

Actualización del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños

Paulina Silva P.¹, Daniela Novillo G.¹, Francisco Larraín B.²

Resumen

La Colitis Ulcerosa (CU) es una entidad particularmente importante en niños por su carácter crónico, su alta morbilidad y su naturaleza pre-maligna. El objetivo del presente trabajo es realizar una puesta al día sobre el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales, principalmente de la colitis ulcerosa, en niños. Éste constituye un gran desafío, principalmente por la carencia de estudios controlados y randomizados en pacientes pediátricos. El manejo convencional de la CU consiste en aminosalicilatos y corticosteroides, mientras que los inmunosupresores como la azatriopina o 6-mercaptopurina han probado ser eficientes para mantener la remisión. En casos de CU severa refractaria a tratamiento, la ciclosporina es una alternativa útil pero que sólo pospondrá la colectomía. Los resultados de estudios preliminares con infliximab son auspiciosos, pero aún falta investigación para estandarizar su uso en niños con CU. En este trabajo se presenta por separado la evidencia actual de las distintas alternativas del manejo médico de la CU, y algunas reseñas respecto a la Enfermedad de Crohn.

(Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, niños, tratamiento).

Rev Chil Pediatr 75 (4); 318-326, 2004

Treatment update of inflammatory bowel disease in children

Ulcerative colitis (UC) is an important disease of childhood because of its chronic character, high morbidity and its malignant potential. The objective of this study is to present an update of the treatment options in inflammatory bowel disease, especially ulcerative colitis, in children. This is a challenging issue, especially with the lack of controlled randomized trials in paediatric patients. The accepted management of UC is with corticosteroids and aminosalicylates; while immunosuppression with azathioprine or 6-mercaptopurine are useful for maintenance treatment. In severe or refractory UC, cyclosporine is a useful alternative, but only postpones colectomy. Despite favourable preliminary studies with infliximab, there still lacks evidence for its use in children with UC. We present the available evidence of the different medical treatments of UC and some reviews of the evidence in Crohn's disease.

(Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, children, treatment).

Rev Chil Pediatr 75 (4); 318-326, 2004

1. Internas 7º año Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Gastroenterólogo. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII) son un grupo de patologías crónicas, caracterizadas por producir inflamación del tubo digestivo y que, a largo plazo, pueden asociarse a manifestaciones extra intestinales. Las dos entidades más comunes son la Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC)¹.

La CU es una enfermedad gastrointestinal pediátrica importante, por su posible morbilidad e incluso mortalidad considerable durante la niñez, su cronicidad y su naturaleza premaligna^{1,2}. La literatura internacional publica una incidencia de 1,5 a 10 casos por 100 000 habitantes, y una prevalencia de 18-30/100 000 habitantes³.

Pese a los métodos terapéuticos actuales, la CU sigue siendo incurable con terapia médica, sin embargo, el pronóstico global ha mejorado considerablemente.

El objetivo del presente trabajo es realizar una puesta al día sobre las terapias que se utilizan actualmente en niños con enfermedad inflamatoria intestinal, con mayor énfasis en la colitis ulcerosa, y de este modo, contribuir a la práctica clínica de los médicos generales y especialistas.

Tratamiento de la Colitis Ulcerosa en niños

El tratamiento de los niños con enfermedad inflamatoria intestinal es complejo y conlleva una serie de problemas; uno de ellos es la carencia de estudios randomizados y controlados de las distintas drogas. No existen pautas estrictas de tratamiento, ya que la respuesta a este depende de cada paciente.

Nutrición Parenteral y Enteral

La nutrición parenteral se reserva, en general, para pacientes con enfermedad severa o en el preoperatorio. Se ha visto que los pacientes pediátricos que no son capaces de tolerar suficiente cantidad de alimentación por vía enteral, ya sea por diarrea o por la actividad de la enfermedad, se benefician de la nutrición parenteral total (NPT)^{4,5}. Se ha demostrado además que la NPT, con o sin aporte enteral concomitante, mejora el estado nutricional de niños y adolescentes con EII, lo que se refleja en el peso y en la curva de crecimiento independientemente de la mejoría clínica de los síntomas^{4-6,7}.

En relación a la nutrición enteral, el mal incremento pondero-estatural es una complicación frecuente en los pacientes con EII, y exclusiva de la edad pediátrica. Las deficiencias nutricionales en su mayoría se originan por una relación disminuida entre la ingesta y los requerimientos. En los niños con EII la malnutrición crónica e inflamación persistente son causantes de la falla de crecimiento. En el caso de la CU, estas alteraciones se documentan en alrededor de un 63% al momento del diagnóstico⁸.

