

ORIGINAL

La nutrición enteral exclusiva continua siendo el tratamiento de primera línea en la enfermedad de Crohn pediátrica en la era de los biológicos



V.M. Navas-López^{a,b,*}, J. Blasco-Alonso^{a,b}, S. Lacasa Maseri^a,
F. Girón Fernández-Crehuet^a, M.J. Serrano Nieto^a, M.I. Vicioso Recio^c
y C. Sierra Salinas^{a,b}

^a Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Materno Infantil, Málaga, España

^b Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

^c Servicio de Laboratorio, Hospital Regional Carlos Haya, Málaga, España

Recibido el 26 de noviembre de 2013; aceptado el 18 de febrero de 2014

Disponibile en Internet el 2 de abril de 2014

PALABRAS CLAVE

Enfermedad
inflamatoria
intestinal;
Enfermedad de
Crohn;
Nutrición enteral
exclusiva;
Calprotectina

Resumen

Introducción: La nutrición enteral exclusiva (NEE) ha demostrado ser más efectiva que los esteroides para alcanzar la curación mucosa sin sus efectos secundarios.

Objetivos: Determinar la eficacia de la NEE para inducir la remisión clínica y mejorar el grado de inflamación mucosa en pacientes con EC durante su primer brote.

Material y métodos: Revisión de las historias clínicas de pacientes con EC tratados con NEE durante su primer brote. El grado de inflamación mucosa se estimó mediante la calprotectina fecal (CF). Se definió remisión como PCDAI < 10.

Resultados: Se incluyó a 40 pacientes (24 varones) con una edad al diagnóstico de $11,6 \pm 3,6$ años. La duración de la NEE fue de 6,42 semanas (RIC 6,0-8,14). De los 34 pacientes que completaron el período de NEE, 32 (94% en el análisis por protocolo) alcanzaron la remisión clínica. Este porcentaje descendió al 80% en el análisis por intención de tratar. La tasa de cumplimiento fue del 95%. Los valores de CF fueron significativamente más altos en pacientes con brotes moderados y graves. La CF basal fue de $680 \mu\text{g/g}$ y descendió de forma significativa a $218 \mu\text{g/g}$ al final del periodo de NEE ($p < 0,0001$). Hubo correlación estadísticamente significativa entre CF y PCDAI ($\rho = 0,727$; $p < 0,0001$). La introducción precoz del tratamiento con tiopurinas (antes de las 8 semanas) no se asoció a una mejor evolución durante el seguimiento.

Conclusiones: La NEE administrada durante 6-8 semanas es efectiva para inducir la remisión clínica y mejorar el grado de inflamación mucosa. No encontramos diferencias en términos de mantenimiento de la remisión en pacientes tratados precozmente con tiopurinas.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: victor.navas@gmail.com (V.M. Navas-López).

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;
Crohn's disease;
Exclusive enteral nutrition;
Calprotectin

Exclusive enteral nutrition continues to be first line therapy for pediatric Crohn's disease in the era of biologics

Abstract

Introduction: Exclusive enteral nutrition (EEN) has been to be more effective than corticosteroids in achieving mucosal healing without their side effects.

Objectives: To determine the efficacy of EEN in terms of inducing clinical remission in newly diagnosed CD children and to study the efficacy of this therapeutic approach in improving the degree of intestinal mucosa inflammation.

Materials and methods: The medical records of patients with newly diagnosed Crohn's disease treated with EEN were reviewed retrospectively. The degree of mucosal inflammation was assessed by fecal calprotectin (FC). Remission was defined as a PCDAI < 10.

Results: Forty patients (24 males) were included, the age at diagnosis was 11.6 ± 3.6 years. Of the 34 patients who completed the EEN period, 32 (94% per-protocol analysis) achieved clinical remission. This percentage fell to 80% in the intention-to-treat analysis. The compliance rate was 95%. Duration of EEN was 6.42 weeks (IQR 6.0–8.14). FC was significantly higher in patients with moderate and severe disease. Median baseline FC levels ($680 \mu\text{g/g}$) decreased significantly to $218 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.0001$) after EEN. We found a statistically significant correlation between FC and PCDAI ($\rho = 0.727$; $P < 0.0001$). Early use of thiopurines (< 8 weeks) versus subsequent use was not associated with improved outcomes during the follow-up.

Conclusions: EEN administered for 6-8 weeks is effective for inducing clinical remission and decreasing the degree of mucosal inflammation. We did not find differences in terms of maintenance of remission in patients treated early with thiopurines.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es un trastorno inflamatorio crónico idiopático. Su curso natural se caracteriza por brotes de actividad que alternan con períodos de remisión. El control de la inflamación intestinal es crucial para prevenir la progresión del daño intestinal y el desarrollo de posibles complicaciones¹.

