

Enfermedad inflamatoria intestinal: situación actual de las alternativas terapéuticas

LUCRECIA SUÁREZ, M.D.*, JORGE DIEGO AGRIMBAU, M.D.*, DANIEL FUENTES, M.D.*

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se caracteriza por tener un curso clínico impredecible alternando recaídas con períodos de inactividad, una respuesta muy variable a la terapia y la constante aparición de complicaciones diversas. Su manejo es particularmente complejo en el niño y si bien existen diferentes guías y recomendaciones disponibles, los ensayos clínicos realizados en este grupo de edad son limitados y la evidencia científica es contradictoria, por lo cual aún no se cuenta con un consenso terapéutico aceptado internacionalmente. Los objetivos generales del tratamiento consisten en inducir y mantener la enfermedad en remisión el mayor tiempo posible, conseguir un adecuado crecimiento y prevenir posibles complicaciones. En años recientes, la aparición de nuevas alternativas terapéuticas ha permitido darle un enfoque más integral al manejo de estos pacientes tomando también en consideración el estado nutricional y psicológico además de su calidad de vida. Estos tratamientos, si bien consiguen en muchos casos controlar la inflamación intestinal curando las lesiones de la mucosa, no están exentos de efectos secundarios a corto y largo plazo, motivo por el cual es imprescindible tomar en cuenta las características de cada paciente para poder ofrecer un tratamiento individualizado que sea capaz de modificar la evolución natural de la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal; Crohn; Colitis ulcerosa; Terapias; Niños.

Inflammatory bowel diseases: an update of current treatment alternatives

SUMMARY

Inflammatory bowel diseases (IBD) are characterized for having an unpredictable clinical course with periods of inactivity alternating with relapses, a very variable response to treatment and the constant threat of diverse complications. Management of IBD in children may be of particular complexity, added to the fact that published clinical trials are limited, and scientific evidence seems contradictory, explain in part why to current date there is no international consensus regarding treatment in this age group. A suitable therapy should aim at inducing and maintaining remission for as long as possible, encourage adequate growth and preventing potential complications from appearing. In more recent years, development of new therapeutic agents has allowed a more integrative approach which takes in consideration other aspects of the disease such as nutritional status, psychological welfare and general quality of life. One must also keep in mind that none of these therapeutic resources is exempt of side effects on short and long term basis, consequently, it is imperative to be thoughtful of individual features in order to make accurate clinical decisions and offer a tailored management plan which should be able to modify the disease evolution.

Keywords: Inflammatory bowel diseases; Crohn's disease; Ulcerative colitis; Management; Children.

Actualmente no existe un consenso internacional acerca de cuál es el tratamiento óptimo en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en pacientes pediátricos y existen pocos ensayos clínicos controlados en niños aunque sí hay acuerdo sobre la importancia de abordar el tratamiento por un equipo de salud multidisciplinario experimentado. En cualquier caso, el manejo de la EII es particularmente complejo en el niño, debido a que es un

organismo en crecimiento; la constante actividad inflamatoria puede llegar a producir alteraciones del crecimiento y a contribuir a que el niño requiera una resección quirúrgica del intestino antes de llegar a la edad adulta, propiciando la aparición de complicaciones severas como un síndrome de intestino corto. El tratamiento básico de un niño con EII consta de un detallado seguimiento clínico que debe incluir una valoración nutricional completa, una

* Servicio de Pediatría, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España.
e-mail: lsuarez.hrc@salud.madrid.org jdav98@yahoo.com daniel.fuentes@mac.com
Recibido para publicación diciembre 28, 2006 Aceptado para publicación enero 25, 2007