Respecto a qué administrar como suplementación oral, no se ha logrado demostrar la ventaja de las fórmulas elementales *versus* las preparaciones poliméricas, como se creía al principio^{4,8-10}. Lo que sería beneficioso en estos casos es la calidad líquida de la dieta, que haría más fácil el transporte y la absorción en un intestino inflamado y estenótico. Además se ha demostrado que la suplementación alimentaria ayuda a restaurar la composición corporal y revierte el retraso del crecimiento lineal⁴.

Actualmente existe debate respecto al uso de la NPT en las EII en forma primaria, en cambio existe una fuerte indicación para la suplementación con alimentación enteral, considerando el mal incremento ponderal frecuente en estas patologías y el corto período que existe para tratarlo antes del cierre de los platillos epifisarios⁴.

Aminosalicilatos

La sulfasalazina (SASP) y la mesalazina (5-ASA) son las drogas de primera línea en el tratamiento de las EII, tienen un moderado efecto antiinflamatorio, y resultan muy efectivas en el tratamiento de la CU, no así en la EC⁴.

Los aminosalicilatos parecen afectar diferentes funciones celulares relevantes en la inflamación. La 5-ASA tiene un mayor efecto a nivel local en la mucosa más que por absorción sistémica¹¹. El efecto principal de estas drogas parece estar dado por su efecto a nivel del metabolismo del ácido araquidónico, al inhibir la lipoxigenasa se inhibe la producción de leukotrieno B₄ que es un potente factor quimiotáctico implicado en la inflamación⁴.

Los datos en niños se basan en tres estudios. Goldstein et al demostraron que una dosis de 1,5-2,0 g/m² de SASP puede administrarse en forma segura, midiendo los niveles plasmáticos de sulfapiridina, un

metabolito de SASP¹⁰, en tanto que otros dos estudios se enfocaron en la farmacocinética de 5-ASA, midiendo niveles plasmáticos y excreción urinaria, sin demostrar diferencias con los estudios realizados en adultos⁴.

Los efectos colaterales se observan entre un 10-45% de los pacientes, siendo los más frecuentes las náuseas y vómitos. También puede haber cefalea, rash, prurito, aumento de la diarrea y fiebre. En un estudio en que niños fueron tratados por un promedio de 14,5 meses, no se demostró ninguna reacción adversa severa. La hipersensibilidad a SASP (con síntomas como fiebre, rash, hepatitis o artralgias) es algo más frecuente, la desensibilización tiene éxito en el 56% de los niños⁴. Debido a que los efectos colaterales con 5-ASA son menores, ésta se ha vuelto más popular que la SASP, a nivel mundial, sin embargo, esta última tiene un menor costo y se puede administrar de mejor forma en niños, ya que tiene presentación en jarabe.

En contraste con la abundante literatura que existe en adultos, en niños hay pocos trabajos multicéntricos, randomizados, doble-ciego y caso-control. Uno de los pocos estudios con estas características comparó la seguridad y eficacia de la olsalazina (30 mg/kg/día) *versus* SASP (60 mg/kg/día), demostrando que en niños con CU leve a moderada la remisión alcanzaba a un 80% en el grupo de SASP, vs un 45% en el de olsalazina. Los efectos colaterales ocurrieron en un 40% de los pacientes en ambos grupos. Un trabajo reciente sugiere una efectividad similar para SASP y 5-ASA en la mantención de la remisión en EC y CU¹². La tendencia actual, comprende dosis altas de 5-ASA en el tratamiento en niños de EII (hasta 50-100 mg/kg/día), tendencia que está dada por lo que ha demostrado ser efectivo en adultos⁴.

En resumen, los aminosalicilatos han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la CU, no así en el de EC. En los pacientes pediátricos, por la menor cantidad e intensidad de los efectos colaterales se ha privilegiado el uso de 5-ASA, sin embargo, por costos y facilidad en la administración no debe desecharse el uso de SASP.

