

# Enfermedad intestinal inflamatoria en niños

Actualización sobre presentación, diagnóstico y manejo de la enfermedad intestinal inflamatoria en niños

Autor: Stephanie B Oliveira, Iona M Monteiro *BMJ* 2017;357:j2083

Página 1



## ► INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son condiciones recidivantes crónicas; la enfermedad de Crohn involucra todo el tracto gastrointestinal de la boca al ano, mientras que la colitis ulcerosa afecta sólo al colon. La incidencia y prevalencia de las enfermedades intestinales inflamatorias (EII)

está aumentando, y 20-30% de los casos se presentan antes de los 20 años de edad. La EII que comienza en la infancia se asocia con una enfermedad más extensa, una mayor actividad de la enfermedad y un curso más complicado que la EII de inicio en la edad adulta.<sup>1-3</sup> El retraso medio desde el inicio de la EII pediátrica (EIIP) al diagnóstico es de 11 meses.<sup>4</sup> Antes del año 2000, el pilar del tratamiento eran los antiinflamatorios y los corticosteroides, pero ahora el espectro se ha expandido a los inmunomoduladores y productos biológicos.

Dados los avances en la comprensión genotípico-fenotípica de la EII, deberá desarrollarse un tratamiento personalizado para los pacientes individuales. El acortamiento del tiempo hasta el diagnóstico y la adherencia a las guías diagnósticas y terapéuticas deberían conducir a mejores resultados clínicos.<sup>5</sup>

El enfoque del manejo debe estar en el control de la inflamación intestinal y la optimización de la nutrición, el crecimiento y la calidad de vida (CV), mientras se evitan las enfermedades relacionadas o las complicaciones relacionadas con el tratamiento.<sup>6</sup> La presente revisión resume la evidencia sobre la presentación de la enfermedad, el enfoque diagnóstico, y las opciones de tratamiento en niños de hasta 18 años con EII.

## ► FUENTES Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se realizaron búsquedas en PubMed hasta diciembre de 2016 utilizando los siguientes términos, solos y en combinación: "enfermedad intestinal inflamatoria", "enfermedad de Crohn", "colitis ulcerosa", "fisiopatología", "epidemiología", "diagnóstico", "manejo de la enfermedad", "complicaciones" y "niño/niños". También se realizaron búsquedas bibliográficas de artículos identificados a partir de estudios relevantes.

La evidencia provino de artículos en inglés que incluyeron estudios aleatorizados, estudios de cohortes, estudios observacionales, meta-análisis, y revisiones sistemáticas. Debido a la escasez de datos pediátricos, también se incluyeron estudios retrospectivos y reportes/series de casos.

Se incluyeron la mayoría de los estudios pertinentes a la revisión, independientemente del número de participantes. También se incluyeron artículos más recientes denominados como "guías" o "prácticas clínicas", y algunos estudios en adultos cuando no había datos pediátricos disponibles.

## ► EPIDEMIOLOGÍA

Las tasas de EIIP están aumentando en todo el mundo, pero no se cuenta con estimaciones exactas.<sup>7</sup> Ontario tiene uno de los índices más altos de EII con inicio en la infancia, con un aumento acelerado de la incidencia en niños pequeños.<sup>23</sup> Escocia ha experimentado un aumento del 76% en el diagnóstico de EIIP desde mediados de la década de 1990, siendo el mismo a una edad más temprana.<sup>24</sup> Las personas que emigraron de regiones de baja a alta prevalencia tienen mayor riesgo de desarrollar EII, particularmente entre la primera generación de niños.<sup>25</sup>

Datos de Australia indican una incidencia creciente de EIIP, predominantemente en niños de ascendencia europea, con menores tasas en las poblaciones indígenas.<sup>26</sup> En una comunidad basada en un sistema de administración de asistencia sanitaria del norte de California, la incidencia de colitis ulcerosa aumentó 2,7 veces en un período de 10 años. Los niños hispanos y asiáticos desarrollaron colitis ulcerosa con más frecuencia que la enfermedad de Crohn.<sup>27</sup>

En la Columbia Británica, los asiáticos del sur tuvieron una incidencia tres veces mayor de EIIP que los no asiáticos.<sup>18</sup> Un estudio basado en población en Wisconsin halló que la incidencia de EIIP fue similar en diferentes grupos étnicos, así como en los condados escasamente poblados en comparación con los densamente poblados.<sup>28</sup>

El riesgo relativo de desarrollar enfermedad de Crohn de inicio pediátrico fue más alto en áreas afluentes, pero este no fue el caso para la colitis ulcerosa.<sup>22</sup> Se ha observado una mayor prevalencia con el aumento de las latitudes para la enfermedad de Crohn de inicio pediátrico en Escocia y para la colitis ulcerosa en Finlandia,<sup>22, 29</sup> y se observó un gradiente este-oeste para la incidencia de EIIP en Europa.<sup>30</sup>

---

## ► FISIOPATOLOGÍA

*Una desregulación de la respuesta inmune a las bacterias intestinales comensales debido a una predisposición genética subyacente es la desencadenante de la inflamación crónica*

La EIIP es una enfermedad mediada por el sistema inmunitario. En los últimos años, los aspectos específicos de la interacción de las respuestas innatas y adaptativas al proceso de la enfermedad son cada vez más claros. Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado más de 200 loci genéticos asociados con la EIIP.<sup>31</sup> Estos genes codifican para las proteínas implicadas en la inmunidad innata y adaptativa, la autofagia y la integridad de la barrera mucosa y juegan un papel clave en la homeostasis inmune.

Por lo tanto, se cree que una desregulación de la respuesta inmune a las bacterias intestinales comensales debido a una predisposición genética subyacente es la desencadenante de la inflamación crónica.<sup>32-34</sup> Factores ambientales probablemente influyen en muchos pasos de la fisiopatología, tales como el efecto de la dieta y el uso de antibióticos en la función de barrera epitelial y la diversidad microbiana.<sup>35</sup>

El microbioma en la enfermedad de Crohn tiene un aumento en la abundancia de familias bacterianas específicas y una disminución de otras.<sup>35</sup> En la EIIP y la EIIP de adultos, se ha observado una mayor carga de cepas de *Escherichia coli* entero-invasiva.<sup>36</sup> Sin embargo, ningún organismo específico ha demostrado causar EIIP. Recientemente, el interés se ha desplazado hacia el rol del microbioma y los factores ambientales en el riesgo de desarrollo de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, incluyendo la EIIP.

La **hipótesis de la higiene** teoriza que las personas criadas bajo condiciones sanitarias tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades mediadas por el sistema inmune, como la EIIP.<sup>37</sup> Una revisión sistemática halló una asociación inversa de varios factores relacionados con la higiene ambiental y el riesgo de EIIP, que está alineada con la hipótesis de higiene.<sup>38</sup>

---

## ► GENÉTICA

La EIIP es familiar en el 19-41% de los casos, en comparación con el 5-10% en adultos.<sup>31</sup> Se reportó una asociación muy significativa entre la enfermedad de Crohn y la interleuquina 23R en personas no judías de ascendencia europea con enfermedad de Crohn ileal; sin embargo, una variante de codificación de la interleuquina 23R también confirió un fuerte efecto protector en una cohorte con enfermedad de Crohn pediátrica.<sup>41-42</sup> Una historia familiar positiva suele estar presente cuando se diagnostica la enfermedad de Crohn antes de los 11 años de edad.<sup>35-43</sup>

Los factores genéticos sólo tienen un papel modesto, y los factores epigenéticos pueden desempeñar un rol en el desarrollo de la enfermedad. Se han observado diferentes patrones de metilación del ADN en la EIIP sin tratamiento, lo que apoya la hipótesis de que los factores epigenéticos juegan un papel en la fisiopatología.<sup>44</sup>

---

## ► EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

### ◆ Presentación clínica

*Las manifestaciones extra-intestinales incluyen eritema nodoso, granuloma piogénico, uveítis, episcleritis, artritis, y colangitis esclerosante primaria.*

La EIIP presenta una gran variedad de síntomas, tanto gastrointestinales como extra-intestinales. La presentación inicial de la colitis ulcerosa es comúnmente con dolor abdominal y diarrea sanguinolenta. Esto suele derivar en atención médica antes que la presentación más variada y a veces sutil de la enfermedad de Crohn.

Un niño con enfermedad de Crohn puede presentarse con diarrea sanguinolenta y dolor abdominal si presenta colitis o con síntomas más vagos como diarrea no sanguinolenta, pérdida de peso/déficit de crecimiento, malestar, fatiga, anemia o fiebre. La Tabla 1 resume las características de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn en la EIIP.<sup>3</sup>

Las manifestaciones extra-intestinales pueden ser la presentación inicial de la EII y son más comunes en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa.<sup>16</sup> Incluyen eritema nodoso, granuloma piogénico, uveítis, episcleritis, artritis, y colangitis esclerosante primaria.

Dos estudios de cohorte retrospectivos (n = 160 y n = 153) no encontraron diferencias en la presentación clínica o en la admisión hospitalaria subsecuente entre niños de menor y mayor edad con EIIP.<sup>43-45</sup> En un registro de consorcio de EEIP (n = 998), el 9,9% de los niños con enfermedad de Crohn tenían 0-5 años, y los niños de este grupo de edad fueron más tendientes a presentar sangrado rectal y a ser diagnosticados inicialmente como con colitis ulcerosa<sup>46</sup>; tendieron a tener un curso de enfermedad más grave y una mayor carga de morbilidad.<sup>45</sup> La **baja estatura**, observada sólo en la enfermedad de Crohn, se observó en aproximadamente una quinta parte de los casos presentados.<sup>4</sup>

La EII de inicio muy temprano se define como el inicio de la EII en niños menores de 6 años. La EII de inicio muy temprano es considerada todavía de naturaleza "poligénica", pero un subgrupo de pacientes muy jóvenes, incluyendo recién nacidos, pueden tener una de las formas monogénicas de la enfermedad (deficiencia de XIAP, defectos de señalización de la interleuquina 10, tipo-IPEX), que tienen presentaciones más severas y probablemente no responderán al tratamiento tradicional.<sup>47-48</sup> El espectro completo de pruebas diagnósticas y las terapias potenciales para la EII de inicio muy temprano no se cubrieron en esta revisión.

#### ◆ Pruebas basales

Las pruebas basales deben incluir un recuento sanguíneo completo, enzimas hepáticas, albúmina, proteína C reactiva (PCR) y/o velocidad de sedimentación globular (VSG).<sup>49</sup> La sensibilidad y la especificidad de la anemia y del aumento de la VSG como predictores de EII fue de 83% y 94% respectivamente (n = 227, estudio retrospectivo).<sup>50</sup> En niños con problemas intestinales o nutricionales, la anemia y la trombocitosis tuvieron una sensibilidad del 90,8% y una especificidad del 80% para la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (n = 103 EII, 50 controles, prueba de screening).<sup>51</sup>

Las **causas infecciosas** deben ser excluidas utilizando pruebas de amplificación de ácidos nucleicos o cultivo de heces.<sup>52</sup> Los marcadores inflamatorios fecales como la **calprotectina** y la **lactoferrina** pueden ayudar a diferenciar la EII del síndrome de intestino irritable, pero también pueden estar elevados en otras condiciones inflamatorias. La calprotectina se correlaciona significativamente con la inflamación de la mucosa en la EIIP y puede utilizarse como un marcador sustituto de inflamación; su normalización indica cicatrización de la mucosa.<sup>53</sup>

Un meta-análisis de 19 estudios diagnósticos en niños con síntomas gastrointestinales crónicos concluyó que la calprotectina, la PCR y la albúmina tienen un valor clínico potencial para seleccionar niños con bajo riesgo (calprotectina negativa) o alto riesgo (PCR positiva o albúmina baja) de EII (n = 2806).<sup>54</sup> Sin embargo, las pruebas de laboratorio normales no siempre pueden excluir la EII.

