulai PS, Valasek MA, Feagan BG, Jairath V, Sandborn WJ. Evaluating the optimum number of biopsies to assess histological inflammation in ulcerative colitis: a retrospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(10):1574-582. <https://doi.org/10.1111/apt.16083>
39. Langner C, Magro F, Driessen A, Ensari A, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R, Geboes K; European Society of Pathology; European Crohn's and Colitis Foundation. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch.* 2014;464(5):511-27. <https://doi.org/10.1007/s00428-014-1543-4>
40. Kellermann L, Riis LB. A close view on histopathological changes in inflammatory bowel disease, a narrative review. *Dig Med Res.* 2021;4:3. <https://doi.org/10.21037/dmr-21-1>
41. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; Colitis Foundation of America; Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, Glickman JN, Gold BD, Griffiths AM, Jevon GP, Higuchi LM, Hyams JS, Kirschner BS, Kugathasan S, Baldassano RN, Russo PA. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(5):653-74. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31805563f3>
42. Dubinsky M. Special issues in pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2007;14(3):413. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.413>
43. Schreiber-Dietrich D, Chiorean L, Cui XW, Braden B, Kucharzik T, Jüngert J, Kosiak W, Stenzel M, Dietrich CF. Particularities of Crohn's disease in pediatric patients: current status and perspectives regarding imaging modalities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(10):1313-25. <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1083420>
44. Allocca M, Danese S, Laurent V, Peyrin-Biroulet L. Use of Cross-Sectional Imaging for Tight Monitoring of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(6):1309-1323.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.11.052>
45. Rimola J, Rodríguez S, García-Bosch O, Ordás I, Ayala E, Aceituno M, Pellisé M, Ayuso C, Ricart E, Donoso L, Panés J. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut.* 2009;58(8):1113-20. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.167957>
46. Schooler GR, Hull NC, Mavis A, Lee EY. MR Imaging Evaluation of Inflammatory Bowel Disease in Children: *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2019;27(2):291-300. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2019.01.007>
47. Maltz R, Podberesky DJ, Saeed SA. Imaging modalities in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(5):590-6. <https://doi.org/10.1097/MOP.000000000000131>
48. Pouillon L, Laurent V, Pouillon M, Bossuyt P, Bonifacio C, Danese S, Deepak P, Loftus EV Jr, Bruining DH, Peyrin-Biroulet L. Diffusion-weighted MRI in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(6):433-43. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30054-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30054-2)
49. Ordás I, Rimola J, Alfaro I, Rodríguez S, Castro-Poceiro J, Ramírez-Morros A, Gallego M, Giner À, Barastegui R, Fernández-Clotet A, Masamunt M, Ricart E, Panés J. Development and Validation of a Simplified Magnetic Resonance Index of Activity for Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2019;157(2):432-439.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.051>
50. Church PC, Greer MC, Cytter-Kuint R, Doria AS, Griffiths AM, Turner D, Walters TD, Feldman BM. Magnetic resonance enterography has good inter-rater agreement and diagnostic accuracy for detecting inflammation in pediatric Crohn disease. *Pediatr Radiol.* 2017;47(5):565-75. <https://doi.org/10.1007/s00247-017-3790-4>
51. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):3-25. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>
52. Koplay M, Guneyli S, Cebeci H, Korkmaz H, Emiroglu HH, Sekmenli T, Paksoy Y. Magnetic resonance enterography with oral mannitol solution: Diagnostic efficacy and image quality in Crohn disease. *Diagn Interv Imaging.* 2017;98(12):893-9. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2017.06.011>
53. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol.* 2017;16(7):564-70. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30158-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30158-8)
54. Kim DH, Carucci LR, Baker ME, Cash BD, Dillman JR, Feig BW, Fowler KJ, Gage KL, Noto RB, Smith MP, Yaghamai V, Yee J, Lalani T. ACR Appropriateness Criteria Crohn Disease. *J Am Coll Radiol.* 2015;12(10):1048-1057.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2015.07.005>
55. Calabrese E, Kucharzik T, Maaser C, Maconi G, Strobel D, Wilson SR, Zorzi F, Novak KL, Bruining DH, Iacucci M, Watanabe M, Lolli E, Chiamonte C, Hanauer SB,

- Panaccione R, Pallone F, Ghosh S, Monteleone G. Real-time Interobserver Agreement in Bowel Ultrasonography for Diagnostic Assessment in Patients With Crohn's Disease: An International Multicenter Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(9):2001-6. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy091>
56. Calabrese E, Maaser C, Zorzi F, Kannengiesser K, Hanauer SB, Bruining DH, Iacucci M, Maconi G, Novak KL, Panaccione R, Strobel D, Wilson SR, Watanabe M, Pallone F, Ghosh S. Bowel Ultrasonography in the Management of Crohn's Disease. A Review with Recommendations of an International Panel of Experts. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1168-83. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000706>
57. Chiorean L. Ultrasonographic imaging of inflammatory bowel disease in pediatric patients. *World J Gastroenterol.* 2015;21(17):5231. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5231>
58. Pallotta N, Civitelli F, Di Nardo G, Vincoli G, Aloï M, Viola F, Capocaccia P, Corazziari E, Cucchiara S. Small Intestine Contrast Ultrasonography in Pediatric Crohn's Disease. *J Pediatr.* 2013;163(3):778-784.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.03.056>
59. Moreno N, Ripollés T, Paredes JM, Ortiz I, Martínez MJ, López A, Delgado F, Moreno-Osset E. Usefulness of abdominal ultrasonography in the analysis of endoscopic activity in patients with Crohn's disease: Changes following treatment with immunomodulators and/or anti-TNF antibodies. *J Crohns Colitis.* 2014;8(9):1079-87. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.02.008>
60. Anupindi SA, Podberesky DJ, Towbin AJ, Courtier J, Gee MS, Darge K, Dillman JR. Pediatric inflammatory bowel disease: imaging issues with targeted solutions. *Abdom Imaging.* 2015;40(5):975-92. <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0423-y>
61. Puylaert CAJ, Tielbeek JAW, Bipat S, Stoker J. Grading of Crohn's disease activity using CT, MRI, US and scintigraphy: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2015;25(11):3295-313. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3737-9>
62. Brodersen JB, Hess S. FDG-PET/CT in Inflammatory Bowel Disease. *PET Clin.* 2020;15(2):153-62. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2019.11.006>
63. Saade C, Nasr L, Sharara A, Barada K, Soweid A, Murad F, Tawil A, Ghieh D, Asmar K, Tamim H, Khoury NJ. Crohn's disease: A retrospective analysis between computed tomography enterography, colonoscopy, and histopathology. *Radiography.* 2019;25(4):349-58. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2019.04.007>
64. 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(1):8-15. <https://doi.org/10.1097/00005176-200007000-00005>
65. Turner D, Levine A, Walters TD, Focht G, Otleý A, López VN, Koletzko S, Baldassano R, Mack D, Hyams J, Griffiths AM. Which PCDAI Version Best Reflects Intestinal Inflammation in Pediatric Crohn Disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):254-60. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001227>
66. Grant A, Lerer T, Griffiths AM, Hyams J, Otleý A. Assessing disease activity using the pediatric Crohn's disease activity index: Can we use subjective or objective parameters alone? *World J Gastroenterol.* 2021;27(30):5100-11. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i30.5100>
67. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin During the Investigation of Suspected Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(5):637-45. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.131>
68. van Rheeën PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, Gasparetto M, Gerasimidis K, Griffiths A, Henderson P, Koletzko S, Kolho KL, Levine A, van Limbergen J, Martín de Carpi FJ, Navas-López VM, Oliva S, de Ridder L, Russell RK, Shouval D, Spinelli A, Turner D, Wilson D, Wine E, Ruemmele FM. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis.* 2021;15(2):171-94. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa161>
