



Artículo de revisión

Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano

Very early onset inflammatory bowel disease

Doença inflamatória do intestino de início muito precoce

Elsa Francisca García Bacallao^I, Deyanira La Rosa Hernández^{II}, Nélcido Luis Sánchez García^{III}.

RESUMEN

Introducción: En los últimos años se han realizado importantes aportes en relación a la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal en la infancia, introduciéndose el término de Enfermedad Inflamatoria Intestinal de inicio muy temprano con implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

Objetivo: Actualizar los conocimientos acerca de la enfermedad inflamatoria intestinal en la edad pediátrica.

Métodos: Se realizó una revisión de la bibliografía en español e inglés, disponible las bases de datos; Dialnet, Redalyc, Google Académico, Science Direct, Scielo y PubMed, incluyendo artículos de revisión, estudios experimentales, clínicos, de cohorte y consensos internacionales. Se seleccionaron los 36 artículos de mayor relevancia de los últimos 15 años.

Desarrollo: La Enfermedad Inflamatoria Intestinal de inicio muy temprano, se asocia a una presentación grave, una progresión agresiva y poca respuesta a la mayoría de las terapias convencionales.

Conclusiones: El mejor entendimiento de las enfermedades inflamatorias intestinales en la infancia, sobre todo en el niño pequeño, ha determinado su enfoque multidisciplinario desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico lo que tendrá implicaciones en el mejor manejo de estas enfermedades en estas edades.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano, pediatría, clasificación, patogenia.

^I Máster en Educación Médica Superior. Especialista de 2^{do} grado en Gastroenterología. Profesor auxiliar. Investigador auxiliar. Instituto de Gastroenterología. La Habana. Cuba. <http://orcid.org/0000-0002-7743-7636>

^{II} Máster en Nutrición Clínica. Especialista de 1^{er} grado en Inmunología. Profesor auxiliar. Investigador auxiliar. Instituto de Gastroenterología. La Habana. Cuba. <https://orcid.org/0000-0002-6855-4435>

^{III} Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de 2^{do} grado en Gastroenterología. Especialista de 1^{er} grado en Medicina General Integral. Profesor auxiliar. Investigador auxiliar. Instituto de Gastroenterología. La Habana. Cuba. <https://orcid.org/0000-0002-2061-2085>

Recibido: el 10 de febrero de 2024

Aprobado: el 11 de junio de 2024

Correspondencia:

egarcia@infomed.sld.cu

Este artículo debe citarse como:

García-Bacallao, E.F.; La Rosa-Hernández, D. & Sánchez-García, N.L. Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano. UO Medical Affairs. 2024; 3(2): 220-233.

ABSTRACT

Introduction: In recent years, important contributions have been made in relation to the pathogenesis of inflammatory bowel disease in childhood, introducing the term Inflammatory Bowel Disease of very early onset with diagnostic and therapeutic implications.

Objective: To update the knowledge about inflammatory bowel disease in children. **Methods:** A review of the bibliography in Spanish and English was carried out, the databases were available; Dialnet, Redalyc, Google Scholar, Science Direct, Scielo and PubMed, including review articles, experimental, clinical, cohort and international consensus studies. The 36 most relevant articles of the last 15 years were selected. **Development:** Inflammatory Bowel Disease of very early onset is associated with a severe presentation, aggressive progression and poor response to most conventional therapies.

Conclusion: Better understanding of inflammatory bowel diseases in childhood, especially in small children has determined its multidisciplinary approach from the diagnostic and therapeutic point of view, which will have implications in the better management of these diseases in childhood.

Key words: Very early onset inflammatory bowel disease, pediatrics, classification, pathogenesis.

RESUMO

Introdução: Nos últimos anos, têm sido feitos importantes contributos em relação à patogénese da doença inflamatória intestinal na infância, introduzindo o termo Doença Inflamatória Intestinal de início muito precoce com implicações diagnósticas e terapêuticas.

Objetivo: Atualizar o conhecimento sobre a doença inflamatória intestinal em crianças.

Métodos: Foi realizada uma revisão da bibliografia em espanhol e inglês, as bases de dados estavam disponíveis; Dialnet, Redalyc, Google Scholar, Science Direct, Scielo e PubMed, incluindo artigos de revisão, estudos experimentais, clínicos, de coorte e de consenso internacional. Foram selecionados os 36 artigos mais relevantes dos últimos 15 anos.

Desenvolvimento: A doença inflamatória intestinal de início muito precoce está associada a uma apresentação grave, progressão agressiva e fraca resposta à maioria das terapêuticas convencionais.

Conclusões: O melhor conhecimento das doenças inflamatórias intestinais na infância, especialmente nas crianças pequenas, determinou a sua abordagem multidisciplinar do ponto de vista diagnóstico e terapêutico, o que terá implicações na melhor gestão destas doenças na infância.

Palavras-chave: Doença inflamatória intestinal de início muito precoce, pediatria, classificação, patogenia.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inflamatorias del intestino (EII), incluyen la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la EII no clasificada o indeterminada, que comparten algunas características clínicas comunes, pero que también presentan diferencias entre sí; son afecciones inflamatorias crónicas recurrentes del tracto gastrointestinal, que afectan tanto a niños como a adultos. Pueden aparecer a lo largo de toda la edad pediátrica, aunque muchos autores han reportado mayor incidencia en la segunda década de la vida.^(1,2)

Se ha demostrado un crecimiento de la prevalencia en países desarrollados e incidencia acelerada en países recientemente industrializados. Las mayores tasas de prevalencia están en Europa, el Reino Unido y América del Norte, aunque también se reporta en Asia, África y América Latina.^(3,4) Benchimol y cols.⁽⁵⁾ en un estudio realizado en Canadá reportó que la incidencia de EII aumentó de 9.4 a 13.2 por cada 100 000 niños entre 1994 a 2009.

En Cuba existen pocos reportes de corte epidemiológico en las Enfermedades Inflamatorias Intestinales, en un estudio multicéntrico, realizado en niños y adolescentes por Fragoso y cols, se describe un predominio de la CU (83 %) sobre la EC (19 %).⁽⁶⁾ En otra investigación para determinar los factores predictivos para la CU en niños los autores encontraron que el no recibir lactancia materna y el consumo excesivo de azúcares refinados constituyeron factores predictivos para el desarrollo de esta enfermedad.⁽⁷⁾

En el 2005, se publica el Informe de un grupo de trabajo del Congreso Mundial de Gastroenterología de Montreal con el título: Hacia una clasificación clínica, molecular y serológica integrada de la enfermedad inflamatoria intestinal, utilizada durante muchos años y conocida como Clasificación de Montreal. La EC fue clasificada de acuerdo a la edad de diagnóstico, localización y patrón clínico. En este reporte, entre los resultados más relevantes en relación con la EC, se le hacen modificaciones a la clasificación realizada en Viena que incluye la introducción de una categoría de inicio de edad temprana cuando el diagnóstico se realiza con 16 años o menos; se incluye como modificador la enfermedad perianal y se clasifica como L4 cuando existe afectación del tracto digestivo superior.⁽⁸⁾

En este mismo reporte de consenso se clasifica la CU de acuerdo al grado de extensión definida endoscópicamente:

1. Proctitis ulcerosa (E1): afectación limitada al recto.
2. CU izquierda (E2) (también conocido como CU distal): afectación limitada al recto, sigmoides y colon distal al ángulo esplénico.
3. CU extensa (E3) (también conocida como pancolitis): cuando la afectación se extiende proximal al ángulo esplénico.

En relación al grado de severidad de la enfermedad se definen cuatro grados de actividad / gravedad:

1. CU en remisión clínica (S0): Sin síntomas de CU
2. CU leve: En la descripción clásica de la actividad de la enfermedad cuando presenta cuatro o menos deposiciones diarias (con o sin sangre), no signos sistémicos de toxicidad y Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) normal.
3. CU moderada: Más de cuatro deposiciones diarias, con signos mínimos de toxicidad sistémica.
4. CU grave: Al menos seis deposiciones diarias y evidencia de toxicidad (fiebre, taquicardia, anemia o VSG elevada) sugieren evitar en las clasificaciones los términos de proctosigmoiditis y colitis fulminante.

En este mismo artículo se plantea que el término de colitis indeterminada debe ser utilizado en los casos en que se ha practicado colectomía y el término enfermedad inflamatoria del colon no clasificado debe utilizarse en todos los otros casos que no presentan las características de EC o CU. En ambos casos, deben haber sido descartadas todas las entidades que pudieran justificar estas manifestaciones.⁽⁸⁾

Más tarde, se publica la modificación a la Clasificación de Montreal, conocida como Clasificación de París,⁽⁹⁾ que subdivide la edad al diagnóstico en: A1a: 0-9 años, A1b: 10-16 años, A2: 17 a 40 años, A3: > 40 años.

En relación a la localización, para la EC se clasifica como: L1: localización ileal, L2 colónica, L3 ileocólica, la enfermedad del tracto digestivo superior se subdivide en L4a: enfermedad alta proximal al ángulo de Treitz, L4b: enfermedad distal al ángulo de Treitz y proximal al tercio distal íleon.

En el caso de la CU y su extensión: E1: proctitis, E2: colitis izquierda (distal al ángulo esplénico), E3: colitis extensa (distal al ángulo hepático), agregándose en término de E4: pancolitis.

En relación a la forma de presentación se clasifica en: B1: no estenosante, no penetrante, B2: estenosante, B3: penetrante, B2-B3: estenosante y penetrante y se agrega p: para la enfermedad perianal.

Desde el punto de vista de su repercusión en el crecimiento: G0: sin evidencia de retraso de crecimiento, G1: retraso de crecimiento.

Según la severidad: S0: nunca severa, S1: alguna vez severa.