Cuadro 1
Errores comunes en el manejo de la EII

Hacer un mal diagnóstico
Favorecer una respuesta clínica más que la remisión clínica e histológica
Iniciar tratamiento de inducción a la remisión antes de contar con un adecuado diagnóstico
No tomar en cuenta la nutrición enteral exclusiva como forma primaria de tratamiento
Uso prolongado de corticosteroides sistémicos
No determinar la actividad enzimática de la tiopurina metiltransferasa (TMPT) o genotipo, previo a inicio de tratamiento con AZA/6-MP
Evitar o suprimir los agentes inmunosupresores en la fase de mantenimiento
Prolongar la terapia inmunosupresora cuando existe indicación quirúrgica
No identificar problemas relacionados con el crecimiento y la maduración sexual
Falta de atención a las alteraciones del metabolismo óseo
No vigilar el estado nutricional (micronutrientes)
Falta de prevención y vigilancia del cáncer colorrectal
No prestar adecuada atención al impacto de la enfermedad en la calidad de vida del niño
Ignorar los problemas psico-sociales
No identificar cuadros de ansiedad y depresión
No vigilar de modo adecuado el cumplimiento del tratamiento (sobre todo en adolescentes)

evaluación del contexto psicosocial y tomar todas las medidas de precaución para evitar la aparición de complicaciones. Es recomendable tener en cuenta que por lo general se pueden cometer errores en el manejo de estos pacientes que son potencialmente evitables¹ (Cuadro 1).

Como la EII tiene un curso crónico con recaídas y periodos de inactividad, el objetivo terapéutico es mantener al paciente en una remisión clínica e histológica completa el mayor tiempo posible, controlar la reacción inflamatoria y obtener la curación completa de las lesiones de la mucosa. Al mismo tiempo es importante conseguir un crecimiento y desarrollo adecuados, lograr una buena calidad de vida y minimizar los eventuales efectos adversos derivados del tratamiento.

La historia natural de la EII ha propiciado el desarrollo de herramientas clínicas que se utilizan en la toma de decisiones en el seguimiento de estos pacientes. En el caso de la enfermedad de Crohn (EC), el índice pediátrico de actividad (PCDAI) cuantifica parámetros clínicos (dolor abdominal, número y características de las deposiciones, estado general y capacidad funcional, peso, talla, palpación abdominal, presencia de enfermedad perirrectal y manifestaciones extradigestivas) y biológicos (velocidad de sedimentación, albúmina y hematócrito). La puntuación obtenida permite clasificar la enfermedad de forma más objetiva en moderada-grave, leve o en remisión clínica. Como en el caso de la colitis ulcerosa (CU) aún no existe un índice exclusivo para pacientes pediátricos, se pueden utilizar diversos índices de colitis diseñados para adultos.

Las alternativas terapéuticas pueden dividirse en tratamiento farmacológico, nutricional y quirúrgico.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los medicamentos utilizados desde hace décadas incluyen los aminosalicilatos, los antibióticos y los corticoides. Posteriormente, se han incorporado algunos inmunosupresores como la azatioprina (AZA) ó 6-mercaptopurina (6-MP), metotrexato (MTX), ciclosporina y tacrolimus. Desde hace pocos años, las terapias biológicas especialmente infliximab y ahora natalizumab y adalimumab abren nuevas e interesantes expectativas. En determinados casos, también se puede contemplar el uso de otros anticuerpos monoclonales, factores anti-TNF y talidomida. Algunas técnicas con adecuada seguridad y prometedora eficacia, como la aféresis selectiva de granulocitos y monocitos, se han utilizado en pacientes con EC y CU refractarias a tratamiento médico convencional, para provocar una modulación de la respuesta inflamatoria celular.

Aminosalicilatos. Los más utilizados actualmente son los derivados del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) y mesalazina. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la vía de la lipoxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico por medio de la producción del leucotrieno B₄, que es un potente factor quimiotáctico y actúa de preferencia sobre el colon y parcialmente sobre el íleon terminal. Se pueden usar en la etapa de inducción inicial a la remisión, mantenimiento y recaídas tanto en EC

como en CU, a pesar de tener un modesto efecto antiinflamatorio. Son más efectivos en la CU que en la EC y hasta el momento actual no existen ensayos clínicos controlados que hayan demostrado su eficacia como terapia de mantenimiento.

