



## ARTÍCULO REVISIÓN

### La enfermedad inflamatoria intestinal, un reto para la gastroenterología pediátrica

Inflammatory Bowel Disease, a Challenge for Pediatric Gastroenterology

José Ridal González-Álvarez<sup>1</sup>✉ , Emilio Andrés Rodríguez-Ramírez<sup>1</sup> , Leidys Bárbara Iglesias-Álvarez<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Provincial Pepe Portilla. Pinar del Río, Cuba

**Recibido:** 10 de febrero de 2022

**Aceptado:** 26 de junio de 2022

**Publicado:** 27 de octubre del 2022

**Citar como:** González-Álvarez JR, Rodríguez-Ramírez EA, Iglesias-Álvarez LB. La Enfermedad Inflamatoria Intestinal, un reto para la gastroenterología pediátrica. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 26(5): e5470. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5470>

#### RESUMEN

**Introducción:** la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son enfermedades inflamatorias intestinales de causa desconocida, con una génesis multifactorial que afecta todo el tracto digestivo, desde la boca al ano, como la enfermedad de Crohn o solo el colon y/o el recto.

**Objetivo:** caracterizar las enfermedades inflamatorias del intestino en la edad pediátrica: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

**Métodos:** se realizó una revisión de 16 artículos científicos relacionados con estas temáticas mediante artículos recuperados en SciELO, PubMed, Ebsco y Springer.

**Desarrollo:** la predisposición genética y determinados factores ambientales, como la dieta e influencia hormonal, han sido asociados con alteraciones en la microbiota intestinal, y la integridad de la mucosa. Una respuesta inmune anómala a esta son los elementos que, combinados en un determinado paciente, provocan la EII. La intervención nutricional en pacientes con EII es fundamental por la frecuente asociación de dicha enfermedad con la malnutrición.

**Conclusiones:** las enfermedades inflamatorias del intestino representan un problema de salud pública importante, ya que tiende a afectar personas jóvenes y a tener un curso clínico prolongado con recaídas, lo que afecta la educación, habilidades laborales, vida social, y calidad de vida de los que la padecen.

**Palabras Clave:** Enfermedades Intestinales; Colitis Ulcerosa; Enfermedad de Crohn; Evaluación Nutricional.

## ABSTRACT

**Introduction:** Crohn's disease and ulcerative colitis are inflammatory bowel diseases of unknown cause with a multifactorial genesis affecting the entire digestive tract, from mouth to anus, such as CD or only the colon and/or rectum.

**Objective:** to characterize Inflammatory Bowel Diseases in the pediatric age: Ulcerative Colitis and Crohn's Disease.

**Methods:** A review of 16 scientific articles related to these topics was carried out through articles retrieved from SciELO, PubMed, Ebsco and Springer.

**Development:** genetic predisposition, certain environmental factors, such as diet and hormonal influence, have been associated with alterations in the intestinal microbiota and the integrity of the mucosa and an abnormal immune response to it are the elements that, combined in a given patient, cause IBD. Nutritional intervention in patients with IBD is essential due to the frequent association of this disease with malnutrition.

**Conclusions:** Inflammatory Bowel Disease represents an important public health problem, since it tends to affect young people and to have a prolonged clinical course with relapses, thus affecting education, work skills, social life, and quality of life of those who suffer from it.

**Keywords:** Intestinal Diseases; Colitis, Ulcerative; Crohn Disease; Nutrition Assessment.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son enfermedades inflamatorias intestinales de causa desconocida con una génesis multifactorial que afectan todo el tracto digestivo, desde la boca al ano, como la EC o solo el colon y/o el recto.<sup>(1)</sup>

La primera referencia que existe de la CU data de 1793 en el texto de Anatomía Patológica de algunas de las partes más importantes del cuerpo humano de Matthew Baillie donde señala la muerte de pacientes durante la última parte del siglo XVIII por CU.

Posteriormente, en Londres en el año 1859, la enfermedad fue por primera vez denominada como colitis ulcerosa por el Doctor Samuel Wilks. En una carta a *The Times* y Gaceta Médica, incluía la descripción de una autopsia correspondiente a un caso de una paciente con CU. Se trataba de una mujer de 42 años que murió después de varios meses de diarrea y fiebre. La autopsia mostró una inflamación transmural ulcerativa del colon y del íleon terminal, designado originalmente como "simple colitis ulcerosa".

La historia de la EC comienza con una primera descripción a cargo de Giovanni Battista Morgagni, en el año 1769, en la autopsia de un paciente joven con diarrea y debilidad. No es hasta 1932 cuando empezó a difundirse y conocerse esta patología como Enfermedad de Crohn. Concretamente, con la publicación del artículo *Regional ileitis, a pathologic and clinical* por parte del Doctor Crohn al cual debe su nombre. En este texto se describían 14 casos de personas con ileitis regional o terminal que padecían un proceso inflamatorio hipertrófico que afectaba entre 20 y 30 centímetros del íleon terminal. Además, lo clasificaban en cuatro tipos: inflamación aguda, enteritis ulcerosa, estenosis y fase con fístulas. La investigación fue visionario y se anticipó a los distintos patrones generales en los que hoy día se clasifica la EC.<sup>(2)</sup>

Desde el año 2011 hasta la actualidad, la prevalencia en los cinco países europeos más poblados de Europa (Alemania, Francia, Reino Unido, Italia y España), Estados Unidos y Japón, ha aumentado un 2,8 %. Se estima que el crecimiento anual se acentuará hasta el 2021, alrededor del 2,9 %, cifra que equivale a casi tres millones y medio de casos diagnosticados. Se observa que la CU es más frecuente que la EC con un 67 % y 33 % respectivamente, y se espera que la proporción de casos de CU aumente ligeramente sobre la EC en los próximos años.

Las mayores tasas de prevalencia e incidencia de la EII se encuentran en Europa Occidental y Norte-América; los países asiáticos, latinoamericanos y los de Europa Oriental presentan los niveles más bajos. Aunque, hasta el momento los estudios en el continente africano son muy limitados y los datos disponibles son poco fiables. La prevalencia media en Europa Occidental y Estados Unidos se encuentra entre los 150 y 550 casos por cada 100 000 habitantes y la incidencia se sitúa entre seis y ocho casos nuevos por cada 100 000 habitantes al año.

