

Protocolo de actuación en atención primaria en la enfermedad inflamatoria intestinal en la edad pediátrica

M. López Campos, I. Ros Arnal, T. Cenarro Guerrero, R. García Romero
Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Servicio de Pediatría.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Resumen

Dadas las características de la enfermedad inflamatoria intestinal de los pacientes pediátricos y las diferencias clínicas, es muy importante realizar un diagnóstico y tratamiento lo más precoz posible. El retraso en el inicio del tratamiento implica una menor respuesta al mismo y una evolución hacia una mayor gravedad.

El trabajo conjunto desde los centros de salud y los niveles hospitalarios siempre resulta beneficioso para el paciente, a la vez que ayuda y acerca a los profesionales. En la literatura médica no se han documentado muchos protocolos dirigidos al diagnóstico precoz y el manejo de esta patología en pacientes pediátricos en atención primaria en coordinación con la atención hospitalaria.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Enfermedad inflamatoria intestinal, protocolo, atención primaria

Abstract

Title: Protocol of action in primary care in the pediatric inflammatory bowel disease

An early diagnosis and treatment in the pediatric inflammatory bowel disease is essential. Pediatric patients have special age-related features that make them different to de adults.

Delayed beginning treatment implies a lower response and evolution towards a higher severity. A delayed treatment implies lower response and a worse illness outcome.

Coordination between primary health care and tertiary care centers is mandatory to benefit the patients and to get better outcomes. This approach in the pediatric patients is not described in scientific papers.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Inflammatory bowel disease, protocol, primary care

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad inmunológica crónica, de curso no predecible. Incluye tres trastornos de etiología desconocida: la enfermedad de Crohn (EC) (afectación transmural y parcheada de cualquier parte del tubo digestivo y en la que con frecuencia se encuentran granulomas no caseificantes), la colitis ulcerosa (CU) (afectación mucosa del colon retrógrada y continua, en la que no suelen apreciarse granulomas) y la EII no clasificada (en los casos en que es imposible diferenciar entre CU y EC). Estos trastornos se definen según criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos¹.

No se conoce la etiología exacta de la EII, aunque se sospecha una interacción entre los factores genéticos, ambientales, la propia flora intestinal y la respuesta inmune del paciente^{2,3}.

En los países occidentales, las tasas de incidencia para la CU se sitúan en cerca de 2/100.000, y para la EC en 4,5/100.000. La prevalencia global de EII se estima en un 0,4%. Predomina en países industrializados, latitudes nórdicas y áreas urbanas⁴. Aunque la EII aparece en cualquier época de la vida, la mayoría de los casos se presentan en la segunda y tercera décadas. Un 30% de los casos se inician antes de los 20 años –la mayoría en la adolescencia– y sólo un 4% antes de los 5 años.

Fecha de recepción: 28/05/18. Fecha de aceptación: 7/09/18.

Correspondencia: M. López Campos. Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Avda. Isabel La Católica, 1-3. Pl. baja, consulta 6. 50009 Zaragoza. Correo electrónico: monicalopezmd@hotmail.com

De acuerdo con los datos del estudio multicéntrico español SPIRIT-IBD (Incidencia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Pediátrica en España), entre los años 1996 y 2009 se ha pasado de 80 nuevos casos detectados al año a 227. En la actualidad, las estimaciones apuntan a 250 nuevos diagnósticos al año de esta enfermedad en niños, lo que representa la cuarta parte del global de EII que se produce en nuestro país. La EII pediátrica (EIIp) agrupa diferentes patologías, pero fundamentalmente la EC y la CU⁴.

Este registro sitúa la media de edad de detección de la EII en los 12 años y apunta a una mayor frecuencia de la EC (55%) respecto a la CU (37%)⁴.

Dadas las características de los pacientes pediátricos y su proceso de desarrollo, junto con las diferencias clínicas de la enfermedad, es de gran importancia realizar un diagnóstico y un tratamiento de la forma más precoz posible^{5,6}. El retraso en el inicio del tratamiento implica una menor respuesta al mismo y una evolución hacia una mayor gravedad.