La incidencia de la EC en la infancia y la adolescencia es aproximadamente de 3 casos por cada 100.000 habitantes (rango, 1-8/100.000 habitantes), y en la última década ha aumentado tanto en España como en el resto de Europa². Hasta un 20% de los casos de EC se diagnostican antes de los 18 años de edad. Los casos en niños y en adultos difieren en el inicio de la enfermedad, su curso natural y los regímenes de tratamiento. Otra diferencia importante es el retraso del crecimiento, ya que hasta el 46% de los niños y adolescentes diagnosticados de EC presentan una disminución de la velocidad de crecimiento previo al comienzo de cualquier otra sintomatología, y solo el 12% tiene una velocidad de crecimiento normal al diagnóstico³. Esto no solo se observa en el momento del diagnóstico, sino que también tiene una prevalencia variable durante el seguimiento⁴. También ha de tenerse en cuenta que la aparición de enfermedades crónicas durante la infancia va asociada a una morbilidad psicológica considerable susceptible de afectar a las relaciones personales, el desarrollo puberal, el rendimiento académico y el cumplimiento del tratamiento.

Hay un amplio abanico de objetivos terapéuticos a conseguir, entre los que se incluyen controlar la inflamación, curar la mucosa, alterar la progresión de la enfermedad,

prevenir los efectos adversos del tratamiento y garantizar un crecimiento y un desarrollo adecuados^{5,6}. Se ha comprobado que la nutrición enteral exclusiva (NEE) es más efectiva que los esteroides —y sin los efectos secundarios de estos— para lograr la remisión mucosa y transmural, un estado asociado a una evolución más favorable en los años siguientes, una menor tasa de hospitalización y un uso menos frecuente de fármacos biológicos⁷⁻¹¹.

La calprotectina es una proteína fijadora de calcio que posee propiedades antimicrobianas. La calprotectina fecal es liberada del citoplasma de los neutrófilos activados y sus niveles en heces aumentan durante la inflamación intestinal¹². Los niveles de calprotectina fecal (CF) se correlacionan con los índices endoscópicos de adultos y niños diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Se trata de un marcador biológico no invasivo y con una elevada sensibilidad y especificidad, que permite monitorizar la actividad inflamatoria y predecir la recaída clínica¹²⁻¹⁷.

Objetivos

Los objetivos del presente estudio fueron determinar la eficacia de la NEE para inducir la remisión clínica en pacientes diagnosticados de EC y para mejorar el grado de inflamación mucosa utilizando como marcador no invasivo la CF y evaluar la eficacia del tratamiento concomitante. Otro objetivo fue conocer si la introducción precoz del tratamiento con tiopurínicos (antes de las 8 semanas) mejoraba la evolución a largo plazo en comparación con su introducción tras la recaída clínica.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo observacional en el que se incluyeron los pacientes menores de 14 años diagnosticados de EC y que recibieron nutrición enteral exclusiva durante su primer brote de enfermedad. El diagnóstico de EC se realizó atendiendo a criterios clínicos, endoscópicos, histológicos y radiológicos¹⁸. Quedaron excluidos los pacientes diagnosticados de colitis ulcerosa, colitis indeterminada, colitis eosinofílica o colitis infecciosa.

Todos los pacientes recibieron fórmula polimérica, Modulen IBD® o Resource IBD® (un mismo producto comercializado con nombres diferentes), que se prepararon de igual modo mezclando 1.700 ml de agua con 400 g de producto, lo que daba lugar a 2.000 ml de fórmula (1 kcal/ml). El volumen a administrar se calculó empleando la fórmula de Schofield, que estima el gasto energético basal¹⁹. Las tomas se incrementaron gradualmente hasta alcanzar el volumen pautado en 3-5 días y solo se permitió la ingesta de agua durante el tratamiento. La NEE se administró durante un período de 6 a 8 semanas.

Los datos recogidos fueron edad, sexo, antecedentes familiares de EII, tiempo transcurrido desde el diagnóstico y el tratamiento farmacológico concomitante. El fenotipo de la EC se estableció atendiendo a la clasificación de París²⁰. Se evaluó a todos los pacientes al comienzo y al final del período de NEE, las variables que se analizaron fueron peso, talla, índice de masa corporal (IMC), proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), albúmina, hemograma, CF (Calprest®, Eurospital, Italia) y el índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI)^{21,22}. El peso y la talla se midieron con el paciente descalzo y en ropa interior. Las muestras para la determinación de la CF fueron tomadas por el paciente en su domicilio el día antes de la prueba y se entregaron refrigeradas al laboratorio para su análisis inmediato. La remisión clínica se definió como un PCDAI < 10 y la respuesta clínica como un cambio de más de 12,5 puntos sobre el PCDAI basal tras 6-8 semanas de NEE. Los niveles de CF se consideraron normales si se encontraban por debajo de los 50 µg/g de heces. Las puntuaciones Z del peso, talla e IMC se calcularon utilizando los datos del Estudio Español del Crecimiento²³.