En la EIIP, se halló recuento de plaquetas, VSG, albúmina o hemoglobina normales en 21% de los casos de enfermedad de Crohn leve, 54% de los casos de colitis ulcerosa leve y en el 4% de los casos más graves de enfermedad de Crohn o de colitis ulcerosa (n = 392 EC, 134 CU, estudio prospectivo multicéntrico).<sup>55</sup>

#### ◆ Serología

Los marcadores serológicos disponibles son: anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares atípicos (pANCA), anticuerpos anti-saccharomyces cerevisiae (AASC), anticuerpos contra la porina de la membrana externa de *Escherichia coli*, secuencia I2 asociada a *Pseudomonas fluorescens*, y flagelina CBir1. En un estudio retrospectivo, el panel Serology7 para EII (Prometheus Laboratories, San Diego, CA), cuando se comparó con el análisis de sangre de rutina, tuvo un bajo valor predictivo en el screening para EIIP (n = 394).<sup>56</sup> Una revisión reciente concluyó que el uso de anticuerpos séricos sigue siendo complementario en la práctica clínica.<sup>57</sup>

La serología puede tener un papel pronóstico. Los niños con enfermedad de Crohn que tienen AASC IgA/IgG positivos tienen una alta prevalencia de enfermedad ileocecal o ileal terminal y tienen más probabilidades de necesitar cirugía; en contraste, aquellos con enfermedad de Crohn y pANCA positivos son más propensos a tener pancolitis o enfermedad del lado izquierdo sin compromiso del íleon terminal, siendo la resección ileocecal infrecuente (n = 139, cohorte

retrospectiva).<sup>58</sup>

#### ◆ Endoscopia

La colonoscopia incluyendo la intubación del íleon terminal y múltiples biopsias para histología obtenidas de todos los segmentos del tracto intestinal inferior es esencial para diferenciar la enfermedad de Crohn de la colitis ulcerosa e identificar la localización y la extensión de la enfermedad.<sup>49</sup> Puede observarse inflamación ileal aislada en presencia de un colon normal en hasta un 9% de los niños con enfermedad de Crohn, por lo que siempre debe intentarse la exploración ileal.<sup>4</sup> A diferencia de los adultos, el 10-34% de los niños con inicio de colitis ulcerosa carecen de características histológicas de colitis crónica en la presentación.<sup>59</sup>

La esofagogastroduodenoscopia debe formar parte de la primera línea de investigación en todos los casos sospechosos de EII. La ausencia de síntomas gastrointestinales superiores específicos no descarta la presencia de inflamación gastrointestinal superior.<sup>60</sup> En un estudio retrospectivo de 172 niños con sospecha de EII, el diagnóstico se cambió a enfermedad de Crohn en base a las biopsias obtenidas por esofagogastroduodenoscopia.<sup>61</sup> Los datos de un registro de EIIP mostraron que la esofagogastroduodenoscopia ayudó a establecer el diagnóstico final en el 10% de los niños con EII.<sup>62</sup>

La posibilidad de evitar las radiaciones ionizantes y la sedación profunda/anestesia general con la cápsula endoscópica hace que sea una herramienta atractiva para el diagnóstico y monitoreo de la EIIP. En un meta-análisis de niños sometidos a cápsula de endoscopia (n = 723), el 65,4% tuvo diagnóstico positivo, el 69,4% un nuevo diagnóstico, el 68,3% tuvo un cambio en el tratamiento, y el 2,6% retención de la cápsula.<sup>63</sup>

En un estudio de cohorte prospectivo (n = 18), la cápsula endoscópica ayudó en el diagnóstico de enfermedad de Crohn en el 83,3% de los casos, afectó la toma de decisiones médicas en el 72,2%, y condujo a un cambio en el manejo médico en el 77,8% de los niños.<sup>64</sup>

Se halló que la cápsula endoscópica proporcionó información clínica adicional que afectó el manejo y mejoró los resultados de la EIIP en un centro terciario (n = 66 EIIP establecida, 17 sospechosa; revisión retrospectiva).<sup>65</sup> Sin embargo, debido a que la histología no puede obtenerse con la cápsula de endoscopia, sigue siendo una herramienta de diagnóstico complementaria.

#### ⇒ Directrices

La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHP) y el Grupo de Trabajo de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SNAGHP)/Fundación Americana de Crohn y Colitis recomiendan la colonoscopia total con intubación ileal, endoscopia superior (esofagogastroduodenoscopia), biopsias múltiples y exploración completa del intestino delgado como procedimientos diagnósticos.<sup>49 66</sup>

#### ◆ Imágenes

Las técnicas de imágenes transversales pueden representar características sutiles de inflamación activa, como proliferación fibrograsa e hipervascularidad mesentérica, así como complicaciones extraluminales tales como fístulas entéricas, abscesos intraabdominales y aire intraperitoneal libre. La naturaleza no invasiva de la imagen hace que sea una herramienta ideal para la evaluación seriada de la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en pacientes que reciben inmunomoduladores.

Un meta-análisis no halló diferencias significativas en la precisión diagnóstica de diferentes modalidades de imagen, por lo que la elección de las imágenes debe basarse en sus ventajas y desventajas específicas (Tabla 2).<sup>69</sup>

El seguimiento del intestino delgado con bario ya no es la modalidad de imagen primaria en la EIIP. Sin embargo, sigue siendo la técnica favorita de algunos profesionales ya que es fácil de realizar, está ampliamente disponible, y no requiere sedación.<sup>67 68</sup>

La **tomografía computarizada** se puede utilizar para estadificar la EII al momento del diagnóstico y para evaluar las complicaciones. La tomografía computarizada es valiosa para determinar la causa de los síntomas tales como dolor abdominal, vómitos y fiebre en niños con EIIP cuando se presentan en el departamento de urgencias.<sup>70</sup> La ecografía es adecuada para visualizar las características de la enfermedad de Crohn, como grosor y dilatación intestinal, estenosis, presencia de fístulas, abscesos o cambios inflamatorios en el mesenterio.<sup>71</sup>

La **ultrasonografía de contraste de intestino delgado** (USCID) se puede realizar utilizando solución de contraste anecoica por vía oral para mejorar la sensibilidad. En un estudio de 51 niños consecutivos con enfermedad de Crohn sospechada o diagnosticada, la sensibilidad y especificidad de la USCID fueron del 100% y 100% respectivamente en

pacientes sin diagnóstico previo y del 96% y 100% respectivamente en la enfermedad de Crohn comprobada.<sup>72</sup>

La **enterografía por resonancia magnética** (ERM) tiene una mayor especificidad en niños en comparación con una mayor sensibilidad en adultos. Una revisión sistemática de 11 estudios (n = 496 niños) concluyó que la ERM debería reemplazar a la enteroclinis alimentaria con bario como técnica de imagen del intestino delgado en los centros con experiencia apropiada.<sup>73</sup>

La **resonancia magnética** (RM) pélvica se considera el estándar de oro para evaluar fístulas mediante la identificación de los tractos sinusales que contienen líquido con realce periférico, y abscesos que aparecen como colecciones de líquido focal extraluminal con un reborde realzado por el contraste.<sup>74</sup> La ERM es la modalidad de imagen de elección en la EIIP en el momento del diagnóstico. Puede detectar el compromiso del intestino delgado y los cambios inflamatorios en la pared intestinal e identificar las complicaciones de la enfermedad.<sup>74 75</sup>

#### ⇒ **Directrices**

Los criterios del Colegio Americano de Radiología (CAR) para el estudio por imágenes de un niño o adulto joven con sospecha de enfermedad de Crohn en la presentación inicial dan igual ponderación a la enterografía por tomografía computarizada y a la ERM. Para las imágenes de niños y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn conocida y una presentación aguda (dolor abdominal, fiebre o leucocitosis), el CAR da la misma ponderación a la tomografía de abdomen y pelvis con contraste y a la ERM. La recomendación más reciente del CAR para un niño o adulto joven con enfermedad de Crohn conocida y síntomas leves no agudos y estables durante el seguimiento es utilizar la ERM.<sup>71</sup>

### ► **MANEJO**

Una vez establecido el diagnóstico, se deben tomar dos decisiones importantes: cuál tratamiento se debe utilizar para la inducción de la remisión y cuál para la terapia de mantenimiento

El tratamiento de la EIIP ha evolucionado en las últimas décadas con las múltiples terapias disponibles.<sup>76</sup> Para decidir qué tratamiento será más exitoso para un paciente dado, debe considerarse la gravedad de la enfermedad, su ubicación, fenotipo, el efecto de la enfermedad en el crecimiento y el desarrollo y el estado psicosocial del paciente.<sup>76</sup>

El enfoque para tratar la EIIP ha sido descrito clásicamente como "*top down*" (arriba-abajo o descendente) o "*step up*" (ascendente o escalonada). El enfoque de *step-up* utiliza fármacos como los aminosalicilatos, antibióticos o terapia enteral y se intensifica a inmunomoduladores, productos biológicos o intervención quirúrgica si la enfermedad empeora.

En el enfoque *top down*, el tratamiento comienza con medicamentos como los productos biológicos en base a la gravedad de la enfermedad, con la esperanza de que la terapia sea degradada a medicamentos "menos agresivos".<sup>76</sup> En realidad, los pacientes no siempre suben o bajan del espectro de medicamentos disponibles para tratar la EIIP.

Algunos fenotipos son predictivos de un curso complicado y, por lo tanto, llevan a un tratamiento agresivo temprano y continuo. Escalar o intentar el acercamiento al enfoque *step-up* podría potencialmente prolongar el curso de la enfermedad activa. En caso de empeoramiento de la enfermedad, pueden añadirse fármacos sin sustituirlos otros necesariamente, pasando de la monoterapia a la terapia combinada.<sup>77</sup>

Una vez establecido el diagnóstico, se deben tomar dos decisiones importantes: cuál tratamiento se debe utilizar para la inducción de la remisión y cuál para la terapia de mantenimiento. Esta decisión debe ser individualizada para cada paciente y escenario clínico.

En muchos casos, existe más de una estrategia de tratamiento aceptable. La iniciativa STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in IBD - Selección de objetivos terapéuticos en EIIP) propuso el enfoque de "tratar para acercarse al blanco", proporcionando 12 recomendaciones que incluyen objetivos tales como la curación de la mucosa y la mejora de la CV.<sup>78</sup>

En pediatría, la restauración del crecimiento y del desarrollo puberal apropiados son también objetivos importantes.<sup>79</sup> Las Tablas 3 y 4 describen los fármacos utilizados en la EIIP, dosificación, efectos secundarios y pruebas de detección.

#### ⇒ **Directrices**

La Organización Europea de Crohn y Colitis (O ECC) y la SEGHN P proporcionan guías basadas en evidencia para el manejo de la enfermedad de Crohn pediátrica. La terapia nutricional es una recomendación de primera línea para inducir la remisión en la enfermedad de Crohn activa.<sup>34</sup> Sin embargo, esta no es una práctica común en los Estados Unidos, principalmente debido a la aceptación por los pacientes/familias.