Un excesivo retraso diagnóstico puede condicionar un peor pronóstico evolutivo de la patología intestinal (extensión de las lesiones, formas estenosantes o penetrantes), de la afectación nutricional y del crecimiento. Todo ello justifica la realización de intervenciones activas para su mejor reconocimiento en los distintos niveles asistenciales. El retraso diagnóstico incluye el tiempo desde la aparición de los síntomas hasta la derivación al especialista, debido a la demora en su detección en el nivel de atención primaria⁷, y también el tiempo posterior hasta la realización de la endoscopia (lista de espera, organización interna, etc.)^{1,5,8,9}.

Debemos mantener la sospecha ante la presencia de síntomas digestivos extraintestinales o atípicos, que pueden preceder o coincidir con el inicio de la enfermedad (cerca del 30% de los pacientes presentará alguno durante su evolución), especialmente en el retraso de talla en la EC (estos pacientes suelen tener una edad ósea y una pubertad retrasadas, con un índice de masa corporal bajo)¹⁰. Cerca del 20% de los menores de 16 años diagnosticados de EC presentan un retraso del crecimiento o una talla baja; en la CU esta proporción es de un 5-10%⁵.

Por estos motivos, se considera que el diagnóstico precoz es un elemento crucial del buen manejo de la EIIp. Posteriormente, una buena comunicación entre el pediatra especialista y el pediatra de atención primaria facilitará el proceso de diagnóstico y tratamiento del paciente.

Por ello, es importante reconocer los síntomas gastrointestinales y extraintestinales que puedan orientar el diagnóstico de la EII. En la historia clínica se deben recoger también los antecedentes familiares de patologías digestivas y EII². Posteriormente, será igual de importante el papel del equipo de atención primaria en el seguimiento de estos pacientes de forma coordinada con los centros de especialidades.

Existen muy pocos artículos que traten este tema en la edad pediátrica, por lo que son necesarias herramientas que ayuden

al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes desde la atención primaria. En otras patologías, como la diabetes mellitus, el autismo, etc., sí se dispone de literatura médica que facilita su abordaje diagnóstico y terapéutico en atención primaria. Nuestra intención es ayudar con este protocolo a la práctica clínica de los profesionales que tienen contacto directo en su consulta con pacientes afectados de EII.

Manifestaciones clínicas que deben hacer sospechar una enfermedad inflamatoria intestinal desde atención primaria

Debemos pensar en la posibilidad de una EII ante síntomas como los referidos en la tabla 1¹⁰, que pueden afectar al sistema digestivo y mostrar otras manifestaciones sistémicas, como fiebre, retraso ponderoestatural, etc. Es importante tener en cuenta que no es imprescindible la presencia de diarrea o rectorragia para el diagnóstico, ya que diferentes escenarios clínicos, como un dolor abdominal recurrente junto con un fallo de medro, una anemia crónica sin causa aparente, una fisura/fístula anal recidivante o un absceso glúteo, pueden ser motivo de investigación de una EII.

Si dividimos la EII en sus dos patologías más frecuentes, CU o EC, podremos encontrar diferentes síntomas que predominan más en una de ellas. Así pues, la CU suele presentarse con diarrea líquida y frecuentemente sanguinolenta o con moco asociada a urgencia, tenesmo, dolor abdominal cólico, fiebre y pérdida de peso¹¹.

Se consideran signos graves los siguientes: fiebre elevada, afectación del estado general, retraso del crecimiento, distensión abdominal, timpanismo y dolor a la palpación abdominal^{12,13}.