En el caso concreto de la mesalazina, su efecto sobre la mucosa intestinal parece ser más efectivo al tener contacto directo con la zona afectada que al absorberse por vía sistémica. A pesar de la falta de evidencia científica, existe la tendencia generalizada de utilizar dosis altas de mesalazina (50-100 mg/kg/día).

Los efectos adversos de estos preparados pueden aparecer hasta en 40% de los pacientes.

Los adultos con EII tratados con 5-ASA tienen menor riesgo, de 30% a 50%, de desarrollar cáncer colo-rectal, por lo que su papel activo en la terapia de mantenimiento de la EII no es tan sólo por su pequeño efecto antiinflamatorio sino por su posible función anti-carcinogénica.

Corticosteroides. Fueron los primeros fármacos que se utilizaron ampliamente como tratamiento primario de la EII. Los más usados son la prednisona, la metilprednisolona, (por vía oral o intravenosa) y la budesonida, disponible por vía oral y en enemas de acción local. Los corticosteroides sistémicos son muy efectivos, tanto en EC como en CU, para controlar la enfermedad activa, pues inducen la remisión en 60% a 90% de los casos, pero no son capaces de lograr una remisión histológica.

Su empleo se debe evaluar cuidadosamente de forma individual por sus efectos secundarios, entre los que se encuentran la alteración del crecimiento y la osteoporosis. El uso de corticosteroides clásicos se asocia con una mayor prevalencia de estos efectos indeseables, que son menores con las nuevas formulaciones del tipo de la budesonida.

Hasta 35% de los pacientes con EC pueden llegar a ser cortico-dependientes y 20% cortico-resistentes. Parece vislumbrarse la posibilidad de predecir la respuesta a los corticoides, pues algunos trabajos muestran que niveles altos de bioactividad de glucocorticoide sérico durante la fase temprana del tratamiento sugieren respuestas de corticodependencia².

En cualquier caso, el uso de corticoides no resuelve el problema básico, ya que no curan la mucosa, además de sus efectos adversos que nunca se deben menospreciar, especialmente en niños.

Antibióticos. Los antibióticos son útiles en algunas formas clínicas de EII. Actúan disminuyendo la concen-

tración luminal de las bacterias, lo que se traduce en una menor inflamación de la mucosa, logrando modular la respuesta inmune celular. El más utilizado es el metronidazol, pero no existen estudios al azar en niños. La dosis recomendada es de 20 mg/kg/día y parece ser más efectivo en la EC perianal, fistulizante y en la pouchitis que en las presentaciones ileo-colónicas de la EC y en la CU en general. El efecto adverso más significativo es la neuropatía periférica que puede presentarse con la administración prolongada hasta en un 50% de los casos, es dosis-dependiente y se caracteriza por parestesias en las extremidades. La mayoría de los otros efectos adversos revierten al suspender la medicación, pero la neuropatía en ocasiones es irreversible.

Otro antibiótico utilizado ampliamente en pacientes con EC perianal es la ciprofloxacina. Aunque se tolera bien, su eficacia no se ha estudiado en niños y su seguridad es cuestionable por el riesgo potencial de producir alteraciones a nivel articular. La dosis sugerida es de 20 mg/kg/día.

Inmunomoduladores. Las *tiopurinas* AZA y su metabolito 6-MP son potentes inmunomoduladores que se emplean en el manejo de la EII desde hace más de 30 años. Su uso ha ido en aumento y ambos tienen una seguridad y eficacia similares. La AZA se absorbe y se convierte con rapidez en 6-MP para sufrir una transformación intracelular en su metabolito activo, la 6-tioguanina (6-TGN). Ambos fármacos actúan directamente contra los linfocitos T al inducir la apoptosis de las células T activadas.

Es posible que la administración temprana de AZA/6-MP se asocie con una mejor evolución de la EC: mejor patrón de crecimiento, menor número de recaídas, menores complicaciones fistulizantes o estenóticas y menor requerimiento de cirugía³, por lo que ya hay algunos centros que sugieren tratar de forma rutinaria a los pacientes con EC y pancolitis moderada/severa con nutrición enteral exclusiva y AZA desde el momento del diagnóstico.