69. Cozijnsen MA, Ben Shoham A, Kang B, Choe BH, Choe YH, Jongasma MME, Russell RK, Ruemmele FM, Escher JC, de Ridder L, Koletzko S, Martín-de-Carpi J, Hyams J, Walters T, Griffiths A, Turner D. Development and Validation of the Mucosal Inflammation Noninvasive Index For Pediatric Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(1):133-140.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.04.012>
70. Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, Evans J, Kugathasan S, Otleý A, Pfefferkorn M, Rosh J, Mezzoff A, Moyer S, Oliva-Hemker M, Rothbaum R, Wyllie R, delRosario JF, Keljo D, Lerer T, Hyams J; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Laboratory Values for Children With Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease. *Pediatrics.* 2007;119(6):1113-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1865>
71. Sabery N, Bass D. Use of Serologic Markers as a Screening Tool in Inflammatory Bowel Disease Compared With Elevated Erythrocyte Sedimentation Rate and Anemia. *Pediatrics.* 2007;119(1):e193-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1361>
72. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Reitsma JB, Berger MY. Noninvasive Tests for Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(1):e20152126. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2126>
73. Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological Antibodies in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(7):1340-55. <https://doi.org/10.1002/ibd.21903>

74. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, Sendid B, Poulain D, Peeters M, Geboes K, Bossuyt X, Vandewalle P, Oberhuber G, Vogelsang H, Rutgeerts P, Colombel JF. The value of serologic markers in indeterminate colitis: A prospective follow-up study. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1242-7. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.32980>
75. Birimberg-Schwartz L, Wilson DC, Kolho KL, Karolewska-Bochenek K, Afzal NA, Spray C, Romano C, Lionetti P, Hauer AC, Martinez-Vinson C, Veres G, Escher JC, Turner D; paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. pANCA and ASCA in Children with IBD-Unclassified, Crohn's Colitis, and Ulcerative Colitis-A Longitudinal Report from the IBD Porto Group of ESPGHAN: *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):1908-14. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000784>
76. Amre DK, Lu SE, Costea F, Seidman EG. Utility of Serological Markers in Predicting the Early Occurrence of Complications and Surgery in Pediatric Crohn's Disease Patients. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):645-52. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00468.x>
77. Chang S. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11246. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i40.11246>
78. Koninckx CR, Donat E, Benninga MA, Broekaert IJ, Gottrand F, Kolho KL, Lionetti P, Miele E, Orel R, Papadopoulou A, Pienar C, Schäppi MG, Wilschanski M, Thapar N. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(4):617-40. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003046>
79. Kapel N, Campeotto F, Kalach N, Baldassare M, Butel MJ, Dupont C. Faecal Calprotectin in Term and Preterm Neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(5):542-7. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181e2ad72>
80. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Schölmerich J, Bemelman W, Danese S, Mary JY, Rubin D, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Dotan I, Abreu MT, Dignass A; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031>
81. Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, de Ridder L, Escher JC, Hojsak I, Kolaček S, Koletzko S, Levine A, Lionetti P, Martinelli M, Ruemmele F, Russell RK, Boneh RS, van Limbergen J, Veereman G, Staiano A. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(4):687-708. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001896>
82. Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane IBD Group, editor. Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:CD000542. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000542.pub3>
83. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengliné H, Talbotec C, Schmitz J, Canioni D, Goulet O, Ruemmele FM. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding: Oral vs. continuous enteral nutrition for CD in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(12):1332-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04662.x>
84. Levine A, Wine E, Assa A, Sigall Boneh R, Shaoul R, Kori M, Cohen S, Peleg S, Shamaly H, On A, Millman P, Abrams L, Ziv-Baran T, Grant S, Abitbol G, Dunn KA, Bielawski JP, Van Limbergen J. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(2):440-450.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.021>
85. Faiman A, Mutalib M, Moylan A, Morgan N, Crespi D, Furman M, Kader A. Standard versus rapid food reintroduction after exclusive enteral nutritional therapy in paediatric Crohn's disease: *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(3):276-81. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000027>
86. Wong S, Lemberg DA, Day AS. Exclusive enteral nutrition in the management of perianal Crohn's disease in children: Enteral nutrition in perianal Crohn's disease. *J Dig Dis*. 2010;11(3):185-8. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2010.00434.x>
87. Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease: SYSTEMATIC REVIEW: NUTRITION IN CHILDREN WITH CROHN'S. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;27(4):293-307. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03578.x>
88. Akobeng AK, Thomas AG. Refeeding Syndrome Following Exclusive Enteral Nutritional Treatment in Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(3):364-6. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181e712d6>
89. Pigneur B, Lepage P, Mondot S, Schmitz J, Goulet O, Doré J, Ruemmele FM. Mucosal Healing and Bacterial Composition in Response to Enteral Nutrition Vs Steroid-based Induction Therapy-A Randomised Prospective Clinical Trial in Children With Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2019;13(7):846-55. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy207>
90. 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.  
<https://doi.org/10.1007/s00535-013-0815-0>
91. Urlep D, Benedik E, Brecej J, Orel R. Partial enteral nutrition induces clinical and endoscopic remission in active pediatric Crohn's disease: results of a prospective cohort study. *Eur J Pediatr.* 2020;179(3):431-8.  
<https://doi.org/10.1007/s00431-019-03520-7>
  92. Sigall Boneh R, Van Limbergen J, Wine E, Assa A, Shaoul R, Milman P, Cohen S, Kori M, Peleg S, On A, Shamaly H, Abramam L, Levine A. Dietary Therapies Induce Rapid Response and Remission in Pediatric Patients With Active Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(4):752-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.006>
  93. Greenberg GR, Fleming CR, Jeejeebhoy KN, Rosenberg IH, Sales D, Tremaine WJ. Controlled trial of bowel rest and nutritional support in the management of Crohn's disease. *Gut.* 1988;29(10):1309-15.  
<https://doi.org/10.1136/gut.29.10.1309>
  94. Jones VA. Comparison of total parenteral nutrition and elemental diet in induction of remission of Crohn's disease: Long-term maintenance of remission by personalized food exclusion diets. *Dig Dis Sci.* 1987;32(S12):S100-7.  
<https://doi.org/10.1007/BF01312473>
  95. Yu Y, Chen KC, Chen J. Exclusive enteral nutrition versus corticosteroids for treatment of pediatric Crohn's disease: a meta-analysis. *World J Pediatr.* 2019;15(1):26-36.  
<https://doi.org/10.1007/s12519-018-0204-0>
  96. Swaminath A, Feathers A, Ananthakrishnan AN, Falzon L, Li Ferry S. Systematic review with meta-analysis: enteral nutrition therapy for the induction of remission in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(7):645-56.  
<https://doi.org/10.1111/apt.14253>
  97. Levine A, Turner D, Pfeffer Gik T, Amil Dias J, Veres G, Shaoul R, Staiano A, Escher J, Kolho KL, Paerregaard A, Martin de Carpi J, Veereman Wauters G, Koletzko S, Shevah O, Finnby L, Sladek M. 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.  
<https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000437735.11953.68>
  98. Hart L, Farbod Y, Szamosi JC, Yamamoto M, Britz-McKibbin P, Halgren C, Zachos M, Pai N. Effect of Exclusive Enteral Nutrition and Corticosteroid Induction Therapy on the Gut Microbiota of Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients.* 2020;12(6):1691.  
<https://doi.org/10.3390/nu12061691>
  99. Connors J, Basseri S, Grant A, Giffin N, Mahdi G, Noble A, Rashid M, Otle A, Van Limbergen J. Exclusive Enteral Nutrition Therapy in Paediatric Crohn's Disease Results in Long-term Avoidance of Corticosteroids: Results of a Propensity-score Matched Cohort Analysis. *J Crohns Colitis.* 2017;11(9):1063-70.  