Corticoesteroides

Junto con la sulfasalazina y 5-ASA, los corticoides son ampliamente utilizados en

el tratamiento de la CU y EC. Fueron los primeros medicamentos en ser estudiados sistemáticamente y han sido el soporte principal de la terapia por muchos años. A pesar de que producen una evidente mejoría sintomática, no logran producir remisión endoscópica concomitante⁴. En un estudio abierto de prednisolona oral (1 mg/kg/d, 40 mg máximo) combinado con mesalazina en 20 niños con CU activa, se logró remisión clínica en 85%, remisión endoscópica en 40% y remisión histológica completa en 15% de los pacientes¹³. No se han hecho estudios de esteroides *versus* placebo en niños. Por su parte, resultados preliminares de un estudio de enemas con budesonida en niños con CU han sido auspiciosos^{14,15}. Los efectos tóxicos a largo plazo de los corticoesteroides son la principal causa que limita su uso, los que incluyen desmineralización ósea y retardo del crecimiento. Al menos el 15% de los niños con EII tienen disminución de la densidad ósea, siendo la dosis acumulada de corticoides un predictor significativo de las reducciones de masa ósea en estos pacientes. La administración de calcio y vitamina D ha demostrado mejorar la densidad ósea en niños con enfermedad reumática y terapia corticoidal¹⁶. Por su parte, el crecimiento longitudinal es habitualmente normal con el uso del régimen de corticoides en días alternos y una dieta adecuada, sin embargo, no se han realizado estudios randomizados y controlados con este régimen de tratamiento, y por lo tanto, tampoco se puede recomendar su uso a largo plazo. El régimen día-alterno no ha demostrado prevenir la pérdida de masa ósea en adultos, y en niños no hay estudios suficientes. Recientemente se han realizado estudios multicéntricos, randomizados y controlados con el uso de budesonida *versus* prednisolona en niños con EC y ninguno de ellos logró demostrar diferencias significativas en cuanto a la efectividad, pero los efectos tóxicos sistémicos y supresión adrenal fueron claramente menores en aquellos pacientes tratados con budesonida. Se ha descrito hipokalemia e hipertensión intracraneal benigna en niños tratados con budesonida oral⁴.

En conclusión, los corticoides son muy útiles para controlar la EII activa, logrando la remisión clínica en 60-91% de los pacientes, no existiendo evidencia que apoye el uso de corticoesteroides como terapia de mantención. Los efectos tóxicos sistémicos

son responsables de una morbilidad importante, siendo los nuevos preparados con budesonida los que producirían menos toxicidad. Sin embargo, los estudios realizados han sido en pacientes con EC y no con CU, por lo que falta aún evidencia que apoye su uso en esta última enfermedad⁴.

Antibióticos

Pese al rol central que se le ha atribuido a la flora bacteriana dentro de la patogenia de la EII, hay poca evidencia en relación al uso de antibióticos como parte del tratamiento. El agente que más se ha estudiado en niños con EC es el metronidazol, el cual ha demostrado ser seguro y efectivo pese a que frecuentemente se produce recaída al discontinuar su uso. Los efectos colaterales ocurren hasta en un 90% de los pacientes e incluyen náuseas, gusto metálico, boca seca, glositis, estomatitis, urticaria, infección vaginal por levaduras, dolor abdominal y cefalea. Con el uso prolongado se puede producir una neuropatía periférica, caracterizada por parestias de las extremidades hasta en el 50% de los pacientes; su ocurrencia es dosis dependiente. Los efectos colaterales habitualmente revierten al discontinuar la droga, excepto la neuropatía periférica que, en ocasiones, puede persistir⁴. En la EC, los antibióticos pueden disminuir la inflamación crónica intestinal, la cual se debería, en parte, a la agresiva respuesta inmune celular montada contra un subgrupo de bacterias de la flora normal. El efecto de los antibióticos es, presumiblemente, mediante la alteración de la flora bacteriana, disminución de la carga luminal de bacterias o eliminación de algunos grupos de bacterias⁴. A diferencia de lo demostrado en adultos, no se ha estudiado el uso de quinolonas en el tratamiento de niños con EII, y pese a que parecen ser suficientemente seguras, se necesitan más investigaciones para determinar el riesgo de aparición de artropatías al ser usados en niños.

En conclusión, pese a que los antibióticos han sido estudiados en EC en pacientes pediátricos, no hay estudios controlados y randomizados que apoyen el uso de antibióticos en dicha enfermedad ni en CU.