En cuanto a la EC, los síntomas más frecuentes son la abdominalgia (a menudo posprandial de tipo cólico, periumbilical o en el cuadrante inferior derecho), la diarrea y el retraso del

TABLA 1	Síntomas presentes en la enfermedad inflamatoria intestinal
	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Rectorragia • Diarrea (diurna y nocturna) • Tenesmo rectal • Moco en heces • Anemia • Fisuras anales o fístulas digestivas • Urgencia defecatoria • Mala ganancia ponderal o retraso del crecimiento • Manifestaciones extraintestinales y sistémicas (fiebre, dolor articular, artritis, pérdida de peso, retraso del crecimiento, osteoporosis...)

crecimiento y desarrollo. Es característica la palpación de un efecto de masa abdominal inflamatoria en la fosa iliaca derecha. El comienzo es con frecuencia insidioso en forma de anorexia, astenia, fiebre intermitente, estancamiento ponderoestatural y manifestaciones articulares, orales o cutáneas¹⁴.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se debe hacer con las enfermedades que cursen con similares síntomas y signos (que incluyan al menos dolor abdominal, diarrea o rectorragias^{5,11,15,16}), como las siguientes: síndrome de intestino irritable, poliposis, hemorroides, colitis infecciosas, gastroenteritis eosinofílica, colitis alérgica, inmunodeficiencias y otras entidades (enfermedad celíaca, hipertiroidismo, púrpura de Schönlein-Henoch, síndrome hemolítico urémico, etc.).

Exploración física del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal

La exploración, como siempre, es uno de los pilares más importantes en el abordaje de un paciente. Podemos encontrarnos con pacientes de aspecto adelgazado y dolor abdominal difuso. En caso de rectorragia, es importante realizar una exploración anal, así como valorar la coloración de la piel y la presencia de ictericia, hemangiomas, púrpura, pigmentaciones, etc. Puede haber febrícula, pero otros signos suelen ser indicativos de una enfermedad grave, como la fiebre, el dolor intenso, los signos peritoneales, la taquicardia y la hipotensión. En los pacientes con una afectación leve y no extensa, la exploración puede ser anodina.

En el examen abdominal se debe intentar localizar el dolor, así como los signos de irritación peritoneal, entre otros¹⁵. No debemos olvidar el examen anal y perianal (descartar fisuras y fístulas anales, repliegues cutáneos perianales *skin tag*, típicos de la EC, etc.)¹⁷⁻¹⁹.

Qué hacer si se sospecha una enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica desde atención primaria

Desde nuestra experiencia, ante la ausencia de guías aplicables y en función de la literatura citada previamente, proponemos una pauta de actuación desde atención primaria pediátrica que pueda servir para evitar el retraso diagnóstico, facilitar la actuación del pediatra y darle seguridad en sus actuaciones ante una patología todavía desconocida en los centros de salud.

Atención primaria

- Anamnesis completa y detallada.
- Exploración física exhaustiva.
- Analítica sanguínea que incluya:
 - Hemograma (anemia ferropénica [en el 50% de los pacientes]⁸ o de trastornos crónicos, leucocitosis y trombocitosis).

- Bioquímica (ferropenia e hipoalbuminemia en casos crónicos, como dato de gravedad).
- Coagulación. Debería ser normal para descartar coagulopatías.
- Reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, ferritina). Suelen estar elevados, pero que no lo estén no descarta la enfermedad¹⁴.
- Metabolismo de hierro. Tiende a estar bajo; la ferritina puede estar elevada o normal, al ser un reactante de fase aguda.
- Estudio de heces con coprocultivo, parásitos en heces y toxina *Clostridium difficile*. Deberían ser negativos, para descartar otras patologías.
- Estudio de sangre oculta en heces. Muy sensible pero muy poco específico^{8,19}.
- Si los resultados y la clínica (\pm exploración física) son compatibles, debe derivarse al paciente a un centro especializado lo antes posible²⁰.
- Calprotectina. La calprotectina fecal es muy útil a la hora de discriminar entre una patología orgánica y una funcional. En atención primaria no hay experiencia sobre su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico, dada su menor prevalencia, por lo que debe utilizarse con precaución. Debe tenerse en cuenta que la calprotectina aumenta ante la inflamación intestinal por cualquier causa.