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx060>
  100. Cohen-Dolev N, Sladek M, Hussey S, Turner D, Veres G, Koletzko S, et al. Differences in Outcomes Over Time With Exclusive Enteral Nutrition Compared With Steroids in Children With Mild to Moderate Crohn's Disease: Results From the GROWTH CD Study. *J Crohns Colitis.* 2018;12(3):306-12.  
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx150>
  101. Assa A, Shamir R. Exclusive enteral nutrition for inducing remission in inflammatory bowel disease in paediatric patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017;20(5):384-9.  
<https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000402>
  102. Escher JC. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(1):47-54.  
<https://doi.org/10.1097/00042737-200401000-00008>
  103. Sidoroff M, Kolho KL. Glucocorticoids in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(7):745-50.  
<https://doi.org/10.3109/00365521.2012.679681>
  104. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, Zink A, Buttgerit F. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1119-24.  
<https://doi.org/10.1136/ard.2008.092163>
  105. Agrawal A, Durrani S, Leiper K, Ellis A, Morris AI, Rhodes JM. Effect of Systemic Corticosteroid Therapy on Risk for Intra-Abdominal or Pelvic Abscess in Non-operated Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(12):1215-20.  
[https://doi.org/10.1016/S1542-3565\(05\)00759-7](https://doi.org/10.1016/S1542-3565(05)00759-7)
  106. Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, Jairath V, Sandborn WJ. Comparative Risk of Serious Infections With Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(1):69-81.e3.  
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.02.044>
  107. Costello R, Patel R, Humphreys J, McBeth J, Dixon WG. Patient perceptions of glucocorticoid side effects: a cross-sectional survey of users in an online health community. *BMJ Open.* 2017;7(4):e014603.  
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014603>
  108. Levine A, Kori M, Dinari G, Broide E, Shaoul R, Yerushalmi B, On A, Bujanover Y, Pröls M, Greinwald R; Israeli Pediatric Budesonide Study Group. Comparison of two dosing methods for induction of response and remission with oral budesonide in active pediatric Crohn's disease: A randomized placebo-controlled trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(7):1055-61.  
<https://doi.org/10.1002/ibd.20881>

109. Kuenzig ME, Rezaie A, Kaplan GG, Otley AR, Steinhart AH, Griffiths AM, Benchimol EI, Seow CH. Budesonide for the Induction and Maintenance of Remission in Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis for the Cochrane Collaboration. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2018;1(4):159-73. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwy018>
110. Levine A, Broide E, Stein M, Bujanover Y, Weizman Z, Dinari G, Pacht A, Branski D, Zahavi I. Evaluation of oral budesonide for treatment of mild and moderate exacerbations of Crohn's disease in children. *J Pediatr.* 2002;140(1):75-80. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.119992>
111. Hicks CW, Wick EC, Salvatori R, Ha CY. Perioperative Corticosteroid Management for Patients with Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(1):221-8. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000185>
112. Sidoroff M, Kolho KL. Screening for adrenal suppression in children with inflammatory bowel disease discontinuing glucocorticoid therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014;14(1):51. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-51>
113. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):28-62. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.12.002>
114. Levine A, Kori M, Kierkus J, Sigall Boneh R, Sladek M, Escher JC, Wine E, Yerushalmi B, Amil Dias J, Shaoul R, Veereman Wauters G, Boaz M, Abitbol G, Bousvaros A, Turner D. Azithromycin and metronidazole versus metronidazole-based therapy for the induction of remission in mild to moderate paediatric Crohn's disease: a randomised controlled trial. *Gut.* 2019;68(2):239-47. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315199>
115. Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK, Nguyen TM, Jairath V, Feagan BG, Khanna R. Antibiotics for induction and maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2(2):CD012730. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012730.pub2>
116. Lim WC, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. En: *The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010. p. CD008870. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008870>
117. Sokollik C, Fournier N, Rizzuti D, Braegger CP, Nydegger A, Schibli S, Spalinger J; Swiss IBD Cohort Study Group. The Use of 5-Aminosalicyclic Acid in Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(10):e87-91. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000864>
118. Cezard JP, Munck A, Mouterde O, Morali A, Lenaerts C, Lachaux A, Turck D, Schmitz J, Maurage C, Girardet JP, Belli D, Lamireau T, Sarles J, Chouraqui JP, Descos B, Dabadi A, Meyer M, Olives JP, Mary JY. Prevention of relapse by mesalazine (Pentasa®) in pediatric Crohn's disease: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2009;33(1):31-40. <https://doi.org/10.1016/j.gcb.2008.07.007>
119. Sood A, Ahuja V, Midha V, Sinha SK, Pai CG, Kedia S, Mehta V, Bopanna S, Abraham P, Banerjee R, Bhatia S, Chakravartty K, Dadhich S, Desai D, Dwivedi M, Goswami B, Kaur K, Khosla R, Kumar A, Mahajan R, Misra SP, Peddi K, Singh SP, Singh A. Colitis and Crohn's Foundation (India) consensus statements on use of 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease. *Intest Res.* 2020;18(4):355-78. <https://doi.org/10.5217/ir.2019.09176>
120. Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane IBD Group, editor. Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9(9):CD003715. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003715.pub3>
121. Griffiths A, Koletzko S, Sylvester F, Marcon M, Sherman P. Slow-Release 5-Aminosalicyclic Acid Therapy in Children with Small Intestinal Crohn's Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;17(2):186-92. <https://doi.org/10.1097/00005176-199308000-00010>
122. Sedano Muñoz R, Quera Pino R, Ibáñez Lazo P, Figueroa Corona C, Flores Pérez L. Aminosalicilatos, tiopurínicos y metotrexato en la enfermedad inflamatoria intestinal, ¿es posible suspender el tratamiento? *Gastroenterol Hepatol.* 2019;42(5):339-47. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.01.013>
123. 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. <https://doi.org/10.1053/gast.2000.18144>
124. Ashworth LA, Billett A, Mitchell P, Nuti F, Siegel C, Bousvaros A. Lymphoma risk in children and young adults with inflammatory bowel disease: Analysis of a large single-center cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(5):838-43. <https://doi.org/10.1002/ibd.21844>
125. Shah ED, Coburn ES, Nayyar A, Lee KJ, Koliani-Pace JL, Siegel CA. Systematic review: hepatosplenic T-cell lymphoma on biologic therapy for inflammatory bowel disease, including data from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(5):527-33. <https://doi.org/10.1111/apt.15637>

126. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, Loftus EV Jr, Peyrin-Biroulet L, Blonski WC, Van Domselaar M, Chaparro M, Sandilya S, Bewtra M, Beigel F, Biancone L, Lichtenstein GR. Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Azathioprine and 6-Mercaptopurine: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):847-858.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.05.015>
127. Mack DR, Benchimol EI, Critch J, deBruyn J, Tse F, Moayyedi P, Church P, Deslandes C, El-Matary W, Huynh H, Jantchou P, Lawrence S, Otley A, Sherlock M, Walters T, Kappelman MD, Sadowski D, Marshall JK, Griffiths A. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Pediatric Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019;157(2):320-48. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.022>
128. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(8):CD006884. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006884.pub3>
129. Colman RJ, Lawton RC, Dubinsky MC, Rubin DT. Methotrexate for the Treatment of Pediatric Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(10):2135-41. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy078>
130. Ejima-Yamada K, Oshiro Y, Okamura S, Fujisaki T, Mihashi Y, Tamura K, Fukushige T, Kojima M, Shibuya K, Takeshita M. Epstein-Barr virus infection and gene promoter hypermethylation in rheumatoid arthritis patients with methotrexate-associated B cell lymphoproliferative disorders. *Virchows Arch*. 2017;470(2):205-15. <https://doi.org/10.1007/s00428-016-2030-x>
131. 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. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32832c788c>
132. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S, Yokoyama H, Takahashi S, Iwabuchi M, Takahashi H, Takahashi S, Kinouchi Y, Hiwatashi N, Funayama Y, Sasaki I, Tsuji I, Shimosegawa T. Effectiveness of an «half elemental diet» as maintenance therapy for Crohn's disease: a randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(9):1333-40. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03120.x>
133. Yamamoto T, Shiraki M, Nakahigashi M, Umegae S, Matsumoto K. Enteral nutrition to suppress postoperative Crohn's disease recurrence: a five-year prospective cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(3):335-40. <https://doi.org/10.1007/s00384-012-1587-3>
134. Gkikas K, Gerasimidis K, Milling S, Ijaz UZ, Hansen R, Russell RK. Dietary Strategies for Maintenance of Clinical Remission in Inflammatory Bowel Diseases: Are We There Yet? *Nutrients*. 2020;12(7):2018. <https://doi.org/10.3390/nu12072018>
135. El-Matary W, Otley A, Critch J, Abou-Setta AM. Enteral Feeding Therapy for Maintaining Remission in Crohn's Disease: A Systematic Review. *J Parenter Enter Nutr*. 2017;41(4):550-61. <https://doi.org/10.1177/0148607115621051>
136. Tsertsvadze A, Gurung T, Court R, Clarke A, Sutcliffe P. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of elemental nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2015;19(26):1-138. <https://doi.org/10.3310/hta19260>
137. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J, Wilson DC. Systematic Review: The Role of Breastfeeding in the Development of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr*. 2009;155(3):421-6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.03.017>
138. Charlebois A, Rosenfeld G, Bressler B. The Impact of Dietary Interventions on the Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56(8):1370-8. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.760515>
139. Penagini F, Dilillo D, Borsani B, Cococcioni L, Galli E, Bedogni G, Zuin G, Zuccotti GV. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: From Etiology to Treatment. A Systematic Review. *Nutrients*. 2016;8(6):334. <https://doi.org/10.3390/nu8060334>
140. Racine A, Carbonnel F, Chan SS, Hart AR, Bueno-de-Mesquita HB, Oldenburg B, van Schaik FD, Tjønneland A, Olsen A, Dahm CC, Key T, Luben R, Khaw KT, Riboli E, Grip O, Lindgren S, Hallmans G, Karling P, Clavel-Chapelon F, Bergman MM, Boeing H, Kaaks R, Katzke VA, Palli D, Masala G, Jantchou P, Boutron-Ruault MC. Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPIC Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):345-54. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000638>
141. Goyal A, Zheng Y, Albenberg LG, Stoner NL, Hart L, Alkhoury R, Hampson K, Ali S, Cho-Dorado M, Goyal RK, Grossman A. Anemia in Children With Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper by the IBD Committee of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71(4):563-82. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002885>
142. Tulewicz-Marti E, Moniuszko A, Rydzewska G. Management of anemia in inflammatory bowel disease: a challenge in everyday clinical practice. *Gastroenterol Rev*. 2017;4:239-43. <https://doi.org/10.5114/pg.2017.72096>
143. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for calcium. *EFSA J*. 2015;13(5):4101. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4101>

144. Pappa HM, Mitchell PD, Jiang H, Kassiff S, Filip-Dhima R, DiFabio D, Quinn N, Lawton RC, Varvaris M, Van Straaten S, Gordon CM. Treatment of Vitamin D Insufficiency in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Clinical Trial Comparing Three Regimens. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):2134-42. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3182>
145. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, Botelho C, Evans J, Ferry GD, Goldin B, Hartigan L, Kugathasan S, Levy J, Murray KF, Oliva-Hemker M, Rosh JR, Tolia V, Zholudev A, Vanderhoof JA, Hibberd PL. A Randomized, Double-blind Trial of Lactobacillus GG Versus Placebo in Addition to Standard Maintenance Therapy for Children with Crohn's Disease: Inflamm Bowel Dis. 2005;11(9):833-9. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000175905.00212.2c>
146. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall FJ. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD004826. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004826.pub2>
147. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2008(3):CD006634. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006634.pub2>
148. Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Gomez-Duarte OG, Beaulieu DB, Acra S. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):CD012774. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012774.pub2>
149. Fang H, Fu L, Wang J. Protocol for Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int.* 2018;2018:1-11. <https://doi.org/10.1155/2018/8941340>
150. Yang C, Singh P, Singh H, Le ML, El-Matary W. Systematic review: thalidomide and thalidomide analogues for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1079-93. <https://doi.org/10.1111/apt.13181>
151. Lazzarini M, Villanacci V, Pellegrin MC, Martellosi S, Magazzù G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, Calvi A, Arrigo S, Lionetti P, Fontana M, Zuin G, Maggiore G, Bramuzzo M, Maschio M, Salemme M, Manenti S, Lorenzi L, Decorti G, Montico M, Ventura A. Endoscopic and Histologic Healing in Children With Inflammatory Bowel Diseases Treated With Thalidomide. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(9):1382-1389.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.02.029>
152. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, Thomas A, Nice R, Perry MH, Bouri S, Chanchlani N, Heerasing NM, Hendy P, Lin S, Gaya DR, Cummings JRF, Selinger CP, Lees CW, Hart AL, Parkes M, Sebastian S, Mansfield JC, Irving PM, Lindsay J, Russell RK, McDonald TJ, McGovern D, Goodhand JR, Ahmad T; UK Inflammatory Bowel Disease Pharmacogenetics Study Group. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(5):341-53. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30012-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30012-3)
153. Merras-Salmio L, Kolho KL. Clinical Use of Infliximab Trough Levels and Antibodies to Infliximab in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):272-8. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001258>
154. Clarkston K, Tsai YT, Jackson K, Rosen MJ, Denson LA, Minar P. Development of Infliximab Target Concentrations During Induction in Pediatric Crohn Disease Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(1):68-74. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002304>
155. Chavannes M, Martinez-Vinson C, Hart L, Kaniki N, Chao CY, Lawrence S, Jacobson K, Hugot JP, Viala J, Deslandres C, Jantchou P, Seidman EG. Management of Paediatric Patients With Medically Refractory Crohn's Disease Using Ustekinumab: A Multi-Centred Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2019;13(5):578-84. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy206>
156. Ledder O, Assa A, Levine A, Escher JC, de Ridder L, Ruemmele F, Shah N, Shaoul R, Wolters VM, Rodrigues A, Uhlig HH, Posovszky C, Kolho KL, Jakobsen C, Cohen S, Shouval DS, de Meij T, Martin-de-Carpi J, Richmond L, Bronsky J, Friedman M, Turner D. Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Multi-Centre Experience From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis.* 2017;11(10):1230-7. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx082>
157. de Ridder L, Assa A, Bronsky J, Romano C, Russell RK, Afzal NA, Hauer AC, Knafelz D, Lionetti P, Strisciuglio C, Veres G, Winter H, Wolters VM, Sladek M, Vulto AG, Dias JA; Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. Use of Biosimilars in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Statement of the ESPGHAN Paediatric IBD Porto Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(4):503-8. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000903>
158. Sassine S, Djani L, Cambron-Asselin C, Savoie M, Lin YF, Qaddouri M, Zekhnine S, Grzywacz K, Groleau V, Dirks M, Drouin É, Halac U, Marchand V, Girard C, Courbette O, Patey N, Dal Soglio D, Deslandres C, Jantchou P. Risk Factors of Clinical Relapses in Pediatric Luminal Crohn's Disease: A Retrospective Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(4):637-46. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001650>
159. Boyapati RK, Torres J, Palmela C, Parker CE, Silverberg OM, Upadhyaya SD, Nguyen TM, Colombel JF. Withdrawal of immunosuppressant or biologic therapy for patients with quiescent Crohn's disease. *Cochrane*

- Database Syst Rev. 2018;5(5):CD012540.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012540.pub2>
160. Zhang B, Gulati A, Alipour O, Shao L. Relapse From Deep Remission After Therapeutic De-escalation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2020;14(10):1413-23.  