Análisis estadístico

Las variables que seguían una distribución normal se expresaron como media ± desviación estándar y las variables con distribuciones no normales como mediana y rango intercuartílico (RIC). La normalidad de la distribución de los datos se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizaron la prueba de la t de Student y la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para muestras pareadas, y la prueba de Chi cuadrado para comparar proporciones. Para comparar los niveles de CF en relación con el PCDAI se aplicó el test no paramétrico de Kruskal Wallis y si se rechazaba la hipótesis de igualdad, para ver que grupos difieren entre sí, se compararon 2 a 2 mediante la prueba de Mann Whitney con la corrección de Bonferroni. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. Las curvas de supervivencia se compararon mediante la prueba de log

Tabla 1 Características de los pacientes tratados con nutrición enteral exclusiva

Varones	24/40 (60%)	
Edad al diagnóstico (años)	11,6 ± 3,6	
Antecedente familiar de EII	6/40 (15%)	
Tiempo de evolución al diagnóstico (meses)	4,2 (RIC 2,3-12,1)	
Clasificación de París		
L1	6 (15%)	
L2	5 (12,5%)	
L3	16 (40%)	
L3 + L4 (extensa)	13 (32,5%)	
B1	39 (97,5%)	
B2	1 (2,5%)	
Perianal (p)	13 (32,5%)	
Retraso del crecimiento (G1)	11 (27,5%)	
PCDAI	PCDAI ^a	PCDAI ^b
Leve	11 (27,5%)	10 (25%)
Moderado	*	8 (20%)
Grave	29 (72,5%)	22 (55%)
Tratamiento al inicio de la NEE		
5-ASA	13 (32,5%)	
Metronidazol	7 (17,5%)	
5-ASA y metronidazol	18 (45%)	
Metronidazol y azitromicina	1 (2,5%)	
Ninguno	1 (2,5%)	

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal; PCDAI: índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica; RIC: rango intercuartílico.

^a Remisión ≤ 10; leve 11-30; moderado a grave* > 30 puntos. Adaptado de Hyams et al.²¹.

^b Remisión < 10; leve 10-27,5; moderado 30-37,5; grave > 37,5 puntos. Adaptado de Turner et al.²².

rank. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Resultados

Características de los pacientes

Se incluyó a 40 pacientes; 24 eran varones (60%) con una edad al diagnóstico de 11,6 ± 3,6 años (tabla 1). Seis pacientes tenían antecedentes familiares de EII (EC en 4 y colitis ulcerosa en 2). El tiempo transcurrido desde la aparición de síntomas hasta el diagnóstico fue de 4,2 meses (RIC 2,3-12,1), siendo ligeramente menor en los pacientes con historia familiar de EII (4,7 meses [RIC 2,4-12,2] vs. 3,5 meses [RIC 1,4-8,5], $p = 0,394$).

Calprotectina fecal

El nivel basal de CF fue de 680 µg/g (RIC 524-796) y descendió significativamente a 218 µg/g (RIC 149-402; $p < 0,0001$) tras la NEE. Encontramos una correlación estrecha (fig. 1)

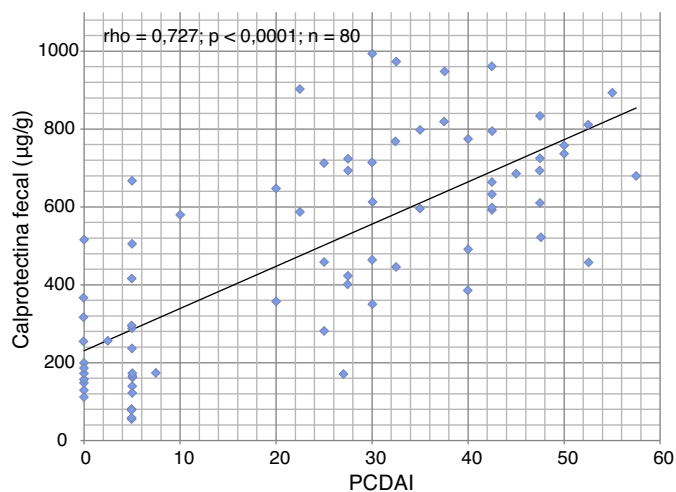


Figura 1 Correlación entre la calprotectina fecal y el PCDAI (coeficiente de correlación de Spearman).

entre la CF y el PCDAI ($\rho = 0,727$; $p < 0,0001$). La CF fue significativamente más alta ($p = 0,04$) en pacientes con enfermedad moderada y grave (fig. 2).