Posteriormente, se reclasifican las enfermedades inflamatorias intestinales en la infancia teniendo en cuenta su edad de comienzo, según se muestra en la **Tabla 1.**⁽¹⁰⁻¹³⁾

Esta revisión se basa fundamentalmente en los pacientes con EII de inicio muy temprano ya que desde el punto de vista diagnóstico, terapéutico y pronóstico constituyen un reto para aquellos que se dedican a la atención de estas enfermedades en la edad pediátrica. Se realiza con el objetivo de actualizar los conocimientos acerca de la enfermedad inflamatoria intestinal en la edad pediátrica.

Tabla 1. Subgrupos de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Pediatría.

Subgrupo	Clasificación previa	Edad de inicio
EII de inicio pediátrico	Clasificación de Montreal A1 Clasificación de París A1b	Menor de 17 años y mayor de 10 años
EII de inicio temprano	Clasificación de París A1a	Menor de 10 años y mayor de 6 años
EII de inicio muy temprano	Clasificación de París A1a	Menor de 6 años mayor de 2 años
EII de inicio infantil	Clasificación de París A1a	Menor de 2 años mayor de 28 días
EII Neonatal	Clasificación de París A1a	Menor de 28 días

Tomado de: Shim JO. Recent Advance in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* [Internet]. 2019 Jan; 22(1):41-49.

Métodos:

Se realizó una revisión de la bibliografía en español e inglés, disponible las bases de datos; Dialnet, Redalyc, Google Académico, Science Direct, Scielo y PubMed, incluyendo artículos de revisión, estudios experimentales, clínicos, de cohorte y consensos internacionales. Utilizando las palabras claves enfermedad inflamatoria intestinal, pediatría. Se seleccionaron los 36 artículos de mayor relevancia de los últimos 15 años.

Desarrollo:

Las novedades en el estudio de la enfermedad inflamatoria intestinal en la edad pediátrica se basan fundamentalmente en los actuales conocimientos de su base genética.

Proponer un grupo de edad (EII de inicio muy temprano) entre la EII infantil y la EII de inicio temprano, también tiene sentido al tener en cuenta que en subgrupos de pacientes con EII monogénica (como la deficiencia del Inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X, la enfermedad granulomatosa crónica u otros defectos de los neutrófilos) la

edad de inicio suele ser superior a dos años. Por otro lado, a partir de los siete años se ha observado un aumento importante de la frecuencia de los pacientes diagnosticados con EII poligénica convencional, en particular la EC. Esto conduce a un aumento relativo de la EII monogénica en el grupo de edad de inicio menor de seis años.⁽¹¹⁾

Aunque algunos pacientes con EII de inicio muy temprano, pueden presentar EII poligénica «típica», se sugiere un alto índice de sospecha de formas monogénicas, en aquellos con enfermedad perianal significativa y con un curso grave de la enfermedad.⁽¹⁴⁾

Algunos autores plantean que la determinación entre CU o EC en un lactante debe diagnosticarse con precaución, dado la alta probabilidad de evolución posterior a la EC en los casos previamente diagnosticados como CU. Muchos abogan por utilizar el término de enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada en las edades más tempranas, reportándose entre el 34 % y 71 % de los pacientes muy jóvenes.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Aproximadamente una quinta parte de los

niños con EII menores de seis años y un tercio de los niños menores de tres años están diagnosticados como EII sin clasificar, reflejando la falta del estudio del fenotipo que posibilita su caracterización. Muchos pacientes con EII de inicio muy temprano tienen bajas tasas de respuesta a la terapia antiinflamatoria e inmunomoduladora convencional, lo que justifica el estudio de este grupo de pacientes.⁽¹¹⁾

Diagnóstico. Características distintivas.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad multifactorial causada por respuestas inmunes desreguladas a microbios intestinales, comensales o patógenos, que da por resultado una inflamación crónica. El grupo de pacientes con EII, diagnosticados con menos de seis años de edad, conocido como EII de inicio muy temprano, puede ser fenotípica y genéticamente distinto de la EII de inicio más tardío.

La EII infantil puede tener una gran variedad de manifestaciones clínicas y los niños generalmente se presentan con un inicio insidioso, diarreas escasas con sangre y moco, ocasionalmente pueden presentar diarrea severa, de mayor volumen y fístula intestinal, más frecuente en la colitis granulomatosa crónica, puede asociarse a trastornos inmunológicos y otros trastornos genéticos.

Además de los síntomas gastrointestinales, se encuentran infecciones en otras localizaciones, asociadas con deficiencias inmunitarias. También puede haber defectos somáticos asociados en piel, cabello, dientes y otros elementos ectodérmicos en niños con mutación del modulador esencial del factor nuclear kB (NEMO), los que constituyen indicios de la enfermedad.⁽¹⁷⁾

La EII de inicio muy temprano, se asocia a una presentación grave, una progresión agresiva y poca respuesta a la mayoría de las terapias convencionales. Los niños con EII de inicio muy temprano, pueden presentar una enfermedad más grave que los niños mayores y los adultos. Su diagnóstico hay que enfocarlo de forma integrada con el concurso de genetistas, inmunólogos y gastroenterólogos, para la identificación de defectos causales que impactan directamente en el manejo. Estas estrategias también se pueden emplear en la EII refractaria de inicio más tardío.⁽¹⁸⁾

Los aspectos de la historia clínica, pueden ser particularmente útiles en el contexto de la EII de inicio muy temprano. Entre ellos, la edad de inicio es muy importante ya que las edades más tempranas están más fuertemente asociadas con causas monogénicas, como se ha planteado con anterioridad.

Aunque los antecedentes familiares a menudo son más extensos en la EII de inicio temprano en general, un historial familiar claro que sugiera un patrón de herencia autosómico recesivo, un patrón ligado al cromosoma X o incluso una herencia autosómica dominante es siempre una señal de alerta para una forma monogénica de la EII de inicio muy temprano. Al considerar los antecedentes familiares, es importante reconocer que deben tenerse en cuenta los miembros de la familia con linfocitosis hemofagocítica (HLH), artritis, susceptibilidad a infecciones y malignidad.^(11,19)

Un examen físico es fundamental para cada visita pediátrica. En el contexto de la EII de inicio muy temprano, el examen físico debe centrarse en los signos de agudización de la enfermedad, como palidez y abdomen sensible, con el fin de diagnosticar un evento de crisis a tiempo. También es fundamental evaluar específicamente la enfermedad perianal, la foliculitis, la artritis y el crecimiento. Ciertas formas monogénicas de EII de inicio muy temprano pueden asociarse con esplenomegalia o adenopatías. Por lo tanto, un examen físico enfocado puede ser muy revelador en este contexto.^(11,19)

En un estudio realizado en más de 1000 niños con EII, se mostró que en el grupo monogénico la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 10.83 años y mediana de edad de aparición de los síntomas de 9.69 años, la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados con más de 6 años de edad. En el grupo de variante de EII monogénica, se observó más en el sexo masculino y la EC se diagnosticó más frecuente. En relación a las características clínicas de los pacientes con EC monogénica, los síntomas que predominaron fueron dolor abdominal (35 %), heces blandas sin sangre (24 %), vómitos (18 %), pérdida de peso (18 %) y sangrado intermitente con heces blandas (5 %). Los pacientes monogénicos con CU fueron diagnosticados a una edad más temprana y la característica clí-

nica de presentación fue heces blandas sanguinolentas (78 %).⁽¹⁾

El gastroenterólogo pediátrico debe realizar una evaluación de laboratorio integral estándar, que incluya hemograma completo, perfil metabólico integral y marcadores inflamatorios. Un hemograma completo puede ser muy informativo más allá de los hallazgos habituales que se esperan en la EII y puede señalar defectos monogénicos. Los defectos que involucran a los neutrófilos se pueden asociar con EII de inicio muy temprano, y en algunos casos se puede observar neutropenia y leucocitosis (observada en la deficiencia de adhesión de leucocitos). De manera que para establecer el diagnóstico se pueden utilizar marcadores inflamatorios que se encuentran considerablemente elevados en defectos hiperinflamatorios, como Inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X (XIAP) y Proteína 4 que contiene el dominio CARD para receptor tipo NOD (NLRC4), entre otros. Las pruebas adicionales que son importantes en el niño muy pequeño incluyen una evaluación inmunológica integral. El gastroenterólogo pediatra que realiza la evaluación inicial debe hacer una exploración básica; sin embargo, las anomalías deben dar lugar a una evaluación completa por parte de un inmunólogo. Debido a la complejidad de la enfermedad de aparición infantil y la necesidad de una experiencia más profunda en la interpretación de los estudios inmunológicos realizados en este grupo de edad, estos casos infantiles deben ser atendidos por un equipo que incluya un gastroenterólogo y un inmunólogo pediátrico.⁽¹⁹⁾

Los estudios inmunológicos iniciales que deben realizarse en todos los pacientes con EII de inicio muy temprano incluyen la evaluación de la inmunidad humoral. Estos estudios pueden detectar deficiencias selectivas de anticuerpos, como la deficiencia de IgA o agammaglobulinemia que conduce a la falta de células B maduras y ausencia de IgM, IgG e IgA, o los defectos combinados de células T y células B. Por lo tanto, un paciente con EII de inicio muy temprano debe realizarse inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE) y títulos de respuesta a vacunas (si el niño tiene la edad suficiente para haber sido inmunizado), que determinará defectos de memoria inmunológica. La prueba que

está más ampliamente disponible es la prueba de dihidrorrodamina (DHR), que es un ensayo basado en flujo con un tiempo de respuesta muy rápido. Depende de los neutrófilos vivos para ser precisa y, por lo tanto, no se puede ejecutar cuando hay una neutropenia significativa. También es importante tener en cuenta la corta vida media de los neutrófilos, 18 horas, y el impacto de las temperaturas extremas y el tiempo de envío en la supervivencia de los neutrófilos. Otras pruebas de detección incluyen la evaluación de XIAP, un ensayo basado en citometría de flujo, que generalmente siempre se debe realizar en la enfermedad de inicio infantil, en particular en pacientes varones. Hay un pequeño número de pacientes con deficiencia de XIAP que pueden tener una producción normal de proteínas, pero una función ausente; por lo tanto, si la sospecha es alta, siempre se recomienda la secuenciación de genes dirigida a confirmar el diagnóstico.⁽¹⁹⁾