La dosis efectiva de AZA es de 2-3 mg/kg/día, mientras que la dosis de 6-MP es de 1.5 mg/kg/día. Es importante realizar controles hematológicos para detectar cambios en el volumen corpuscular medio (VCM) y la mielosupresión que puede producirse en 2% a 5% de pacientes, en cuyo caso debe reducirse la dosis y si persiste suspenderla por completo. También son necesarias pruebas funcionales hepáticas especialmente durante los primeros meses del tratamiento.

La farmacocinética de la AZA está sujeta a una importante variabilidad interindividual por un polimorfismo

genético de la enzima tiopurina metiltransferasa (TMPT). La actividad de esta enzima tiene una distribución trimodal en la población caucásica siendo alta (89%), intermedia (11%) o baja (0.3%). Los sujetos con niveles bajos de TMPT, tienen niveles altos de 6-TGN y esto se asocia con un menor período de latencia de la aparición de efectos adversos como inmuno y mielosupresión, y con toxicidad a largo plazo.

Existen dos estrategias para identificar a los pacientes con deficiencia de TMPT, una es medir la actividad de la enzima en los eritrocitos y la otra es determinar las diversas mutaciones presentes en el ADN celular⁴.

Un estudio reciente sugiere que la incidencia de linfoma en pacientes con EII es cuatro veces superior en los tratados con tiopurinas, pero a pesar de esto, en general, hay acuerdo en aceptar que el balance riesgo/beneficio apoya el uso de estas drogas en la EII.

No hay consenso en la duración del tratamiento, que siempre debe ser a largo plazo, pues se ha demostrado que la suspensión se asocia con recaídas.

El MTX es un fármaco efectivo en inducir y mantener la remisión en pacientes con EC sin respuesta a AZA⁵, pero se utiliza mucho menos que las tiopurinas, probablemente por su toxicidad. El metabolismo del MTX es complejo y hay estudios de investigación farmacogenética que han identificado diversos polimorfismos en pacientes con EII estableciendo que podría haber una relación entre el gen de la enzima metilmetil-tetrahidrofolato reductasa y el riesgo de efectos adversos⁶.

La *ciclosporina* en la actualidad tiene un uso restringido y se indica en pacientes con EII refractaria al tratamiento convencional de primera línea con nutrición enteral, esteroides, 5-ASA y aquellos que no han respondido al tratamiento con AZA/ 6-MP. Parece ser más efectiva en la CU que en la EC, especialmente para cerrar fístulas refractarias. Una de sus principales indicaciones es evitar una colectomía urgente en enfermos con CU refractaria severa, aunque en la mayoría de los casos sólo sirva para retrasar la cirugía⁷. Este fármaco tiene una alta efectividad para inducir la remisión dentro de las 2-3 primeras semanas de tratamiento, pero deben monitorizarse los niveles séricos porque posee un estrecho rango terapéutico y los efectos adversos son frecuentes, siendo el principal la nefrotoxicidad. También puede ser hepatotóxica, aunque por lo general la colestasis revierte al suspender la medicación.

El *tacrolimus* es un antibiótico macrólido aislado del

hongo *Streptomyces tsukubaensis* que inhibe la actividad de la fosfatasa de la calcineurina e impide la generación del factor nuclear de las células T activadas (NF-AT), una proteína que inicia la transcripción de los genes de citocinas pro-inflamatorias. Se puede emplear en ambas formas de la EII. Su principal indicación es la EC perianal o fistulizante refractaria a tratamiento convencional con esteroides, antibióticos o AZA/6-MP, donde se emplea en forma tópica. En la CU resistente a corticoides, el tacrolimus por vía oral puede ser una alternativa a la ciclosporina IV. Su efecto indeseable más común es la nefrotoxicidad. Existe escasa experiencia sobre su eficacia tanto en niños como en adultos por lo cual no se recomienda su uso rutinario.