El consenso de la SEGHN P sobre el manejo de la colitis ulcerosa grave aguda en niños proporciona un enfoque de

escalada de la terapia en base a la progresión del Índice de Actividad de la Colitis Ulcerosa Pediátrica (IACUP) (Tabla 5). También están disponibles informes clínicos y declaraciones de consenso de la SNAGHNP para la supervisión de la salud a largo plazo, el manejo de la enfermedad de Crohn pediátrica con manifestaciones perianales y fenotipo penetrante, y el tratamiento de enfermedades infecciosas en niños que reciben fármacos anti-factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).<sup>86-88</sup>

## ◆ **Terapia de inducción**

### • **Nutrición enteral exclusiva**

La nutrición enteral exclusiva (NEE) se puede utilizar por seis a ocho semanas para inducir la remisión en pacientes con nuevo diagnóstico o un brote agudo de la enfermedad. La evidencia muestra que las fórmulas elementales no son superiores a las fórmulas poliméricas, apoyando el uso de tales fórmulas, que son menos caras y más sabrosas.<sup>34</sup>

Datos limitados de meta-análisis en 2000 y 2007 sugieren que la nutrición enteral tiene una eficacia similar a los corticosteroides en la inducción de la remisión en niños con enfermedad de Crohn.<sup>89 90</sup> Se mostró que la NEE era superior a los corticosteroides solos en el tratamiento de la enfermedad activa cuando el resultado primario fue la curación de la mucosa (n = 37 niños con enfermedad de Crohn, 19 con dieta polimérica, 18 con esteroides; ensayo de etiqueta abierta, controlado, aleatorizado).<sup>91</sup>

Existen muchas explicaciones teóricas sobre cómo trabaja la NEE, pero el mecanismo está probablemente relacionado con una modulación del microbioma intestinal inducida por la dieta.<sup>79</sup> Se ha demostrado que la nutrición enteral parcial (NEP), cuando sólo un porcentaje de la ingesta total de calorías se compone de una fórmula, ha sido ineficaz en inducir la remisión en niños con enfermedad de Crohn activa (Índice de actividad de la Enfermedad de Crohn Pediátrica > 20; Ver Tabla 6 para la puntuación).<sup>93</sup> Sin embargo, la NEP puede utilizarse para mejorar el estado nutricional y el mantenimiento de la remisión junto con los medicamentos de mantenimiento.<sup>79</sup>

### • **Corticosteroides**

Los corticosteroides sistémicos se deben utilizar sólo para la inducción de la remisión.<sup>34</sup> Cuando los pacientes necesitan esteroides por un período más largo de lo esperado para lograr la remisión (> 6-8 semanas) o, en otras palabras, cuando hay dependencia de esteroides, se debe considerar la terapia escalonada o la evaluación de la necesidad de intervención quirúrgica.

Se recomienda la prednisona, o su equivalente, y su reducción debe ser gradual debido al riesgo de insuficiencia suprarrenal.<sup>34</sup> Las diferentes formulaciones disponibles de budesonide son moduladas para ser liberadas en el íleon o en todo el colon y pueden ser beneficiosas para la inducción de la remisión con menor biodisponibilidad sistémica y menos efectos secundarios.<sup>94</sup>

### • **Antibióticos**

Los antibióticos como metronidazol y ciprofloxacina pueden ser utilizados para inducir la remisión en la enfermedad fistulizante perianal. Son particularmente beneficiosos cuando el inicio de los inmunosupresores debe posponerse debido a la concomitancia de infección y a la necesidad de intervención quirúrgica.<sup>34</sup> Con la ventaja de ser mínimamente absorbida, se ha demostrado que la rifaximina también es beneficiosa en la inducción de remisión de la enfermedad de Crohn, particularmente con enfermedad colónica (n = 402, estudio fase II, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo).<sup>95</sup>

### • **5-aminosalicilatos**

En la colitis ulcerosa de leve a moderada, los 5-aminosalicilatos orales (5-ASAs) se pueden utilizar para la inducción de la remisión pero tienen poco efecto sobre la enfermedad grave.<sup>85</sup> Los 5-ASAs también se han utilizado para la inducción de la remisión en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn muy leve. Sin embargo, un estudio retrospectivo de 43 niños con enfermedad de Crohn (25 leves, 18 moderados-severos) tratados con 5-ASAs en monoterapia en comparación con diversas terapias combinadas (esteroides, terapia enteral, antibióticos o inmunomoduladores) reportó más exacerbaciones, duración más corta de la primera remisión, y duración eventual más larga del uso de esteroides.<sup>96</sup>

### • **Productos biológicos**

Se recomienda el tratamiento anti-FNT como terapia de inducción en la EIIP severa.<sup>34</sup> Es la primera opción preferida para los pacientes con enfermedad fistulizante perianal, alteración del crecimiento, o manifestaciones extra-intestinales.<sup>34 76</sup> Dos fármacos biológicos están aprobados para el tratamiento de la EIIP: infliximab (anticuerpo monoclonal 25% murino/75% humano) y adalimumab (anticuerpo monoclonal recombinante humano al 100%).

## ◆ Terapia de mantenimiento

### • 5-aminosalicilatos

Diferentes preparaciones orales de 5-ASA difieren en su punto de acción (Tabla 7). Los preparados rectales se pueden utilizar para tratar la enfermedad distal y la proctitis.<sup>76</sup> El consenso de la SEGHNH recomienda que el 5-ASA (oral o tópico) sea discontinuado en el contexto de un brote agudo, debido al potencial empeoramiento de la diarrea.<sup>85</sup> Un estudio observacional prospectivo en 213 niños con colitis ulcerosa recién diagnosticada y recibiendo mantenimiento con 5-ASAs encontró que el 43% permaneció al año en remisión libre de esteroides.<sup>98</sup>

Un estudio aleatorizado controlado con placebo en 122 niños con enfermedad de Crohn halló que la mesalamina no fue un tratamiento de mantenimiento eficaz (recaída al año del 57% y 63% en los grupos de tratamiento y placebo, respectivamente).<sup>99</sup> El uso prolongado de 5-ASAs requiere monitoreo con análisis anual de orina para descartar nefritis intersticial, un efecto secundario raro pero grave.<sup>97 100</sup>

### • Inmunomoduladores

Los inmunomoduladores, tales como tiopurinas y metotrexate, se utilizan como terapia de mantenimiento y/o como terapia de combinación junto con un producto biológico para disminuir la formación de anticuerpos contra el anti-FNT en pacientes de todas las edades, optimizando así la terapia.<sup>76 101</sup> Estos fármacos son de acción lenta y su efecto puede tardar de dos a tres meses en ser óptimo, suponiendo una dosis apropiada.<sup>34 76</sup>

*Tiopurinas (6-mercaptopurina y azatioprina):* Las tiopurinas son fármacos eficaces en la terapia de mantenimiento de la EIIP. Un ensayo controlado aleatorizado (ECA) multicéntrico controlado con placebo en 55 niños recientemente diagnosticados con una enfermedad de Crohn moderada a severa encontró una tasa de recaída del 9% en el grupo que recibió esteroides y 6-mercaptopurina en comparación con el 47% en los que recibieron esteroides y placebo ( $P < 0,007$ ).<sup>102</sup>

Consideraciones importantes son el riesgo de mielosupresión y hepatotoxicidad, requiriendo una monitorización periódica (hemograma completo y perfil hepático al menos cada tres meses con dosis estables y con mayor frecuencia mientras la dosis se está aumentando).<sup>34</sup> La tiopurina S-metiltransferasa está implicada en el metabolismo de la azatioprina/6-mercaptopurina, y una disminución/ausencia de su actividad puede conducir a una supresión severa de la médula ósea. Su actividad debe medirse antes del inicio del tratamiento; si es indetectable, es necesario un tratamiento alternativo. Pacientes con actividad baja a intermedia deben ubicarse en una dosis más baja.<sup>34 104</sup>

El **metotrexate** puede utilizarse como terapia de mantenimiento en pacientes con enfermedad de Crohn con riesgo de pobres resultados o falla de la azatioprina/6-mercaptopurina, con tasas de remisión del 23-53% a un año (en base a una revisión de estudios retrospectivos principalmente en niños de 1966 a agosto del 2015).<sup>105</sup> El metotrexate está contraindicado durante el embarazo; si es necesario utilizarlo en una paciente femenina en edad reproductiva, se deben proporcionar métodos anticonceptivos. El metotrexate, aunque bien tolerado, tiene potencial para producir hepatotoxicidad. Un estudio de cohorte retrospectivo de 60 niños con enfermedad de Crohn que estaban tomando metotrexate reportó una elevación transitoria de las enzimas hepáticas en el 27% y una elevación persistente en el 15% de los casos.<sup>106</sup> Las enzimas hepáticas siempre deben ser monitorizadas.<sup>34 76</sup>

### • Productos biológicos

La **terapia biológica** (anti-TNF) se indica como inducción y como terapia de mantenimiento en situaciones en las que el paciente no ha respondido a tratamientos previos o cuando no es probable que el enfoque gradual tenga éxito.<sup>34 76</sup> Hay disponibles recomendaciones para la dosificación y frecuencia de infliximab y adalimumab, pero las dosis e intervalos deben ajustarse en base a la monitorización proactiva de las concentraciones de los fármacos y la formación de anticuerpos.<sup>34 76</sup>

El estudio REACH (estudio aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta) ha demostrado el beneficio del régimen de una cada ocho semanas en comparación con cada 12 semanas en niños con enfermedad de Crohn moderada a grave ( $n = 112$ ). A las 10 semanas, el 88,4% (intervalo de confianza del 95% de 82,5% a 94,3%) de los niños respondieron al **infliximab**.<sup>107</sup>

Los niños en el régimen de cada ocho semanas anduvieron mejor que los del de 12 semanas, con tasas de remisión clínica del 55,8% y 23,5% respectivamente ( $P < 0,001$ ).<sup>107</sup> Hallazgos similares sobre la eficacia y la seguridad han sido reportados en un ECA de 60 niños con colitis ulcerosa moderada a grave que recibieron infliximab y también en niños con enfermedad de Crohn moderada a severa que tomaron adalimumab ( $n = 192$ , regímenes de dosis de mantenimiento doble ciego luego de la inducción de etiqueta abierta).<sup>108 109</sup>

El fracaso del tratamiento con infliximab puede estar relacionado con las bajas concentraciones del fármaco resultantes de una inadecuada dosificación y/o formación de anticuerpos contra el mismo, lo que acelera el aclaramiento del fármaco.<sup>110</sup> El enfoque recomendado es la monitorización proactiva de la concentración del fármaco para permitir el reconocimiento de bajas concentraciones y la presencia de anticuerpos antes de que surjan los síntomas.<sup>111</sup> Se halló que concentraciones de infliximab entre 3 y 7 µg/ml se asocian con mejores respuestas clínicas.<sup>112</sup> En pacientes pediátricos

con enfermedad de Crohn, mayores concentraciones de infliximab durante la fase de inducción predicen una respuesta sostenida al fármaco.<sup>113</sup>

#### • **Terapia de combinación: inmunomoduladores y anti-TNF**

Los inmunomoduladores como la azatioprina/6-mercaptopurina y el metotrexate se han utilizado recientemente en un intento por restablecer la respuesta a un agente anti-TNF una vez que el paciente ha desarrollado anticuerpos contra el fármaco (n = 5, adultos jóvenes).<sup>114</sup> En una revisión retrospectiva del Registro del Grupo de Investigación Colaborativo sobre EIIP, se halló que la combinación de infliximab más un inmunomodulador aumentó la probabilidad de que el paciente se beneficiara del infliximab durante cinco años (n = 502).<sup>101</sup>

#### ◆ **Cirugía**

La proctocolectomía restauradora es un procedimiento curativo en la colitis ulcerosa confirmada, aunque existe el riesgo de morbilidad continua debido a pouchitis crónica. En la colitis ulcerosa pediátrica, la cirugía está reservada para los pacientes con enfermedad grave refractaria al tratamiento médico agresivo.<sup>85</sup> Entre el 8% y el 26% de los niños con colitis ulcerosa necesitará una colectomía en los primeros cinco años del diagnóstico. Las complicaciones postoperatorias tienden a ser más comunes en los niños que tienen colectomía emergente en comparación con la colectomía electiva (n = 30, revisión retrospectiva).<sup>118</sup> El estado general de salud post-colectomía y

la CV global en la colitis ulcerosa de inicio pediátrico serían comparables a los de la población normal (n = 52, controles = 117; por cuestionario).<sup>119</sup>

En la enfermedad de Crohn, la resección quirúrgica puede ser una opción para inducir la remisión de una enfermedad localizada, aunque no es curativa; esto debe ser visto como una "remisión inducida quirúrgicamente" y continuarse con el inicio o la optimización de la terapia de mantenimiento.<sup>34</sup> En una cohorte danesa (n = 115 niños con enfermedad de Crohn), la tasa de recurrencia clínica después de la cirugía fue del 50% a un año y del 77% a los 10 años.<sup>120</sup>

En una revisión retrospectiva (n = 81 niños), la recurrencia de la enfermedad de Crohn se relacionó con una edad más temprana de resección, y la probabilidad de una segunda cirugía se relacionó con el sitio de la enfermedad y la aparición de complicaciones operativas en la cirugía inicial.<sup>121</sup> La azatioprina postoperatoria no disminuyó la tasa de recurrencia después de la cirugía.<sup>120</sup>

En un ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta, que incluyó pacientes con enfermedad de Crohn de 12 a 65 años de edad (n = 31), la intervención temprana con infliximab en monoterapia (en comparación con ningún infliximab) previno la recidiva clínica, serológica y endoscópica de la enfermedad de Crohn después de la resección ileocólica.