El diagnóstico diferencial de EII en los niños pequeños representa un reto para pediatras y gastroenterólogos teniendo en cuenta que hay una serie de causas de diarrea en lactantes y niños que representan una posible confusión diagnóstica con la EII. Estos incluyen defectos en el tráfico de lípidos, defectos del portador de solutos y displasia epitelial. Además, la causa más común de diarrea en la infancia es realmente infecciosa, lo que pudiera justificar que el diagnóstico de EII en niños pequeños pueda retrasarse. Este retraso es más evidente en la EC cuando la enfermedad es aislada del intestino delgado. Por otro lado, la importancia del diagnóstico temprano radica en que casi dos tercios de los pacientes con EC diagnosticados después de más de dos años de síntomas, tuvieron al menos una complicación en el momento del diagnóstico, en comparación con solo una cuarta parte de los pacientes diagnosticados dentro de los primeros cuatro meses. Estos estudios apoyan los esfuerzos para aumentar el conocimiento de la EII de inicio temprano en la comunidad, ya que la principal fuente de retraso en el diagnóstico es la tardanza en el momento de la derivación a un gastroenterólogo.⁽²⁾

Además, para el diagnóstico de estas enfermedades en la infancia se requiere de investigaciones endoscópicas, imágenes, así como pruebas de

bioquímica y microbiología/virología para establecer el diagnóstico definitivo de las EII, evaluar la localización y el comportamiento de la enfermedad, y determinar la actividad inflamatoria. En muchos casos estos exámenes permiten realizar el diagnóstico diferencial, con las infecciones gastrointestinales, mucho más frecuentes y las respuestas inmunitarias, no relacionadas con EII, hacia los antígenos dietéticos, por ejemplo, la alergia a las proteínas de la leche de vaca puede presentarse con enteropatía y la colitis y la enfermedad celíaca pueden imitar enteropatías autoinmunes. La calprotectina fecal puede ser útil, pero puede aumentar incluso en lactantes sanos. La estrategia diagnóstica actual para investigar una causa monogénica de inflamación intestinal similar a la EII se basa en gran medida en la pesquisa de pacientes con antecedentes, seguido de la confirmación genética. Se necesita un conjunto restringido de pruebas de laboratorio para proponer genes candidatos de los defectos genéticos más comunes para la secuenciación limitada posterior. Como enfoque complementario, el cribado genético de variantes raras causantes de EII, utilizando secuenciación también podría constituir una herramienta diagnóstica. De ahí que la complejidad de los problemas en estos niños requiere un apoyo interdisciplinario, que incluya gastroenterólogos pediátricos, inmunólogos, genetistas y expertos en enfermedades infecciosas.⁽¹¹⁾

Patogenia:

En la patogenia de la EII son considerados tres aspectos fundamentales: el inmunológico muy relacionado con factores genéticos y el ambiental. Existen evidencias que sugieren que ante determinados factores ambientales que inciden en los individuos genéticamente predispuestos, se genera una desregulación de la respuesta inmune dirigida a determinados miembros de la microbiota intestinal, que conlleva a la alteración de los mecanismos de barrera a nivel del tubo digestivo y en consecuencia a la inflamación crónica del mismo.⁽²⁰⁻²⁴⁾

En la EII de inicio muy temprano toman especial protagonismo los factores genéticos interactuando con los factores inmunológicos y trastornos en la flora intestinal para provocar el daño de la mucosa intestinal.⁽²⁵⁾

Factores Inmunológicos:

El tubo digestivo, como otros tejidos mucosos, está compuesto de una estructura tubular recubierta de una capa continua de células epiteliales asentada sobre una membrana basal que sirve de barrera física al ambiente externo. Por debajo del epitelio hay una capa de tejido conjuntivo laxo, llamada lámina propia en el intestino, que contiene vasos sanguíneos, vasos linfáticos y tejido linfático asociado a la mucosa. La submucosa es una capa de tejido conjuntivo denso que conecta la mucosa con capas de músculo liso. Las fuertes uniones entre las células epiteliales que sellan los espacios paracelulares, el borde en cepillo de los enterocitos que dificulta la adherencia de los microorganismos y el flujo permanente de moco que recubre íntegramente el intestino y en el cual quedan atrapados los gérmenes para ser eliminados por el peristaltismo, constituyen barreras físicas que impiden su entrada. Adicionalmente, a la luz intestinal se incorporan proteínas con actividad antibacteriana como lisozimas, defensinas, catepsinas y otras, que actúan como barreras químicas. Como barreras biológicas funcionan los microorganismos que componen la microbiota intestinal.⁽²⁴⁻²⁸⁾

Las células epiteliales intestinales incluyen a las caliciformes secretoras de moco, las puramente epiteliales que secretan citocinas y péptidos antimicrobianos, las células M y las células de Paneth. Las células epiteliales se encuentran unidas por proteínas que conforman uniones intercelulares herméticas ej: zonulinas y claudinas, la superficie apical de las células epiteliales intestinales está cubiertas por mucinas proteínas glucosiladas que se combinan con glucolípidos y conforman una capa llamada glucocaliz, las mucinas son secretadas por las propias células epiteliales.^(20,25)

La IgA secretora es el principal anticuerpo protector de las mucosas y es el que se produce en mayor cantidad en el organismo ascendiendo a unos 3-5 g/día. Este se produce localmente en la submucosa donde están los plasmocitos y linfocitos B de memoria y es transferida activamente al lumen, por lo que una vez sintetizada en pocas concentraciones puede iniciar la protección de la mucosa.^(20,25,29,30)

En la EII de inicio muy temprano se han de-

tectado mutaciones génicas que afectan la expresión de receptores, proteínas y factores de transcripción involucrados en la integridad de la barrera epitelial, lo cual favorece la ruptura de las estrechas uniones intercelulares y la entrada de microorganismos con la subsiguiente activación de la respuesta inmune y la generación de inflamación. Entre las variantes de mutaciones genéticas involucradas en este proceso tenemos:

- Mutación ADAM 17: Localizado en el 2p25.1. Afecta el dominio 17 de metalopeptidasas (ADAM17), también llamado TACE (enzima convertidora del factor de necrosis tumoral α), originando déficit de desintegrinas y metalproteasas.⁽³¹⁾
- Mutación IKBKG: Localizado en el Xq28, que codifica para el modulador esencial de la transcripción NF- κ B (NEMO) impactando en la función del receptor tipo Toll (TLR), la recombinación de cambio de clase de inmunoglobulina y la función de las células T originando un síndrome de inmunodeficiencia y displasia ectodérmica ligada al cromosoma X12.
- Mutación COL7A1: Mutación en el gen COL7A1 que se encarga del ensamblaje del colágeno tipo VII y esta mutación causa la Epidermolisis Bullosa distrófica que se acompaña de colitis.⁽¹²⁾
- Mutación TTC7A: Se ha demostrado que las mutaciones homocigóticas en el gen del dominio de repetición tetratricopeptídico 7A (TTC7A), da lugar a diferentes formas de inmunodeficiencia combinada grave. Las mutaciones de este gen se han asociado a un incremento de la actividad de la rho quinasa, por lo que su inhibición se ha postulado como una opción terapéutica.⁽³¹⁾

Otros factores genéticos pueden comprometer la integridad del sistema inmune a nivel del tracto gastrointestinal y ser claves en la patogenia de esta entidad.⁽¹⁶⁾

Recientes hallazgos han documentado el compromiso inmunológico asociado al reconocimiento y eliminación de bacterias.⁽¹⁸⁾

El estallido respiratorio dependiente de la

enzima NADPH oxidasa, es un mecanismo microbicida utilizado por los fagocitos, mutaciones que afectan las moléculas involucradas en este proceso generan inflamación intestinal e inmunodeficiencia, tal es el caso de la enfermedad granulomatosa crónica (EGC), donde se ha evidenciado varias variantes de EEI de inicio muy temprano, de igual manera sucede con las inmunodeficiencias producidas por defectos en la adhesión de leucocitos por mutaciones en los genes que codifican para la cadena β 2 de las integrinas ITGB2.⁽¹⁸⁾

Múltiples defectos genéticos que afectan el desarrollo o función de los linfocitos se han asociado con diversos fenotipos de la EEI de inicio muy temprano, tal es el caso del Síndrome de Omenn una forma recesiva de inmunodeficiencia combinada grave que con elevada frecuencia cursa con EEI.⁽¹⁸⁾

Los defectos en el desarrollo de células B que incluyen agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, inmunodeficiencia variable común y déficit selectivo de IgA, son entidades altamente asociadas a la EEI de inicio temprano.⁽³¹⁾ La EEI asociada al síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) no es infrecuente, siendo la pancolitis la manifestación clínica de los pacientes con EEI de inicio muy temprano.⁽¹⁸⁾

Los defectos de subpoblaciones de linfocitos T no escapan de la asociación entre IDP y EEI de inicio muy temprano.⁽¹⁸⁾

El síndrome de inmunodisregulación poliendocrinopatía ligada al X (IPEX) causado por mutaciones en el gen que codifica para el factor de transcripción FOXP3, crucial en la diferenciación de los linfocitos T reguladores (T reg),^(18,32) causa la ausencia o disfunción de las subpoblaciones Treg, en estos pacientes la infiltración de células inflamatorias en la lámina propia y la submucosa del intestino delgado y colon son hallazgos frecuentes que acompañan las manifestaciones clínicas.