Terapias biológicas. Existen nuevas moléculas que están actualmente en fase de investigación. Se pueden agrupar en tres tipos⁸:

- *Inhibidores de citoquinas inflamatorias:* Anticuerpos anti-TNF α : infliximab, adalimumab, CDP870.

- *Citoquinas anti-inflamatorias:* IL-10, IL-11.

- *Inhibición selectiva de moléculas de adhesión:* Anti-adhesinas leucocitarias: natalizumab.

En el momento actual, las estrategias anti-factor alfa de necrosis tumoral (TNF α), una citoquina que juega un papel importante en el mecanismo de inflamación tisular de la EII, son las más esperanzadoras y se puede afirmar que la introducción del infliximab ha cambiado el manejo de la EII. Este anticuerpo monoclonal humano quimérico anti-TNF α se ha utilizado inicialmente en el tratamiento de EC que no respondía a la terapéutica convencional. Luego demostró ser efectivo en la forma fistulizante y en las manifestaciones asociadas con la EC como pioderma gangrenoso, artritis, sacroileítis, epiescleritis, uveítis y también en la variante corticodependiente. Hace poco se aprobó su uso en pacientes con CU moderada a severa y en las manifestaciones extraintestinales de esta enfermedad.

Hasta ahora la práctica habitual en la edad pediátrica es comenzar con terapias biológicas en los casos donde haya fracasado la respuesta al tratamiento convencional⁹, pero cada día se plantea con más fuerza la posibilidad de usar esta droga como primera línea de tratamiento. Tiene una alta efectividad para inducir la remisión tanto clínica como histológica, que suele conseguirse después de dos infusiones intravenosas entre 75% y 95% de los enfermos.

Existe evidencia reciente que sugiere que los niños con EC de corta evolución responden de modo significativo mejor al infliximab que aquellos con larga evolución, por lo que un manejo con terapias biológicas en estadios tem-

pranos sería la clave para tratar la EII y modificar su historia natural. Existe una tendencia a invertir las etapas del tratamiento¹⁰, usando como primera alternativa los medicamentos nuevos y complejos, que hasta ahora se reservan para los casos de mala evolución. Es posible, que en breve se use infliximab para tratar desde el momento del diagnóstico y conseguir así una remisión rápida y un mejor control de la actividad inflamatoria. Infliximab, como terapia de primera elección en la EC, ha demostrado mejorar la tasa de recaídas, y los puntajes endoscópicos y PCDAI¹¹.

Las terapias biológicas en pacientes diagnosticados sin tratamiento previo evitan el uso de corticosteroides¹², producen curación de la mucosa y mejoran el crecimiento con adecuada masa ósea. Los niños con EC llegarían a la adultez con menos secuelas.

El esquema preferido de administración de infliximab como terapia de inducción es utilizar una dosis de 3 infusiones IV de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6. Las tasas de respuesta son mejores si además se tratan con AZA o MTX desde el inicio. Para un mejor rendimiento a largo plazo y evitar recaídas, se puede repetir la infusión cada 8 semanas. Esta terapia de mantenimiento logra disminuir la tasa de complicaciones, hospitalizaciones y cirugías¹³.

Casi todas las reacciones adversas severas aparecen con mayor probabilidad a partir de la segunda infusión y abarcan desde reacciones locales relacionadas con la infusión hasta reacciones sistémicas de hipersensibilidad y complicaciones infecciosas que pueden presentarse de 5% a 30% de los pacientes. Para prevenir los efectos adversos, antes de iniciar la infusión se pueden administrar en forma concomitante terapia inmunosupresora, para evitar la formación de anticuerpos anti-infliximab, y profilaxis con hidrocortisona.

Aunque el perfil de seguridad es bueno, puede tener efectos adversos como el aumento de infecciones oportunistas y tuberculosis. No se conoce el riesgo de linfoma, especialmente linfoma hepatoesplénico de células T, en pacientes tratados al mismo tiempo con AZA y siempre es importante monitorizar el tratamiento para obtener un equilibrio entre la supresión de la respuesta inmune y la inflamación intestinal, y el riesgo de infecciones y neoplasias.