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa087>
  161. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G, de Buck van Overstraeten A, Burke JP, Buskens CJ, Colombo F, Dias JA, Eliakim R, Elosua T, Gecim IE, Kolacek S, Kierkus J, Kolho KL, Lefevre JH, Millan M, Panis Y, Pinkney T, Russell RK, Shwaartz C, Vaizey C, Yassin N, D'Hoore A. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(1):1-16.  
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx061>
  162. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, Johanns J, Blank MA, Chevrier M, Plevy S, Popp J, Cornillie FJ, Lukas M, Danese S, Gionchetti P, Hanauer SB, Reinisch W, Sandborn WJ, Sorrentino D, Rutgeerts P; PREVENT Study Group. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1568-78.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.072>
  163. Turner D, Muise AM. Very Early Onset IBD: How Very Different 'on Average'? *J Crohns Colitis*. 2017;11(5):517-18.  
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw217>
  164. Kim ES, Kwon Y, Choe YH, Kim MJ. Upper gastrointestinal tract involvement is more prevalent in Korean patients with pediatric Crohn's disease than in European patients. *Sci Rep*. diciembre de 2020;10(1):19032.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-75938-1>
  165. Day AS, Lemberg DA. Identification and diagnosis of Crohn disease and ulcerative colitis in children. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(11):1731-4.  
<https://doi.org/10.1111/jpc.14925>
  166. Ho SSC, Ross M, Keenan JI, Day AS. Fecal Calprotectin in Combination With Standard Blood Tests in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Front Pediatr*. 2021;8:609279.  
<https://doi.org/10.3389/fped.2020.609279>
  167. Thomson M, Tringali A, Dumonceau JM, Tavares M, Tabbers MM, Furlano R, Spaander M, Hassan C, Tzvinikos C, Ijsselstijn H, Viala J, Dall'Oglio L, Benninga M, Orel R, Vandenplas Y, Keil R, Romano C, Brownstone E, Hlava Š, Gerner P, Dolak W, Landi R, Huber WD, Everett S, Vecsei A, Aabakken L, Amil-Dias J, Zambelli A. Paediatric Gastrointestinal Endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):133-53.  
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001408>
  168. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-70.  
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>
  169. Norsa L, Ferrari A, Arrigo S, Bramuzzo M, Deganello Saccomani M, Di Nardo G, Illiceto MT, Miele E, Paci M, Romano C, Romeo E, Daperno M, Oliva S; Endoscopy group of the Italian society of pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (SIGENP). Scoring Endoscopy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Way to Improve Quality. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;73(1):48-53.  
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003090>
  170. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, Vavricka SR, Verstockt B, van Rheenen P, Tolan D, Taylor SA, Rimola J, Rieder F, Limdi JK, Laghi A, Krustiņš E, Kotze PG, Kopylov U, Katsanos K, Halligan S, Gordon H, González Lama Y, Ellul P, Eliakim R, Castiglione F, Burisch J, Borralho Nunes P, Bettenworth D, Baumgart DC, Stoker J; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis*. 2019;13(3):273-84.  
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy114>
  171. Löfberg R, Broström O, Karlén P, Tribukait B, Öst Å. Colonoscopic surveillance in long-standing total ulcerative colitis-A 15-year follow-up study. *Gastroenterology*. 1990;99(4):1021-31.  
[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(90\)90622-8](https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)90622-8)
  172. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413.  
<https://doi.org/10.14309/ajg.000000000000152>
  173. Magro F, Doherty G, Peyrin-Biroulet L, Svrcek M, Borralho P, Walsh A, Carneiro F, Rosini F, de Hertogh G, Biedermann L, Pouillon L, Scharl M, Tripathi M, Danese S, Villanacci V, Feakins R. ECCO Position Paper: Harmonization of the Approach to Ulcerative Colitis Histopathology. *J Crohns Colitis*. 2020;14(11):1503-11.  
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa110>
  174. Clarke WT, Feuerstein JD. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: Practice guidelines and recent developments. *World J Gastroenterol*. 2019;25(30):4148-57.  
<https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i30.4148>
  175. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA Technical Review on the Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):746-774.e4.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.035>

176. Mohammed Vashist N, Samaan M, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK, Nelson SA, Zou GY, Feagan BG, Khanna R, Jairath V. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):CD011450. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011450.pub2>
177. Xie T, Zhang T, Ding C, Dai X, Li Y, Guo Z, Wei Y, Gong J, Zhu W, Li J. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) versus Mayo Endoscopic Score (MES) in guiding the need for colectomy in patients with acute severe colitis. *Gastroenterol Rep.* 2018;6(1):38-44. <https://doi.org/10.1093/gastro/gox016>
178. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, Walters TD, Zachos M, Mamula P, Beaton DE, Steinhart AH, Griffiths AM. Development, Validation, and Evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: A Prospective Multicenter Study. *Gastroenterology.* agosto de 2007;133(2):423-32. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.029>
179. Lewis JD, Abreu MT. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017;152(2):398-414.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.019>
180. Ahmed SF, Horrocks IA, Patterson T, Zaidi S, Ling SC, McGrogan P, Weaver LT. Bone Mineral Assessment by Dual Energy X-ray Absorptiometry in Children With Inflammatory Bowel Disease: Evaluation by Age or Bone Area. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(3):276-80. <https://doi.org/10.1097/00005176-200403000-00008>
181. Lu C, Yang J, Yu W, Li D, Xiang Z, Lin Y, Yu C. Association between 25(OH)D Level, Ultraviolet Exposure, Geographical Location, and Inflammatory Bowel Disease Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132036>
182. Heyman MB, Kierkus J, Spénard J, Shbaklo H, Giguere M. Efficacy and safety of mesalamine suppositories for treatment of ulcerative proctitis in children and adolescents. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(11):1931-9. <https://doi.org/10.1002/ibd.21256>
183. Hojsak I, Pavić AM, Kolaček S. Mesalamine treatment mimicking relapse in a child with ulcerative colitis. *World J Pediatr.* 2014;10(4):371-3. <https://doi.org/10.1007/s12519-014-0485-x>
184. Orchard TR, van der Geest SAP, Travis SPL. Randomised clinical trial: early assessment after 2 weeks of high-dose mesalazine for moderately active ulcerative colitis - new light on a familiar question: Randomised clinical trial: time to symptom resolution of UC with high-dose 5-ASA. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(9):1028-35. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04620.x>
185. Turner D, Yerushalmi B, Kori M, Broide E, Mozer-Glassberg Y, Shaoul R, Kolho KL, Shteyer E, Shamaly H, Ledder O, Cohen S, Peleg S, On A, Levine A. Once-Versus Twice-daily Mesalazine to Induce Remission in Paediatric Ulcerative Colitis: A Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis.* 2017;11(5):527-33. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw180>
186. Iofel E, Chawla A, Daum F, Markowitz J. Mesalamine Intolerance Mimics Symptoms of Active Inflammatory Bowel Disease: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34(1):73-6. <https://doi.org/10.1097/00005176-200201000-00017>
187. Tung J, Loftus EV Jr, Freese DK, El-Youssef M, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Harmsen WS, Sandborn WJ, Faubion WA Jr. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(12):1093-100. <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000235835.32176.85>
188. Cakir M, Ozgenc F, Yusekkaya HA, Ecevit CO, Yagci RV. Steroid response in moderate to severe pediatric ulcerative colitis: a single center's experience. *World J Pediatr.* 2011;7(1):50-3. <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0245-0>
189. Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Griffiths A, Mack D, Bousvaros A, Otley A, Evans J, Pfefferkorn M, Rosh J, Rothbaum R, Kugathasan S, Mezoff A, Wyllie R, Tolia V, delRosario JF, Moyer MS, Oliva-Hemker M, Leleiko N; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. The Natural History of Corticosteroid Therapy for Ulcerative Colitis in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(9):1118-23. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.04.008>
190. Bossa F, Fiorella S, Caruso N, Accadia L, Napolitano G, Valvano MR, Andriulli A, Annese V. Continuous Infusion Versus Bolus Administration of Steroids in Severe Attacks of Ulcerative Colitis: A Randomized, Double-Blind Trial. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):601-8. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.01007.x>
191. Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A Comparison of Oral Prednisolone Given as Single or Multiple Daily Doses for Active Proctocolitis. *Scand J Gastroenterol.* octubre de 1978;13(7):833-7. <https://doi.org/10.3109/00365527809182199>
192. D'Haens G. Systematic review: second-generation vs. conventional corticosteroids for induction of remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(10):1018-29. <https://doi.org/10.1111/apt.13803>
193. Maconi G, Camatta D, Cannatelli R, Ferretti F, Carvalhas Gabrielli A, Ardizzone S. Budesonide MMX in the Treatment of Ulcerative Colitis: Current Perspectives on Efficacy and Safety. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:285-92. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S263835>
194. Danese S, Hart A, Dignass A, Fiorino G, Louis E, Bonovas S, D'Haens G, Dotan I, Rogler G, Paridaens K, Peyrin-Biroulet L. A multicentre prospective cohort study assessing the effectiveness of budesonide MMX® (Cortiment® MMX®) for active, mild-to-moderate ulcerative colitis. *United Eur Gastroenterol J.* 2019;7(9):1171-82. <https://doi.org/10.1177/2050640619864848>

195. Lichtenstein GR, Travis S, Danese S, D'Haens G, Moro L, Jones R, Huang M, Ballard ED, Bagin R, Hardiman Y, Collazo R, Sandborn WJ. Budesonide MMX for the Induction of Remission of Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Pooled Safety Analysis. *J Crohns Colitis*. 2015;9(9):738-46.  