La toma de decisiones sobre la colectomía en niños debe considerar la toxicidad del uso prolongado de fármacos, la calidad de vida y la autoimagen, así como los resultados funcionales, y en mujeres, la fertilidad después de estos procedimientos.<sup>123</sup>

#### ◆ **Terapia nutricional**

Como se discutió anteriormente, la NEE puede utilizarse para la inducción de la remisión. La NEP puede utilizarse como terapia de mantenimiento adyuvante junto con fármacos en pacientes seleccionados.<sup>34</sup>

Muchos otros enfoques dietarios han sido discutidos como potenciales terapias de mantenimiento adyuvantes para la EI, como la dieta específica de carbohidratos, la dieta anti-inflamatoria, la dieta baja FODMAP y la dieta paleolítica.<sup>124</sup> No hay evidencia fuerte para apoyar cualquiera de estos enfoques, pero se está alentando a ver investigaciones sobre mecanismos potenciales de acción.

Los esfuerzos de investigación se han dirigido a estudiar cómo la composición del microbioma afecta al desarrollo y la gravedad de la EI. El conocido efecto de la dieta sobre la composición del microbioma hace que sea probable que las modificaciones dietéticas puedan afectar la EI. Queda por contestar qué modificaciones dietéticas deberían hacerse.<sup>124-127</sup>



## ► COMPLICACIONES

### ◆ Complicaciones nutricionales

Los niños con EII están en riesgo de deficiencias de macronutrientes y micronutrientes. La pérdida de peso se produce en hasta el 70% de los niños con enfermedad de Crohn y en un 34% de los niños con colitis ulcerosa.<sup>128</sup>

El apoyo nutricional en la EII es esencial para la supervivencia a largo plazo y la CV. Para asegurar una ingesta calórica adecuada y monitorizar la salud ósea y los micronutrientes que pueden afectar el riesgo de tromboembolismo y de neoplasias malignas, el manejo de la nutrición debe tomarse tan seriamente como la administración de fármacos en la EII.<sup>129</sup>

La malnutrición proteico-energética es más probable que se observe en la enfermedad activa severa, pero debe tomarse un enfoque vigilante de las deficiencias de micronutrientes a largo plazo

para todos los pacientes con EII. La localización de la enfermedad, así como la historia de resección quirúrgica deben guiar al clínico hacia un enfoque proactivo en cuanto a la detección de las concentraciones de micronutrientes específicos: deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> en el contexto de una resección terminal del íleon o la pérdida de zinc en el contexto de diarrea profusa o fístula de alto débito.<sup>129</sup>

#### • Falta de crecimiento

El retraso de la maduración esquelética (que eventualmente lleva a falla de crecimiento) es más común en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa, y con frecuencia conduce a un crecimiento lineal subóptimo y a veces a retraso de la pubertad. Los pacientes con enfermedad de Crohn están en riesgo de falla de crecimiento por muchas razones que incluyen la naturaleza inflamatoria de la enfermedad, la malabsorción de nutrientes y el uso crónico de esteroides.

Una revisión retrospectiva de 223 pacientes informó retardo de crecimiento severo en el 6,4% de los adolescentes con enfermedad de Crohn.<sup>21</sup> Las estrategias de tratamiento conocidas por ser efectivas en la promoción de un catch-up del crecimiento significativo en la enfermedad de Crohn incluyen el infliximab y la resección quirúrgica. En el estudio REACH se observaron puntuaciones z mejoradas en niños con enfermedad de Crohn moderada a severa tratada con infliximab (n = 52).<sup>107</sup>

Treinta y ocho niños con enfermedad de Crohn en etapa 1-3 de Tanner aumentaron desde un percentilo medio de talla de 11,1 en el momento de la resección a un percentilo de talla de 29,5 (P <0,001).<sup>131</sup> Son esenciales los esfuerzos para minimizar la exposición a esteroides.<sup>130</sup>

#### • Anemia

En la EII, es probable que la anemia se deba a una combinación de deficiencia crónica de hierro (microcítica) y anemia de enfermedad crónica (normocítica). El volumen corpuscular medio de los glóbulos rojos es un método poco fiable para determinar la causa de la anemia en el contexto de una EII debido a que muchos factores pueden afectarlo. Por ejemplo, las tiopurinas causan megaloblastosis,<sup>132</sup> por lo que un volumen corpuscular medio normal no refleja realmente un estado de hierro normal. El efecto de la inflamación en el metabolismo del hierro lleva a que se prefiera la infusión intravenosa de hierro en el curso de una enfermedad activa. La deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> o folato debe ser considerada como causa de anemia en pacientes con resección del intestino delgado.<sup>133</sup>

#### • Vitamina D

Las bajas concentraciones de 25-hidroxi vitamina D son más prevalentes en los pacientes con EII que en los controles de la misma edad.<sup>134</sup> En consecuencia, la importancia del estado de la vitamina D en los pacientes con EII ha recibido atención. Sus beneficios van más allá de la salud ósea, con evidencia de un efecto sobre la morbilidad, la gravedad de la enfermedad y los ingresos hospitalarios, probablemente relacionados con los efectos inmunológicos de la vitamina D.<sup>135</sup> La detección y la monitorización de la deficiencia de vitamina D deben ser rutinarias. El tratamiento de elección para la hipovitaminosis D debería ser de 50.000 UI/semana para garantizar una concentración de 25-hidroxi vitamina D por encima de 32 ng/ml.<sup>136-138</sup>

#### • Disfunción psicosocial

La EII, al igual que otras enfermedades crónicas, puede tener un efecto sustancial sobre la salud mental y la calidad de vida. Las características únicas de las EIIs tienen el potencial de afectar la función social y la autoestima. Un meta-análisis que incluyó a 1167 pacientes con EII concluyó que los trastornos depresivos eran más frecuentes en los jóvenes con EII que en aquellos con otras enfermedades crónicas (odds ratio 5,80; IC 95% 1,60 a 21,03; P = 0,007).

El análisis también destacó que la imprevisibilidad de los síntomas de la enfermedad, junto con la vergüenza relacionada con visitas frecuentes al baño, pueden afectar el ajuste psicosocial. En adición, la posibilidad de baja estatura y pubertad tardía, dependiendo del fenotipo de la enfermedad, tiene el potencial de afectar la auto-aceptación. Un estudio observacional multicéntrico de 99 adolescentes con enfermedad de Crohn concluyó que la gravedad de la enfermedad aumentó el estrés parental y afectó la calidad de vida del paciente.<sup>140</sup>

Un enfoque multidisciplinario, coordinado para actuar durante la misma visita, es el enfoque óptimo para los pacientes con EII. La conciencia del potencial para problemas de salud mental es fundamental, y la inclusión rutinaria de una evaluación psicosocial es importante.<sup>141</sup> Síntomas como fatiga, disminución del nivel de energía, y alteración del apetito no deben ser atribuidos automáticamente a la enfermedad, sin considerar un trastorno del estado de ánimo.

## ◆ Malignidad

### • Linfoma

Se han reportado casos de linfoma (Hodgkin y no Hodgkin) en pacientes con EII, pero una revisión sistemática encontró que el aumento del riesgo en comparación con la población pediátrica en general no fue significativo.<sup>142</sup>

El linfoma asociado al virus Epstein-Barr también ha sido reportado en la EII.<sup>143</sup> Una complicación rara pero temida del tratamiento, el linfoma hepatoesplénico de células T (LHECT), ha sido asociado con el uso de fármacos anti-TNF y tiopurinas o tiopurinas a largo plazo solas.<sup>144</sup> La mayoría de los casos reportados han ocurrido en pacientes masculinos menores de 35 años de edad. La rareza de la condición lleva a que no se puedan hacer fuertes recomendaciones a favor o en contra del uso de terapias específicas en poblaciones específicas.<sup>144</sup>

En base a una revisión sistemática (n = 36 pacientes con EII que desarrollaron LHECT; edad media 22,5 años), la recomendación actual es considerar no utilizar terapia de combinación de anti-TNF y tiopurinas en pacientes varones jóvenes, a menos que se juzgue como la mejor opción para ese paciente específico.<sup>144</sup> Es importante asesorar a las familias indecisas de que el riesgo de no tratar o de tratar inadecuadamente la EII es mucho mayor que el riesgo de desarrollar un LHECT.<sup>144</sup>

### • Cáncer de colon

Los datos sobre la incidencia del cáncer colorrectal relacionado con la EII en la población pediátrica son escasos, ya que el aumento de la incidencia del cáncer está relacionado con una mayor duración de la enfermedad.<sup>145</sup> En una cohorte basada en una población pediátrica de 698 pacientes con EII (160 con colitis ulcerosa) diagnosticados a la edad media de 14 años y con una mediana de seguimiento de 15 años, dos pacientes desarrollaron cáncer de colon.<sup>146</sup>

Los gastroenterólogos pediátricos deben discutir esta complicación con las familias, especialmente en la EII de inicio temprano y durante el desarrollo de la transición del cuidado a un médico de adultos. El riesgo absoluto de desarrollar cáncer colorrectal durante un período de 35 años fue mayor cuando la EII se diagnosticó antes de los 15 años de edad.<sup>147</sup> Se reportó un caso de cáncer de colon a los 15 años de edad en un niño con colitis ulcerosa durante 10 años.<sup>148</sup>

Se informó que un paciente con diagnóstico de colitis ulcerosa a los 18 meses de edad desarrolló un adenocarcinoma que llevó a su muerte en la tercera década de la vida.<sup>117</sup> Otro adulto joven tuvo cáncer de colon 13 años después del diagnóstico de la EII. Las recomendaciones para la vigilancia del cáncer de colon en los adultos con EII de la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal, la OECC y del Colegio Americano de Gastroenterología se extrapolan a los niños, y las endoscopias de vigilancia se hacen cada uno a dos años desde los 7 a 10 años después del diagnóstico.<sup>149-152</sup> La colangitis esclerosante primaria concomitante aumenta el riesgo de cáncer colorrectal, lo que hace necesaria la realización de colonoscopias más frecuentemente.<sup>153</sup>

## ◆ Megacolon tóxico

El megacolon tóxico es una complicación conocida y temida de la EII, especialmente en la colitis ulcerosa. Caracterizado por una combinación de toxicidad sistémica (fiebre, taquicardia, leucocitosis, estado mental alterado) y dilatación segmentaria o total del colon, tiene una alta morbilidad, requiriendo a veces resección intestinal, y alta mortalidad. Las infecciones pueden también ser un factor causal para el desarrollo de megacolon tóxico.<sup>154</sup>

Muchas infecciones gastrointestinales, particularmente por *Clostridium difficile*, no son inusuales en los pacientes con EII, por lo que debería existir un aumento del índice de sospecha de megacolon tóxico en el contexto de inflamación colónica activa con o sin infección concomitante. La colectomía puede ser necesaria en niños con megacolon tóxico que son refractarios al tratamiento médico.<sup>123</sup>

## ◆ Infecciones

Lo que sigue es una breve revisión de las infecciones más relacionadas con la EIIP. Para una revisión más completa, referirse al informe de consenso de Rahier y col. que discute las infecciones oportunistas en la EIIP.<sup>155</sup>

- ***Clostridium difficile***

Las infecciones por *Clostridium difficile* son comunes en pacientes con EIIP, que son más propensos que otros pacientes a desarrollar una enfermedad grave.<sup>156 157</sup> Sin embargo, también tienen más probabilidades de ser portadores asintomáticos. Para evitar tratamientos innecesarios, debe hacerse la detección en el caso de brotes colónicos y deben incluir citotoxina A y B.<sup>157</sup>

- ***Citomegalovirus***

Se recomienda fuertemente la exclusión de la infección por citomegalovirus en la colitis aguda resistente a esteroides, preferiblemente haciendo una sigmoidoscopia flexible para obtener tejido y realizar una prueba de reacción en cadena de la polimerasa. Si esta es positiva, el tratamiento está garantizado.<sup>155</sup>

- ***Virus de la hepatitis B***

La recomendación estándar de la OECC es testear a todos los pacientes para el virus de la hepatitis B al diagnosticar la EIIP y proporcionar inmunización en los pacientes considerados no inmunes por serología.<sup>155</sup> La discusión sobre el tratamiento de la hepatitis B en el contexto de la EIIP está fuera del alcance de esta revisión, pero si se presenta, la situación debería ser encarada con la evaluación de los riesgos y beneficios del tratamiento.