Atención especializada

La endoscopia y la histología se consideran las pruebas de referencia en el diagnóstico de la EII^{1,21}. Los criterios de Oporto revisados en 2014²² se han desarrollado para el diagnóstico de la EIIp y proporcionar directrices hasta la fecha para la definición y el diagnóstico del espectro de esta enfermedad. El proceso diagnóstico completo debería incluir la realización de una colonoscopia completa con ileoscopia, una endoscopia digestiva alta, biopsias múltiples de todos los trayectos explorados y una exploración completa del intestino delgado.

Las alteraciones hematológicas y bioquímicas dependen de la actividad inflamatoria, de los trastornos de absorción y de las pérdidas intestinales. Aunque las pruebas de laboratorio pueden ser normales en presencia de inflamación, su alteración alerta sobre la necesidad de realizar estudios más amplios. Además del diagnóstico, sirven para monitorizar el seguimiento del paciente y detectar efectos adversos de los tratamientos. Por otro lado, se realizarán diversas pruebas de imagen que permitan establecer el diagnóstico y la estadificación de la enfermedad.

Tratamiento en atención especializada

El tratamiento de la EIIp se instaurará siempre desde el centro de atención especializada. Se abarcará un tratamiento farmacológico^{15,23-30}, que puede incluir aminosalicilatos, corticoides, inmunosupresores, terapias biológicas y antibióticos. Asimismo, es importante el soporte nutricional, la vitamina D y el calcio (tabla 2).

TABLA 2	Tratamiento en atención especializada	
	Enfermedad de Crohn ^{31,32}	Colitis ulcerosa ^{31,32}
	Inducción:	
	<ul style="list-style-type: none"> Nutrición enteral exclusiva 6-8 semanas (igual de eficaz que los corticoides, pero con menos efectos secundarios) Corticoides Fármacos biológicos: anticuerpos antifactor de necrosis tumoral α 	<ul style="list-style-type: none"> Corticoides Fármacos biológicos: anticuerpos antifactor de necrosis tumoral α Agentes 5-ASA (aminosalicílico)
	Mantenimiento:	
	<ul style="list-style-type: none"> Tiopurinas (azatioprina/6-mercaptopurina) Metotrexato Fármacos biológicos: anticuerpos antifactor de necrosis tumoral α 	<ul style="list-style-type: none"> Fármacos biológicos: anticuerpos antifactor de necrosis tumoral α Agentes 5-ASA (aminosalicílico)

Si el tratamiento médico no es suficiente, deberá plantearse el tratamiento quirúrgico.

Qué se puede esperar y cuándo consultar

El niño con EII precisa un contacto directo con un profesional de confianza, que sea el referente y coordinador de los distintos especialistas. Hay que tener en cuenta los aspectos preventivos a corto y largo plazo, como la dosis de radiación acumulada, la alteración de la densidad mineral ósea en la EC o el cáncer de colon en la CU³³.

Se deben incluir en la atención los factores psicológicos, sociodemográficos, sociales o familiares. El gastroenterólogo pediátrico y el equipo de atención primaria intentarán identificar en sus consultas los síntomas de los pacientes que pueden precisar psicoterapia, en especial bajo ánimo, baja autoestima, trastornos del sueño, ausencias escolares, retraimiento social, problemas o discusiones familiares frecuentes o alto nivel de estrés^{34,35}.

La información y la educación durante el seguimiento son importantes para facilitar la progresiva autonomía del adolescente en su transición a la vida adulta. Es importante asegurar la adherencia al tratamiento, especialmente durante la adolescencia, facilitándola con los tratamientos más simples y adaptados al paciente³⁶.

Apoyo en formación e información en atención primaria

Tras el diagnóstico de una EII, los pacientes y sus padres van a requerir información sobre una gran variedad de aspectos de la enfermedad, y quizás alguno de ellos lo plantee a su equipo de atención primaria. Los pacientes preguntan por fármacos y

efectos secundarios que pueden ir surgiendo. Todas estas medidas favorecerán el futuro autocuidado del paciente^{33,37}.