La prevalencia en los diferentes países del mundo está distribuida de forma heterogénea. En los países nórdicos y Reino Unido es superior en comparación con países meridionales, como Grecia, España e Italia. Algo similar ocurre en América del Norte, donde los estados del norte de Estados Unidos y Canadá reportan un mayor número de nuevos casos al año. A este fenómeno se le conoce como el gradiente norte-sur, y algunos expertos suelen asociarlo al nivel de desarrollo que históricamente acumulan las áreas septentrionales.

Asimismo, la incidencia en zonas urbanas es más elevada que en las zonas rurales. La incidencia de la EII presenta una tendencia creciente, debida, en gran parte, a los cambios en factores ambientales tales como el nivel de desarrollo económico.<sup>(3)</sup> El pico de incidencia se encuentra entre los 15 y los 30 años, la CU es más frecuente en hombres y la EC en las mujeres.<sup>(1)</sup>

En relación con la CU, se ha demostrado un aumento en su incidencia en la mayoría de los reportes en la última década. Prevalece en Estados Unidos con 1,4 millones de casos y 2,2 millones en Europa, en especial en Gran Bretaña. La enfermedad mundialmente presenta una incidencia anual de 1,2 a 20,3 casos por 100 000 habitantes y una prevalencia irregular, que oscila entre 7,6 a 246,0 casos por 100 000 habitantes.

En Cuba, en los últimos 10 años, hay informes con relación a este aspecto donde se plantea una incidencia de 7 a 10 casos por 100 000 habitantes por año y una prevalencia de 50-80 casos por 100 000 habitantes por año.<sup>(4)</sup>

El inicio de la enfermedad de Crohn (EC) es más frecuente en pacientes de entre 15 y 30 años de edad y la afección es similar en ambos géneros. Aparece un segundo pico de incidencia entre los 55 y 65 años. Aparece con más frecuencia en la raza blanca y los judíos son especialmente susceptibles a padecerla. Hay una mayor incidencia en la zona norte de Europa y de Estados Unidos, así como en las zonas industrializadas respecto a las zonas rurales. La prevalencia puede estimarse aproximadamente en 10 a 20 veces la incidencia.<sup>(5)</sup>

En general la tasa de mortalidad de la EII es baja si se compara con otras enfermedades. Así, algunos expertos estiman que la tasa de mortalidad atribuible a la EC se sitúa en una de cada 200 personas que padecen la enfermedad y para la CU, la tasa es prácticamente nula.

Esta cifra es baja y difícil de cuantificar pues en la mayoría de casos la causa de muerte está indirectamente asociada a las complicaciones que presentan la CU y la EC tales como: cáncer, otras enfermedades gastrointestinales, cardiovasculares, respiratorias, infecciones y complicaciones derivadas de los procedimientos quirúrgicos.<sup>(3)</sup>

En la provincia de Pinar del Río existe un total de 36 niños y adolescentes diagnosticados con enfermedades inflamatorias del intestino, de ellos siete padecen de EC y 29 de CU.<sup>(6)</sup>

## MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica con el empleo de literatura nacional e internacional, en formato electrónico e impreso en el buscador de acceso libre SciELO, PubMed, Ebsco y Springer, con la utilización de los siguientes operadores lógicos: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn en edad pediátrica, tratamiento médico e intervención nutricional.

La búsqueda de fuentes de información se realizó entre los meses de enero y junio 2020. Se empleó un total de 16 referencias bibliográficas. Como criterio de selección de las literaturas se estableció que el 93 % de las referencias empleada correspondiera a los últimos cinco años.

## DESARROLLO

En la actualidad existen múltiples definiciones de CU. En general se puede afirmar que es un proceso inflamatorio ulcerativo agudo o crónico de la mucosa recto-colónica. La característica histológica es que el proceso inflamatorio se limita a la mucosa y la lesión inflamatoria extiende de forma proximal desde ano hasta una porción variable del colon. Sin embargo, la definición más acertada es la propuesta por la *European Crohn's and Colitis Organization* la que entiende por CU una enfermedad inflamatoria crónica que causa inflamación mucosa continua del colon sin granulomas en biopsia, afecta el recto, presenta una extensión variable del colon en continuidad que está caracterizada por un curso recurrente y remitente.

Actualmente, la EC se define como una inflamación crónica que puede afectar a cualquier tramo del tracto gastrointestinal, de la boca hasta el ano, sobre todo al íleo terminal y colon. Otras características es que a nivel histológico se produce una afección que puede aparecer en cualquier tramo del tubo digestivo y presenta extensión transmural asimétrica y discontinua. Es decir, quedan afectadas todas las capas del intestino (desde la mucosa hasta la serosa) con zonas discontinuas de afectación. Asimismo, la EC se caracteriza por un curso clínico prolongado y variable, por la diversidad de las manifestaciones clínicas, por las complicaciones perianales y simétricas y por una marcada tendencia a la recurrencia tras la resección quirúrgica.<sup>(2)</sup>

### Etiología y Patogenia:

La predisposición genética, determinados factores ambientales,<sup>(7)</sup> como la dieta e influencia hormonal, han sido asociados con alteraciones en la microbiota intestinal y la integridad de la mucosa,<sup>(8)</sup> y una respuesta inmune anómala a esta son los elementos que, combinados en un determinado paciente, provocan la EII. Sin embargo, aún no se conoce bien cómo se produce esta interacción. La EC y la CU son enfermedades complejas, poligénicas, de penetrancia variable. Se estima que el riesgo de padecer EII cuando un padre está afectado de EC es del 9,2 % y del 6,2 % cuando lo está de CU. Cuando ambos padres tienen EII el riesgo aumenta al 30 %.

La concordancia en gemelos monocigóticos para la EC es del 37,3 % y del 10 % para CU (para dicigóticos del 7 % y 3 % respectivamente). Se han descubierto regiones de susceptibilidad en distintos cromosomas, loci IBD. Afectan sobre todo a la inmunidad innata, moléculas del sistema HLA, permeabilidad intestinal (integridad epitelial, adhesión celular), procesamiento intracelular de bacterias o respuesta inflamatoria.

El primero descubierto fue el gen NOD2/CARD15 en el cromosoma 16 ligado a la EC, cuyo producto es una proteína de reconocimiento de péptidos bacterianos.<sup>(7)</sup> La *E. coli* es un bacilo gram-negativo presente en la microbiota normal del colon humano.