Pero no solo el compromiso en número o función de los componentes del sistema inmune resultante en IDP están asociadas con la EEI de inicio muy temprano. Varias enfermedades autoinmunes e inflamatorias han sido relacionadas con esta entidad, tal es el caso del síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, se estima que el 20 % de los niños afectados por este síndrome presentan una enfermedad fistulizante colónica y perianal grave.⁽¹⁸⁾

Estos conocimientos sustentan el uso de no-veles terapias biológicas y celulares y contraindican el uso de algunos fármacos convencionales que pueden resultar inapropiados para pacientes con IDP.

Factores Genéticos:

Los factores genéticos están directamente relacionados con las alteraciones inmunológicas que ellos implican, que fueron abordados con anterioridad. Los estudios en gemelos han proporcionado la mejor evidencia para una predisposición genética a la EII, que es más fuerte para la EC, que para la CU. La EII convencional es un grupo de trastornos poligénicos en los que cientos de loci de susceptibilidad contribuyen al riesgo general de enfermedad. Los metaanálisis de estudios de asociación (en todo el genoma) de la EII de inicio adolescentes y adultos identificaron 163 locus asociados a la EII que abarcan unos 300 genes candidatos potenciales. Sin embargo, es muy importante considerar que estos 163 loci contribuyen individualmente sólo a un pequeño porcentaje de la heredabilidad esperada en la EII. Esto sugiere que la EII, incluida la EC y la CU, puede considerarse como un trastorno poligénico clásico. Los resultados de los estudios iniciales de la asociación pediátrica en todo el genoma se centraron en los adolescentes y confirman un modelo poligénico.⁽²⁾

Estudios más recientes, plantean que predisposición genética presente en el genoma está siendo cada vez mejor definida, incluyendo ya más de 240 locus con genes que incrementan el riesgo de desarrollar EII.⁽³²⁾

Los trastornos monogénicos con presentación similar a la EII, se correlacionan inversamente con la edad de inicio de la enfermedad. Estos, sólo representan una fracción de los casos de enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano. En un estudio de 66 pacientes que desarrollaron EII a edades menores de 5 años, se encontró que 5 pacientes llevaban mutaciones en la cadena alfa del receptor de interleucina 10 (IL10RA),⁽⁸⁾ en la cadena beta del receptor de interleucina 10 (IL10RB) y 3 en interleucina 10 (IL10). Todos, desarrollaron síntomas en los primeros 3 meses de vida. En otro estudio, se detectó 4 pacientes con presun-

tas mutaciones patógenas XIAP en un grupo de 275 pacientes pediátricos con EII (clasificación A1a/ A1b Paris) y 1047 pacientes adultos con EC de inicio (A2 y A3 Montreal). Se necesitan análisis de cohortes multicéntricos basados en la población para determinar la proporción de EII de inicio muy temprano, causada por defectos de un solo gen y estimar su penetrancia.⁽¹²⁾

Microbiota intestinal:

La microbiota funciona para el sistema inmune intestinal como un mecanismo de contención de la inflamación en el tracto gastrointestinal, mediante la inducción de células T reguladoras mediada por células dendríticas y macrófagos o la generación de anticuerpos mediante células plasmáticas. En general, la respuesta inmune humoral en mucosa siempre se ha asociado a la presencia de IgA. Sin embargo, actualmente existe una creciente evidencia del papel de la IgG, protegiendo a la mucosa intestinal de la invasión bacteriana.^(33,34)

El desarrollo de la microbiota intestinal depende de diferentes factores, como modo de parto, edad gestacional, alimentación, condiciones de salud y estilos de vida.

Parto: durante este se transmiten las bacterias vaginales y fecales maternas que se implantan desde el nacimiento en el intestino del recién nacido. La colonización de la microbiota intestinal del nacido por cesárea es de aparición tardía, de poca proporción y escasa diversidad, versus al nacido por parto.

Edad gestacional: la implantación de la microbiota varía entre el nacido a término y el prematuro. El tiempo gestacional del niño pretérmino determina distinta microbiota, con reducida diversidad y niveles altos de bacterias potencialmente patógenas, con bajo número de *Bifidobacterium* y *Bacteriodes*, en relación con el nacido con peso normal, cuya colonización se establece alrededor de los 10 días de nacido.

Alimentación: la lactancia materna es el principal factor de inicio de colonización de la microbiota, favorece implantación del género *Bifidobacterium* (85 %), con retardada implantación de enterobacterias, mientras no exista predominio en la alimentación artificial, pues, con esta, hay distin-

tas variaciones en la composición de la microbiota, sin superioridad entre sus elementos.

Condiciones ambientales y estilo de vida: se ha reportado diferencias en la población bacteriana infantil entre distintos países del norte y sur europeo, y entre africanos e italianos.⁽³⁵⁾

El desarrollo de la microbiota intestinal en la infancia, es de gran importancia debido al impacto en la salud y en la vida del ser humano, ya que una alteración en este proceso puede resultar en múltiples enfermedades inmunes en la etapa adulta. Aunque la colonización bacteriana intestinal comienza cuando el feto se encuentra en la parte inferior del útero, la microbiota intestinal de un recién nacido se establece después del nacimiento. La conformación de una microbiota intestinal estable generalmente conlleva dos grandes transiciones en la infancia. La primera, ocurre poco después del nacimiento, durante la lactancia, y resulta en el predominio de la microbiota intestinal por la familia de las Bifidobacterium. La segunda, ocurre durante el período de destete, con la introducción de alimentos sólidos y la continuación de la alimentación con leche materna, y da como resultado el establecimiento de un microbioma complejo de tipo adulto dominado por las familias de Bacteroidetes y Firmicutes. Estas alteraciones continúan hasta los tres años de edad, posteriormente, los humanos adquieren una microbiota intestinal estable que se mantiene en estados simbióticos bien equilibrados denominados «Enterotipos» compuestos por Bacteroides, Prevotella o Firmicutes.⁽³⁴⁾

Diversos factores participan de la patogénesis de la EII, pero se especula que esta enfermedad ocurre debido a una respuesta desregulada del sistema inmune a la microbiota presente en la mucosa intestinal en individuos genéticamente predispuestos. Este rango diverso de condiciones inflamatorias propias de la mucosa intestinal es el resultado de múltiples factores, entre ellos, la composición de la microbiota sumada al perfil genético de los pacientes con EII. Sin embargo, todavía no se conoce el agente etiológico que promueve la inflamación de la mucosa intestinal.⁽³³⁾

La microbiota de personas con EII se asocia a disbiosis caracterizada por cambio en los filos de bacterias Firmicutes y Proteobacteria, que produce

modificaciones en la función de la microbiota. Específicamente, se ha visto una disminución de bacterias con capacidad antiinflamatoria y aumento de aquellas pro-inflamatorias, cuando se compara con individuos sanos; además el consumo a corto plazo de dietas compuestas completamente de productos animales o vegetales altera la estructura de la comunidad microbiana, especialmente una dieta alta en alimentos de origen animal altera y disminuye la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Al respecto, el análisis en la microbiota de personas con EC activo, demuestra una reducción de bacterias productoras de butirato, en comparación a sujetos sanos. La disminución de la producción de AGCC se ha relacionado con una disminución de la función de barrera de la mucosa intestinal y con la alteración en la diferenciación y expansión de Treg, lo que alteraría la homeostasis intestinal.⁽³⁵⁾

Tratamiento

Las directrices para el diagnóstico y clasificación de la EII en el grupo de edad pediátrica han abordado la necesidad de reconocer los trastornos monogénicos y las inmunodeficiencias en particular, ya que estos requieren una estrategia de tratamiento diferente a la EII convencional.⁽¹²⁾

La EII de inicio muy temprano y, específicamente, los pacientes con EII de inicio infantil, se caracterizan por altas tasas de afectación colónica extensa y una tasa de respuesta reducida a los regímenes terapéuticos estándar, incluido el infliximab (IFX). En una serie de casos de 4 pacientes con EII de inicio infantil que lograron remisión clínica y biológica, después del tratamiento con terapia de IFX acelerada a dosis altas guiadas por monitorización terapéutica de fármacos (MTF). Todos los pacientes fueron tratados con inducción acelerada de IFX a dosis altas de hasta 22 mg/kg. En tres de estos pacientes, se utilizó IFX acelerado a dosis altas tras el fracaso de la inducción con dosis estándar intensificada. Todos los pacientes lograron la remisión después de la reinducción.