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv101>
196. Jakobsen C, Bartek J Jr, Wewer V, Vind I, Munkholm P, Groen R, Paerregaard A. Differences in phenotype and disease course in adult and paediatric inflammatory bowel disease - a population-based study: Differences between paediatric and adult IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(10):1217-24.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04857.x>
197. Church PC, Ho S, Sharma A, Tomalty D, Frost K, Muise A, Walters TD, Griffiths AM. Intensified Infliximab Induction is Associated with Improved Response and Decreased Colectomy in Steroid-Refractory Paediatric Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2019;13(8):982-9.  
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz019>
198. Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Winter HS, Kugathasan S, Cohen S, Markowitz J, Escher JC, Veereman-Wauters G, Crandall W, Baldassano R, Griffiths A; T72 Study Group. Induction and Maintenance Therapy With Infliximab for Children With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(4):391-399.e1.  
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.11.026>
199. Vahabnezhad E, Rabizadeh S, Dubinsky MC. A 10-Year, Single Tertiary Care Center Experience on the Durability of Infliximab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(4):606-13.  
<https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000003>
200. Volonaki E, Mutalib M, Kiparissi F, Shah N, Lindley KJ, Elawad M. Adalimumab as a second-line biological therapy in children with refractory ulcerative colitis: *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(12):1425-8.  
<https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000470>
201. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P; SONIC Study Group. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-95.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904492>
202. Schneider AM, Weghuber D, Hetzer B, Entenmann A, Müller T, Zimmermann G, Schütz S, Huber WD, Pichler J. Vedolizumab use after failure of TNF- $\alpha$  antagonists in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):140.  
<https://doi.org/10.1186/s12876-018-0868-x>
203. Jossen J, Kiernan BD, Pittman N, Dubinsky MC. Anti-tumor Necrosis Factor-alpha Exposure Impacts Vedolizumab Mucosal Healing Rates in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(3):304-9.  
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002556>
204. Singh N, Rabizadeh S, Jossen J, Pittman N, Check M, Hashemi G, Phan BL, Hyams JS, Dubinsky MC. Multi-Center Experience of Vedolizumab Effectiveness in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(9):2121-6.  
<https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000865>
205. Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, Sandborn WJ, Miao Y, Zhang H, Tikhonov I, Panaccione R, Hisamatsu T, Scherl EJ, Leong RW, Arasaradnam RP, Afif W, Peyrin-Biroulet L, Sands BE, Marano C. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis*. 2022;16(8):1222-234.  
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac030>
206. Dayan JR, Dolinger M, Benkov K, Dunkin D, Jossen J, Lai J, Phan BL, Pittman N, Dubinsky MC. Real World Experience With Ustekinumab in Children and Young Adults at a Tertiary Care Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(1):61-7.  
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002362>
207. Fusillo SJ, Chang V, Stein RE, Maxwell EC, Conrad MA, Albenberg L, Grossman AB, Mamula B, Piccoli D, Baldassano RN, Kelsen JR. 329 - Ustekinumab Responders versus Non-Responders in Refractory Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(6):S-82.  
[https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(18\)30724-8](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(18)30724-8)
208. Singh N, Rosenthal CJ, Melmed GY, Mirocha J, Farrior S, Callejas S, Tripuraneni B, Rabizadeh S, Dubinsky MC. Early Infliximab Trough Levels Are Associated with Persistent Remission in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(10):1708-13.  
<https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000137>
209. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Casteele N, Kozuch PL, Raffals LE, Baidoo L, Bressler B, Devlin SM, Jones J, Kaplan GG, Sparrow MP, Velayos FS, Ullman T, Siegel CA. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1655-1668.e3.  
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.03.037>
210. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;153(3):827-34.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.032>
211. Navas-López VM, Blasco Alonso J, Serrano Nieto MJ, Girón Fernández-Crehuet F, Argos Rodríguez MD, Sierra Salinas C. Oral tacrolimus for pediatric steroid-resistant

- ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2014;8(1):64-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.03.006>
212. Lawrance IC, Baird A, Lightower D, Radford-Smith G, Andrews JM, Connor S. Efficacy of Rectal Tacrolimus for Induction Therapy in Patients With Resistant Ulcerative Proctitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(8):1248-55.  
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.02.027>
  213. Ikeda H, Ishimaru Y, Takayasu H, Fujino J, Kisaki Y, Otani Y, Yamagishi J, Tahara K. Efficacy of Granulocyte Apheresis in Pediatric Patients With Ulcerative Colitis: A Pilot Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(5):592-6.  
<https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000237928.07729.79>
  214. Martín de Carpi J, Vilar P, Prieto G, Novo MDG, Ribes C, Varea V. Safety and Efficacy of Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Pilot Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(4):386-91.  
<https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31815604e5>
  215. Tanaka T, Okanobu H, Kuga Y, Yoshifuku Y, Fujino H, Miwata T, Moriya T, Nishida T, Oya T. Clinical and endoscopic features of responders and non-responders to adsorptive leucocytapheresis: A report based on 120 patients with active ulcerative colitis. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2010;34(12):687-95.  
<https://doi.org/10.1016/j.gcb.2010.08.007>
  216. Tomomasa T, Tajiri H, Kagimoto S, Shimizu T, Yoden A, Ushijima K, Uchida K, Kaneko H, Abukawa D, Konno M, Maisawa S, Kohsaka T, Kobayashi A; Japanese Study Group for Pediatric Ulcerative Colitis. Leukocytapheresis in Pediatric Patients With Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(1):34-9.  
<https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821058bc>
  217. Thanaraj S, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review: granulocyte/monocyte adsorptive apheresis for ulcerative colitis: *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(11-12):1297-306.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04490.x>
  218. Henker J, Müller S, Laass M, Schreiner A, Schulze J. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) for Successful Remission Maintenance of Ulcerative Colitis in Children and Adolescents: an Open-Label Pilot Study. *Z Für Gastroenterol*. 2008;46(09):874-5.  