Sin embargo, algunas cepas han adquirido factores de virulencia que les permite adaptarse a nuevos nichos y generar la enfermedad. Hace más de dos décadas la presencia de *E. coli* fue identificada en la mucosa de 57 % de los pacientes con EC; estos fueron los primeros indicios de que la bacteria podría jugar un papel en la patología. Posteriormente, cepas de *E. coli* con características adherente-invasiva (AIEC) fueron aisladas de mucosa intestinal de pacientes con EII. Esta bacteria posee la capacidad de invadir células epiteliales, replicar en macrófagos e inducir la liberación de TNF- $\alpha$ .<sup>(8)</sup>

### Principales factores de riesgo

La EII es una enfermedad idiopática, es decir, de causa desconocida. Hasta el momento no se ha podido afirmar si se trata de un virus, una bacteria, un componente dietético o es otro agente externo el que provoca el inicio del proceso inflamatorio.

Hay una serie de factores ambientales que parecen tener una estrecha relación con el desarrollo de la EII. Estos factores están relacionados directa o indirectamente con el nivel de desarrollo económico del país. Por un lado, algunas líneas de investigación apuntan a que los altos niveles de higiene y el uso abusivo de medicamentos tales como antibióticos, podrían ser factores importantes para desencadenar este tipo de enfermedades inmunológicas.

Asimismo, un menor número de infecciones previamente contraídas por el paciente, una dieta pobre en fibra y una ingesta masiva de grasas poli saturadas y carne roja, también podrían propiciar la aparición de la EII. Por otro lado, parece ser que la apendicetomía (extracción del apéndice), la lactancia materna y la vitamina D son factores protectores contra la enfermedad. Finalmente, está demostrado que el consumo de tabaco duplica la probabilidad de contraer EC, mientras que sus efectos son relativamente menos negativos en el caso de la CU.<sup>(3)</sup>

### Manifestaciones clínicas

La EC y la CU afectan al aparato digestivo y se caracterizan por su sintomatología intermitente a lo largo del tiempo, se alternan fases de remisión (ausencia de síntomas) con períodos de brotes (aparición de síntomas más o menos severos en función del grado de inflamación). Durante las fases de brotes, por lo general el paciente recibe tratamientos específicos que permiten reducir la intensidad de los síntomas hasta hacerlos desaparecer. En la mayoría de casos, también se requieren tratamientos de mantenimiento con el objetivo de retardar las posibles recaídas.

Tanto la EC como la CU comparten ciertas manifestaciones clínicas y difieren en otras. Entre los síntomas físicos más comunes destacan: la diarrea, el dolor abdominal, la fatiga y la sensación de evacuación incompleta o tenesmo. A pesar de ser una enfermedad digestiva, también pueden aparecer manifestaciones extraintestinales de carácter dermatológico, reumatológico, oftalmológico o hepático que requieren de atención especializada.<sup>(3)</sup>

Se debe sospechar CU en todo paciente con diarrea sanguinolenta de cuatro o más semanas de duración o diarrea sanguinolenta recurrente (dos o más episodios en seis meses). Por lo general, las deposiciones son de poco volumen, líquidas, frecuentes, con sangrado leve o severo, con o sin coágulos, pueden acompañarse o no de los siguientes síntomas: pujos, tenesmos, urgencia defecatoria, deposiciones nocturnas.

A diferencia de la población adulta, en Pediatría es frecuente el dolor abdominal. En cuanto al aspecto nutricional, este puede no estar afectado o presentarse como una desnutrición aguda.

La severidad del cuadro clínico se clasifica en:

- Forma Leve: en aproximadamente un 40-50 %, con cuatro o menos deposiciones por día, sin síntomas sistémicos.
- Forma moderada - severa: en un 30 %, con cuatro o más deposiciones por día, mayor sangrado, descenso de peso, con síntomas sistémicos.
- Forma aguda, fulminante: aproximadamente en un 10-15 %, se presentan tóxicos febriles, con dolor abdominal, más de seis a ocho deposiciones por día, con sangrado abundante, como complicación puede observarse el megacolon tóxico<sup>(9)</sup>

Según la extensión de la enfermedad y la clasificación de París del año 2009, se denominan:

- Rectitis o proctitis (E1): cuando solamente está afecto el recto.
- Colitis izquierda (E2): cuando la afectación llega al ángulo esplénico.
- Colitis extensa (E3): cuando se afecta el colon transversal.
- Pancolitis (E4): si la afectación incluye ciego.

A esta nomenclatura, se añaden los subtipos:

S0: nunca evolución grave.

S1: grave a lo largo de la evolución.<sup>(10)</sup>

Al examen físico este puede ser absolutamente normal o según la gravedad del caso encontrarse palidez, taquicardia, fiebre, dolor abdominal, hasta un aspecto tóxico.

Es vulnerable a EC todo grupo etario, pues hay descripciones en menores de un año.

La forma clásica de presentación es el dolor abdominal, diarrea crónica y desnutrición.<sup>(9)</sup> Solo un 25 % de los pacientes presenta la tríada clásica de: dolor abdominal, pérdida de peso y diarrea.<sup>(10)</sup> El dolor abdominal puede ser periumbilical o generalizado, localizado en fosa ilíaca derecha o según el sitio de la lesión.

Pueden incluso tener deposiciones normales, cuando la enfermedad afecta al colon (colitis de Crohn) se presentan deposiciones con moco y sangre; en estos casos es difícil diferenciarla de la CU. Cuando la afectación se localiza en el intestino delgado (íleon terminal) las deposiciones son esteatorreicas. Los pacientes pueden presentarse con desnutrición aguda pero es más frecuente la crónica y el retraso del crecimiento.

Algunos modos de presentación merecen ser tenidos en cuenta porque se suelen asociar con errores y/o retraso en el diagnóstico:

- En la enfermedad de Crohn la anorexia y la pérdida de peso es más marcada que en la CU debido a la intervención de citoquinas pro- inflamatorias (tnfa).
- La enfermedad de Crohn puede presentarse en forma de baja talla. El retraso del crecimiento y la maduración sexual pueden preceder en años a la aparición de los síntomas intestinales y dominar el cuadro clínico, a diferencia de los pacientes con CU en donde es menos insidioso y la presencia de sangre en las deposiciones motiva la consulta

precozmente. El mayor impacto sobre el crecimiento y el estado nutricional se produce cuando la enfermedad se desarrolla al principio de la adolescencia, puesto que en esta etapa tiene lugar una rápida acumulación de la masa magra.