Infecciones y enfermedad inflamatoria intestinal

La respuesta a la vacunación es menor en estados de inmunosupresión, por lo que, si es posible, deberíamos vacunar a nuestros pacientes en el momento del diagnóstico; si no es posible, como norma general deberían haber pasado al menos 3 meses desde el fin del tratamiento corticoideo o hacerlo 10-14 días antes de empezar con fármacos inmunosupresores, evitando además llevarlo a cabo en situaciones de desnutrición. No hay que olvidar la contraindicación de administrar vacunas de microorganismos vivos o atenuados a pacientes inmunodeprimidos. Se recomienda la vacunación anual de la gripe a los pacientes pediátricos³⁸.

Tabaco y enfermedad inflamatoria intestinal

El tabaco es un factor ambiental importante en el desarrollo de la EII; ser fumador aumenta el riesgo de EC y disminuye el de CU. Seguir fumando aumenta el riesgo de cirugías, la necesidad de fármacos inmunosupresores, la aparición de recidivas y las recurrencias posquirúrgicas en la EC.

Debemos insistir a los pacientes con EC sobre la importancia de no iniciar el hábito tabáquico (en pacientes adolescentes), o abandonarlo en su caso. En la CU, los riesgos habituales asociados al tabaco son muy superiores a los posibles beneficios^{35,37}.

Alteración de la densidad mineral ósea

La prevalencia de osteoporosis en pacientes con EII es elevada. Es importante identificar mediante la realización de densitometrías óseas a los pacientes con un riesgo elevado de fractura, con el fin de instaurar medidas de prevención.

Se debe identificar a los pacientes con mayores factores de riesgo de osteopenia: pacientes con tratamientos corticoideos, desnutrición, historia personal de fracturas, enfermedad de larga duración, etc.³⁹.

El abandono del tabaco y el alcohol, realizar ejercicio físico y una ingesta adecuada de calcio y vitamina D son medidas efectivas para la prevención de fracturas, por lo que deben recordarse desde los niveles de atención primaria y especializada en las visitas del paciente³⁵.

Tumores y enfermedad inflamatoria intestinal

Existe una lógica preocupación sobre el posible efecto a largo plazo de los fármacos biológicos en el riesgo de desarrollar tumores, al poder bloquear mecanismos que puedan estar implicados en el control de células tumorales.

El empleo de fármacos tiopurínicos (azatioprina, 6-mercaptopurina) se ha relacionado con un aumento del riesgo de linfoma intestinal, especialmente en varones jóvenes, desencadenado por la primoinfección por el virus de Epstein-Barr (VEB) en pacientes sin contacto previo con él³⁹. Aun así, la incidencia global en estos casos es muy baja (3/1.000 pacientes tratados).

TABLA 3

Posibles problemas y soluciones en atención primaria

Problema	Posible causa	Solución	Observaciones
Dolor abdominal	Inicio de brote Pancreatitis (azatioprina) Causas habituales	Si toma azatioprina, valorar amilasa y lipasa Observar otros signos de brote; si persiste, control analítico	Si la exploración física concuerda con pancreatitis, derivar a urgencias Si se sospecha un brote agudo, derivar al paciente a la unidad de gastroenterología pediátrica
Fiebre	Lo más común son infecciones habituales Posible inicio de brote si se acompaña de sintomatología digestiva	Seguir protocolos habituales Si lleva tratamiento inmunosupresor, profilaxis de infecciones graves	En la práctica clínica no se observa un incremento sustancial de las infecciones
Diarrea	Gastroenteritis aguda Inicio de brote	Siempre recoger coprocultivo Si persiste más de 3-5 días o se acompaña de más síntomas, control analítico	Si se sospecha brote agudo, derivar al paciente a la unidad de gastroenterología pediátrica
Cefaleas, náuseas o vómitos	Reacciones adversas a los fármacos Hipertensión arterial secundaria a fármacos	Inicialmente tratar como paciente normal Siempre medir la presión arterial	Si son persistentes, y una vez descartadas otras causas, comunicar al especialista para valorar un cambio de tratamiento
Reacciones alérgicas	Reacción alérgica a fármacos	Se tratarán de forma aguda como cualquier reacción alérgica/anafilaxia Se suspenderá el fármaco causante	Se pondrá en conocimiento del médico especialista de inmediato y se valorará un cambio de tratamiento
Rectorragia	Probable inicio de brote Gastroenteritis	Recoger coprocultivo (con toxina <i>C. difficile</i>)	Contactar con la unidad de gastroenterología