Probióticos

En contraste con las terapias convencionales, que suprimen o modifican la inmunidad del huésped, la terapia con probióticos

se basa en la flora intestinal. Los probióticos son microorganismos vivos capaces de alterar la flora nativa, ya sea por interacción competitiva, metabolitos o modulación local de la respuesta inmune. En niños se ha demostrado que la bacterioterapia oral con *Lactobacillus casei* humano cepa GG, aumenta la respuesta inmune intestinal dependiente de IgA y produce mejoría clínica y disminución de permeabilidad intestinal en EC¹⁷.

Si bien los resultados del uso de probióticos en CU son alentadores, la heterogeneidad terapéutica entre EC y CU, no hace posible asumir que sólo una cepa sea igualmente efectiva para todo. Si bien es muy pronto para recomendar su uso en la práctica habitual, los probióticos pueden ser de ayuda como terapia coadyuvante, en especial en la mantención, luego de la remisión.

Azatiopina o 6-mercaptopurina

La azatioprina (AZA) y su metabolito 6-mercaptopurina (6-MP) son las drogas inmunomoduladoras que más se han usado en EII; tienen efectos colaterales y eficacia similares, usándose indistintamente, y han sido utilizados principalmente en aquellos pacientes corticorresistentes o corticodependientes. Existe más evidencia que apoya su uso en adultos, en comparación con la disponible para la población infantil. Si estas drogas deben formar parte del tratamiento inicial está aún en debate. Por razones desconocidas, AZA es más popular en Europa, mientras que 6-MP lo es en EE.UU. La AZA corresponde al 55% del peso molecular de 6-MP y una vez que se absorbe al plasma, el 88% es convertido a 6-MP, la cual es transformada intracelularmente en su metabolito activo, la 6-tioguanina. Otra vía de metabolización mediada por la enzima tiopurina metil transferasa (TPMT) compete con la producción de 6-tioguanina, transformando la 6-MP en 6-metilmercaptopurina. Diferencias farmacogenéticas en la actividad de la TPMT explican el hecho de que algunos pacientes están predispuestos a presentar citotoxicidad inducida por AZA/6-MP, mientras que otros son refractarios al tratamiento, razón por la cual, es recomendable medir la actividad de la TPMT previo al inicio del tratamiento con estas drogas¹⁸.

Hasta hace poco tiempo, la seguridad del uso de AZA y 6-MP en niños con EC y CU se había demostrado sólo en estudios

retrospectivos. Verhave et al, mostraron que el 75% de los niños con EII tenían mejoría clínica parcial o completa con un tiempo medio de respuesta de 3 meses para CU y de 4 meses para EC, y que la mayoría de los pacientes eran capaces de suspender el tratamiento corticoidal al cabo de 6 meses de iniciado el tratamiento con AZA⁴. En un estudio de 20 niños con CU severa, el 70% se benefició de AZA o 6-MP, logrando abandonar el tratamiento con corticoides en un plazo promedio de 9 meses¹⁸. Otro trabajo demostró que el uso de dosis bajas de AZA ev por 5-7 días seguido de dosis similares de mantención por vía oral en casos de colitis fulminante en pacientes con CU o EC, logró mejoría importante a los 7 días y que luego se mantuvo la remisión. No es recomendable realizar este tratamiento sin previo análisis de la actividad de la enzima TPMT. Un estudio multicéntrico, randomizado y controlado evaluó la 6-MP como parte del tratamiento de niños con EC de reciente diagnóstico, con resultados auspiciosos en relación a la mantención de la remisión⁴. Otros estudios han obtenido resultados similares en EC con compromiso perianal pero no serán expuestos en esta revisión.

La seguridad del tratamiento con AZA o 6-MP fue evaluado por Kirschner, quien demostró que el 28% de los pacientes presentan efectos colaterales. En el 18% se necesitó discontinuar la droga por reacciones de hipersensibilidad o infecciones. Otro estudio demostró que se produjo pancreatitis en 4% de los pacientes, intolerancia gastrointestinal en 55% e infecciones en 85% de los casos. El hallazgo serológico anormal más frecuente fue elevación de las transaminasas, lo cual ocurrió en 15% de los pacientes; se produjo leucopenia en el 10%, la que se resolvió espontáneamente o al disminuir la dosis de la droga¹⁹. Otro estudio retrospectivo en niños mostró efectos colaterales menores como elevación de pruebas de función hepática y leucopenia moderada en el 40% de los pacientes⁴.