- ***Virus de varicela zoster***

En los pacientes con EIIP debe evaluarse la inmunidad contra el virus de varicela zoster. Sin embargo, los pacientes seronegativos se enfrentan a un reto ya que la vacuna contra este virus es una vacuna viva y contraindicada en el contexto del uso de fármacos inmunosupresores. Estos pacientes deben ser informados acerca de la posible necesidad de profilaxis post-exposición.<sup>155 158</sup>

- ***Virus de Epstein Barr***

La atención se ha dirigido más recientemente a la infección primaria por el virus Epstein-Barr en el marco de la terapia inmunomoduladora y biológica para la EIIP, debido al potencial desarrollo de enfermedad linfoproliferativa y desregulación inmune asociadas al virus Epstein-Barr. Por esta razón, se debe considerar la detección serológica de inmunidad contra el virus Epstein-Barr en el momento del diagnóstico de la EIIP para guiar el proceso de toma de decisiones para el tratamiento y para aumentar la vigilancia en caso de una futura infección primaria.<sup>155</sup>

- ***Infección por Mycobacterium tuberculosis***

Debido al riesgo de reactivación de una tuberculosis latente en el contexto del uso de inmunosupresores, debe hacerse screening en todos los pacientes con EIIP antes del inicio del tratamiento con anti-TNF. Las pruebas cutáneas pueden no ser confiables debido a anergia en pacientes con EIIP, por lo que son necesarios una cuidadosa historia clínica, un examen físico y un alto nivel de sospecha. Debe iniciarse el tratamiento apropiado si el cribado es positivo.<sup>155</sup>

- ◆ **Enfermedad penetrante o fistulizante**

Pequeños estudios pediátricos han demostrado tasas de respuesta a largo plazo al infliximab del 56% al 100% en la enfermedad de Crohn fistulizante.<sup>87-162</sup> Los pacientes con enfermedad de Crohn estenosante o penetrante tienen un alto riesgo de necesitar por lo menos un procedimiento quirúrgico relacionado con su enfermedad a lo largo de su vida. Las posibilidades incluyen resección intestinal, creación de ostomía, estricturoplastia, fistulotomía y drenaje de abscesos (ya sea intra-abdominales o perirrectales).<sup>163</sup>

- ◆ **Complicaciones después de la anastomosis con bolsa ileo-anal**

Pueden ocurrir complicaciones en pacientes con colitis ulcerosa que tienen colectomía total con anastomosis con bolsa ileo-anal (ABIA). Pueden ser mecánicas, inflamatorias, funcionales, neoplásicas y metabólicas. La pouchitis es la complicación más común, pero un estudio retrospectivo de 14 niños con ABIA encontró que era infrecuente.<sup>164</sup> Los niños con un mayor IACUP al momento de la cirugía tienen un mayor riesgo de desarrollar pouchitis.<sup>165</sup> La mayoría de los pacientes responden a un curso de metronidazol o ciprofloxacina.<sup>165 166</sup>

- ◆ **Mortalidad**

Los datos sobre mortalidad en la EIIP son escasos. En un estudio de cohorte retrospectivo basado en población sobre EIIP de inicio pediátrico con una mediana de seguimiento de 11,4 años (n = 698), tres pacientes murieron por causas

relacionadas con la EII (dos con enfermedad de Crohn, uno con colitis ulcerosa) y la mortalidad relacionada con la EII no aumentó en comparación con la población de referencia. La diferencia en el riesgo de mortalidad entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa no se pudo determinar debido al pequeño número de muertes.<sup>146</sup>

## ► TERAPIAS EMERGENTES

Se ha utilizado certolizumab, vedolizumab y ustekinumab en ensayos clínicos o fuera de etiqueta en la EIIP.<sup>76</sup> Certolizumab, un anticuerpo monoclonal contra el TNF- $\alpha$ , se utiliza en adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave como tratamiento de primera línea o después del fracaso de otros agentes anti-TNF.<sup>167</sup> Vedolizumab, una integrina  $\alpha 4\beta 7$  humanizada, es otra opción para inducir y mantener la remisión en adultos con EII y tiene un papel en la EII grave que no responde a fármacos anti-TNF.<sup>168 169</sup>

En un estudio de cohorte prospectivo observacional (n = 21) y en una revisión retrospectiva (n = 52) de EIIP refractaria, se encontró que el vedolizumab fue seguro y eficaz.<sup>170 171</sup> Está en curso un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico para predecir la respuesta al vedolizumab en la EIIP (NCT02862132). Ustekinumab, un anticuerpo monoclonal humano contra las interleuquinas 12 y 23, es eficaz en adultos con enfermedad de Crohn.<sup>172</sup> Los datos en pediatría se limitan a unos cuantos casos con resultados contradictorios.<sup>173 174</sup>

## ► CONCLUSIONES

La prevalencia mundial de la EEI está aumentando. El creciente número de terapias emergentes significa que el manejo de la EII está mejorando, con un tratamiento personalizado para los pacientes individuales. Sin embargo, se requieren más estudios en niños para evaluar si las opciones terapéuticas disponibles en adultos pueden ser utilizadas en los mismos. La investigación sobre la patogénesis de la EII, especialmente en relación al rol del microbioma y la predisposición genética, tiene el potencial para guiar el tratamiento futuro.

Un entendimiento más comprensivo de las interacciones entre el microbioma y el fenotipo y la actividad de la enfermedad podría identificar nuevos objetivos de tratamiento, como el uso de enfoques dietéticos innovadores como moduladores del microbioma intestinal. Las colaboraciones multicéntricas son esenciales para superar los desafíos del estudio de la EII, que es algo heterogénea en su presentación. La mejora de la comprensión de los aspectos inmunológicos en la patogénesis de la EII ha ayudado a desarrollar nuevos objetivos para el tratamiento. El diagnóstico precoz, la pronta intervención, y el tratamiento dirigido mejorará el pronóstico y los resultados en los niños con EII.

### ⇒ Comentario:

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son condiciones crónicas recidivantes con patogenia compleja y numerosas complicaciones. La incidencia y prevalencia de las EIIs está aumentando, y la enfermedad que comienza en la infancia se asocia con una mayor extensión, con mayor actividad y con un curso más complicado que la EII de inicio en la edad adulta.

Dados los avances en la comprensión genotípico-fenotípica de la EII, actualmente es posible alcanzar un tratamiento personalizado mediante las diversas opciones terapéuticas disponibles. El acortamiento del tiempo hasta el diagnóstico, la adherencia a las guías diagnósticas y terapéuticas disponibles para el manejo y la investigación continua sobre la patogénesis de la EII y para el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos ayudarán a mejorar la calidad de vida de los pacientes adultos y pediátricos con estos cuadros clínicos.

## TABLAS

Tabla 1. Características de la Enfermedad de Chron y la Colitis Ulcerosa<sup>3</sup>

Características clínicas	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerosa
Distribución por sexo	Hombres > mujeres	Hombres = mujeres
Signos y síntomas	Dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso, anorexia, insuficiencia de crecimiento	Diarrea sanguinolenta, dolor abdominal
Localización	De la boca al ano; implica todas las capas del intestino: de mucosa a serosa; localización más frecuente: ileocolónica	Colon; sólo involucra mucosa; localización más común: pancolónica
Hallazgos endoscópicos	Distribución segmentaria, úlceras aftosas, úlceras de fisuración profunda, aspecto de empedrado, enfermedad perianal, estenosis, fístulas	Eritema difuso y continuo, friabilidad, granularidad, pérdida del patrón vascular del recto a una extensión variable

Hallazgos histológicos	Granulomas no casealizantes patognomónicos; criptitis irregular, abscesos de cripta, ileítis	Criptitis, abscesos de cripta, distorsión arquitectónica de la cripta, linfocitosis basal, metaplasia de las células de Paneth distales
Hallazgos radiológicos	Segmentos estenóticos rígidos, áreas de salto y tractos sinusales o fístulas	Dilatación colónica en el megacolon tóxico

Tabla 2: Ventajas y desventajas de varias modalidades de imágenes<sup>67 68</sup>

Estudio	Ventajas	Desventajas
Seguimiento del intestino delgado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bajo costo</li> <li>Fácilmente disponible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiación ionizante</li> <li>Estudio larga duración</li> <li>Pobre distensión intestinal</li> <li>Interpretación variable</li> </ul>
Tomografía computada	<ul style="list-style-type: none"> <li>Costo moderado</li> <li>Evaluación óptima de la pared intestinal</li> <li>Ideal en emergencias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiación ionizante</li> <li>Necesidad de contraste intravenoso yodado</li> <li>Incapacidad de tolerar el contraste oral</li> </ul>
Resonancia magnética	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sin radiación ionizante</li> <li>Imágenes transversales en cualquier plano</li> <li>Diferenciación de estructura/enfermedad inflamatoria vs fibrótica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alto costo</li> <li>Propenso a artefactos de movimiento</li> <li>Incapacidad de tolerar el contraste oral</li> <li>Menos disponible</li> </ul>
Ecografía intestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sin radiación ionizante</li> <li>Bajo costo</li> <li>Fácilmente disponible</li> <li>Bien tolerado en niños pequeños</li> <li>Excelente representación de la pared intestinal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Operador dependiente</li> <li>Incapacidad de visualizar el tracto gastrointestinal en su totalidad</li> <li>Menos reproducible</li> </ul>

Tabla 3: Dosificación de las drogas usadas comúnmente en la EII pediátrica

Droga	Dosis	Efectos adversos
Prednisona (oral) o metilprednisolona (intravenosa)	1-2 mg/kg/día, máximo 40-60mg/día	Supresión del crecimiento, supresión adrenal, inmunosupresión
Budesonide	9 mg orales diarios	Lo mismo que lo anterior pero menos
5-aminosalicilato	50-80 mg/kg/día oral hasta 4g/día	Puede simular una exacerbación aguda, nefritis intersticial
Azatioprina	2-3 mg/kg/día oral	Inmunosupresión, mielosupresión, pancreatitis, linfoma
6-mercaptopurina	1-1,5 mg/kg/día oral	Inmunosupresión, mielosupresión, pancreatitis, linfoma
Metotrexato	15 mg/m <sup>2</sup> /día, máximo 25 mg/día	Nausea, fibrosis hepática
Infliximab	5 mg/kg intravenoso a las 0, 2 y 6 semanas, luego cada 8 semanas; la dosis puede incrementarse hasta 10 mg/kg y acortar el intervalo cada 4-6 semanas	Inmunosupresión, psoriasis, linfoma
Adalimumab	Inducción: 2,4 mg/kg (máximo 160mg) basalmente, 1,2 mg/kg (máximo 80mg) en la semana 2; mantenimiento: 0,6 mg/kg las otras semanas	Inmunosupresión, psoriasis, linfoma

Tabla 4: Pruebas recomendadas antes de comenzar el tratamiento con inmunomoduladores o productos biológicos y para monitorear el tratamiento<sup>80-83</sup>

Droga	Pesquisa	Monitoreo
Inmunomoduladores	Tuberculosis Embarazo antes del metotrexate* Considerar títulos de Epstein-Barr	Recuento completo de sangre y enzimas hepáticas cada 3 meses
Biológicos	Tuberculosis <sup>†</sup> Títulos de varicela Pesquisa de hepatitis B <sup>‡</sup> Imágenes si se sospecha absceso intra abdominal o perianal o fístula	Recuento completo de sangre y enzimas hepáticas cada visita (con infusiones); pesquisa de tuberculosis anualmente

\*Pacientes femeninas post menarca solamente.