<https://doi.org/10.1055/s-2008-1027463>
  219. Kruis W. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004;53(11):1617-23.  
<https://doi.org/10.1136/gut.2003.037747>
  220. Losurdo G, Iannone A, Contaldo A, Ierardi E, Di Leo A, Principi M. *Escherichia coli* Nissle 1917 in Ulcerative Colitis Treatment: Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2015;24(4):499-505.  
<https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.244.ecn>
  221. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a Probiotic Preparation (VSL#3) on Induction and Maintenance of Remission in Children With Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):437-43.  
<https://doi.org/10.1038/ajg.2008.118>
  222. Huynh HQ, deBruyn J, Guan L, Diaz H, Li M, Girgis S, Turner J, Fedorak R, Madsen K. Probiotic preparation VSL#3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: A pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(5):760-8.  
<https://doi.org/10.1002/ibd.20816>
  223. Kaur L, Gordon M, Baines PA, Iheozor-Ejiofor Z, Sinopoulou V, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):CD005573.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005573.pub3>
  224. Abraham B, Quigley EMM. Antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease: when to use them? *Frontline Gastroenterol*. 2020;11(1):62-9.  
<https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101057>
  225. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119(2):305-9.  
<https://doi.org/10.1053/gast.2000.9370>
  226. Mimura T. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut*. 2004;53(1):108-14.  
<https://doi.org/10.1136/gut.53.1.108>
  227. Pronio A, Montesani C, Butcheroni C, Vecchione S, Mumolo G, Vestri A, Vitolo D, Boirivant M. Probiotic administration in patients with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis is associated with expansion of mucosal regulatory cells. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(5):662-8.  
<https://doi.org/10.1002/ibd.20369>
  228. Landy J, Hart A. Commentary: the effects of probiotics on barrier function and mucosal pouch microbiota during maintenance treatment for severe pouchitis in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(11-12):1405-6.  
<https://doi.org/10.1111/apt.12517>
  229. Goulart RA, Barbalho SM, Lima VM, Souza GA, Matias JN, Araújo AC, Rubira CJ, Buchaim RL, Buchaim DV, Carvalho ACA, Guiguer ÉL. Effects of the Use of Curcumin on Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review. *J Med Food*. 2021;24(7):675-85.  
<https://doi.org/10.1089/jmf.2020.0129>
  230. Suskind DL, Wahbeh G, Burpee T, Cohen M, Christie D, Weber W. Tolerability of Curcumin in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Forced-Dose Titration Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(3):277-9.  
<https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318276977d>
  231. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Mitsuyama K, Sata M, Yamada M, Iwaoka Y, Kanke K, Hiraishi H, Hirayama K, Arai H, Yoshii S, Uchijima M, Nagata T, Koide Y. Curcumin Maintenance Therapy for Ulcerative

- Colitis: Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(12):1502-6.  
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.08.008>
232. Lang A, Salomon N, Wu JC, Kopylov U, Lahat A, Har-Noy O, Ching JY, Cheong PK, Avidan B, Gamus D, Kaimakliotis I, Eliakim R, Ng SC, Ben-Horin S. Curcumin in Combination With Mesalamine Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(8):1444-1449.e1.  
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.02.019>
233. Kunde S, Pham A, Bonczyk S, Crumb T, Duba M, Conrad H Jr, Cloney D, Kugathasan S. Safety, Tolerability, and Clinical Response After Fecal Transplantation in Children and Young Adults With Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):597-601.  
<https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318292fa0d>
234. Hourigan SK, Oliva-Hemker M. Fecal microbiota transplantation in children: a brief review. *Pediatr Res.* 2016;80(1):2-6.  
<https://doi.org/10.1038/pr.2016.48>
235. Turner D, Griffiths AM. Acute severe ulcerative colitis in children: A systematic review: *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):440-9.  
<https://doi.org/10.1002/ibd.21383>
236. Turner D, Mack D, Leleiko N, Walters TD, Uusoue K, Leach ST, Day AS, Crandall W, Silverberg MS, Markowitz J, Otlej AR, Keljo D, Mamula P, Kugathasan S, Hyams J, Griffiths AM. Severe Pediatric Ulcerative Colitis: A Prospective Multicenter Study of Outcomes and Predictors of Response. *Gastroenterology.* 2010;138(7):2282-91.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.02.047>
237. Turner D, Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Mack DR, Evans J, Pfefferkorn M, Rosh J, Kay M, Crandall W, Keljo D, Otlej AR, Kugathasan S, Carvalho R, Oliva-Hemker M, Langton C, Mamula P, Bousvaros A, LeLeiko N, Griffiths AM; Pediatric IBD Collaborative Research Group. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI): *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(8):1218-23.  
<https://doi.org/10.1002/ibd.20867>
238. Hourigan SK, Oliva-Hemker M, Hutfless S. The Prevalence of *Clostridium difficile* Infection in Pediatric and Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2014;59(9):2222-7.  
<https://doi.org/10.1007/s10620-014-3169-4>
239. Cohen S, Martinez-Vinson C, Aloï M, Turner D, Assa A, de Ridder L, Wolters VM, de Meij T, Alvisi P, Bronsky J, Kopylov U; Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. Cytomegalovirus Infection in Pediatric Severe Ulcerative Colitis-A Multicenter Study from the Pediatric Inflammatory Bowel Disease Porto Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(3):197-201.  
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001724>
240. Turner D, Walsh CM, Benchimol EI, Mann EH, Thomas KE, Chow C, McLernon RA, Walters TD, Swales J, Steinhart AH, Griffiths AM. Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. *Gut.* 2008;57(3):331-8.  
<https://doi.org/10.1136/gut.2007.136481>
241. Schechter A, Griffiths C, Gana JC, Shaoul R, Shamir R, Shteyer E, Bdolah-Abram T, Ledder O, Turner D. Early endoscopic, laboratory and clinical predictors of poor disease course in paediatric ulcerative colitis. *Gut.* 2015;64(4):580-8.  
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306999>
242. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. *Am J Gastroenterol.* abril de 2013;108(4):478-98.  
<https://doi.org/10.1038/ajg.2013.4>
243. Planche TD, Davies KA, Coen PG, Finney JM, Monahan IM, Morris KA, O'Connor L, Oakley SJ, Pope CF, Wren MW, Shetty NP, Crook DW, Wilcox MH. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C difficile* infection. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(11):936-45.  
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70200-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70200-7)
244. Zidar N, Ferkolj I, Tepeš K, Štabuc B, Kojc N, Uršič T, Petrovec M. Diagnosing cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease-by immunohistochemistry or polymerase chain reaction? *Virchows Arch.* 2015;466(5):533-9.  
<https://doi.org/10.1007/s00428-015-1741-8>
245. Turner D, Bishai J, Reshef L, Abitbol G, Focht G, Marcus D, Ledder O, Lev-Tzion R, Orlanski-Meyer E, Yerushalmi B, Aloï M, Griffiths AM, Albenberg L, Kolho KL, Assa A, Cohen S, Gophna U, Vlamakis H, Lurz E, Levine A. Antibiotic Cocktail for Pediatric Acute Severe Colitis and the Microbiome: The PRASCO Randomized Controlled Trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(11):1733-42.  
<https://doi.org/10.1093/ibd/izz298>
246. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, Cottone M, de Ridder L, Doherty G, Ehehalt R, Esteve M, Katsanos K, Lees CW, Macmahon E, Moreels T, Reinisch W, Tilg H, Tremblay L, Veereman-Wauters G, Vigeat N, Yazdanpanah Y, Eliakim R, Colombel JF; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(6):443-68.  
<https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.013>
247. Moninuola OO, Milligan W, Lochhead P, Khalili H. Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory

- drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(11):1428-39.  
<https://doi.org/10.1111/apt.14606>
248. Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Anton K, Sandler RS. Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(2):152-6.  