En conclusión, en adultos y niños, se ha demostrado que en casos de EC o CU con exacerbaciones frecuentes, el tratamiento de mantención con AZA o 6-MP es seguro y eficaz, logrando abandonar el tratamiento corticoidal en 70-75% de los pacientes. En niños con EC de reciente diagnóstico se ha probado recientemente que la AZA logra mantener la remisión por más tiempo. En

base e estos hechos, se puede considerar como parte del tratamiento inicial de niños con EC. El comienzo de su acción es lento (3-4 meses) por lo que su uso en enfermedad activa es problemático, necesitando complementar el tratamiento con esteroides y dieta adecuada por al menos 3 meses⁴.

Tanto en EC como CU, se debe usar estas drogas por años, ya que al discontinuarlas, se produce un aumento significativo de las tasas de recaída durante el primer año, no existiendo evidencia de que el tratamiento a largo plazo aumente el riesgo de generar una enfermedad maligna. La depresión de médula ósea ocurre en 2-5% de los pacientes en cualquier momento del tratamiento (2 semanas-11 años)⁴.

Finalmente, se recomienda el tratamiento de mantención con AZA y 6-MP en niños con CU moderada a severa que hayan presentado más de 1-2 recaídas, con dosis recomendadas de 2-2,5 mg/kg/día en 1 dosis para AZA y 1,5 mg/kg/día en 1 dosis para 6-MP. Se debe suspender el tratamiento si es que éste no ha resultado ser efectivo después de un año; de lo contrario, mantenerlo por un mínimo de 4 años ajustando la dosis según el peso. Además se debe chequear los niveles de TPMT antes de iniciar el tratamiento (nivel bajo o ausente indica susceptibilidad a hacer mielosupresión). Luego, durante el tratamiento, se recomienda analizar los niveles de 6-TGN (para predecir citotoxicidad) y de 6-MMP (para predecir hepatotoxicidad). Adicionalmente, es recomendable realizar un hemograma completo semanalmente el primer mes, cada 2 semanas el 2^{do} y 3^{er} mes, y luego cada 2 ó 3 meses hasta el final del tratamiento. También se debe medir transaminasas y amilasa mensualmente los primeros 3 meses y luego trimestralmente. En caso de leucopenia (moderada o severa) o trombocitopenia, se debe suspender el tratamiento y recomenzarlo con dosis bajas, luego de la normalización de estas pruebas de laboratorio⁴.

Ciclosporina

Es un agente inmunosupresor desarrollado inicialmente en la terapia del trasplante. Los pacientes con EII, en especial los portadores de CU, que son refractarios a la primera línea de tratamiento (sulfasalazina, mesalazina y corticoesteroides) o que han fallado en la terapia con AZA o 6-MP son candidatos apropiados para el uso de

ciclosporina. La ciclosporina es una alternativa de acción rápida o coadyuvante a la terapia AZ/6-MP para la CU refractaria al tratamiento. Se puede usar en forma endovenosa (para inducción de remisión) o en forma oral por períodos cortos luego de remitida la crisis. Durante todo el tratamiento deben monitorizarse los niveles plasmáticos de la droga. La ventana terapéutica es estrecha y difícil de determinar, debido a la gran variabilidad de los distintos estudios⁴.

En pacientes pediátricos existen muchos ensayos no controlados que han demostrado la eficacia de la ciclosporina en niños con CU severa refractaria, en la mayoría de los protocolos, la ciclosporina se agregaba a dosis altas de esteroides y a nutrición parenteral^{7,9}. Hasta en un 80% de los niños se lograba la remisión clínica al iniciar ciclosporina, pero aún así la mayoría requería colectomía a un año plazo²⁰, y en niños con diagnóstico reciente o recaída de EC no se ha demostrado la utilidad de la ciclosporina por sobre los corticoides.

La ciclosporina se indica como terapia de rescate o de recaída muy severa en CU, debe usarse sólo en centros con experiencia, en los que sea posible determinar niveles plasmáticos. Los efectos colaterales que han demostrado ser más frecuentes son las parestesias (hasta 20% de los pacientes con dosis altas) y la hipertrichosis, ambos reversibles a corto y mediano plazo²¹. El efecto más deletéreo es el daño renal que produce por el efecto vasoconstrictor de la arteriola aferente, el que se hace crónico con dosis superiores a 5 mg/kg/día, presentando casi todos los pacientes una reducción del 20% en la tasa de filtración glomerular, que no siempre se refleja en la creatininemia²². La hepatotoxicidad ocurre en el 30% de los pacientes, en su mayoría por colestasia, que generalmente se resuelve cuando disminuye la dosis o se suspende la droga¹⁴. El aumento del riesgo de infecciones se produce con dosis altas o en pacientes previamente tratados con corticoides por largos períodos.