Combinación de nutrición enteral exclusiva con tratamiento farmacológico

Al inicio de la NEE, los pacientes estaban recibiendo mesalazina (32,5%), metronidazol (17,5%) o ambos (45%) como tratamiento concomitante (tabla 1). Una vez se hubo revisado y optimizado su calendario de vacunaciones, 27 de los 40 pacientes (67,5%) iniciaron tratamiento con azatioprina con dosis de entre 2,5 y 3,0 mg/kg/día, en una mediana de 9 días (RIC 0-19). En 2 casos fue preciso suspender la azatioprina, en uno por intolerancia (dolor abdominal y náuseas) y en otro por pancreatitis; en ambos pacientes se cambió a 6-mercaptopurina sin incidencias.

Respuesta a la nutrición enteral exclusiva

Seis pacientes no completaron las 6-8 semanas de NEE; 2 decidieron abandonarla tras 2 semanas y otros 4 recibieron esteroides tras 3 semanas de NEE al no constatarse respuesta. La NEE se administró por vía oral, salvo en un paciente, que requirió sonda nasogástrica. La duración de la NEE fue de 6,4 semanas (RIC 6-8,1). De los 34 pacientes que completaron el período de NEE, 32 (94% en el análisis por protocolo) alcanzaron la remisión clínica. Este porcentaje descendió al 80% en el análisis por intención de tratar. La tasa de cumplimiento fue del 95%. Se observó un aumento significativo en el peso, niveles de albúmina, hemoglobina y hematocrito junto con un descenso significativo de la CF, PCR, VSG, leucocitos y plaquetas (tabla 2) al final de la NEE.

Todos los pacientes toleraron bien la NEE y no hubo ninguno que declarara haber experimentado efecto secundario alguno durante este período. Al finalizar la NEE, se introdujeron progresivamente los diferentes grupos de alimentos sin incidencias.

No se apreciaron diferencias significativas en la tasa de respuesta en relación a la gravedad del brote según el

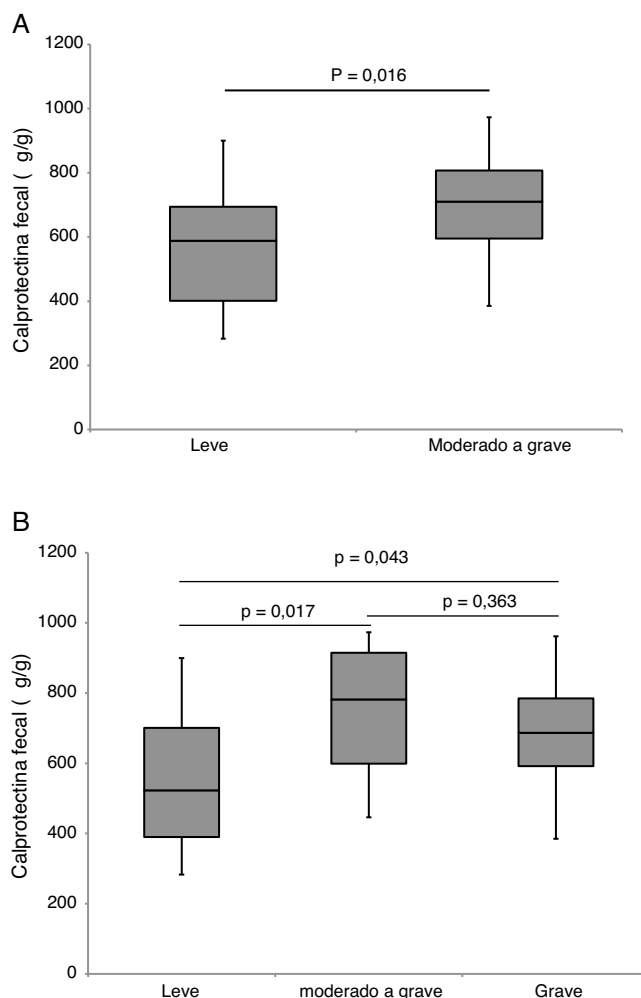


Figura 2 Diferencias en los niveles de calprotectina fecal en relación con el PCDAI. A) PCDAI: remisión ≤ 10 ; leve 11-30; moderado a grave > 30 puntos. Adaptado de Hyams et al.²¹. B) PCDAI: remisión < 10 ; leve 10-27,5; moderado 30-37,5; grave $> 37,5$ puntos. Adaptado de Turner et al.²².