- Patología perianal exclusiva (abscesos y fístulas perianales, fisuras crónicas) por lo cual siempre se deben incluir en el examen clínico de exploración del periné.
- Síndrome de fosa ilíaca derecha: palpación de una masa alargada en fosa ilíaca derecha, consistente y dolorosa que corresponde al íleon terminal engrosado por la inflamación transmural.
- Los síntomas muchas veces son proteiformes: síndrome febril prolongado; aftas recurrentes.<sup>(9)</sup>

**Manifestaciones extra digestivas:** en muchas ocasiones los niños y adolescentes con EII pueden presentar una serie de manifestaciones extra digestivas, que a veces coinciden en el tiempo con los síntomas digestivos, y otras veces pueden preceder a los mismos. Las más frecuentes son las manifestaciones mucocutáneas, oculares, articulares, óseas y hepáticas.

**Manifestaciones mucocutáneas:** el eritema nudoso (más frecuente en la EC que en la CU), sobre todo en la cara anterior de las piernas y el pioderma gangrenoso, aunque raro en niños y adolescentes, puede aparecer en forma de úlcera crónica e indolora. De un 3 % a 15 % de niños puede haber estomatitis aftosa de repetición.

**Manifestaciones oculares:** a menudo acompañan a otras manifestaciones extra digestivas, generalmente en forma de uveítis, en un 25 % a 30 % de los casos son transitorias y asintomáticas, y solo de un 1 % a 2 % van a presentar uveítis aguda. En otras ocasiones se puede encontrar epiescleritis, conjuntivitis, miositis orbitaria, úlceras de la córnea, vasculitis retiniana, cataratas y glaucoma.

**Manifestaciones osteoarticulares:** con predominio de compromiso en grandes articulaciones (rodillas, tobillos, sacro); se pueden presentar como artralgiyas y artritis no destructivas, son frecuentes la sinovitis y el derrame articular. En otras ocasiones hay trastornos de la densidad mineral ósea. Las sacroileítis y la espondilitis anquilosante son raras en la edad pediátrica, y aparecen por lo general, en sujetos HLA B27 (+).

**Manifestaciones hepatobiliares:** entre el 10 % y 15 % de los casos de niños con EII pueden presentar hipertransaminasemia en el curso evolutivo de la misma (ya sea por la propia enfermedad, o secundaria al uso de medicamentos). En ocasiones puede haber dos cuadros crónicos graves, como la hepatitis crónica activa o la colangitis esclerosante. También hay que destacar la presentación de litiasis biliar en muchos niños con EII.

Otras manifestaciones son: compromiso nefrourológico, en forma de nefrolitiasis, glomerulonefritis, uropatía obstructiva, absceso perirrenal y perivesical, fístulas entero vesical. Compromiso pulmonar, como infiltrado granulomatoso, vasculitis pulmonar, alveolitis fibrosante, neuropatía intersticial.<sup>(11)</sup>

#### Diagnóstico:

El diagnóstico de la EII puede ser, en ocasiones, complejo y tardío, especialmente en pacientes con EC, ya que en este caso la inflamación puede localizarse en cualquier punto del tubo digestivo y el individuo puede tener síntomas dispares. En este sentido, estudios recientes a nivel europeo han puesto de manifiesto que aproximadamente el 45 % de los nuevos casos de EII tarda más de un año en recibir un diagnóstico definitivo, y que en el 17 % del total de pacientes el periodo es superior a cinco años.<sup>(3)</sup>

Para el diagnóstico de estas patologías se utilizan los criterios internacionales de Lennard-Jones, aceptados por la Organización Mundial de Gastroenterología, que incluye cuatro grupos de criterios: los clínicos, radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos. Se requiere al menos de la presencia de dos de dichos criterios para el diagnóstico; el anatomopatológico es el definitivo.

Asimismo, no se recomiendan las pruebas genéticas para el diagnóstico rutinario de estas patologías.

#### Criterios clínicos:

- Rectorragias
- Diarreas crónicas (aunque en un 10 % de los casos puede haber estreñimiento)
- Dolor abdominal
- Manifestaciones extraintestinales

#### Criterios radiológicos:

- Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, seudopólipos.
- Cambios del calibre: estrechamiento de la luz (aumento del espacio recto-sacro), acortamiento del colon.

#### Criterios endoscópicos:

- Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable
- Exudado o ulceraciones
- Hemorragias al roce o espontáneas
- Seudopólipos y pólipos
- Lesiones característicamente continuas y con afectación prácticamente constante de recto.

#### Criterios Anatomopatológicos:

- Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de la criptas, microabscesos, depleción de células caliciformes.
- Menores: infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfoide.<sup>(2)</sup>

El diagnóstico puede realizarse a partir de una historia clínica muy detallada que deberá incluir información sobre la aparición inicial de síntomas, crisis previas, sangrado rectal, diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso y lesiones perianales, y la presencia de síntomas extraintestinales. Deben también evaluarse antecedentes familiares de la EII, el uso de fármacos antiinflamatorios e infecciones (se incluye la tuberculosis).<sup>(12)</sup>

Dentro de las técnicas diagnósticas más comunes están:

**Radiología:** los más utilizados son los estudios baritados, tránsito intestinal y enema opaco. También es de utilidad la radiografía simple de abdomen que permite orientar sobre la extensión de la afectación colónica. Esta técnica también se utiliza para el diagnóstico del megacolon tóxico, inicial complicación en este tipo de patología.

**Ecografía:** permite detectar complicaciones como los abscesos intraabdominales, áreas de estenosis así como trayectos fistulosos.

Tomografía axial computarizada: es una herramienta diagnóstica imprescindible en la evaluación de los pacientes con EII y es utilizada para evaluar la afectación tanto intestinal como extra intestinal.