Si se inicia tratamiento con ciclosporina debe suspenderse la AZA o 6-MP, la terapia debe iniciarse con 2-4 mg/kg/día ev como infusión continua (agregado a dosis elevadas de corticoides), continuando por al menos 7-10 días y aumentando la dosis hasta llegar al nivel plasmático deseado. Luego se puede cambiar a terapia oral en dosis de

8 mg/kg/día en 2 dosis, por 1-3 meses, recomendándose ingerir con leche o jugo de frutas, en recipiente no plástico (decanta en esos envases). Por la inmunosupresión, se recomienda hacer profilaxis para *Pneumocystis carinii*²³.

Antes de iniciar el tratamiento se debe controlar la presión arterial (PA), realizar cultivo de deposiciones, determinar la presencia de toxina de *C. difficile*, creatininemia, ELP, glicemia, función hepática, amilasa, lipasa, clearance de creatinina, colesterol, magnesio, hemograma y plaquetas⁴.

Durante la primera infusión debe monitorizarse los signos vitales cada 15 minutos por la posibilidad de una reacción anafiláctica. Durante el tratamiento ev en el hospital hay que controlar diariamente la PA y medir niveles de Ciclosporina cada 2 días (400-500 ng/ml), diarios si están fuera de rango. Si el nivel es superior a 500 ng/ml debe disminuirse la dosis en un 25% por 2 días⁴. Durante el tratamiento ambulatorio debe controlarse al paciente cada 4 semanas, con medición de niveles de ciclosporina (150-300 ng/ml) en cada control. Se recomienda reducir dosis en un 25% si el nivel es superior a 300 ng/ml o la creatininemia aumenta un 30% del basal, o las transaminasas se duplican o la presión arterial sistólica es superior a 150 mm Hg a pesar del tratamiento antihipertensivo⁴.

En resumen, la ciclosporina puede ser muy útil en pacientes con CU severa refractaria para impedir la colectomía de urgencia. A pesar de que la respuesta inicial a esta terapia es más rápida y mejor, la suspensión del tratamiento hace reaparecer rápidamente los síntomas. Los efectos colaterales son frecuentes, en especial con dosis altas y endovenosas, pero su utilidad está claramente demostrada siendo un manejo criterioso lo fundamental para minimizar los riesgos.

Metrotrexato

Es una droga inhibidora de los folatos con efecto antiinflamatorio, ampliamente usada en el tratamiento de la psoriasis y artritis reumatoidea desde inicios de los años 1950. En relación a su utilidad en el tratamiento de EII, fue inicialmente estudiada por Kozarek et al en pacientes con EC corticodependientes. Hay bastante experiencia acumulada con el uso de metotrexate oral en bajas dosis en pacientes pediátricos con

artritis reumatoidea juvenil (ARJ), población comparable con los pacientes pediátricos con EII en cuanto a la seguridad del medicamento. El mismo estudio reportó que los efectos colaterales a 6 meses de tratamiento se vieron en el 4% de los pacientes, y ninguno de estos fue severo. Uno de los pocos estudios que se han realizado con metotrexate en niños con EII, mostró que el mayor beneficio de esta droga está dado en pacientes con EC corticodependientes en los que el tratamiento con 6-MP falló o fue mal tolerado^{4,24,25}.

En resumen, se ha demostrado el beneficio del metotrexate en la remisión de la EC pero no en CU. Una ventaja del metotrexate por sobre la AZA o 6-MP es una mayor rapidez en la inducción de la remisión. Cabe destacar que uno de los efectos nocivos más importantes es la hepatotoxicidad, por lo que es importante mantener una vigilancia estrecha en este sentido.

Anticuerpos anti TNF- α (Infliximab)

TNF- α es una citoquina proinflamatoria y que se sabe tiene un rol en la patogenia de la EII²⁶. El primer estudio multicéntrico controlado en niños fue realizado en 1999, incluyó sólo pacientes con EC severa refractaria al tratamiento, comparando la respuesta obtenida al dar una dosis única ev de 5 mg/kg *versus* 10 mg/kg. A las 4 semanas, el 86% de los niños que recibió una infusión ev de 5 mg/kg, presentó respuesta con disminución de la sintomatología, y el 14% tuvo remisión clínica. A las 12 y 20 semanas, la remisión fue de 14% y 50% respectivamente. En el grupo que recibió 10 mg/kg, se logró un porcentaje menor de respuesta clínica a las 4 semanas, pero un porcentaje mayor de remisión, sin embargo, entre las 12 y 20 semanas, no hubo cambio en el porcentaje de remisión (33%), hallazgos que permiten concluir que la dosis de 5 mg/kg es más apropiada. Cabe destacar que todos los pacientes en este estudio recibieron glucocorticoides concomitantemente²⁰. Posteriormente, se han realizado otros estudios en relación al tratamiento de EC con infliximab, obteniéndose resultados muy alentadores^{4,27}.