PCDAI²¹ (91% vs. 76%, $p = 0,136$), aunque sí se encontraron diferencias en la respuesta al aplicar los nuevos puntos de corte del PCDAI²² (90% en EC leve, 100% en EC moderada y 68,2% en EC grave; $p = 0,05$). También se hallaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la localización de la EC (88% para L1+L3 vs. 50% para L2; $p = 0,047$), si bien solo 5 pacientes tuvieron una localización L2 de la EC.

Seguimiento

Diecinueve de los 32 pacientes (59,4%) que alcanzaron la remisión clínica habían comenzado tratamiento precoz (≤ 8 semanas después de iniciar la NEE) con azatioprina (tabla 3). Al final del periodo de seguimiento (fig. 3), 5 pacientes (26,3%) tratados con azatioprina como terapia de mantenimiento y 2(15,3%) que no habían recibido tratamiento de mantenimiento continuaban en remisión (diferencia del 11%; intervalo de confianza [IC] del 95%, -3,13% a 25,13%; $p = 0,389$). No se detectaron diferencias entre grupos en el

Tabla 2 Aspectos clínicos antes y después de la NEE

	Antes de la NEE	Después de la NEE	Valor p
Peso, puntuación Z media	-0,68	-0,56	0,042
Talla, puntuación Z media	-0,55	-0,47	0,275
IMC, puntuación Z media	-0,09	0,001	0,024
PCDAI	40 (RIC 28-47,5)	5 (RIC 0-5)	< 0,0001
CF ($\mu\text{g/g}$)	680 (RIC 524-796)	218 (RIC 149-402)	< 0,0001
PCR (mg/l)	33,9 (RIC 16,5-67,2)	3,1 (RIC 2,4-9,0)	< 0,0001
VSG (mm/h)	29 (RIC 21,5-49)	11 (RIC 7-16)	< 0,0001
Albúmina (g/dl)	3,2 (RIC 2,7-3,6)	4,1 (RIC 3,7-4,3)	< 0,0001
Hemoglobina (g/dl)	11,4 (RIC 9,9-12,3)	12,8 (RIC 11,5-13,3)	< 0,0001
Hematocrito (%)	35,2 (RIC 31,7-37,7)	38 (RIC 35-39,7)	< 0,0001
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	10,6 \pm 3,6	7,7 \pm 2,6	< 0,0001
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	533 \pm 140	443 \pm 150	< 0,0001

CF: calprotectina fecal; NEE: nutrición enteral exclusiva; IMC: índice de masa corporal; PCDAI: índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica; PCR: proteína C reactiva; RIC: rango intercuartílico; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Tabla 3 Comparación de los pacientes con tratamiento precoz (≤ 8 semanas) o posterior (> 8 semanas) con inmunomoduladores, al diagnóstico y durante el seguimiento