Endoscopia: se trata de un método diagnóstico de alta sensibilidad, por lo que es de gran utilidad en los pacientes con EII. En concreto, la colonoscopia es la exploración más utilizada, ya que permite el estudio de la totalidad del colon, el recto y en ocasiones el íleon terminal. Esta técnica no solo permite visualizar directamente las lesiones sino que ofrece la posibilidad de realizar biopsias que permitan obtener muestras de tejido para su posterior estudio histopatológico.

Otras técnicas diagnósticas menos utilizadas son la resonancia magnética o gammagrafía.<sup>(2)</sup>

A pesar del éxito logrado en la búsqueda de biomarcadores para la EII, los marcadores serológicos que se tienen hoy en día todavía son muy limitados para el diagnóstico de la EII. Por ejemplo, cuando la sospecha es alta, la negatividad del marcador no previene la realización de los estudios apropiados de imagenología o endoscopia. Sin embargo, cuando la sospecha es baja, la positividad del marcador puede llevar a que se realicen al paciente pruebas invasivas innecesarias. Cuando la sospecha es alta y los marcadores positivos, el paciente también tiene que someterse a exámenes radiográficos y endoscópicos para obtener información sobre el alcance, la localización y la gravedad de la enfermedad.<sup>(12)</sup>

Otros datos que podrán ayudar al diagnóstico son los marcadores serológicos, donde los dos anticuerpos más estudiados hasta la fecha son los anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) y los citoplasmáticos anti-neutrófilos peri- nucleares (pANCA). Estos últimos se han informado en el 60 % a 80 % de los pacientes con CU y en hasta el 31 % de los que tienen enfermedad de Crohn, mientras que el ASCA se ha encontrado entre el 45 % y el 60 % de los pacientes con enfermedad de Crohn y en alrededor del 15 % de los que padecen CU.<sup>(1)</sup>

La EC puede presentarse de forma insidiosa y con sintomatología larvada y poco evidente, lo que puede provocar la demora diagnóstica. La clínica con los síntomas inflamatorios y obstructivos hace pensar en la afectación del tubo digestivo y de su localización según los síntomas locales. La anemia ferropénica es una constante en los casos de EII y puede preceder durante años al diagnóstico de EC. Aunque los datos analíticos son inespecíficos, la existencia de reactantes de fase aguda elevados aún en ausencia de clínica digestiva es orientativa de EII: VSG, PCR, orosomucoide, fibrinógeno, ferritina.

En brote agudo se puede encontrar, además: leucocitosis, trombocitosis e hipoalbuminemia. La ferritina es un reactante de fase aguda por lo que la anemia ferropénica no se acompaña de ferritina baja. La calprotectina fecal como proteína de degradación de polimorfonucleares es el marcador más sensible de inflamación intestinal y su elevación es discriminativa en el diagnóstico de brote agudo de la enfermedad. La determinación de p-ANCA (anticuerpo anticitoplasma perinuclear de los neutrófilos) y ASCA (anticuerpo anti- Sacharomyces cerevisiae) puede ser útil en caso de diagnóstico dudoso, p-ANCA es positivo en 50-60 % de CU y 5-10 % en EC, ASCA en 50 – 80 % de EC y 10 % de CU. Su negatividad no excluye la enfermedad.<sup>(5)</sup>

### Tratamiento:

Los objetivos del tratamiento de la EII-P son inducir la remisión clínica de la enfermedad activa, mantenerla sin recaídas o brotes de actividad, permitir un crecimiento adecuado al potencial genético y minimizar efectos adversos. Además es conveniente procurar la curación de las lesiones intestinales y no conformarse solo con la mejoría de los síntomas. Deben perseguirse también objetivos de calidad de vida que atiendan a aspectos psicológicos, familiares, escolares o sociales.<sup>(13)</sup>

El tratamiento de la EII se ha basado clásicamente en la combinación de aminosalicilatos, corticoides y antibióticos, junto con algunos inmunosupresores y las nuevas terapias biológicas. Dentro de los aminosalicilatos, están los inhibidores de la lipoxigenasa (5-ASA y mesalazina). Tienen un papel antiinflamatorio y anticarcinogénico, pero pueden presentar efectos secundarios hasta en un 40 % de los casos. Entre los corticoides, la prednisona, la metilprednisolona y recientemente la budesonida, tanto oral como en enemas locales (con menos efectos secundarios), inducen mejoría clínica de un 60-90 % de los pacientes, aunque no histológica. Se ha usado metronidazol con el fin de disminuir la concentración de bacterias, inflamación de la mucosa y respuesta inmunitaria celular.

Los inmunomoduladores (AZA-6MP) se utilizan en la EC y pancolitis severas desde el momento del diagnóstico, junto con nutrición enteral exclusiva. Dentro de las terapias biológicas, el infliximab y el adalimumab (anticuerpos monoclonales antifactor de necrosis tumoral alfa), se utilizan en la CU moderada-grave. Posiblemente sea utilizable como primera línea de tratamiento por su efectividad al incluir remisión clínica e histológica rápida en el 75 % de los enfermos, disminuir las recaídas, el uso de corticoides, evitar la pérdida de masa ósea y las secuelas de la enfermedad.<sup>(14)</sup>

### Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa:

El tratamiento inicial o de primera línea suele ser el tratamiento nutricional o los corticoides. En las formas severas o complicadas pueden usarse de entrada los tratamientos biológicos. Al elegir alguno de ellos es importante diseñar una estrategia adecuada para el mantenimiento de la remisión y valorar la situación y el impacto potencial en el crecimiento.

Nutrición enteral exclusiva: es el tratamiento de elección en la mayoría de los países de Europa en la EC de cualquier localización. Se utiliza una dieta polimérica, de proteína entera, por su mejor aceptación por vía oral, de seis a ocho semanas de forma exclusiva. Las dietas elementales tienen la misma eficacia por vía oral o por sonda. Consigue la remisión en un 60 – 80 % de los pacientes en el debut de la enfermedad pues mejora de forma global la situación nutricional del paciente. Ofrece peores resultados en el tratamiento de las recaídas. Tiene una mayor eficacia que los corticoides para inducir la curación de las lesiones mucosas. El paciente precisa de adecuado soporte médico y dietético para asegurar la ingesta de volúmenes adecuados. No se conoce el mecanismo de acción, se especula que podría estar mediado por la modificación de la flora intestinal. Tras el cese del tratamiento, las recaídas son frecuentes, por lo que la estrategia de mantenimiento puede ser el uso de nutrición enteral parcial (combinar dieta normal y dieta polimérica líquida) con distintas estrategias o el uso de inmunomoduladores (azatioprina) de forma precoz y corticoides.