Los autores sugieren, que los niños con EII de inicio en la infancia pueden requerir un tratamiento de inducción y mantenimiento acelerado de dosis altas de IFX guiado por MTF para lograr y mantener la remisión. El abordaje personalizado en

estos pacientes es esencial para prevenir la infra-dosificación y evitar una interpretación inadecuada del fracaso del tratamiento.⁽³⁶⁾

Sin embargo, otros autores plantean que muchos casos de EII de inicio muy temprano son similares a la EII poligénica y son muy fáciles de manejar con un mínimo tratamiento como 5-aminosalicilato, mientras que otros son pacientes más refractarios. Está claro que algunos pacientes con EII de inicio muy temprano son muy diferentes en muchos aspectos en comparación con los niños mayores y otros son muy similares. Por lo tanto, no debería sorprender que, «en promedio», las tasas de complicación de EII de inicio muy temprano para estos autores, no fueran diferentes a las de los niños mayores.⁽¹⁴⁾

Conclusiones

Las enfermedades inflamatorias intestinales en la infancia temprana constituyen un verdadero reto desde por su fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y seguimiento en el que están involucrados varias especialidades en el ámbito de la Pediatría lo que ha determinado su enfoque multidisciplinario desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico lo que tendrá implicaciones en el mejor manejo de estas enfermedades en la infancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

- 1 **Crowley Eileen, Warner Neil, Pan Jie, Khalouei Sam, Elkadri Abdul, Fiedler Karoline, et al.** Prevalence and Clinical Features of Inflammatory Bowel Diseases Associated with Monogenic Variants, Identified by Whole-Exome Sequencing in 1000 Children at a Single Center Gastroenterology [Internet]. 2020 [Citado 21/08/2021];158:2208–2220. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32084423/>
- 2 **Sullivan KE, Conrad M, Kelsen JR.** Very early-onset inflammatory bowel disease: an integrated approach. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018 [Citado 21/08/2021]; 18(6): 459-69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30299395/>
- 3 **González YM, Ossa JC, Alliende GF, Canales RP, Cofré DC, Faúndez R, et al.** Enfermedad Inflamatoria Intestinal en pediatría (EII): revisión. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP) *Acta Gastroenterol Latinoam* [Internet]. 2018 [Citado 21/08/2021]; 48(3):226-241. Disponible en: <http://www.actagastro.org/numeros-antiores/2018/Vol-48-N3/Vol48N3-PDF15.pdf>
- 4 **Juliao-Baños F, Puentes F, López R, Saffon MA, Reyes G, Parra V, et al.** Characterization of inflammatory bowel disease in Colombia: Results of a national register *Rev Gastroenterol Méx* [Internet]. 2021 Apr-Jun [Citado 21/08/2021]; 86(2):153-162. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32723624/>
- 5 **Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC, Snapper SB, Li W, Mojaverian N, et al.** Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2014[Citado 21/08/2021]; 147:803–13 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24951840/>
- 6 **Fragoso Arbelo T, García Bacallao E, García Pérez W, Trujillo Toledo ME, Rodríguez Ramírez E, García Soto E, et al.** Epidemiological study of inflammatory bowel disease in Cuban children and adolescents (Multicenter Study). *Cub. Sci* [Internet]. 2021[Citado 21/08/2021]; 2(1): 11-12. Disponible en: <https://cubanscientist.org/archive/2/1/11#>
- 7 **García Bacallao E, Núñez Herrero L, Roche S, Cantero D, Espinosa T.** Factores Predictivos de la Colitis Ulcerosa en Pediatría y sus características clínicas, endoscópicas e histológicas. *Rev Gastrohup* [Internet]. 2010[Citado 21/08/2021]; 12 (2): 1-11. Disponible en: <https://bibliotecadigital.univalle.edu.co/handle/10893/5798?locale-attribute=en>
- 8 **Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al.** Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* [Internet]. 2005 Sep [Ci-

- tado 21/08/2021]; 19 Suppl A:5A-36A. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16151544/>
- 9 **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* [Internet]. 2011 Jun [Citado 21/08/2021];17(6):1314-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21560194/>
- 10 **Muise AM, Snapper SB, Kugathasan S.** The age of gene discovery in very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 Aug [Citado 21/08/2021]; 143(2):285-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22727850/>
- 11 **Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, et al.** The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Nov [Citado 21/08/2021]; 147(5):990-1007.e3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25058236/>
- 12 **Shim JO.** Recent Advance in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* [Internet]. 2019 Jan [Citado 21/08/2021]; 22(1):41-49. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6333591/>
- 13 **Medina E.** Enfermedad inflamatoria intestinal (I): clasificación, etiología y clínica. *An Pediatr Contin* [Internet]. 2013 [Citado 21/08/2021];11(2):59-67. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-enfermedad-inflamatoria-intestinal-i-clasificacion-S1696281813701203>
- 14 **Turner D, Muise AM.** Very Early Onset IBD: How Very Different 'on Average'? *J Crohns Colitis* [Internet]. 2017 May [Citado 21/08/2021]; 11(5):517-518. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28082310/>
- 15 **Prenzel F, Uhlig HH.** Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD - a metaanalysis. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2009 Dec [Citado 21/08/2021]; 3(4):277-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21172287/>
- 16 **Kammermeier J, Dziubak R, Pescarin M, Drury S, Godwin H, Reeve K, et al.** Phenotypic and genotypic characterisation of inflammatory bowel disease presenting before the age of 2 years. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2017 Jan [Citado 21/08/2021]; 11(1):60-69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27302973/>
- 17 **Nameirakpam J, Rikhi R, Rawat SS, Sharma J, Suri D.** Genetics on early onset inflammatory bowel disease: An update. *Genes Dis* [Internet]. 2019 Oct [Citado 21/08/2021];7(1):93-106. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32181280/>
- 18 **Conrad MA, Kelsen JR.** Genomic and Immunologic Drivers of Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Dev Pathol* [Internet]. 2019 May-Jun [Citado 21/08/2021]; 22(3):183-193. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6942488/>
- 19 **Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S, Elkadri A, Grossman AB.** North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2020 Mar [Citado 21/08/2021]; 70(3):389-403. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32079889/>
- 20 **La Rosa Hernández D, Sánchez Castañeda NM, Vega Sánchez H.** Una mirada actualizada a la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Arch Cub Gastroenterol*. [Internet]. 2020 [Citado 03/05/2021]; 1(3). Disponible en: <http://revgastro.sld.cu/index.php/gast/article/view/54>
- 21 **Rocha R, Sousa UH, Reis TLM, Santana GO.** Nutritional status as a predictor of hospitalization in inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* [Internet]. 2019 Mar 7 [Citado 03/05/2021];10(2):50-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32079889/>

- 22 pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30891328/
Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life* [Internet]. 2019 Apr-Jun [Citado 21/08/2021];12(2):113-122. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31406511/>
- 23 **Paulides E, Gearry RB, de Boer NKH, Mulder CJJ, Bernstein CN, McCombie AM.** Accommodations and Adaptations to Overcome Workplace Disability in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review. *Inflamm Intest Dis* [Internet]. 2018 [Citado 21/08/2021];3:138-144. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Fulltext/495293#>
- 24 **Zhao M, Burisch J.** Impact of Genes and the Environment on the Pathogenesis and Disease Course of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2019 Jul [Citado 21/08/2021]; 64(7):1759-1769. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31073736/>
- 25 **Kelsen JR, Baldassano RN, Artis D, Sonnenberg GF.** Maintaining intestinal health: the genetics and immunology of very early onset inflammatory bowel disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015 Sep [Citado 21/08/2021];1(5):462-476. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4574301/>
- 26 **Guan Q.** A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res* [Internet]. 2019 Dec [Citado 21/08/2021]; 2019:7247238. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31886308/>
- 27 **Yue B, Luo X, Yu Z, Mani S, Wang Z, Dou W.** Inflammatory Bowel Disease: A Potential Result from the Collusion between Gut Microbiota and Mucosal Immune System. *Microorganisms* [Internet]. 2019 Oct [Citado 21/08/2021];7(10):440. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6843348/>
- 28 **Fernández-Tomé S, Marin AC, Ortega Moreno L, Baldan-Martin M, Mora-Gutiérrez I, Lanas-Gimeno A, et al.** Immunomodulatory Effect of Gut Microbiota-Derived Bioactive Peptides on Human Immune System from Healthy Controls and Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* [Internet]. 2019 Oct [Citado 21/08/2021]; 11(11):2605. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6893616/>
- 29 **Fernández Pulido E.** Lactancia materna: cómo valorar su inicio. *Pediatr Integral* [Internet]. 2020 [Citado 21/08/2021];XXIV (2):71-80. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-03/lactancia-materna-como-valorar-su-inicio/>
- 30 **Evers A, Reiss K.** ADAM17 (ADAM metallopeptidase domain17). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* [Internet]. 2011 [Citado 21/08/2021]; 15(12):989-993. Disponible en: http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/GC_ADAM17.html
- 31 **Lawless D, Mistry A, Wood PM, Stahlshmidt J, Arumugakani G, Hull M, et al.** Biallelic Mutations in Tetratricopeptide Repeat Domain 7A (TTC7A) Cause Common Variable Immunodeficiency-Like Phenotype with Enteropathy. *Journal of clinical immunology* [Internet]. 2017 [Citado 21/08/2021]; 37(7):617-22. Disponible en: <https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/biallelic-mutations-in-tetratricopeptide-repeat-domain-7a-ttc7a-c>
- 32 **Barzaghi F, Passerini L.** IPEX Syndrome: Improved Knowledge of Immune Pathogenesis Empowers Diagnosis. *Front. Pediatr* [Internet]. 2021 [Citado 21/08/2021]; 9:612760. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.612760/full>
- 33 **Reviglioni JI, Romagnoli PA.** Microbiota y su impacto en las Enfermedades Inflamatorias Intestinales. *Experiencia Médica* [Internet]. 2020 [Citado 21/08/2021]; 38(1): 22-5. Disponible en: <https://experienciamedicahp.com.ar/uploads/4-revision-reviglioni-ji-8252.pdf>
- 34 **Castañeda Guillot C.** Microbiota intestinal y salud infantil. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2018 Mar [Citado 21/08/2021]; 90(1): 94-

110. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/320/176>

³⁵ **Tumani MF, Pavez C, Parada A.** Microbiota, hábitos alimentarios y dieta en enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Chil. Nutr [Internet]*. 2020 Sep [Citado 21/08/2021]; 47(5): 822-829. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rchnut/v47n5/0717-7518-rchnut-47-05-0822.pdf>

³⁶ **Assa A, Dorfman L, Shouval DS, Shamir R, Cohen S.** Therapeutic Drug Monitoring-guided High-dose Infliximab for Infantile-onset Inflammatory Bowel Disease: A Case Series. *J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]*. 2020 Oct [Citado 21/08/2021]; 71(4):516-520. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32639454/>





Review article

Very early onset inflammatory bowel disease

Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano

Doença inflamatória do intestino de início muito precoce

Elsa Francisca García Bacallao^I, Deyanira La Rosa Hernández^{II}, Nélcido Luis Sánchez García^{III}.