<https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000421>
249. Long MD, Barnes EL, Herfarth HH, Drossman DA. Narcotic use for inflammatory bowel disease and risk factors during hospitalization: *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(5):869-76.  
<https://doi.org/10.1002/ibd.21806>
250. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, Geerts W, Bressler B, Butzner JD, Carrier M, Chande N, Marshall JK, Williams C, Kearon C. Consensus Statements on the Risk, Prevention, and Treatment of Venous Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2014;146(3):835-848.e6.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.042>
251. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, Rubin DT, Ullman TA, Pedersen L, Baron JA, Sorensen HT. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut.* 2011;60(7):937-43.  
<https://doi.org/10.1136/gut.2010.228585>
252. Lazzarini M, Bramuzzo M, Maschio M, Martelossi S, Ventura A. Thromboembolism in pediatric inflammatory bowel disease: Systematic review: *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(10):2174-83.  
<https://doi.org/10.1002/ibd.21563>
253. Choshen S, Finnamore H, Auth MK, Bdoлах-Abram T, Shteyer E, Mack D, Hyams J, Leleiko N, Griffiths A, Turner D. Corticosteroid Dosing in Pediatric Acute Severe Ulcerative Colitis: A Propensity Score Analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(1):58-64.  
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001079>
254. Vora R, Finnamore HE, Crook K, Baillie C, Whittle E, Krishnamurthy B, Venkatesh K, Auth MK. Clinical Experience of Use of High-dose Intravenous Methylprednisolone in Children With Acute Moderate to Severe Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(1):51-7.  
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001080>
255. Livshits A, Fisher D, Hadas I, Bdoлах-Abram T, Mack D, Hyams J, Crandall W, Griffiths AM, Turner D. Abdominal X-ray in Pediatric Acute Severe Colitis and Radiographic Predictors of Response to Intravenous Steroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(2):259-63.  
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000910>
256. Benchimol EI, Turner D, Mann EH, Thomas KE, Gomes T, McLernon RA, Griffiths AM. Toxic Megacolon in Children With Inflammatory Bowel Disease: Clinical and Radiographic Characteristics. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(6):1524-31.  
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01807.x>
257. Ungar B, Mazor Y, Weissshof R, Yanai H, Ron Y, Goren I, Waizbard A, Yavzori M, Fudim E, Picard O, Loebstein R, Kopylov U, Dotan I, Chowers Y, Eliakim R, Ben-Horin S. Induction infliximab levels among patients with acute severe ulcerative colitis compared with patients with moderately severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(12):1293-9.  
<https://doi.org/10.1111/apt.13631>
258. Rosen MJ, Minar P, Vinks AA. Review article: applying pharmacokinetics to optimise dosing of anti-TNF biologics in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1094-103.  
<https://doi.org/10.1111/apt.13175>
259. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Stephens M, Evans J, Otley A, Carvalho R, Mack D, Bousvaros A, Rosh J, Grossman A, Tomer G, Kay M, Crandall W, Oliva-Hemker M, Keljo D, LeLeiko N, Markowitz J; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Outcome Following Infliximab Therapy in Children With Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1430-6.  
<https://doi.org/10.1038/ajg.2009.759>
260. Hyams JS, Lerer T, Mack D, Bousvaros A, Griffiths A, Rosh J, Otley A, Evans J, Stephens M, Kay M, Keljo D, Pfefferkorn M, Saeed S, Crandall W, Michail S, Kappelman MD, Grossman A, Samson C, Sudel B, Oliva-Hemker M, Leleiko N, Markowitz J; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group Registry. Outcome Following Thiopurine Use in Children With Ulcerative Colitis: A Prospective Multicenter Registry Study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(5):981-7.  
<https://doi.org/10.1038/ajg.2010.493>
261. Hyams JS, Davis S, Mack DR, Boyle B, Griffiths AM, LeLeiko NS, Sauer CG, Keljo DJ, Markowitz J, Baker SS, Rosh J, Baldassano RN, Patel A, Pfefferkorn M, Otley A, Heyman M, Noe J, Oliva-Hemker M, Rufo P, Strople J, Ziring D, Guthery SL, Sudel B, Benkov K, Wali P, Moulton D, Evans J, Kappelman MD, Marquis A, Sylvester FA, Collins MH, Venkateswaran S, Dubinsky M, Tangpricha V, Spada KL, Britt A, Saul B, Gotman N, Wang J, Serrano J, Kugathasan S, Walters T, Denson LA. Factors associated with early outcomes following standardised therapy in children with ulcerative colitis (PROTECT): a multicentre inception cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(12):855-68.  
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30252-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30252-2)
262. Whaley KG, Rosen MJ. Contemporary Medical Management of Acute Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(1):56-66.  
<https://doi.org/10.1093/ibd/izy208>
263. Esposito S, Antoniol G, Labate M, Passadore L, Alvisi P, Daccò V, Ghizzi C, Colombo C, Principi N. Vaccines in Children with Inflammatory Bowel Disease: Brief Review.

- Vaccines. 2021;9(5):487.  
<https://doi.org/10.3390/vaccines9050487>
264. Maus MV, Lionakis MS. Infections associated with the new 'nibs and mabs' and cellular therapies. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33(4):281-9.  
<https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000656>
265. Ashton JJ, Mossotto E, Stafford IS, Haggarty R, Coelho TAF, Batra A, Afzal NA, Mort M, Bunyan D, Beattie RM, Ennis S. Genetic Sequencing of Pediatric Patients Identifies Mutations in Monogenic Inflammatory Bowel Disease Genes that Translate to Distinct Clinical Phenotypes. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(2):e00129.  
<https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000129>
266. Nambu R, Warner N, Mulder DJ, Kotlarz D, McGovern DPB, Cho J, Klein C, Snapper SB, Griffiths AM, Iwama I, Muise AM. A Systematic Review of Monogenic Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(4):e653-e663.  
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.03.021>
267. Janssen LMA, van der Flier M, de Vries E. Lessons Learned From the Clinical Presentation of Common Variable Immunodeficiency Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2021;12:620709.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.620709>
268. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, Ouahed J, Wilson DC, Travis SP, Turner D, Klein C, Snapper SB, Muise AM; COLORS in IBD Study Group and NEOPICS. The Diagnostic Approach to Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2014;147(5):990-1007.e3.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.023>
269. Tegtmeyer D, Seidl M, Gerner P, Baumann U, Klemann C. Inflammatory bowel disease caused by primary immunodeficiencies-Clinical presentations, review of literature, and proposal of a rational diagnostic algorithm. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(5):412-29.  
<https://doi.org/10.1111/pai.12734>
270. Abraham RS. How to evaluate for immunodeficiency in patients with autoimmune cytopenias: laboratory evaluation for the diagnosis of inborn errors of immunity associated with immune dysregulation. *Hematology.* 2020;2020(1):661-72.  
<https://doi.org/10.1182/hematology.2020000173>
271. D'Elia MM, Baldari CT, Annunziato F. Cellular Primary Immunodeficiencies Rare Diseases of the Immune System. 1.ª edición. Springer; 2021.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-030-70107-9\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-70107-9_1)
272. Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D, Shouval DS, Schwerd T, Strisciuglio C, de Ridder L, van Limbergen J, Macchi M, Snapper SB, Ruemmele FM, Wilson DC, Travis SPL, Griffiths AM, Turner D, Klein C, Muise AM, Russell RK; Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. Clinical Genomics for the Diagnosis of Monogenic Forms of Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper From the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(3):456-73.  
<https://doi.org/10.1097/MPG.00000000000003017>
273. van Rhee PF, Aloï M, Biron IA, Carlsen K, Cooney R, Cucchiara S, Cullen G, Escher JC, Kierkus J, Lindsay JO, Roma E, Russell RK, Sieczkowska-Golub J, Harbord M. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Transitional Care in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2017;11(9):1032-8.  
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx010>