Son eficaces para inducir la remisión clínica (no así la curación mucosa) en pacientes con EC moderada o severa a dosis de 1 o 2 mg/kg, con un máximo de 40 - 60 mg al día hasta la mejoría clínica con descenso progresivo de la dosis hasta su retirada completa de 8 a 12 semanas. Las estrategias actuales aconsejan minimizar su uso, con el empleo precoz de un inmunomodulador como mantenimiento. La corticodependencia ocurre en un 30 % de los pacientes. En las formas leves ileocólicas es eficaz la budesonida por vía oral de liberación selectiva en íleon y colon proximal, de acción tópica, con menos efectos adversos que los corticoides convencionales por su rápido metabolismo hepático. La dosis es de 9 mg al día durante varias semanas con descenso posterior.

Los fármacos biológicos son diferentes anticuerpos monoclonales frente a mediadores de la inflamación, en especial antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ): infliximab (quimérico, único autorizado hasta el momento, de infusión intravenosa) y adalimumab (humanizado, se administra por vía subcutánea, precisa autorización especial para su uso). Otro biológico de uso esporádico es el natalizumab, anticuerpo monoclonal anti aintegrina. Los anti-TNF han supuesto un avance considerable en el control de la EC severa o refractaria a los tratamientos anteriores. El adalimumab suele emplearse tras la pérdida de eficacia con infliximab como tratamiento de rescate. El tratamiento con anti-TNF se emplea cada vez de una forma más precoz ya que así parece más eficaz en la inmunomodulación y en el objetivo de la curación mucosa, con el posible beneficio de cambiar la historia natural de la enfermedad y evitar las complicaciones de la acumulación del daño tisular.

Mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn pediátrica:

Entre los inmunomoduladores, las tiopurinas, azatioprina (AZA) o mercaptopurina (6-MP), son hoy ampliamente empleadas como terapia de mantenimiento en los niños, por su eficacia en los estudios de adultos y especialmente por el ahorro de esteroides. En pediatría, un importante estudio demostró que la introducción de 6-MP en la inducción a la remisión con corticoides, favorecía el mantenimiento de la remisión libre de esteroides frente al grupo de corticoides y placebo a los 18 meses sin aumentar los efectos adversos. Ambas son profármacos tras cuyo metabolismo intracelular se generan metabolitos activos en la inmunosupresión. Tardan unos dos o tres meses en alcanzar eficacia por lo que hay que anticipar su uso. La mayoría de los pacientes pueden recibir dosis de 2 a 3 mg/kg/día de AZA o 1,5 mg/kg/día de 6-MP, aunque se recomienda la determinación de la actividad de la enzima tiopurilmetiltransferasa (TPMT) para detectar aquellos pacientes con actividad muy baja y riesgo de mielosupresión. Si son eficaces deben mantenerse al largo plazo, sobre todo en caso de fracaso o intolerancia a las tiopurinas puede usarse metotrexato.

Al iniciar la terapia con fármacos biológicos, la administración pautada es más eficaz que la esporádica o a demanda. Es frecuente que en la práctica clínica un porcentaje variable necesite ajustar la dosis o los intervalos para mantener la remisión por el desarrollo de anticuerpos antiinfluximab y bajos niveles del fármaco.

El tratamiento combinado con AZA en este sentido ha demostrado ser más eficaz en el mantenimiento de la remisión y en la curación mucosa que infliximab en monoterapia. No obstante, en los pacientes pediátricos, existe el riesgo de desarrollar linfoma hepatoesplénico de células T, una forma infrecuente y mortal de linfoma, descrita sobre todo en varones jóvenes por lo que el tratamiento combinado debe individualizarse con precaución especial en varones jóvenes.<sup>(13)</sup>

### Tratamiento de la colitis ulcerosa activa:

El tratamiento se realizará en función de la extensión y severidad. Las formas de proctitis o proctosigmoiditis, raras, se tratan con 5-aminosalicilatos (5-ASA) rectales (supositorios, espuma o enemas según la extensión de la afectación). Son más eficaces que la budesonida rectal. Suele ser necesario el uso de mesalazina oral (5-ASA con protección entérica) (50-75 mg/kg/día, máximo 4 g), se debe elegir la preparación adecuada al cumplimiento del paciente (comprimidos o gránulos). Estos fármacos no pueden partirse o disgregarse puesto que la protección permite que lleguen al lugar de acción en íleon y colon. La protección de 5-ASA en las formulaciones de mesalazina es variable. En las formas extensas, los corticoides se necesitan para inducir la remisión junto a los 5-ASA, con unas tasas de respuesta del 60 %. En la CU no es eficaz la nutrición enteral. En casos de colitis severa un 30 % de los pacientes son refractarios a los corticoides, se utilizan entonces ciclosporina, tacrolímús o infliximab para evitar la colectomía. Los dos primeros se mantienen unos meses para después conseguir el mantenimiento con tiopurinas. En el caso de infliximab, suele dejarse de mantenimiento. En todos los pacientes con brotes severos debe descartarse la sobreinfección por citomegalovirus y *Clostridium difficile*.

### Tratamiento de mantenimiento:

El tratamiento con mesalazina o sulfasalazina por vía oral es eficaz en el mantenimiento de la remisión a dosis más bajas que en la inducción. La administración en dosis única favorece el cumplimiento. En casos de corti- codependencia, se usan las tiopurinas y en casos refractarios el infliximab. Con azatioprina se consigue que un 50 % de los pacientes se mantengan en remisión al año. Tras conseguir la remisión con infliximab, aproximadamente un 40 % la mantiene con dosificación bimensual. Tras ocho años de evolución, los pacientes con CU deben someterse a colonoscopias periódicas para la detección de displasia y cáncer de colon.

### Otros tratamientos:

Los antibióticos se emplean en la enfermedad perianal (metronidazol o ciprofloxacina) como tratamiento de primera línea.

En las formas severas se utilizan los corticoides, ciclosporina o anti-TNF y en las formas localizadas el tratamiento tópico rectal con mesalazina. La cirugía es la opción en las complicaciones o la refractariedad al tratamiento médico. Deben considerarse los riesgos del tratamiento con inmunomoduladores y anti-TNF, en especial las infecciones y el linfoma, e instaurar medidas de optimización y prevención como la determinación de la actividad de la tiopurilmetiltransferasa, el cribado de la tuberculosis, la serología y la actualización vacunal.