ABSTRACT

Introduction: In recent years, important contributions have been made in relation to the pathogenesis of inflammatory bowel disease in childhood, introducing the term Inflammatory Bowel Disease of very early onset with diagnostic and therapeutic implications.

Objective: To update the knowledge about inflammatory bowel disease in children. **Methods:** A review of the bibliography in Spanish and English was carried out, the databases were available; Dialnet, Redalyc, Google Scholar, Science Direct, Scielo and PubMed, including review articles, experimental, clinical, cohort and international consensus studies. **The 36 most relevant articles of the last 15 years were selected.** **Development:** Inflammatory Bowel Disease of very early onset is associated with a severe presentation, aggressive progression and poor response to most conventional therapies.

Conclusion: Better understanding of inflammatory bowel diseases in childhood, especially in small children has determined its multidisciplinary approach from the diagnostic and therapeutic point of view, which will have implications in the better management of these diseases in childhood.

Key words: Very early onset inflammatory bowel disease, pediatric, classification, pathogenesis.

RESUMEN

Introducción: En los últimos años se han realizado importantes

- I Master in Higher Medical Education. 2nd degree specialist in Gastroenterology. Assistant Professor. Assistant Researcher. Institute of Gastroenterology. Havana. Cuba. <http://orcid.org/0000-0002-7743-7636>
- II Master in Clinical Nutrition. 1st degree specialist in Immunology. Assistant Professor. Assistant Researcher. Institute of Gastroenterology. Havana. Cuba. <https://orcid.org/0000-0002-6855-4435>
- III Master in Infectious Diseases. 2nd degree specialist in Gastroenterology. 1st degree specialist in General Comprehensive Medicine. Assistant Professor. Assistant Researcher. Institute of Gastroenterology. Havana. Cuba. <https://orcid.org/0000-0002-2061-2085>

Received: February 10, 2024

Approved: June 11, 2024

Correspondence:

egarcia@infomed.sld.cu

This article should be cited as: García-Bacallao, E.F.; La Rosa-Hernández, D. & Sánchez-García, N.L. Very early-onset inflammatory bowel disease. UO Medical Affairs. 2024; 3(2): 234-246.

aportes en relación a la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal en la infancia, introduciéndose el término de Enfermedad Inflamatoria Intestinal de inicio muy temprano con implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

Objetivo: Actualizar los conocimientos acerca de la enfermedad inflamatoria intestinal en la edad pediátrica.

Métodos: Se realizó una revisión de la bibliografía en español e inglés, disponible las bases de datos; Dialnet, Redalyc, Google Académico, Science Direct, Scielo y PubMed, incluyendo artículos de revisión, estudios experimentales, clínicos, de cohorte y consensos internacionales. Se seleccionaron los 36 artículos de mayor relevancia de los últimos 15 años.

Desarrollo: La Enfermedad Inflamatoria Intestinal de inicio muy temprano, se asocia a una presentación grave, una progresión agresiva y poca respuesta a la mayoría de las terapias convencionales.

Conclusiones: El mejor entendimiento de las enfermedades inflamatorias intestinales en la infancia, sobre todo en el niño pequeño, ha determinado su enfoque multidisciplinario desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico lo que tendrá implicaciones en el mejor manejo de estas enfermedades en estas edades.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano, pediatría, clasificación, patogenia.

RESUMO

Introdução: Nos últimos anos, têm sido feitos importantes contributos em relação à patogénese da doença inflamatória intestinal na infância, introduzindo o termo Doença Inflamatória Intestinal de início muito precoce com implicações diagnósticas e terapêuticas.

Objetivo: Actualizar o conhecimento sobre a doença inflamatória intestinal em crianças.

Métodos: Foi realizada uma revisão da bibliografia em espanhol e inglês, as bases de dados estavam disponíveis; Dialnet, Redalyc, Google Scholar, Science Direct, Scielo e PubMed, incluindo artigos de revisão, estudos experimentais, clínicos, de coorte e de consenso internacional. Foram selecio-

nados os 36 artigos mais relevantes dos últimos 15 anos.

Desenvolvimento: A doença inflamatória intestinal de início muito precoce está associada a uma apresentação grave, progressão agressiva e fraca resposta à maioria das terapêuticas convencionais.

Conclusões: O melhor conhecimento das doenças inflamatórias intestinais na infância, especialmente nas crianças pequenas, determinou a sua abordagem multidisciplinar do ponto de vista diagnóstico e terapêutico, o que terá implicações na melhor gestão destas doenças na infância.

Palavras-chave: Doença inflamatória intestinal de início muito precoce, pediatria, classificação, patogenia.

INTRODUCTION

Inflammatory bowel diseases (IBD), including Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC) and unclassified or indeterminate IBD, share some common clinical features, but also differ from each other; they are chronic recurrent inflammatory conditions of the gastrointestinal tract, affecting both children and adults. They can appear throughout the pediatric age, although many authors have reported a higher incidence in the second decade of life.^(1,2)

An increase in prevalence has been demonstrated in developed countries and an accelerated incidence in newly industrialized countries. The highest prevalence rates are in Europe, the United Kingdom and North America, although it is also reported in Asia, Africa and Latin America.^(3,4) Benchimol et al.⁽⁵⁾ in a study conducted in Canada reported that the incidence of IBD increased from 9.4 to 13.2 per 100 000 children between 1994 and 2009.

In Cuba there are few epidemiological reports on Inflammatory Bowel Diseases. In a multicenter study, conducted in children and adolescents by Fragoso et al, a predominance of UC (83 %) over CD (19 %) is described.⁽⁶⁾ In another investigation to determine the predictive factors for UC in children, the authors found that not receiving breastfeeding and the excessive consumption of refined sugars were predictive factors for the development of this disease.⁽⁷⁾

In 2005, the Report of a working group of the World Congress of Gastroenterology of Montreal was published with the title: Towards an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease, used for many years and known as the Montreal Classification. Eq was classified according to age at diagnosis, location and clinical pattern. In this report, among the most relevant results in relation to EC, modifications are made to the classification made in Vienna, including the introduction of a category of early onset when the diagnosis is made at 16 years of age or younger; perianal disease is included as a modifier and it is classified as L4 when there is involvement of the upper digestive tract.⁽⁸⁾

This same consensus report classifies cu according to the degree of extension defined endoscopically:

1. ulcerative proctitis (E1): involvement limited to the rectum.
2. left cu (E2) (also known as distal cu): involvement limited to the rectum, sigmoid and colon distal to the splenic angle.
3. extensive cu (E3) (also known as pancolitis): when the involvement extends proximal to the splenic angle.

Four degrees of activity/severity are defined in relation to the degree of severity of the disease:

1. CU in clinical remission (S0): no symptoms of CU
2. mild CU: in the classic description of disease activity when it presents four or fewer daily stools (with or without blood), no systemic signs of toxicity and normal erythrocyte sedimentation rate (VSG).
3. moderate CU: More than four bowel movements per day, with minimal signs of systemic toxicity.
4. severe CU: At least six stools per day and evidence of toxicity (fever, tachycardia, anemia or elevated VSG) suggest avoiding the terms proctosigmoiditis and fulminant colitis in the classifications.

In this same article it is stated that the term indeterminate colitis should be used in cases in which

colectomy has been performed and the term unclassified inflammatory disease of the colon should be used in all other cases that do not present the characteristics of EC or CU. In both cases, all entities that could justify these manifestations must have been ruled out.⁽⁸⁾

Later, the modification to the Montreal Classification was published, known as the Paris Classification,⁽⁹⁾ which subdivides the age at diagnosis into: A1a: 0-9 years, A1b: 10-16 years, A2: 17 to 40 years, A3: > 40 years.

In relation to the location, for Eq it is classified as: L1: ileal location, L2 colonic, L3 ileocolic, upper digestive tract disease is subdivided into L4a: high disease proximal to the angle of Treitz, L4b: disease distal to the angle of Treitz and proximal to the distal third ileum.

In the case of cu and its extension: E1: proctitis, E2: left colitis (distal to the splenic angle), E3: extensive colitis (distal to the hepatic angle), adding in term of E4: pancolitis.

In relation to the form of presentation, it is classified as follows: B1: non-stenosing, non-penetrating, B2: stenosing, B3: penetrating, B2-B3: stenosing and penetrating and p: is added for perianal disease. In terms of impact on growth: G0: no evidence of growth retardation, G1: growth retardation.

According to severity: S0: never severe, S1: sometimes severe.

Subsequently, inflammatory bowel diseases in childhood are reclassified taking into account their age of onset, as shown in **Table 1**.⁽¹⁰⁻¹³⁾

This review is mainly based on patients with very early onset IBD since from the diagnostic, therapeutic and prognostic point of view they constitute a challenge for those who are dedicated to the care of these diseases in the pediatric age.

Methods:

A review of the literature in Spanish and English, available in the following databases: Dialnet, Redalyc, Google Scholar, Science Direct, Scielo and PubMed, including review articles, experimental, clinical, cohort and international consensus studies, was carried out with the aim of updating knowledge about inflammatory bowel disease in pedi-

Table 1. Subgroups of Inflammatory Bowel Disease in Pediatrics.