En relación al uso de infliximab en CU, se han realizado 2 estudios en adultos, ambos con resultados alentadores⁴, sin embargo, es muy poco lo que se ha investigado en relación a esta droga en CU en pacientes pediátricos. En 2002, se realizó el pri-

mer estudio de infliximab en CU en niños, el que incluyó 9 casos pediátricos de CU moderada a severa. La dosis utilizada fue 5 mg/kg ev administrados en un plazo de 2 hrs mediante infusión continua. En 7 niños (77%), se produjo disminución de la actividad de la enfermedad a los 2 días y a las 2 semanas del tratamiento, y en 6 niños (66%) se logró suspender la terapia con corticoesteroides. En 2 pacientes se produjo prurito y eritema facial, y en 1 paciente se encontraron títulos elevados de anticuerpos antinucleares (ANA). La conclusión de este estudio fue que el infliximab se asocia a mejoría clínica a corto y mediano plazo en niños y adolescentes con CU moderada a severa, sin embargo, es un estudio muy pequeño como para sacar conclusiones definitivas en relación a los factores que predicen respuesta a tratamiento y sobre su duración. Es necesario realizar ensayos controlados, prospectivos para evaluar cabalmente la eficacia de infliximab en CU en niños²⁷⁻³⁰.

Se ha demostrado que el tratamiento con infliximab puede producir tuberculosis activa, y el riesgo de desarrollar enfermedades linfoproliferativas y cáncer es desconocido⁴.

Finalmente, a pesar de que aún falta evidencia al respecto, el uso de infliximab ya está siendo ampliamente utilizado en niños con EC de forma bastante estandarizada (que no detallaremos en esta revisión), sin embargo, en niños con CU, falta más evidencia para poder recomendar su uso en forma científicamente fundamentada.

Nuevas Terapias

Hay una gran variedad de terapias biológicas nuevas para el tratamiento de las EII orientadas a inhibir la respuesta inflamatoria mediada por moléculas como el TNF- α , INF- γ , IL-12, NF κ B, ICAM-1 e integrinas. Ninguna de estas terapias ha sido aprobada para la práctica clínica, excepto el infliximab. También se han realizado ensayos experimentales con talidomida, tacrolimus y hormona del crecimiento en niños con EII, pero no hay experiencia clínica suficiente al respecto⁴.

CONCLUSIONES

Ha habido muchos avances en el tratamiento de la colitis ulcerosa en niños durante los últimos años, sin embargo, aún falta mucho por investigar. Los grandes estudios

que existen respecto a estas nuevas terapias, principalmente biológicas, se han realizado en pacientes adultos con larga data de enfermedad y que no han respondido a las terapias convencionales. Si bien esto es una guía en la implementación de estas mismas terapias en pacientes pediátricos, está claro que las características de ambos grupos son muy diferentes. Pese a que existen muchos ensayos clínicos, no existe ningún estudio en pacientes pediátricos portadores de EII de reciente diagnóstico en los que se prueben estas nuevas terapias. Es difícil llevar esto a la práctica clínica, dado que es éticamente cuestionable iniciar el tratamiento con una droga experimental sin previo uso de terapias convencionales. Pero tomando en cuenta la cronicidad de estas enfermedades y la medida en que estas afectan la vida de los niños y adolescentes sería interesante conocer el impacto que estas terapias específicas tendrían, ya que podrían modificar el pronóstico a corto y largo plazo.