Existe igualmente un riesgo de linfoma hepatoesplénico, sin relación con la primoinfección por el VEB (0,1/1.000 pacientes), que se ha relacionado con el uso concomitante de azatioprina y fármacos biológicos durante más de 2 años³⁹.

En un estudio recientemente publicado, en el que se efectuó un seguimiento de 5 años de media de 2.800 niños en tratamiento con infliximab, no se observó ningún aumento de tumores relacionados con infliximab, mientras que éstos sí aparecieron en relación con el uso de tiopurinas³⁹. Igualmente, en series más pequeñas de seguimiento de los primeros estudios en los que se empleaba adalimumab en niños, no se ha apreciado un aumento de tumores a los 5 años⁴⁰.

Con todos estos datos (aunque lógicamente no se dispone de estudios controlados a largo plazo para evaluar el riesgo en periodos más prolongados), consideramos que el beneficio de los fármacos biológicos cuando están indicados supera muy ampliamente esta ausencia de datos a largo plazo. En cuanto al uso de azatioprina, los riesgos asociados no impiden por el momento su prescripción⁴¹, si bien es cierto que debe monitorizarse a los pacientes, especialmente a los varones sin inmunidad para el VEB.

Motivos de consulta y soluciones

Los niños con EIIp pueden acudir a la consulta de atención primaria por motivos banales o habituales. En la tabla 3 se reco-

gen algunos de estos motivos, las causas que pueden producirlos y las soluciones recomendadas. ■

Bibliografía

1. 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.
2. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008; 135: 1.114-1.122.
3. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2008; 135: 1.106-1.113.
4. Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E; SPIRIT-IBD Working Group of Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19: 73-80.
5. Arcos-Machancoses JV, Donat-Aliaga E, Polo-Miquel B, Masip-Simó E, Ribes-Koninckx C, Pereda-Pérez A. Description and study of risk factors for the diagnostic delay of pediatric inflammatory bowel disease. *An Pediatr (Barc).* 2015; 82: 247-254.