Adalimumab, anticuerpo humano, ha demostrado ser efectivo en la inducción y para mantener la remisión. Es una buena alternativa en pacientes sin respuesta a infliximab. Tiene un perfil de inmunogenicidad más reducido y la

ventaja que se administra por vía subcutánea.

Queda pendiente definir cuál es el momento oportuno para usar las terapias biológicas y cuáles son las mejores asociaciones. Se necesitan estudios prospectivos y controlados, para evaluar la oncogenicidad y las complicaciones a largo plazo.

TRATAMIENTO NUTRICIONAL

Dentro del tratamiento nutricional es importante contemplar dos situaciones bien diferentes:

1. Tratamiento nutricional como alternativa de tratamiento primario para inducir la remisión de la actividad en la EC.
2. Soporte nutricional complementario al tratamiento con medicamentos o cirugía para prevenir o corregir la malnutrición que con frecuencia se asocia con la EII por múltiples causas, especialmente en la EC y que tiene especial importancia en el niño en edad prepuberal porque puede traducirse en una alteración importante del crecimiento y desarrollo. Las principales metas terapéuticas del soporte nutricional incluyen la corrección de las deficiencias de micro y macronutrientes, suministrar las calorías y proteínas adecuadas para mantener un balance nitrogenado positivo y promover así la cicatrización de la mucosa, la recuperación del crecimiento y la maduración sexual normal.

Respecto al tratamiento nutricional como alternativa primaria, en los últimos 20 años ha habido numerosos estudios que demostraron que la nutrición enteral con distintas dietas líquidas elementales, semielementales y poliméricas, era efectiva para alcanzar la remisión en la EC, siendo esto más evidente en niños que en adultos. Además, el éxito de la terapia nutricional en la EC varía según la localización intestinal afectada, siendo más efectiva cuando las alteraciones se sitúan en el intestino delgado y en la región ileocolónica y menor en los casos de compromiso aislado del colon¹⁴.

Con una selección cuidadosa del paciente, el tratamiento nutricional primario con alimentación exclusiva, y una fórmula polimérica durante 6-8 semanas, es tan efectivo como los esteroides para inducir a la remisión, con la ventaja de carecer de efectos adversos¹⁵. Además, no sólo mejoran los parámetros clínicos y analíticos sino que se consigue la curación de la mucosa intestinal a nivel endoscópico e histológico.

Todo parece indicar que el mecanismo de acción es el

Cuadro 2
Factores que influyen en la eficacia del tratamiento primario con nutrición enteral exclusiva en la enfermedad de Crohn

Factor	Favorable	Desfavorable
Duración	Inicio reciente	Inicio
Distribución anatómica	Intestino delgado±colon proximal	Colitis extensa/gastroduodenitis
Actitud del paciente	Muy motivado	Negativo, ambivalente
Soporte/recursos equipo médico	Equipo experimentado, entusiasta	Equipo sin experiencia, escéptico
Actitud familiar	Apoyo incondicional, motivados	Indiferencia, actitud negativa

reposo intestinal junto con la adaptación intestinal y la modulación inmunológica, pues se ha demostrado una disminución de los niveles séricos de IL-6 y TNF α . Otros posibles mecanismos de reducción de la inflamación y curación de la mucosa son un potencial efecto sobre la microflora intestinal, el perfil lipídico de la dieta líquida y la acción de otros componentes como TGF α que está presente en algunos alimentos utilizados¹⁶.

No todos los pacientes son candidatos idóneos para recibir nutrición enteral exclusiva y hay factores que se deben tener en cuenta antes de intentar utilizar esta alternativa para inducir la remisión inicial en la EC. Los factores que favorecen el éxito del tratamiento se describen en el Cuadro 2.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En la CU, la cirugía es curativa, aunque amputante, y se debe recurrir a ella de forma electiva cuando no sea posible lograr remisiones estables ni una adecuada calidad de vida con el tratamiento médico. La técnica quirúrgica de elección en el momento actual es la proctocolectomía y anastomosis íleo-rectal baja con reservorio, que permite en general un buen control de los síntomas relacionados con la CU, una continencia anal satisfactoria y evita el trauma de la ileostomía definitiva.