	Tratamiento precoz con IM (≤ 8 semanas)	Tratamiento posterior con IM (> 8 semanas)	Valor p
<i>Número de pacientes</i>	19	13	
<i>Edad al diagnóstico (años)</i>	10,9 \pm 2,8	11,9 \pm 3,8	0,910
<i>Tiempo de evolución al diagnóstico (meses)</i>	6,4 (RIC 3,7-12,2)	2,5 (RIC 1,4-4,1)	0,005
<i>L1</i>	4/19 (21%)	2/13 (15%)	0,530
<i>L2</i>	1/19 (5%)	1/13 (8%)	0,655
<i>L3</i>	14/19 (74%)	10/13 (77%)	0,052
<i>L4a o L4b</i>	9/19 (47%)	2/13 (15%)	0,066
<i>Retraso del crecimiento</i>	3/19 (16%)	5/13 (38%)	0,219
<i>Afectación perianal</i>	8/19 (42%)	3/13 (23%)	0,233
<i>IMC, mediana (kg/m^2)</i>	16,7 (RIC 15,4-18,5)	16 (RIC 14-19,3)	0,383
<i>PCDAI, mediana</i>	35 (RIC 27,5-42,5)	40 (RIC 30-46,2)	0,545
<i>CF, media ($\mu\text{g/g}$)</i>	680 \pm 154	596 \pm 210	0,326
<i>PCR, mediana (mg/l)</i>	22 (RIC 16-47)	62 (RIC 23-85)	0,142
<i>VSG, mediana (mm/h)</i>	27 (RIC 20,7-39)	51 (RIC 22-62)	0,024
<i>Albúmina, mediana (g/dl)</i>	3,3 (RIC 2,9-3,5)	3 (RIC 2,4-3,9)	0,588
<i>Plaquetas, media ($\times 10^3/\mu\text{l}$)</i>	506 \pm 107	547 \pm 149	0,735
<i>Niveles altos de TPMT</i>	11/13 (84,6%)	4/6 (66,7%)	0,373
<i>Niveles intermedios de TPMT</i>	2/13 (15,4%)	2/6 (33,3%)	0,373
Seguimiento			
<i>Tiempo hasta la recaída (meses)</i>	8,1 (RIC 3-18)	10 (RIC 2,6-24,6)	0,954
<i>Tasa de recaída a los 12 meses</i>	9/19 (47,3%)	7/13 (53,8%)	0,719
<i>Tasa de recaída a los 18 meses</i>	1/7 (14,3%)	1/5 (20%)	0,793
<i>Tasa de recaída a los 24 meses</i>	3/6 (50%)	1/4 (25%)	0,429
<i>Seguimiento medio (años)</i>	2,83 (RIC 1,1-4,7)	2,57 (RIC 1,8-5,43)	0,343
<i>Suplementación con fórmula enteral</i>	18/19 (94,7%)	12/13 (92,3%)	0,613
<i>Duración de la suplementación (meses)</i>	12 (RIC 6,9-22,37)	10,7 (RIC 3,5-66,9)	0,933
<i>Tratamiento con prednisona durante el seguimiento</i>	4/19 (21%)	11/13 (84,6%)	0,001
<i>Cambio de patrón clínico en la EC (B1 a B2)</i>	0/19	1/13	0,406
<i>Tratamiento con IFX o ADA durante el seguimiento</i>	11/19 (58%)	5/13 (38%)	0,473
<i>Intervalo (meses) del diagnóstico al inicio de terapia anti-TNF</i>	15,8 (RIC 3-23)	11 (RIC 8-57)	0,583

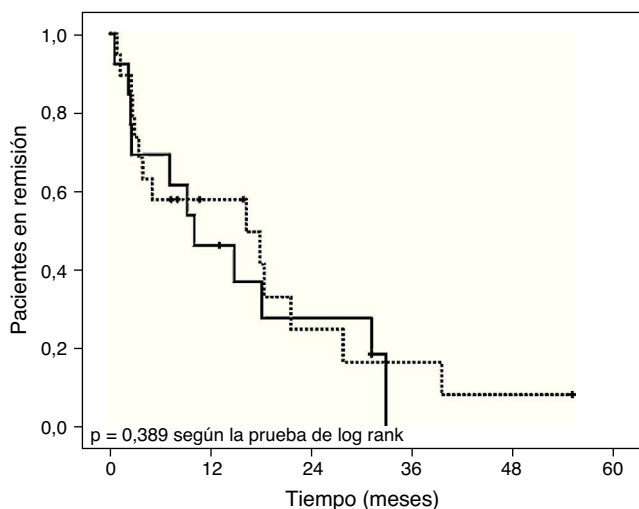


Figura 3 Curva de supervivencia de Kaplan-Meier (prueba de Log Rank) de la duración de la remisión sin recaídas. Línea de puntos: pacientes tratados con azatioprina; línea continua: pacientes que no recibieron tratamiento inmunomodulador.

tiempo transcurrido hasta la recaída (8,1 meses [RIC 3.18] en el grupo de azatioprina precoz vs. 10 meses [2,6-24,6] en el grupo de azatioprina tardía; $p = 0,954$). La duración mediana del período de seguimiento fue de 2,9 años (RIC 1,8-4,8) para ambos grupos.

Discusión

Nuestro estudio muestra que la NEE induce la remisión clínica y bioquímica, y la recuperación de peso en pacientes con nuevo diagnóstico de EC. Aunque no se realizó una endoscopia al finalizar la NEE, la marcada reducción en la CF indica una clara mejoría en el grado de inflamación de la mucosa intestinal¹²⁻¹⁵. La tasa de curación mucosa alcanzada con la NEE es similar, en muchos casos, a la obtenida por los anti-TNF, y mayor que con los esteroides^{9-11,24-26}. Las publicaciones que argumentan estos resultados pueden estar sesgadas ya que es mucho más probable que la NEE se administre en pacientes al debut o con enfermedad leve-moderada a diferencia de lo que ocurre con los esteroides o anti-TNF, reservados para casos graves o con mayor tiempo de evolución. No obstante, al contrario que los esteroides, la NEE tiene un efecto positivo sobre el crecimiento lineal, con un incremento en la velocidad de crecimiento y en la densidad mineral ósea en los 6 meses posteriores al inicio de la NEE²⁷⁻³⁰.