<sup>†</sup>Considerar pesquisa de otras enfermedades infecciosas, como histoplasmosis, dependiendo de la región.

<sup>‡</sup>Recomendar inmunización en consecuencia.

Tabla 5: Índice de Actividad de la colitis Ulcerosa Pediátrica (PUCAI en inglés). Adaptado de Turner y col.<sup>84</sup>

Dominio	Respuesta	Puntos	Respuesta	Puntos	Respuesta	Puntos	Respuesta	Puntos
Dolor abdominal	No dolor	0	Dolor que puede ignorarse	5	Dolor no puede ignorarse	10		
Sangrado rectal	No	0	Poca cantidad <50% deposiciones	10		20		30
Consistencia de la mayoría de las deposiciones	Formadas	0	Parcialmente formadas	5	Completamente no formadas	10		
Número de deposiciones en 24hs	0-2	0	3-5	5	6-8	10	>8	15
Deposiciones nocturnas	No	0	Si	10				
Actividad	Sin limitación	0	Limitación ocasional	5	Restricción severa	10		
<b>Suma de puntos (0-85)</b>								
Interpretación: Remisión <10 Enfermedad leve ≥10 Enfermedad moderada ≥30 Enfermedad severa ≥65 El cambio de 20 puntos define respuesta								

Tabla 6: Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn Pediátrica (PCDAI en inglés) adaptado por Hyams y colaboradores<sup>92</sup>

Dominio	Respuesta	Puntos	Respuesta	Puntos	Respuesta	Puntos
Dolor abdominal	No	0	Leve/bree	5	Moderado/severo diario, mayor ayuno, nocturno	10
Deposiciones	Sin limitaciones de la actividad, bien	0	Hasta 2 semiformadas, poca sangre o 2-5 líquidas	5	Sangrado grave o ≥6 deposiciones o diarrea nocturna	10
Funcionamiento del paciente, bienestar general	Sin limitaciones de la actividad, bien	0	Dificultad ocasional en mantener actividad de la edad, menor calidad	5	Limitación frecuente de la actividad, poca calidad	10
Hematocrito <10 años	≥33	0	28-32	2,5	<28	5
Hematocrito 11-19 (F)	≥34	0	29-33	2,5	<29	5
Hematocrito 11-14 (M)	≥35	0	30-34	2,5	<30	5
Hematocrito 15-19 (M)	≥37	0	32-36	2,5	<30	5
Tasa de eritrosedimentación (mm/h)	20	0	20-50	2,5	>50	5
Albúmina (g/dl)	≥3,5	0	3,1-3,4	5	≤3	10
Peso	Ganancia o pérdida /estabilidad voluntaria	0	Estabilidad o pérdida Involuntaria 1-9%	5	Pérdida ≥10%	10
Altura al diagnóstico	<1 disminución de canal	0	>1, <2 disminución de canales	5	>2 disminución de canales	10
Velocidad de altura en el seguimiento	≥-1 DS	0	1DS, <-2 DS	5	≤-2 DS	10
Abdomen	No tenso, sin masa	0	Tenso o masa	5	Tenso, masa definida, retención involuntaria	10
Enfermedad perirrectal	No	0	1-2 fístulas indoloras, drenaje escaso, sin fístula	5	Fistula activa, drenaje, tensión o absceso	10
Manifestaciones extra-intestinales (fiebre ≥38,5°C x 3 días en la semana pasada, artritis, uveítis, eritema nudoso, pioderma gangrenoso)	Ninguna	0	Una	5	≥2	10
<b>Puntaje máximo 100</b>						
<b>Interpretación del puntaje:</b> enfermedad moderada a severa >30						

Tabla 7. Formulaciones de mesalamina y sitio de acción<sup>97</sup>

Formulación	Sitio de acción
Asacol (Proctor and Gamble), Rowasa (Reid Rowell)	Íleon terminal, colon
Pentasa (Marion-Merrell-Dow)	Liberación controlada a través del intestino delgado
Balsalazide/Colazide (Astra Zeneca), balsalazide disódico/Colazal (Salix Pharmaceuticals)	Liberación controlada a través del intestino delgado
Balsalazide/Colazide (Astra Zeneca), balsalazide disódico/Colazal (Salix Pharmaceuticals)	Colon
Mesalamina/Lialda (Shire)	Colon

Resumen y comentario objetivo: Dra. María Eugenia Noguero

## Referencias bibliográficas

- Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008;135:1106-13. doi:10.1053/j.gastro.2008.06.079 pmid:18692056.
- Pigneur B, Seksik P, Viola S, et al. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:953-61. doi:10.1002/ibd.21152 pmid:19834970.
- Malmborg P, Grahnquist L, Lindholm J, Montgomery S, Hildebrand H. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm County, 2002-2007. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:29-34. doi:10.1097/MPG.0b013e31828f21b4 pmid:23459320.

- 4 Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88:995-1000. doi:10.1136/adc.88.11.995 pmid:14612366.
- 5 Buderus S, Scholz D, Behrens R, et al. CEDATA-GPGE Study Group. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: Characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:121-7. pmid:25759978.
- 6 Day AS, Ledder O, Leach ST, Lemberg DA. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 2012;18:5862-9. doi:10.3748/wjg.v18.i41.5862 pmid:23139601.
- 7 Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:423-39. doi:10.1002/ibd.21349 pmid:20564651.
- 8 Urlep D, Blagus R, Orel R. Incidence Trends and Geographical Variability of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Slovenia: A Nationwide Study. *Biomed Res Int* 2015; 2015:921730. doi:10.1155/2015/921730 pmid:26688822.
- 9 El Mouzan MI, Saadah O, Al-Saleem K, et al. Incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Saudi Arabia: a multicenter national study. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1085-90. pmid:24788219.
- 10 Adamiak T, Walkiewicz-Jedrzejczak D, Fish D, et al. Incidence, clinical characteristics, and natural history of pediatric IBD in Wisconsin: a population-based epidemiological study. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1218-23. doi:10.1097/MIB.0b013e318280b13e pmid:23528339.
- 11 Chu HP, Logarajah V, Tan N, Phua KB. Paediatric inflammatory bowel disease in a multiracial Asian country. *Singapore Med J* 2013;54:201-5. doi:10.11622/smedj.2013073 pmid:23624446.
- 12 Agnarsson U, Bjornsson S, Johansson JH, Sigurdsson L. Inflammatory bowel disease in Icelandic children 1951-2010. Population-based study involving one nation over six decades. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:1399-404. doi:10.3109/00365521.2013.845799 pmid:24164345.
- 13 Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1133-42. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04628.x pmid:21488915.
- 14 Malaty HM, Fan X, Opekun AR, Thibodeaux C, Ferry GD. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:27-31. doi:10.1097/MPG.0b013e3181b99baa pmid:19934770.
- 15 Al-Qabandi WA, Buhamrah EK, Hamadi KA, Al-Osaimi SA, Al-Ruwayeh AA, Madda J. Inflammatory bowel disease in children, an evolving problem in Kuwait. *Saudi J Gastroenterol* 2011;17:323-7. doi:10.4103/1319-3767.84487 pmid:21912059.
- 16 Castro M, Papadatou B, Baldassare M, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996-2003). *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1246-52. doi:10.1002/ibd.20470 pmid:18521916.
- 17 Jakobsen C, Wewer V, Urne F, et al. Incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Danish children: Still rising or levelling out? *J Crohns Colitis* 2008;2:152-7. doi:10.1016/j.crohns.2008.01.006 pmid:21172205.
- 18 Pinsk V, Lemberg DA, Grewal K, Barker CC, Schreiber RA, Jacobson K. Inflammatory bowel disease in the South Asian pediatric population of British Columbia. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1077-83. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01124.x pmid:17378907.
- 19 Turunen P, Kolho KL, Auvinen A, Iltanen S, Huhtala H, Ashorn M. Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987-2003. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:677-83. doi:10.1097/00054725-200608000-00002 pmid:16917221.
- 20 Perminow G, Frigessi A, Rydning A, Nakstad B, Vatn MH. Incidence and clinical presentation of IBD in children: comparison between prospective and retrospective data in a selected Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1433-9. doi:10.1080/00365520600789891 pmid:17101574.
- 21 Pozler O, Maly J, Bonova O, et al. Incidence of Crohn disease in the Czech Republic in the years 1990 to 2001 and assessment of pediatric population with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42:186-9. doi:10.1097/01.mpg.0000189328.47150.bc pmid:16456413.
- 22 Armitage EL, Aldhous MC, Anderson N, et al. Incidence of juvenile onset Crohn's disease in Scotland: association with northern latitude and affluence. *Gastroenterology* 2004;127:1051-7. doi:10.1053/j.gastro.2004.06.024 pmid:15480983.
- 23 Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut* 2009;58:1490-7. doi:10.1136/gut.2009.188383 pmid:19651626.
- 24 Henderson P, Hansen R, Cameron FL, et al. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:999-1005. doi:10.1002/ibd.21797 pmid:21688352.
- 25 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54.e42, quiz e30. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.001 pmid:22001864.
- 26 Day AS, Lemberg DA, Geary RB. Inflammatory bowel disease in Australasian children and adolescents. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014:703890. doi:10.1155/2014/703890 pmid:24799892.
- 27 Abramson O, Durant M, Mow W, et al. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr* 2010;157:233-239.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2010.02.024 pmid:20400099.
- 28 Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Wisconsin Pediatric Inflammatory Bowel Disease Alliance. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr* 2003;143:525-31. doi:10.1067/S0022-3476(03)00444-X pmid:14571234.
- 29 Jussila A, Virta LJ, Salomaa V, Maki J, Jula A, Farkkila MA. High and increasing prevalence of inflammatory bowel disease in Finland with a clear North-South difference. *J Crohns Colitis* 2013;7:e256-62. doi:10.1016/j.crohns.2012.10.007 pmid:23140840.
- 30 Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, et al. EpiCom-group. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2014;63:588-97. doi:10.1136/gutjnl-2013-304636 pmid:23604131.
- 31 Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium International IBD Genetics Consortium. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 2015;47:979-86. doi:10.1038/ng.3359 pmid:26192919.
- 32 Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut* 2011;60:1739-53. doi:10.1136/gut.2009.199679 pmid:21300624.
- 33 Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol* 2015;37:47-55. doi:10.1007/s00281-014-0454-4 pmid:25420450.
- 34 Ruesmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. 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;8:1179-207. doi:10.1016/j.crohns.2014.04.005 pmid:24909831.
- 35 Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014;15:382-92. doi:10.1016/j.chom.2014.02.005 pmid:24629344.