REFERENCIAS

- 1.- Hildebrand H, Fredrikzon B, Holmquist L, et al: Chronic Inflammatory Bowel disease in children and adolescents in Swede. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 13: 293-7.
- 2.- González M: Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Rev Chil Pediatr* 2002; 73: 508-10.
- 3.- Cosgrove M, Al-Atia RF, Jenkins HR: The epidemiology on pediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 1996; 74: 460-1.
- 4.- Escher J, Taminiau J, Nieuwenhuis E: Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Childhood: Best Available Evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 34-58.
- 5.- Motil KJ, Grand RJ: Inflammatory Bowel Disease. In: Walker WA, Watkins JB, eds. *Nutrition in Pediatrics* 2nd ed. Hamilton. Ontario: B.C. Decker 1997: 516-33.
- 6.- Kleinman RE, Balistreri WF, Heyman MB, et al: Nutritional support for pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 8: 8-12.
- 7.- Amarnath RP, Fleming CR, Perrault J: Home parenteral nutrition in chronic intestinal diseases: its effect on growth and development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 89-95.
- 8.- Lin CH, Lerner A, Rossi TM, et al: Effects of parenteral nutrition on whole body and extremity composition in children and adolescents with active inflammatory bowel disease. *J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13: 366-71.
- 9.- Seidman E, LeLeiko N, Ament M, et al: Nutritional issues in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 424-31.
- 10.- Russell RI: Elemental diets. *Gut* 1975; 16: 68-79.
- 11.- Voitek AJ, Echave V, Feller JH, et al: Experience with elemental diet in the treatment of inflammatory bowel disease. Is this primary therapy? *Arch Surg* 1973; 107: 329-33.
- 12.- Goldstein PD, Alpers DH, Keating JP: Sulfapyridine metabolites in children with inflammatory bowel disease receiving sulfasalazine. *J Pediatr* 1979; 95: 638-40.
- 13.- Barden L, Lipson A, Pert P, et al: Mesalazine in childhood inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3: 597-603.
- 14.- Beattie RM, Nichols SW, Donizio P, et al: Endoscopic assessment of colonic response to corticosteroids in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 373-9.
- 15.- Biderham J, Browaldh L, Oldaeus G, et al: treatment with glucocorticosteroids enemas in children with ulcerative colitis; a randomized sinle-blinded multicenter comparison between budesonida and prednisolona. *Gut* 1994; 45 (Suppl V): A170.
- 16.- Boot AM, Bouquet J, Krenning EP, et al: Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1998; 42: 188-94.
- 17.- Shanahan F: Probiotics and inflammatory bowel disease: Is there a scientific rationale? *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 107-15.
- 18.- Ramakrishna HA, Mascarenhas DA, Calenda K, et al: Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6-mercaptopurine in pediatric patients with severe ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 296-302.
- 19.- Kader HA, Mascarenhas MR, Piccoli DA, et al: Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 54-8.
- 20.- Benkov KJ, Rosh JR, Schersenz AH, et al: Cyclosporine as an alternative to surgery in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 290-4.
- 21.- Treem WR, Cohen J, Davis PM, et al: Cyclosporine for the treatment of fulminant ulcerative colitis in children. Immediate response, long-term results, and impact on surgery. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 474-9.
- 22.- Sandborn WJ: A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1995; 1: 48-63.

- 23.- Smith MB, Hanauer SB: *Pneumocystis carinii* pneumonia during cyclosporine therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 1992; 327: 497-8.
- 24.- Vinton NE, Shaffer SE: An open trial of oral metotrexate therapy in severe pediatric inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1997; 112: 1113.
- 25.- Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, et al: Methotrexate induces clinical and histological remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. Ann Intern Med 1989; 110: 353-6.
- 26.- Hanauer SB: Medical therapy for ulcerative colitis. Inflammatory Bowel Disease. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000: 259-6.
- 27.- Mamula P, Markowitz J, Brown K: Infliximab as a Novel Therapy for Pediatric Ulcerative Colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 34: 307-11.
- 28.- Fuss I: Treatment of Ulcerative Colitis with Infliximab: Are We There Yet? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 38: 247-9.
- 29.- Mamula P, Markowitz J: Infliximab in pediatric Ulcerative Colitis: 2 year follow up. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 38: 298-301.
- 30.- Saeed SA, Integlia MJ, Valicenti MR, et al: Immunosuppressive therapy for children with inflammatory bowel disease: a retrospective study with long-term follow up. Gastroenterology 1997; 112: 1079.

AVISO A LOS AUTORES

Se recuerda a los autores que los artículos publicados en otro idioma en revistas extranjeras pueden ser propuestos para publicación secundaria si se ajustan a las recomendaciones del Comité Internacional de Revistas biomédicas, Rev Chil Pediatr 1999; 70 (2): 145-161