El uso combinado de azitromicina y metronidazol es eficaz en la remisión de formas leves de EC. Los probióticos se han utilizado como tratamiento adjunto a los 5-ASA en el mantenimiento de la CU y en las formas crónicas de reservoritis. De interés en pediatría es el uso granulocitoféresis para el tratamiento de las formas corticodependientes de CU en niños de más de 25 kg de peso, por sus escasos efectos adversos.

### Cirugía en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica:

En la EC las indicaciones quirúrgicas son la refractariedad al tratamiento, la enfermedad localizada con retraso de crecimiento, las estenosis intestinales, o la enfermedad perianal severa. En casos de resección, debe realizarse una adecuada profilaxis de la recidiva postoperatoria con controles endoscópicos y tratamiento médico (tiopurinas o biológicos en los pacientes de riesgo).

En la CU la colectomía urgente se realizará en casos de colitis severa sin respuesta al tratamiento o megacolon tóxico. También de forma programada en casos de refractariedad: proctoclectomía y anastomosis ileoanal con reservorio. Debe informarse a la familia de la posibilidad de reservoritis que precise de tratamiento crónico, de la mayor frecuencia de deposiciones que pueden provocar alteración de la calidad de vida y del riesgo de infertilidad en mujeres.<sup>(13)</sup>

## Neoplasia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal:

La EII se ha asociado a tumores malignos gastrointestinales, se destaca el cáncer colorrectal (CCR) y el colangiocarcinoma, este último asociado a colangitis esclerosante primaria (CEP). Se ha descrito también el adenocarcinoma de intestino delgado, cáncer en el reservorio y cáncer perianal. La EII también se ha relacionado a neoplasias extraintestinales, donde se reslatan el linfoma, cáncer de piel, carcinoma urotelial y tumores neuroendocrinos.

En las últimas décadas, el tratamiento de la EII ha sido optimizado con el uso de inmunosupresores (azatioprina [AZT], 6-mercaptopurina [6-MP] y metotrexato) y agentes biológicos (anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral- $\alpha$  [anti-TNF- $\alpha$  como son infliximab, adalimumab y golimumab y antintegras como natalizumab y vedolizumab). En la actualidad es claro que la terapia biológica puede ser altamente efectiva en muchos pacientes con EII, especialmente en aquellos cuya enfermedad ha probado ser refractaria a la terapia tradicional (mesalazina, esteroides e inmunosupresores). Con el tiempo, los agentes biológicos no solo son utilizados en un mayor grupo de pacientes, sino que se introducen precozmente y por períodos más prolongados.

Aunque los potenciales beneficios terapéuticos obtenidos por los inmunosupresores y la terapia biológica han sido demostrados en diferentes estudios, existe la preocupación de que estos fármacos pueden estar asociados al desarrollo de infecciones y neoplasias, por lo que son uno de los principales obstáculos para su uso. <sup>(15)</sup>

### Malnutrición y EII:

Existe una alta prevalencia de malnutrición en los pacientes con EII, 50-70 % de los pacientes con EC y el 18-62 % de la CU, lo cual es reseñable, ya que la desnutrición relacionada con la enfermedad empeora el pronóstico de la misma debido a que altera la función del sistema inmune, retrasa la curación de las mucosas y disminuye la funcionalidad del paciente. Todo ello contribuye a aumentar su morbimorbilidad, que implica el deterioro de la calidad de vida del paciente y su familia, así como un importante aumento de los gastos a nivel sanitario. Se conocen distintos factores asociados a la actividad inflamatoria presente en la EII, como son el aumento de los niveles de TNF-alfa, IL-6 y IL-1 beta, que conducen a una alteración de la GH/IGF1 y GNRH, lo que se traduce en un retraso puberal y del crecimiento.

Detrás de ese estado de desnutrición hay diversas causas, como son, por un lado, la disminución de la ingesta alimentaria y, por otro, el aumento de las necesidades de nutrientes dado el estado de enfermedad de estos pacientes. Asimismo, debido a la situación de inflamación intestinal que acompaña a esta entidad, se produce un aumento de las pérdidas proteicas, además de asociarse a una malabsorción de nutrientes; sin olvidar como otra causa la interacción farmacológica de los distintos medicamentos en la absorción y utilización de los nutrientes. Mientras que en la EC la afectación nutricional tiene un curso insidioso en forma de anorexia, astenia y estancamiento ponderal, en la CU se produce de forma aguda. De manera que el seguimiento nutricional se debe realizar a todos los pacientes.

### Dieta Y EII

Entre los factores ambientales que juegan un papel en la etiopatogenia de la enfermedad se encuentra la microflora bacteriana y el entorno alimenticio. No existen evidencias claras que justifiquen una relación directa entre dieta y EII; sin embargo, han sido varias las hipótesis que han surgido para intentar demostrar una relación entre la dieta y el aumento de la incidencia de esta enfermedad en los países desarrollados. El aumento del consumo de azúcares y carbohidratos refinados en estos países se ha considerado como un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, mientras que el consumo de frutas y vegetales puede disminuir este riesgo. Se ha implicado al omega 6 en el origen de la enfermedad, dado su carácter inflamatorio, ya que afecta al metabolismo del ácido araquidónico y aumenta la producción de leucotrienos B4, lo que favorece la acción inflamatoria. En cambio, estudios en población esquimal, consumidora de ácidos grasos poliinsaturados omega 3, indican que estaría relacionado con una baja prevalencia de EII. Esto ha demostrado la capacidad de los líquidos dietéticos en regular los procesos inflamatorios.