6. Logan R. Faecal calprotectin for the diagnosis of inflammatory bowel disease. *BMJ*. 2010; 341: 3.636.
7. Schoepfer AM, Vavricka S, Safroneeva E, Fournier N, Manser C, Frei P, et al. Systematic evaluation of diagnostic delay in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64: 245-247.
8. Romeo Donlo M, Martínez Gómez MJ, Pizarro Pizarro I. Enfermedad inflamatoria intestinal: importancia del diagnóstico precoz. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2014; 16: 49-53.
9. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003; 32: 967-995.
10. Domènech Morral E. Marcadores serológicos en el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122: 138-139.
11. Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Griffiths A, Mack D, Bousvaros A, et al. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 1.118-1.123.
12. Davis P, Grancher K, Lerer T, Justinich CJ, Markowitz J. Clinical outcome of ulcerative colitis in children. *J Pediatr*. 1996; 129: 81-88.
13. Turner D, Walsh CM, Benchimol EI, Mann EH, Thomas KE, Chow C, et al. Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. *Gut*. 2008; 57: 331-338.
14. Medina Benítez E, Prieto Bozano G, Rodríguez Reynoso M, Suárez Cortina L. Protocolos diagnósticos y terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición en pediatría. Asociación Española de Pediatría, 2.ª ed. Madrid: Ergon, 2010.
15. Spray C, Debelle GD, Murphy MS. Current diagnosis, management and morbidity in paediatric inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr*. 2001; 90: 400-405.
16. Shikhare G, Kugathasan S. Inflammatory bowel disease in children. *Current trends*. *J Gastroenterol*. 2010; 45: 673-682.
17. Murphy MS. Management of bloody diarrhoea in children in primary care. *BMJ*. 2008; 336: 1.010-1.015.
18. Day AS, Ledder O, Leach ST, Lemberg DA. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol*. 2012; 18: 5.862-5.869.
19. Sawczenko A, Sandhu B. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 995-1.000.
20. Timmer A, Behrens R, Buderus S, Findeisen A, Hauer A, Keller KM, et al. CEDATA-GPGE Study Group. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr*. 2011; 158: 467-473.
21. Crandall WV, Margolis PA, Kappelman MD, King EC, Pratt JM, Boyle BM, et al. ImproveCareNow Collaborative. Improved outcomes in a quality improvement collaborative for pediatric inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2012; 129: 1.030-1.041.
22. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, De Ridder L, 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.
23. Gupta SK, Fitzgerald J, Corffie J, Pfeifferkorn M, Mollleston J, Corkins M. Comparison of serological markers of inflammatory bowel disease with clinical diagnosis in children. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10: 240-244.
24. Hartman C, Berkowitz D, Weiss B, Shaoul R, Levine A, Adiv OE, et al. Nutritional supplementation with polymeric diet enriched with transforming growth factor- β 2 for children with Crohn's disease. *Isr Med Assoc J*. 2008; 10: 503-507.
25. Svolos V, Gerasimidis K, Buchanan E, Curtis L, Garrick V, Hay J, et al. Dietary treatment of Crohn's disease: perceptions of families with children treated by exclusive enteral nutrition, a questionnaire survey. *BMC Gastroenterol*. 2017; 17: 14.
26. Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, Goli SR, Mamula P, Noe JD, et al. Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 3.042-3.049.
27. Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 18: 949-954.
28. Prieto G. Nuevos tratamientos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *An Pediatr Contin*. 2003; 1: 30-32.
29. Kovács M, Müller KE, Papp M, Lakatos PL, Csöndes M, Veres G. New serological markers in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 4.873-4.882.
30. Lahad A, Weiss B. Current therapy of pediatric Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015; 6: 33-42.
31. Kammermeier J, Morris MA, Garrick V, Furman M, Rodrigues A, Russell RK; ESPGHAN IBD Working Group. Management of Crohn's disease. *Arch Dis Child*. 2016; 101(5): 475-480.
32. Fell JM, Muhammed R, Spray C, Crook K, Russell RK; ESPGHAN IBD Working Group. Management of ulcerative colitis. *Arch Dis Child*. 2016; 101(5): 469-474.
33. Medina Benítez E. Estrategias para optimizar el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica en el siglo XXI. *Enfermedad Inflamatoria al Día*. 2013; 11(3).
34. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003; 32: 967-995.
35. Riestra Menéndez S, De Francisco García R, Pérez-Martínez I. Manejo extrahospitalario de la enfermedad inflamatoria intestinal: papel de atención primaria. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2012; 11: 293-300.
36. Bishop J, Lemberg DA, Day A. Managing inflammatory bowel disease in adolescent patients. *Adolesc Health Med Ther*. 2014; 5: 1-13.
37. Nicholas DB, Otley A, Smith C, Avolio J, Munk M, Griffiths AM. Challenges and strategies of children and adolescents with inflammatory bowel disease: a qualitative examination. *Health Qual Life Outcomes*. 2007; 5: 28.
38. Campins M, Cossio Y, Martínez X, Borrueal N. Vaccination of patients with inflammatory bowel disease. *Practical recommendations*. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013; 105: 93-102.
39. Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, Colletti RB, Cucchiara S, Escher J, et al. Infliximab is not associated with increased risk of malignancy or hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017; 152: 1.901-1.914.
40. Faubion WA, Dubinsky M, Ruemmele FM, Escher J, Rosh J, Hyams JS, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in pediatric patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23: 453-460.
41. Navas López VM. Biológicos, tiopurínicos y riesgo de malignización. ¿Es momento de cambiar nuestra práctica clínica? *Evid Pediatr*. 2017; 13: 60.