- 36 Conte MP, Schippa S, Zamboni I, et al. Gut-associated bacterial microbiota in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2006;55:1760-7. doi:10.1136/gut.2005.078824 pmid:16648155.
- 37 Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60. doi:10.1136/bmj.299.6710.1259 pmid:2513902.
- 38 Cholapranee A, Ananthakrishnan AN. Environmental Hygiene and Risk of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:2191-9. doi:10.1097/MIB.0000000000000852 pmid:27482977.
- 39 Kaistha A, Levine J. Inflammatory bowel disease: the classic gastrointestinal autoimmune disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2014; 44:328-34. doi:10.1016/j.cppeds.2014.10.003 pmid:25499459.
- 40 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427-34. doi:10.1038/nature06005 pmid:17653185.
- 41 Baldassano RN, Bradfield JP, Monos DS, et al. Association of variants of the interleukin-23 receptor gene with susceptibility to pediatric Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:972-6. doi:10.1016/j.cgh.2007.04.024 pmid:17618837.
- 42 Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461-3. doi:10.1126/science.1135245 pmid:17068223.
- 43 Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ, Gold DM, Kessler BH, Levine JJ. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:609-13. doi:10.1097/00005176-200311000-00020 pmid:14581806.
- 44 McDermott E, Ryan EJ, Tosetto M, et al. DNA Methylation Profiling in Inflammatory Bowel Disease Provides New Insights into Disease Pathogenesis. *J Crohns Colitis* 2016;10:77-86. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv176 pmid:26419460.
- 45 Gasparetto M, Guariso G, Pozza LV, Ross A, Heuschkel R, Zilbauer M. Clinical course and outcomes of diagnosing Inflammatory Bowel Disease in children 10 years and under: retrospective cohort study from two tertiary centres in the United Kingdom and in Italy. *BMC Gastroenterol* 2016;16:35. doi:10.1186/s12876-016-0455-y pmid:26976427.
- 46 Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, et al. Gender differences in presentation and course of disease in pediatric patients with Crohn disease. *Pediatrics* 2007;120:e1418-25. doi:10.1542/peds.2007-0905 pmid:18055660.
- 47 Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, et al. COLORS in IBD Study Group and NEOPICS. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014;147:990-1007.e3. doi:10.1053/j.gastro.2014.07.023 pmid:25058236.
- 48 Oliva-Hemker M, Hutfless S, Al Kazzi ES, et al. Clinical Presentation and Five-Year Therapeutic Management of Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease in a Large North American Cohort. *J Pediatr* 2015;167:527-32.e1-3. doi:10.1016/j.jpeds.2015.04.045 pmid:25982142.
- 49 IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis—the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:1-7. doi:10.1097/01.MPG.0000163736.30261.82 pmid:15990620.
- 50 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:e193-9. doi:10.1542/peds.2006-1361 pmid:17158948.
- 51 Cabrera-Abreu JC, Davies P, Matek Z, Murphy MS. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child* 2004;89:69-71. pmid:14709513.
- 52 Bloomfield MG, Balm MN, Blackmore TK. Molecular testing for viral and bacterial enteric pathogens: gold standard for viruses, but don't let culture go just yet? *Pathology* 2015;47:227-33. doi:10.1097/PAT.000000000000233 pmid:25719855.
- 53 Fagerberg UL, Loof L, Lindholm J, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:414-20. doi:10.1097/MPG.0b013e31810e75a9 pmid:18030206.
- 54 Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Reitsma JB, Berger MY. Noninvasive Tests for Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2016;137. doi:10.1542/peds.2015-2126 pmid:26681783.
- 55 Mack DR, Langton C, Markowitz J, et al. Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 2007;119:1113-9. doi:10.1542/peds.2006-1865 pmid:17545378.
- 56 Benor S, Russell GH, Silver M, Israel EJ, Yuan Q, Winter HS. Shortcomings of the inflammatory bowel disease Serology 7 panel. *Pediatrics* 2010;125:1230-6. doi:10.1542/peds.2009-1936 pmid:20439597.
- 57 Papp M, Lakatos PL. Serological studies in inflammatory bowel disease: how important are they? *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:359-64. doi:10.1097/MOG.000000000000076 pmid:24811052.
- 58 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;101:645-52. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00468.x pmid:16464223.
- 59 Washington K, Greenson JK, Montgomery E, et al. Histopathology of ulcerative colitis in initial rectal biopsy in children. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1441-9. doi:10.1097/00000478-200211000-00006 pmid:12409720.
- 60 Castellana SP, Afzal NA, Greenberg M, et al. Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:257-61. doi:10.1097/00005176-200409000-00006 pmid:15319625.
- 61 Hummel TZ, ten Kate FJ, Reitsma JB, Benninga MA, Kindermann A. Additional value of upper GI tract endoscopy in the diagnostic assessment of childhood IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:753-7. doi:10.1097/MPG.0b013e318243e3e3 pmid:22584746.
- 62 Kovacs M, Muller KE, Arato A, et al. Hungarian IBD Registry Group (HUPIR). Diagnostic yield of upper endoscopy in paediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Subanalysis of the HUPIR registry. *J Crohns Colitis* 2012;6:86-94. doi:10.1016/j.crohns.2011.07.008 pmid:22261532.
- 63 Cohen SA, Klevenis AI. Use of capsule endoscopy in diagnosis and management of pediatric patients, based on meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:490-6. doi:10.1016/j.cgh.2011.03.025 pmid:21440674.
- 64 Galnek IM, Cohen SA, Ephrath H, et al. Small bowel capsule endoscopy impacts diagnosis and management of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective study. *Dig Dis Sci* 2012;57:465-71. doi:10.1007/s10620-011-1894-5 pmid:21901253.
- 65 Min SB, Le-Carlson M, Singh N, et al. Video capsule endoscopy impacts decision making in pediatric IBD: a single tertiary care center experience. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:2139-45. doi:10.1097/MIB.0b013e31829a749c pmid:23867872.
- 66 Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Colitis Foundation of America. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:653-74. doi:10.1097/MPG.0b013e31805563f3 pmid:17460505.



67 Anupindi SA, Podberesky DJ, Towbin AJ, et al. Pediatric inflammatory bowel disease: imaging issues with targeted solutions. *Abdom Imaging* 2015;40:975-92. doi:10.1007/s00261-015-0423-y pmid:25920487.

68 Anupindi SA, Grossman AB, Nimkin K, Mamula P, Gee MS. Imaging in the evaluation of the young patient with inflammatory bowel disease: what the gastroenterologist needs to know. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:429-39. doi:10.1097/MPG.0000000000000475 pmid:24979661.

69 Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology* 2008;247:64-79. doi:10.1148/radiol.2471070611 pmid:18372465.

70 Pant C, Deshpande A, Fraga-Lovejoy C, O'Connor J, Gilroy R, Olyae M. Emergency Department Visits Related to Inflammatory Bowel Disease: Results From Nationwide Emergency Department Sample. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:282-4. doi:10.1097/MPG.0000000000000815 pmid:25859825.

71 Duigenan S, Gee MS. Imaging of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:907-15. doi:10.2214/AJR.11.7966 pmid:22997386.

72 Pallotta N, Tomei E, Viscido A, et al. Small intestine contrast ultrasonography: an alternative to radiology in the assessment of small bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:146-53. doi:10.1097/00054725-200502000-00008 pmid:15677908.

73 Giles E, Barclay AR, Chippington S, Wilson DC. Systematic review: MRI enterography for assessment of small bowel involvement in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1121-31. doi:10.1111/apt.12323 pmid:23638954.

74 Essary B, Kim J, Anupindi S, Katz JA, Nimkin K. Pelvic MRI in children with Crohn disease and suspected perianal involvement. *Pediatr Radiol* 2007;37:201-8. doi:10.1007/s00247-006-0372-2 pmid:17180366.

75 Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. 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;58:795-806.pmid:24231644.

76 Lahad A, Weiss B. Current therapy of pediatric Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015;6:33-42. doi:10.4291/wjgp.v6.i2.33 pmid:25977836.

77 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95. doi:10.1056/NEJMoa0904492 pmid:20393175.

78 Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1324-38. doi:10.1038/ajg.2015.233 pmid:26303131.

79 Critch J, Day AS, Otley A, King-Moore C, Teitelbaum JE, Shashidhar H. NASPGHAN IBD Committee. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:298-305. doi:10.1097/MPG.0b013e318235b397 pmid:22002478.

80 Gordon J, Ramaswami A, Beuttler M, et al. EBV Status and Thiopurine Use in Pediatric IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:711-4. doi:10.1097/MPG.0000000000001077 pmid:26655944.

81 Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA, Pitchon HE, Targan SR, Vasiliauskas EA. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:309-13. doi:10.1016/S1542-3565(04)00060-6 pmid:15067625.

82 Escher JC, Taminiua JA, Nieuwenhuis EE, Buller HA, Grand RJ. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: best available evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:34-58. doi:10.1097/00054725-200301000-00006 pmid:12656136.

83 Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;115:813-21. doi:10.1016/S0016-5085(98)70251-3 pmid:9753482.

84 Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133:423-32. doi:10.1053/j.gastro.2007.05.029 pmid:17681163.

85 Turner D, Travis SP, Griffiths AM, et al. 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;106:574-88. doi:10.1038/ajg.2010.481 pmid:21224839.

86 Rufo PA, Denson LA, Sylvester FA, et al. Health supervision in the management of children and adolescents with IBD: NASPGHAN recommendations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:93-108. doi:10.1097/MPG.0b013e31825959b8 pmid:22516861.

87 de Zoeten EF, Pasternak BA, Mattei P, Kramer RE, Kader HA. Diagnosis and treatment of perianal Crohn disease: NASPGHAN clinical report and consensus statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:401-12. doi:10.1097/MPG.0b013e3182a025ee pmid:23974063.

88 Ardura MI, Toussi SS, Siegel JD, Lu Y, Bousvaros A, Crandall W. NASPGHAN Clinical Report: Surveillance, Diagnosis, and Prevention of Infectious Diseases in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibitors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:130-55. doi:10.1097/MPG.0000000000001188 pmid:27027903.

89 Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:8-15. doi:10.1097/00005176-200007000-00005 pmid:10896064.

90 Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:795-806. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03431.x pmid:17767463.

91 Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:744-53. doi:10.1016/j.cgh.2006.03.010 pmid:16682258.

92 Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:439-47. doi:10.1097/00005176-199105000-00005 pmid:1678008.

93 Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006;55:356-61. doi:10.1136/gut.2004.062554 pmid:16162683.

94 Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMXR extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology* 2012;143:1218-26.e1-2. doi:10.1053/j.gastro.2012.08.003 pmid:22892337.

95 Nitzan O, Elias M, Peretz A, Saliba W. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:1078-87. doi:10.3748/wjg.v22.i3.1078 pmid:26811648.

96 Mesker T, van Rheenen PF, Norbruis OF, et al. Pediatric Crohn's disease activity at diagnosis, its influence on pediatrician's prescribing behavior, and clinical outcome 5 years later. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1670-7. doi:10.1002/ibd.20950 pmid:19418567.

97 Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD0 00543.pmid:23076889.

98 Zeisler B, Lerer T, Markowitz J, et al. Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Outcome following aminosalicilate therapy in children newly diagnosed as having ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:12-8. doi:10.1097/MPG.0b013e31826ac41a pmid:22847466.

99 Cezard JP, Munck A, Mouterde O, et al. Prevention of relapse by mesalazine (Pentasa) in pediatric Crohn's disease: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:31-40. doi:10.1016/j.gcb.2008.07.007 pmid:19118966.

100 Lim WC, Hanauer S. Aminosaliclates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD008870.pmid:21154400.

101 Grossi V, Lerer T, Griffiths A, et al. Concomitant Use of Immunomodulators Affects the Durability of Infliximab Therapy in Children With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1748-56. doi:10.1016/j.cgh.2015.04.010 pmid:25911120.

102 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;119:895-902. doi:10.1053/gast.2000.18144 pmid:11040176.

103 Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;118:705-13. doi:10.1016/S0016-5085(00)70140-5 pmid:10734022.

104 Benkov K, Lu Y, Patel A, Rahhal R, Russell G, Teitelbaum J. NASPGHAN Committee on Inflammatory Bowel Disease. Role of thiopurine metabolite testing and thiopurine methyltransferase determination in pediatric IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:333-40. doi:10.1097/MPG.0b013e3182844705 pmid:23287804.

105 Scherckenbach LA, Stumpf JL. Methotrexate for the Management of Crohn's Disease in Children. *Ann Pharmacother* 2016;50:60-9. doi:10.1177/1060028015613527 pmid:26511908.

106 Turner D, Grossman AB, Rosh J, et al. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2804-12, quiz 2803, 2813. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01474.x pmid:18042110.

107 Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132:863-73, quiz 1165-6. doi:10.1053/j.gastro.2006.12.003 pmid:17324398.

108 Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012;143:365-74.e2. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.046 pmid:22562021.