En un estudio reciente de 34 pacientes¹¹, el 58% de los pacientes tratados con NEE alcanzaron la remisión endoscópica (evaluada mediante el índice SES-CD³¹) y el 21% alcanzó la remisión transmural, evaluada por medio de entero-resonancia magnética. Los autores demostraron que la remisión endoscópica precoz se asociaba a tasas menores de recaída endoscópica, a un uso menor de la terapia anti-TNF- α y a un número menor de ingresos un año después del diagnóstico. La respuesta fue más favorable en pacientes con diagnósticos más recientes. El mismo estudio muestra que la inducción de la remisión con esteroides en lugar de

con la NEE aumenta el riesgo de falta o pérdida de respuesta a la terapia anti-TNF- α .

La eficacia de la NEE se observó por primera vez al comienzo de los años 70, cuando se descubrió que el estado clínico y nutricional de algunos pacientes había mejorado con el tratamiento con una fórmula elemental mientras esperaban a ser operados. Aunque se desconocen los mecanismos de acción de la NEE, existen varias hipótesis al respecto, como la modificación de la flora intestinal, la eliminación de la captación de antígenos alimentarios, la disminución de la síntesis intestinal de mediadores inflamatorios debido a una reducción de la cantidad de grasa en la dieta o el aporte de micronutrientes al intestino inflamado³².

Un análisis de los datos de más de 25 estudios pediátricos muestra que la eficacia global de la NEE es del 84% (IC del 95%, 81%-87%), si bien los estudios diferían en las fórmulas enterales utilizadas, los criterios de remisión clínica y la duración del tratamiento. La tasa de cumplimiento es muy alta, alcanzando el 90% (IC del 95%, 88%-92%). No se han encontrado diferencias en las tasas de remisión o de cumplimiento en relación con la fórmula enteral utilizada (polimérica, semielemental o elemental) ni con suplementos de glutamina o de triglicéridos de cadena media³³. En nuestra serie solo se empleó un tipo de fórmula específica para la EC enriquecida con TGF- β , no permitiéndose la ingesta de ningún otro alimento, salvo agua durante el período de NEE. La nutrición enteral parcial (con el 50% de las calorías provenientes de una dieta normal) ha demostrado ser menos efectiva que la NEE³⁴. Otras modalidades, como permitir que un 20% de las calorías diarias estimadas proviniesen de otros alimentos, no han mostrado una eficacia menor³⁵.

En un primer momento se pensó que la terapia nutricional era más efectiva en pacientes con afectación ileal que en aquellos con afectación exclusivamente colónica. Actualmente, no se dispone de datos para establecer una correlación entre la respuesta a la NEE y el fenotipo de la enfermedad³⁶. Hemos de añadir que en nuestra serie se apreciaron diferencias significativas en relación con la localización, aunque el número de pacientes con afectación exclusivamente colónica fue muy reducido.

Si bien nuestro estudio no fue diseñado para analizar el impacto del tratamiento precoz con tiopurinas en la evolución de la enfermedad tras la inducción de la remisión, se observó que, aunque no hubo diferencias en el mantenimiento de la remisión entre pacientes con tratamiento precoz (≤ 8 semanas) y con tratamiento tardío (> 8 semanas) (véase la tabla 3), los pacientes tratados precozmente requirieron menos esteroides durante el seguimiento ($p = 0,001$). Nuestros resultados concuerdan con los de otros estudios realizados tanto en niños^{11,37} como adultos^{38,39} y difieren de los resultados publicados por Markovitz et al.⁴⁰ Es posible que esta discrepancia entre estudios pediátricos se deba, en parte, a que ninguno de los pacientes en el estudio de Markovitz et al.⁴⁰ fue tratado con NEE para inducir la remisión, ya que es sabido que es poco probable conseguir la curación de la mucosa mediante el tratamiento con esteroides. Se requieren más estudios para establecer recomendaciones sobre el momento óptimo del inicio del tratamiento con inmunomoduladores en la EC pediátrica.

Este estudio ofrece información valiosa sobre la eficacia de la NEE en la EC pediátrica. La limitación más importante es el número reducido de pacientes, que probablemente lleva a subestimar el efecto de las tiopurinas en el análisis retrospectivo de los datos, y que dificulta la obtención de información más consistente.