En la EC, la cirugía nunca es una solución definitiva y se debe reservar únicamente para las situaciones refractarias al tratamiento médico. El principal objetivo quirúrgico es conservar en lo posible la mayor longitud intestinal⁷. Las indicaciones de cirugía incluyen enfermedad fibroestenotante, fistulas internas sintomáticas, enfermedad segmentaria no controlada rebelde a tratamiento médico, hemorragia, megacolon tóxico y perforación¹⁸. El retraso del crecimiento puede ser una indicación en ocasiones,

sobre todo si el segmento intestinal comprometido es corto. Si el compromiso es extenso, la resección puede empeorar aún más el pronóstico de talla. Las estenosis severas se pueden resolver con éxito mediante la estricturoplastia, técnica no amputante, que permite evitar las complicaciones mecánicas sin acortar el intestino. En general, el tratamiento quirúrgico no resuelve el problema en la EC, porque se deberán reintervenir 60% de los pacientes operados. El riesgo de intervenciones quirúrgicas repetidas es desarrollar un intestino corto que termine llevando al paciente al trasplante intestinal.

REFERENCIAS

1. Bousvaros A. Common errors in the management of children with IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43 (Suppl 2): 16-17.
2. Vihinen MK, Raivio T, Jänne OA, Kolho KL. High circulating glucocorticoid bioactivity predicts steroid-dependent disease in children with IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43 (Suppl 2): 11.
3. Fuentes D, Torrente F, Keady S, Thirrupathy K, Thomson MA, Walker-Smith JA, et al. High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 913-921.
4. Cuffari C, Darbari A. Inflammatory bowel disease in the pediatric and adolescent patient. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 275-291.
5. Rogers P, Tybulewicz AT, Pieterse L, Hoole D, Gillett PM, Satsangi, J, et al. Use of methotrexate to induce and maintain remission in Crohn's disease: a regional cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43 (Suppl 2): 26.
6. Herrlinger KR, Cummings JR, Barnardo MC, Schwab M, Ahmad T, Jewell DP. The pharmacogenetics of methotrexate in inflammatory bowel disease. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 705-711.
7. Escher JC, Taminiou JA, Nieuwenhuis EE, Buller HA, Grand RJ. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: best available evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 34-58.
8. Cucchiara S. An historical overview of the treatment of IBD: Why do we need biological therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*

- 2006; 43 (Suppl 2): 33.
9. Cezard JP, Nouaili N, Talbotec C, Hugot JP, Gobert JG, Schmitz J, *et al.* A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factors (remicade) in severe pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 632-636.
 10. Grand R. Inverting the therapeutic triangle. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40 (Suppl): 50-52.
 11. Baldassano R. Changing the therapeutic pyramid: Can we alter the natural course of pediatric IBD? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43 (Suppl 2): 36.
 12. Hyams JS, Markowitz JF. Can we alter the natural history of Crohn's disease in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 262-272.
 13. Vermeire S. Optimizing anti-TNF α therapy in IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43 (Suppl 2): 35-36.
 14. Knight C, El-Matary W, Spray C, Sandhu BK. Enfermedad inflamatoria intestinal: Situación actual de las alternativas terapéuticas Long-term outcome of nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Clin Nutr* 2005; 24: 775-779.
 15. 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.
 16. Fell J. Nutritional therapy in Crohn's disease: is it truly useful for inducing remission? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43 (Suppl 2): 25-26.
 17. Rintala R. Controversial surgical issues in paediatric IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43 (Suppl 2): 27-28.
 18. Desir B, Seidman EG. Transitioning the paediatric IBD patient to adult care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 197-212.