109 Hyams J, Damaraju L, Blank M, et al. T72 Study Group. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:391-9.e1. doi:10.1016/j.cgh.2011.11.026 pmid:22155755.

110 Afif W, Loftus EV Jr, Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1133-9. doi:10.1038/ajg.2010.9 pmid:20145610.

111 Ordas I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1079-87, quiz e85-6. doi:10.1016/j.cgh.2012.06.032 pmid:22813440.

112 Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;148:1320-9.e3. doi:10.1053/j.gastro.2015.02.031 pmid:25724455.

113 Stein R, Lee D, Leonard MB, et al. Serum Infliximab, Antidrug Antibodies, and Tumor Necrosis Factor Predict Sustained Response in Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1370-7. doi:10.1097/MIB.0000000000000769 pmid:27057683.

114 Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:444-7. doi:10.1016/j.cgh.2012.10.020 pmid:23103905.

115 Ashton JJ, Versteegh HP, Batra A, et al. Colectomy in pediatric ulcerative colitis: A single center experience of indications, outcomes, and complications. *J Pediatr Surg* 2016;51:277-81. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.10.077 pmid:26653944.

116 Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2080-8. doi:10.1038/ajg.2009.177 pmid:19436273.

117 Hyams JS, Davis P, Grancher K, Lerer T, Justinich CJ, Markowitz J. Clinical outcome of ulcerative colitis in children. *J Pediatr* 1996;129:81-8. doi:10.1016/S0022-3476(96)70193-2 pmid:8757566.

118 Soon IS, Wrobel I, deBruyn JC, et al. Postoperative complications following colectomy for ulcerative colitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:763-8. doi:10.1097/MPG.0b013e318245265c pmid:22167014.

119 Pakarinen MP, Natunen J, Ashorn M, et al. Long-term outcomes of restorative proctocolectomy in children with ulcerative colitis. *Pediatrics* 2009;123:1377-82. doi:10.1542/peds.2008-2086 pmid:19403505.

120 Hansen LF, Jakobsen C, Paerregaard A, Qvist N, Wewer V. Surgery and postoperative recurrence in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:347-51. doi:10.1097/MPG.0000000000000616 pmid:25373863.

121 Abdelaal K, Jaffray B. Colonic disease site and perioperative complications predict need for later intestinal interventions following intestinal resection in pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Surg* 2016;51:272-6. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.10.078 pmid:26653943.

122 Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H, et al. Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection: a 3-year prospective randomized open trial. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1617-23. doi:10.1002/ibd.21928 pmid:22081474.

123 Turner D, Griffiths AM. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:440-9. doi:10.1002/ibd.21383 pmid:20645317.

124 Lee D, Albenberg L, Compher C, et al. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2015;148:1087-106. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.007 pmid:25597840.

125 Obih C, Wahbeh G, Lee D, et al. Specific carbohydrate diet for pediatric inflammatory bowel disease in clinical practice within an academic IBD center. *Nutrition* 2016;32:418-25. doi:10.1016/j.nut.2015.08.025 pmid:26655069.

126 Lan A, Blachier F, Benamouzig R, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: is there a place for nutritional supplementation? *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:198-207. doi:10.1097/MIB.0000000000000177 pmid:25208104.

127 Knight-Sepulveda K, Kais S, Santaolalla R, Abreu MT. Diet and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2015;11:511-20.pmid:27118948.

128 Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009;15:2570-8. doi:10.3748/wjg.15.2570 pmid:19496185.

129 Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1961-81. doi:10.1002/ibd.22906 pmid:22488830.

130 Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:839-49. doi:10.1002/ibd.20378 pmid:18266237.

- 131 Griffiths AM, Wesson DE, Shandling B, Corey M, Sherman PM. Factors influencing postoperative recurrence of Crohn's disease in childhood. *Gut* 1991;32:491-5. doi:10.1136/gut.32.5.491 pmid:2040470.
- 132 Bernstein CN, Artinian L, Anton PA, Shanahan F. Low-dose 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease is associated with minimal hematologic toxicity. *Dig Dis Sci* 1994;39:1638-41. doi:10.1007/BF02087769 pmid:8050312.
- 133 Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015;9:211-22. doi:10.1093/ecco-jcc/jju009 pmid:25518052.
- 134 Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM, et al. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 2006;118:1950-61. doi:10.1542/peds.2006-0841 pmid:17079566.
- 135 Kabbani TA, Koutroubakis IE, Schoen RE, et al. Association of Vitamin D Level With Clinical Status in Inflammatory Bowel Disease: A 5-Year Longitudinal Study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:712-9. doi:10.1038/ajg.2016.53 pmid:26952579.
- 136 Pappa H, Thayu M, Sylvester F, Leonard M, Zemel B, Gordon C. Skeletal health of children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:11-25. doi:10.1097/MPG.0b013e31821988a3 pmid:21694532.
- 137 Pappa HM, Mitchell PD, Jiang H, et al. 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;97:2134-42. doi:10.1210/jc.2011-3182 pmid:22456619.
- 138 Sylvester FA, Gordon CM, Thayu M, et al. Report of the CCFPA pediatric bone, growth and muscle health workshop, New York City, November 11-12, 2011, with updates. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2919-26. doi:10.1097/MIB.0b013e3182a5a004 pmid:23974992.
- 139 Greenley RN, Hommel KA, Nebel J, et al. A meta-analytic review of the psychosocial adjustment of youth with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2010;35:857-69. doi:10.1093/jpepsy/jsp120 pmid:20123705.
- 140 Gray WN, Boyle SL, Graef DM, et al. Health-related quality of life in youth with Crohn disease: role of disease activity and parenting stress. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:749-53. doi:10.1097/MPG.0000000000000696 pmid:25564807.
- 141 Mackner LM, Greenley RN, Szigethy E, Herzer M, Deer K, Hommel KA. Psychosocial issues in pediatric inflammatory bowel disease: report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:449-58. doi:10.1097/MPG.0b013e3182841263 pmid:23287808.
- 142 Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, Dubinsky MC, Siegel CA. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1443-51, quiz e88-9. doi:10.1016/j.cgh.2014.01.021 pmid:24462626.
- 143 de Ridder L, Turner D, Wilson DC, et al. Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Malignancy and mortality in pediatric patients with inflammatory bowel disease: a multinational study from the porto pediatric IBD group. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:291-300. doi:10.1097/01.MIB.0000439066.69340.3c pmid:24374875.
- 144 Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:36-41. e1. doi:10.1016/j.cgh.2010.09.016 pmid:20888436.
- 145 Castano-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:645-59. doi:10.1111/apt.12651 pmid:24612141.
- 146 Peneau A, Savoye G, Turck D, et al. Mortality and cancer in pediatric-onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1647-53. doi:10.1038/ajg.2013.242 pmid:23939626.
- 147 Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228-33. doi:10.1056/NEJM199011013231802 pmid:2215606.
- 148 Noh SY, Oh SY, Kim SH, Kim HY, Jung SE, Park KW. Fifteen-year-old colon cancer patient with a 10-year history of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:2437-40. doi:10.3748/wjg.v19.i15.2437 pmid:23613641.
- 149 Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr* 2015;169:1053-60. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1982 pmid:26414706.
- 150 Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015;81:1101-21.e1, 13. doi:10.1016/j.gie.2014.10.030 pmid:25800660.
- 151 Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:982-1018. doi:10.1016/j.crohns.2013.09.016 pmid:24184171.
- 152 Kornbluth A, Sachar DB. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-23, quiz 524. doi:10.1038/ajg.2009.727 pmid:20068560.
- 153 Wang R, Leong RW. Primary sclerosing cholangitis as an independent risk factor for colorectal cancer in the context of inflammatory bowel disease: a review of the literature. *World J Gastroenterol* 2014;20:8783-9. pmid:25083052.
- 154 Autenrieth DM, Baumgart DC. Toxic megacolon. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:584-91. doi:10.1002/ibd.21847 pmid:22009735.
- 155 Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. 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;8:443-68. doi:10.1016/j.crohns.2013.12.013 pmid:24613021.
- 156 Rao K, Higgins PD. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Clostridium difficile Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1744-54. doi:10.1097/MIB.0000000000000793 pmid:27120571.
- 157 Pascarella F, Martinelli M, Miele E, Del Pezzo M, Roscetto E, Staiano A. Impact of Clostridium difficile infection on pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2009;154:854-8. doi:10.1016/j.jpeds.2008.12.039 pmid:19230908.
- 158 Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, et al. ESPGHAN IBD Porto Group. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:830-7. doi:10.1097/MPG.0b013e31824d1438 pmid:22584748.
- 159 Ruemmele FM, Lachaux A, Cezard JP, et al. Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's

disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:388-94. doi:10.1002/ibd.20788

pmid:19023899.

160 Crandall W, Hyams J, Kugathasan S, et al. Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:183-90. doi:10.1097/MPG.0b013e3181a70f21 pmid:19561542.

161 de Ridder L, Escher JC, Bouquet J, et al. Infliximab therapy in 30 patients with refractory pediatric crohn disease with and without fistulas in The Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:46-52. doi:10.1097/00005176-200407000-00010 pmid:15187780.

162 Kim MJ, Lee JS, Lee JH, Kim JY, Choe YH. Infliximab therapy in children with Crohn's disease: a one-year evaluation of efficacy comparing 'top-down' and 'step-up' strategies. *Acta Paediatr* 2011;100:451-5. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01938.x pmid:20626362.

163 Schaefer ME, Machan JT, Kawatu D, et al. Factors that determine risk for surgery in pediatric patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:789-94. doi:10.1016/j.cgh.2010.05.021 pmid:20566311.

164 Hait EJ, Bousvaros A, Schuman M, Shamberger RC, Lillehei CW. Pouch outcomes among children with ulcerative colitis treated with calcineurin inhibitors before ileal pouch anal anastomosis surgery. *J Pediatr Surg* 2007;42:31-4, discussion 34-5. doi:10.1016/j.jpedsurg.2006.09.006 pmid:17208537.

165 Dharmaraj R, Dasgupta M, Simpson P, Noe J. Predictors of Pouchitis After Ileal Pouch-Anal Anastomosis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:e58-62. doi:10.1097/MPG.0000000000001279 pmid:27243421.

166 Shen B, Remzi FH, Lavery IC, Lashner BA, Fazio VW. A proposed classification of ileal pouch disorders and associated complications after restorative proctocolectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:145-58, quiz 124. doi:10.1016/j.cgh.2007.11.006 pmid:18237865.

167 Schreiber S, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, Bloomfield R, Sandborn WJ. Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease - subgroup results from a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:185-93. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04509.x pmid:21083671.

168 Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710. doi:10.1056/NEJMoa1215734 pmid:23964932.

169 Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014;147:618-627.e3. doi:10.1053/j.gastro.2014.05.008 pmid:24859203.

170 Conrad MA, Stein RE, Maxwell EC, et al. Vedolizumab Therapy in Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:2425-31. doi:10.1097/MIB.0000000000000918 pmid:27598742.

171 Singh N, Rabizadeh S, Jossen J, et al. Multi-Center Experience of Vedolizumab Effectiveness in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:2121-6. doi:10.1097/MIB.0000000000000865 pmid:27542130.

172 Engel T, Kopylov U. Ustekinumab in Crohn's disease: evidence to date and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2016;7:208-14. doi:10.1177/2040622316653306 pmid:27433311.

173 Bishop C, Simon H, Suskind D, Lee D, Wahbeh G. Ustekinumab in Pediatric Crohn Disease Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:348-51. doi:10.1097/MPG.0000000000001146 pmid:26854655.

174 Rinawi F, Rosenbach Y, Assa A, Shamir R. Ustekinumab for Resistant Pediatric Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:e34-5. doi:10.1097/MPG.0000000000000503 pmid:25023579.

175 Prantera C, Lochs H, Grimaldi M, Danese S, Scribano ML, Gionchetti P. Retic Study Group (Rifaximin-Eir Treatment in Crohn's Disease). Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012;142:473-481.e4. doi:10.1053/j.gastro.2011.11.032 pmid:22155172.