En conclusión, la administración de NEE durante 6-8 semanas es efectiva en la inducción de la remisión clínica y bioquímica, mejorar los parámetros antropométricos y reducir el grado de inflamación de la mucosa intestinal. La CF permite monitorizar la respuesta a la NEE y el control del grado de inflamación de la mucosa. Los pacientes tratados precozmente con tiopurinas recibieron menos esteroides durante el seguimiento. El período de NEE es clave para la actualización del calendario vacunal y para la solicitud de las pruebas complementarias necesarias antes de comenzar el tratamiento inmunosupresor.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Agradecemos a los profesores Arie Levine y Julián Panés sus valiosas aportaciones a este manuscrito.

Bibliografía

- Pariante B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1415-22.
- Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, et al. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): The SPIRIT registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:73-80.
- Timmer A, Behrens R, Buderus S, Findeisen A, Hauer A, Keller KM, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease: Predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr.* 2011;158:467-73.
- Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, MacMillan JH, Sherman PM. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut.* 1993;34:939-43.
- Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: A systematic review. *Gut.* 2012;61:1619-35.
- Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. The potential for disease modification in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:79-85.
- Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: A randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:744-53.
- Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31:8-15.
- Dziedzic P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: Enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:795-806.
- Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD000542.
- Grover Z, Muir R, Lewindon P. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2014;49:638-45.
- Aomatsu T, Yoden A, Matsumoto K, Kimura E, Inoue K, Andoh A, et al. Fecal calprotectin is a useful marker for disease activity in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2011;56:2372-7.
- Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkilä M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: Correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:40-6.
- Jones J, Loftus EV Jr, Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1218-24.
- Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;140:1817-26.
- Fagerberg UL, Lööf L, Lindholm J, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin: A quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45:414-20.
- Fagerberg UL, Lööf L, Myrdal U, Hansson L, Finkel Y. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:450-5.
- 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.
- Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1985;39:5-41.
- Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1314-21.
- Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12:439-47.
- Turner D, Griffiths AM, Walters TD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M, et al. Appraisal of the pediatric Crohn's disease activity index on four prospectively collected datasets: Recommended cutoff values and clinimetric properties. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2085-92.
- Carrascosa A, Fernández JM, Fernández M, López-Siguero JP, López D, Sánchez E, et al. Estudios españoles de crecimiento. 2010. Disponible en: <http://www.estudiosdecrecimiento.es/estudio-transversal.html>.
- Berni Canani R, Terrin G, Borrelli O, Romano MT, Manguso F, Coruzzo A, et al. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2006;38:381-7.
- Beattie RM, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A, Huggett AC, Domizio P, MacDonald TT, et al. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8:609-15.
- Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Beattie RM, Hollis A, Kitching P, et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:281-9.
- Soo J, Malik B, Turner J, Persad R, Wine E, Siminoski K, et al. Use of exclusive enteral nutrition is just as effective as corticosteroids in newly diagnosed pediatric Crohn' disease. *Dig Dis Sci.* 2013;58:3584-91.

28. Sanderson IR, Udeen S, Davies PS, Savage MO, Walker-Smith JA. Remission induced by an elemental diet in small bowel Crohn's disease. *Arch Dis Child*. 1987;62:123-7.
29. Newby EA, Sawczenko A, Thomas AG, Wilson D. Interventions for growth failure in childhood Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD003873.
30. Thomas AG, Taylor F, Miller V. Dietary intake and nutritional treatment in childhood Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993;17:75-81.
31. Daperno M, D'Haens G, van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: The SESCD. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:505-12.
32. Griffiths AM. Enteral nutrition in the management of Crohn's disease. *J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29: S108-12.
33. Navas-López VM. Tratamiento general del brote de enfermedad de Crohn. En: Sánchez C, Marín-Jiménez I, Tolín M, Morales JL, editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría*. Madrid: Ergon; 2012. p. 257-68.
34. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: A randomised controlled trial. *Gut*. 2006;55:356-61.
35. Whitten KE, Rogers P, Ooi CY, Day AS. International survey of enteral nutrition protocols used in children with Crohn's disease. *J Dig Dis*. 2012;13:107-12.
36. Buchanan E, Gaunt WW, Cardigan T, Garrick V, McGrogan P, Russell RK. The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:501-7.
37. Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, et al. Pediatric IBD collaborative research group. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:949-54.
38. Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, García-Sánchez V, Esteve M, Torres Y, et al., AZTEC Study group. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013;145:766-74.
39. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Early administration of azathioprine versus conventional management of crohn's disease: A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2013;145:758-65.
40. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2000;119:895-902.