### Intervención nutricional:

Los objetivos de un soporte nutricional adecuado incluirían la corrección de las deficiencias de macro y micronutrientes, suministrar las calorías y las proteínas adecuadas para mantener un balance nitrogenado positivo y promover así la cicatrización de la mucosa, además de lograr un crecimiento y desarrollo puberal adecuados. Mientras que en la CU el tratamiento nutricional es básicamente de soporte nutricional, en la EC no solo se emplea como soporte nutricional, sino como tratamiento primario para inducir la remisión. Por ello se recomienda realizar un cribado nutricional adecuado en estos pacientes. En la EII se pueden encontrar déficits nutricionales de: calorías, proteínas, lipoproteínas, alfa y beta carotenos, licopenos, vitaminas hidrosolubles y liposolubles, cobre, magnesio, calcio, hierro y zinc.<sup>(3)</sup>

## **CONCLUSIONES**

La EII representa un problema de salud pública importante, ya que puede afectar personas jóvenes y a tener un curso clínico prolongado con recaídas, lo que repercute en la educación, habilidades laborales, vida social, y calidad de vida de los que la padecen. La intervención nutricional en pacientes con EII es fundamental por la frecuente asociación de dicha enfermedad con la malnutrición. Se hace necesario hacer un seguimiento nutricional de todos estos pacientes para, de forma individualizada, asegurar un aporte calórico adecuado y personalizado que intente favorecer, especialmente en la población infantil, un desarrollo tanto a nivel puberal como de crecimiento adecuado, dado las peculiaridades de este tipo de población en comparación con la población adulta.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribución de los autores**

Todos los autores participaron en la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión, edición y aprobación del manuscrito final.

### **Financiación**

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Imigo G. Felipe, Molina P. María-Elena, Álvarez-Lobos Manuel, Quintana V. Carlos, Klaassen L. Julieta, Torres M. Javiera et al. Colitis de Crohn: resultados del tratamiento quirúrgico y evolución alejada. Rev. méd. Chile [Internet]. 2018 Feb [citado 08/05/2019]; 146(2): 183-189. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872018000200183&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018000200183&lng=es)
2. López San Román Antonio, Garrido Elena. Esteroides en enfermedad inflamatoria intestinal. Rev. esp. enferm. dig. [Internet]. 2015 Sep [citado 08/05/2019]; 107(9): 573-573. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082015000900011&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082015000900011&lng=es).
3. Martínez Gómez María Josefa, Melián Fernández Cristóbal, Romeo Donlo María. Nutrición en enfermedad inflamatoria intestinal. Nutr. Hosp. [Internet]. 2016 [citado 08/05/2019]; 33(Supl 4): 59-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.348>.
4. López Cortés R., Marín Fernández B., Hueso Montoro C., Escalada Hernández P., Sanz Aznarez A.C., Rodríguez Gutiérrez C. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2016 Abr [citado 08/05/2019]; 39(1): 123-131. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272016000100014&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272016000100014&lng=es).
5. Pizarro Gonzalo, Quera Rodrigo, Figueroa Carolina. Factores pronósticos en colitis ulcerosa de reciente diagnóstico. Rev. méd. Chile [Internet]. 2017 Oct [citado 08/05/2019]; 145(10): 1319-1329. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S00349887207001001319&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00349887207001001319&lng=es)
6. Registros de Historias Clínicas de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal en la Provincia de Pinar del Río; 2021.
7. Aguilar Sanchez Victor, Guzmán Rojas Patricia, Bravo Paredes Eduard, Ríos Perez Cristian. Asociación entre colitis ulcerativa y colangitis esclerosante primaria. Rev. gastroenterol. Perú [Internet]. 2016 Abr [citado 08/05/2019]; 36(2): 175-178. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292016000200013&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292016000200013&lng=es).
8. De La Fuente Marjorie, Chahuán Isidora, Gutiérrez Rocío, Díaz-Jiménez David, Olivares Mauricio, Vidal Roberto et al. Presencia de Escherichiacoli intracelular en mucosa intestinal de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal y su asociación con características clínicas y el uso de corticosteroides. Rev. méd. Chile [Internet]. 2017 Sep [citado 08/05/2019]; 145(9): 1129-1136. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872017000901129&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000901129&lng=es)
9. Martínez Gómez María Josefa, Melián Fernández Cristóbal, Romeo Donlo María. Nutrición en enfermedad inflamatoria intestinal. Nutr. Hosp. [Internet]. 2016 [citado 08/05/2019]; 33(Supl 4): 59-62. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112016001000014&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112016001000014&lng=es)

10. García-Sanjuán Sofía, Lillo-Crespo Manuel, Sanjuán-Quiles Ángela, Richart - Martínez Miguel. Enfermedad de Crohn: experiencias de vivir con una cronicidad. Salud pública Méx [revista en la Internet]. 2016 Feb [citado 08/05/2019]; 58(1): 49-55. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342016000100011&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342016000100011&lng=es).
11. López Cortés R., Marín Fernández B., Hueso Montoro C., Escalada Hernández P., Sanz Aznarez A.C., Rodríguez Gutiérrez C. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2016 Abr [citado 08/05/2019]; 39(1): 123-131. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272016000100014&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272016000100014&lng=es).
12. Blasco-Alonso Javier, Girón-Fernández-Crehuet Francisco, Lendinez-Ramírez Miguel Ángel, Gallego-Gutiérrez Silvia, Luque Pérez Silvia, Serrano-Nieto Juliana et al .Metastatic Crohn's disease in pediatrics. Rev. esp. enferm. dig. [Internet]. 2016 Sep [citado 08/05/2019]; 108(9): 598-603. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082016000900019&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082016000900019&lng=es) .
13. Hevia Macarena, Quera Rodrigo, Soto Leonardo, Regueira Tomás, O'Brien Andrés, Larach Andrés et al. Acute small bowel diverticulitis in a patient with crohn´s disease. Rev. méd. Chile [Internet]. 2017 Mar [citado 08/05/2019]; 145(3): 397-401. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872017000300016&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000300016&lng=es)
14. García Encinas Carlos, Guzmán Rojas Patricia, Espinoza - Rios Jorge, Aguilar Sánchez Víctor, Bravo Paredes Eduar, Portocarrero Andrea et al .Venous tromboembolism in a patient with Crohn disease with ileal stenosis. Rev. gastroenterol. Perú [Internet]. 2016 Jul [citado 08/05/2019]; 36(3): 260-263. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292016000300012&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292016000300012&lng=es).
15. Meyer Lital, Simian Daniela, KronbergUdo, Estay Camila, Lubascher Jaime, Figueroa Carolina et al. Desarrollo de neoplasia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Rev. méd. Chile [Internet]. 2015 Jul [citado 08/05/2019]; 143(7): 834-840. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000700002> .