Subgroup	Previous classification	Age of onset
Pediatric-onset IBD	Montreal A1 classification Paris A1b Classification	Under 17 years old and over 10 years old
Early-onset IBD	Paris A1a Ranking	Under 10 years old and over 6 years old
Very early-onset IBD	Paris A1a Rankings	Under 6 years old over 2 years old
Infantile-onset IBD	Paris A1a Rankings	Under 2 years old over 28 days old
Neonatal IBD	Paris A1a Rankings	Less than 28 days

Taken from: Shim JO. Recent advances in very early onset inflammatory bowel disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* [Internet]. 2019 Jan; 22(1):41-49.

atric age. Using the keywords inflammatory bowel disease, pediatrics. The 36 most relevant articles of the last 15 years were selected.

Development:

New developments in the study of inflammatory bowel disease in the pediatric age are mainly based on the current knowledge of its genetic basis.

Proposing an age group (very early-onset EII) between infantile EII and early-onset EII also makes sense when taking into account that in subgroups of patients with monogenic EII (such as X-linked apoptosis inhibitor deficiency, chronic granulomatous disease or other neutrophil defects) the age of onset is usually older than two years.

On the other hand, a significant increase in the frequency of patients diagnosed with conventional polygenic EII, particularly EC, has been observed after the age of seven years. This leads to a relative increase in monogenic EII in the age of onset group younger than six years.⁽¹¹⁾

Although some patients with very early onset eii may have «typical» polygenic EII, a high index of suspicion for monogenic forms is sug-

gested in those with significant perianal disease and with a severe course of the disease.⁽¹⁴⁾

Some authors argue that the determination between CU or EC in an infant should be diagnosed with caution, given the high probability of subsequent progression to EC in cases previously diagnosed as CU. Many advocate using the term unclassified inflammatory bowel disease at the youngest ages, with 34 % to 71 % of very young patients reported to be CU.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Approximately one-fifth of children with EII under six years of age and one-third of children under three years of age are diagnosed as unclassified EII, reflecting the lack of phenotypic study that makes characterization possible. Many patients with very early-onset eii have low response rates to conventional anti-inflammatory and immunomodulatory therapy, justifying the study of this group of patients.⁽¹¹⁾

Diagnosis. Distinguishing features.

Inflammatory bowel disease (IBD) is a multifactorial disease caused by dysregulated immune responses to intestinal microbes, commensals or pathogens, re-

sulting in chronic inflammation. The group of patients with EII diagnosed at less than six years of age, known as very early-onset EII, may be phenotypically and genetically distinct from later-onset EII.

Infantile EII can have a wide variety of clinical manifestations and children usually present with an insidious onset, scanty diarrhea with blood and mucus, occasionally may present with severe diarrhea of increased volume and intestinal fistula, more common in chronic granulomatous colitis, may be associated with immunological and other genetic disorders.

In addition to gastrointestinal symptoms, infections are found in other locations associated with immune deficiencies. There may also be associated somatic defects in skin, hair, teeth, and other ectodermal elements in children with essential nuclear factor kB modulator (NEMO) mutation, which are indications of the disease.⁽¹⁷⁾

Very early-onset EII is associated with a severe presentation, aggressive progression, and poor response to most conventional therapies. Children with very early-onset EII may present with more severe disease than older children and adults. Their diagnosis must be approached in an integrated manner with the assistance of geneticists, immunologists and gastroenterologists to identify causative defects that directly impact management. These strategies can also be employed in later-onset refractory EII.⁽¹⁸⁾

Aspects of the clinical history may be particularly useful in the context of very early-onset IBD. Among these, age of onset is very important since younger ages are more strongly associated with monogenic causes, as discussed above.

Although family history is often more extensive in early-onset IBD in general, a clear family history suggestive of an autosomal recessive inheritance pattern, an X-linked pattern, or even autosomal dominant inheritance is always a red flag for a monogenic form of very early-onset IBD. When considering family history, it is important to recognize that family members with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), arthritis, susceptibility to infection and malignancy should be considered.^(11,19)

A physical examination is essential for every pediatric visit. In the setting of very early-onset IBD,

the physical examination should focus on signs of disease exacerbation, such as pallor and tender abdomen, in order to diagnose a crisis event early. It is also critical to specifically evaluate for perianal disease, folliculitis, arthritis and growth. Certain monogenic forms of very early-onset IBD may be associated with splenomegaly or adenopathy. Therefore, a focused physical examination can be very revealing in this context.^(11,19)

In a study of more than 1000 children with IBD, it was shown that in the monogenic group the median age at diagnosis was 10.83 years and median age of symptom onset was 9.69 years, most patients were diagnosed at more than 6 years of age. In the monogenic IBD variant group, it was observed more in male sex and CD was diagnosed more frequently. Regarding the clinical characteristics of patients with monogenic CD, the predominant symptoms were abdominal pain (35 %), soft stools without blood (24 %), vomiting (18 %), weight loss (18 %), and intermittent bleeding with soft stools (5 %). Monogenic UC patients were diagnosed at an earlier age and the presenting clinical feature was bloody loose stools (78%).⁽¹⁾

The pediatric gastroenterologist should perform a standard comprehensive laboratory evaluation, including a complete blood count, comprehensive metabolic profile, and inflammatory markers. A complete blood count can be very informative beyond the usual findings expected in IBD and may point to monogenic defects. Defects involving neutrophils may be associated with very early-onset IBD, and in some cases neutropenia and leukocytosis (seen in leukocyte adhesion deficiency) may be seen. So inflammatory markers that are significantly elevated in hyperinflammatory defects, such as X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) and CARD domain-containing protein 4 for NOD-like receptor (NLRC4), among others, can be used to establish the diagnosis. Additional tests that are important in the very young child include a comprehensive immunologic evaluation. The pediatric gastroenterologist performing the initial evaluation should perform a basic work-up; however, abnormalities should prompt a full evaluation by an immunologist. Because of the complexity of infantile onset disease and the need for more in-depth expert-

ise in the interpretation of immunologic studies performed in this age group, these infantile cases should be managed by a team that includes a pediatric gastroenterologist and a pediatric immunologist.⁽¹⁹⁾

Initial immunologic studies that should be performed in all patients with very early-onset IBD include evaluation of humoral immunity. These studies can detect selective antibody deficiencies, such as IgA deficiency or agammaglobulinemia leading to lack of mature B cells and absence of IgM, IgG and IgA, or combined T-cell and B-cell defects. Therefore, a patient with very early-onset IBD should have immunoglobulins (IgG, IgA, IgM, IgE) and vaccine response titers (if the child is old enough to have been immunized), which will determine immunologic memory defects. The test that is most widely available is the dihydrorhodamine (DHR) test, which is a flow-based assay with a very fast turnaround time. It depends on live neutrophils to be accurate and therefore cannot be run when there is significant neutropenia. It is also important to consider the short half-life of neutrophils, 18 hours, and the impact of temperature extremes and shipping time on neutrophil survival. Other screening tests include XIAP evaluation, a flow cytometry-based assay, which should generally always be performed in childhood-onset disease, particularly in male patients. There are a small number of patients with XIAP deficiency who may have normal protein production but absent function; therefore, if suspicion is high, targeted gene sequencing is always recommended to confirm the diagnosis.⁽¹⁹⁾

The differential diagnosis of IBD in young children represents a challenge for pediatricians and gastroenterologists considering that there are a number of causes of diarrhea in infants and children that represent potential diagnostic confusion with IBD. These include lipid trafficking defects, solute carrier defects, and epithelial dysplasia. In addition, the most common cause of diarrhea in infancy is actually infectious, which may justify that the diagnosis of IBD in young children may be delayed. This delay is more evident in CD when the disease is isolated to the small intestine. On the other hand, the importance of early diagnosis lies in the fact that

nearly two-thirds of patients with CD diagnosed after more than two years of symptoms had at least one complication at the time of diagnosis, compared with only one-quarter of patients diagnosed within the first four months.

These studies support efforts to increase awareness of early-onset IBD in the community, as the main source of delay in diagnosis is late referral to a gastroenterologist.⁽²⁾

In addition, the diagnosis of these diseases in childhood requires endoscopic investigations, imaging, as well as biochemical and microbiological/virological tests to establish the definitive diagnosis of IBD, to assess the location and behavior of the disease, and to determine inflammatory activity. In many cases these tests allow differential diagnosis with the much more frequent gastrointestinal infections and non-IBD immune responses to dietary antigens, e.g., cow's milk protein allergy may present with enteropathy, and colitis and celiac disease may mimic autoimmune enteropathies. Fecal calprotectin may be useful, but may be increased even in healthy infants. The current diagnostic strategy to investigate a monogenic cause of IBD-like intestinal inflammation relies heavily on screening patients with a history, followed by genetic confirmation. A restricted set of laboratory tests is needed to propose candidate genes for the most common genetic defects for subsequent limited sequencing. As a complementary approach, genetic screening for rare variants causing IBD using sequencing could also be a diagnostic tool. Hence, the complexity of the problems in these children requires interdisciplinary support, including pediatric gastroenterologists, immunologists, geneticists and infectious disease experts.⁽¹¹⁾

Pathogenesis:

Three fundamental aspects are considered in the pathogenesis of IBD: the immunological one closely related to genetic factors and the environmental one. There is evidence to suggest that certain environmental factors that affect genetically predisposed individuals generate a deregulation of the immune response directed at certain members of the intestinal microbiota, which leads to alteration of the barrier mechanisms at the level of the diges-

tive tract and consequently to chronic inflammation.⁽²⁰⁻²⁴⁾

In very early-onset IBD, genetic factors interact with immunological factors and disorders in the intestinal flora to cause damage to the intestinal mucosa.⁽²⁵⁾

Immunological factors:

The gastrointestinal tract, like other mucosal tissues, is composed of a tubular structure lined with a continuous layer of epithelial cells seated on a basement membrane that serves as a physical barrier to the external environment. Beneath the epithelium is a layer of lax connective tissue, called the lamina propria in the intestine, which contains blood vessels, lymphatic vessels and mucosa-associated lymphatic tissue. The submucosa is a layer of dense connective tissue that connects the mucosa with layers of smooth muscle. Strong junctions between epithelial cells that seal the paracellular spaces, the brush border of the enterocytes that hinders the adherence of microorganisms and the permanent flow of mucus that completely covers the intestine and in which the germs are trapped to be eliminated by peristalsis, constitute physical barriers that prevent their entry. Additionally, proteins with antibacterial activity such as lysozymes, defensins, cathepsins and others, which act as chemical barriers, are incorporated into the intestinal lumen. The microorganisms that make up the intestinal microbiota act as biological barriers.⁽²⁴⁻²⁸⁾

Intestinal epithelial cells include mucus-secreting goblet cells, purely epithelial cells that secrete cytokines and antimicrobial peptides, M cells and Paneth cells. Epithelial cells are bound together by proteins that form tight intercellular junctions, e.g., zonulins and claudins. The apical surface of intestinal epithelial cells is covered by mucins, glycosylated proteins that combine with glycolipids and form a layer called glycocalyx; mucins are secreted by the epithelial cells themselves.^(20,25)

Secretory IgA is the main mucosal protective antibody and is produced in the greatest quantity in the organism, amounting to about 3-5 g/day. It is produced locally in the submucosa where plasma cells and memory B lymphocytes are located and is actively transferred to the lumen, so once synthe-

sized in low concentrations it can initiate mucosal protection.^(20,25,29,30)

In very early-onset IBD, gene mutations have been detected that affect the expression of receptors, proteins and transcription factors involved in the integrity of the epithelial barrier, which favors the rupture of the tight intercellular junctions and the entry of microorganisms with the subsequent activation of the immune response and the generation of inflammation. Among the variants of genetic mutations involved in this process we have:

- ADAM17 mutation: Located on 2p25.1. Affects the domain 17 of metallopeptidases (ADAM17), also called TACE (tumor necrosis factor α -converting enzyme), causing a deficit of disintegrins and metalloproteases.⁽³¹⁾
- IKBKG mutation: located on Xq28, encoding for the essential modulator of NF- κ B (NEMO) transcription, impacting Toll-like receptor (TLR) function, immunoglobulin class switch recombination and T-cell function, leading to X-linked immunodeficiency syndrome and ectodermal dysplasia.⁽¹²⁾
- COL7A1 mutation: Mutation in the COL7A1 gene which is responsible for the assembly of type VII collagen and this mutation causes dystrophic epidermolysis bullosa which is accompanied by colitis.⁽¹²⁾
- TTC7A mutation: Homozygous mutations in the tetratricopeptide repeat domain 7A (TTC7A) gene have been shown to result in different forms of severe combined immunodeficiency. Mutations in this gene have been associated with increased rho kinase activity, so its inhibition has been postulated as a therapeutic option.⁽³¹⁾

Other genetic factors can compromise the integrity of the immune system at the level of the gastrointestinal tract and play a key role in the pathogenesis of this entity.⁽¹⁶⁾

Recent findings have documented the immune compromise associated with bacterial recognition and elimination.⁽¹⁸⁾

The respiratory burst dependent on the en-

zyme NADPH oxidase, is a microbicidal mechanism used by phagocytes, mutations that affect the molecules involved in this process generate intestinal inflammation and immunodeficiency, such is the case of chronic granulomatous disease (CGD), This is the case of chronic granulomatous disease (CGD), where several early-onset variants of IE have been demonstrated, as well as immunodeficiencies caused by defects in leukocyte adhesion due to mutations in the genes that encode for the β 2 chain of the ITGB2 integrins.⁽¹⁸⁾

Multiple genetic defects affecting lymphocyte development or function have been associated with various phenotypes of very early-onset IBD, such as Omenn syndrome, a recessive form of severe combined immunodeficiency that frequently presents with IBD.⁽¹⁸⁾

Defects in B-cell development, including X-linked agammaglobulinemia, common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency, are entities highly associated with early-onset IBD.⁽³¹⁾ IBD associated with Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) is not uncommon, with pancolitis being the clinical manifestation of patients with very early-onset IBD.⁽¹⁸⁾

Defects in T-lymphocyte subpopulations do not escape the association between IDP and very early-onset IBD.⁽¹⁸⁾

The X-linked polyendocrinopathy immunodysregulation syndrome (IPEX) caused by mutations in the gene coding for the transcription factor FOXP3, crucial in the differentiation of regulatory T lymphocytes (T reg) 18.32 causes the absence or dysfunction of Treg subpopulations, in these patients the infiltration of inflammatory cells in the lamina propria and submucosa of the small intestine and colon are frequent findings that accompany the clinical manifestations.

But not only the compromise in number or function of the components of the immune system resulting in PID are associated with very early-onset IBD. Several autoimmune and inflammatory diseases have been related to this entity, such is the case of X-linked lymphoproliferative syndrome, it is estimated that 20 % of children affected by this syndrome present severe colonic and perianal fistulizing disease.⁽¹⁸⁾

This knowledge underpins the use of novel biological and cellular therapies and contraindicates the use of some conventional drugs that may be inappropriate for patients with PID.

Genetic Factors:

Genetic factors are directly related to the immunologic alterations they implicate, which were addressed previously. Twin studies have provided the best evidence for a genetic predisposition to IBD, which is stronger for CD than for UC. Conventional IBD is a group of polygenic disorders in which hundreds of susceptibility loci contribute to overall disease risk. Meta-analyses of association studies (genome-wide) of adolescent- and adult-onset IBD identified 163 IBD-associated loci spanning some 300 potential candidate genes. However, it is very important to consider that these 163 loci individually contribute only a small percentage of the expected heritability in IBD. This suggests that IBD, including CD and UC, can be considered as a classical polygenic disorder. The results of the initial genome-wide pediatric association studies focused on adolescents and confirm a polygenic model.⁽²⁾

More recent studies suggest that genetic predisposition present in the genome is being increasingly better defined, already including more than 240 loci with genes that increase the risk of developing IBD.⁽³²⁾

Monogenic disorders with IBD-like presentation correlate inversely with the age of disease onset. They represent only a fraction of cases of very early-onset inflammatory bowel disease. In a study of 66 patients who developed IBD at ages younger than 5 years, 5 patients were found to carry mutations in interleukin 10 receptor alpha chain (IL10RA), 8 in interleukin 10 receptor beta chain (IL10RB) and 3 in interleukin 10 (IL10). All of them developed symptoms in the first 3 months of life. In another study, 4 patients with suspected pathogenic XIAP mutations were detected in a group of 275 pediatric IBD patients (A1a/A1b Paris classification) and 1047 adult CD-onset patients (A2 and A3 Montreal). Population-based multicenter cohort analyses are needed to determine the proportion of very early-onset IBD caused by single gene defects and to estimate their penetrance.⁽¹²⁾

Intestinal microbiota:

The microbiota functions for the intestinal immune system as a mechanism of containment of inflammation in the gastrointestinal tract, through the induction of regulatory T cells mediated by dendritic cells and macrophages or the generation of antibodies by plasma cells. In general, the mucosal humoral immune response has always been associated with the presence of IgA. However, there is currently growing evidence of the role of IgG in protecting the intestinal mucosa from bacterial invasion.^(33,34)

The development of the intestinal microbiota depends on different factors, such as mode of delivery, gestational age, diet, health conditions and lifestyle.

Childbirth: during childbirth, maternal vaginal and fecal bacteria are transmitted and implanted in the newborn's intestine from birth. Colonization of the intestinal microbiota of the newborn born by cesarean section is of late onset, of low proportion and low diversity, compared to that of the newborn born by delivery.

Gestational age: the microbiota implantation varies between term and preterm infants. The gestational age of the preterm infant determines a different microbiota, with reduced diversity and high levels of potentially pathogenic bacteria, with low numbers of *Bifidobacterium* and *Bacteroides*, in relation to the normal weight infant, whose colonization is established around 10 days after birth.

Feeding: breastfeeding is the main factor in the beginning of colonization of the microbiota, favoring the implantation of the *Bifidobacterium* genus (85 %), with delayed implantation of enterobacteria, as long as there is no predominance of artificial feeding, since, with this, there are different variations in the composition of the microbiota, without superiority among its elements.

Environmental conditions and lifestyle: differences have been reported in the bacterial population of children between different countries in northern and southern Europe, and between Africans and Italians.⁽³⁵⁾

The development of the intestinal microbiota in infancy is of great importance due to its impact on the health and life span of the human being, since an alteration in this process can result in mul-

iple immune diseases in adulthood. Although intestinal bacterial colonization begins when the fetus is in the lower part of the uterus, the intestinal microbiota of a newborn is established after birth. The formation of a stable gut microbiota generally involves two major transitions in infancy. The first occurs shortly after birth, during infancy, and results in the predominance of the gut microbiota by the *Bifidobacterium* family. The second occurs during the weaning period, with the introduction of solid foods and the continuation of breastfeeding, and results in the establishment of a complex adult-type microbiome dominated by the *Bacteroidetes* and *Firmicutes* families. These alterations continue until three years of age, after which humans acquire a stable gut microbiota that is maintained in well-balanced symbiotic states called «Enterotypes» composed of *Bacteroides*, *Prevotella* or *Firmicutes*.⁽³⁴⁾

Several factors are involved in the pathogenesis of IBD, but it is speculated that this disease occurs due to a dysregulated response of the immune system to the microbiota present in the intestinal mucosa in genetically predisposed individuals. This diverse range of inflammatory conditions specific to the intestinal mucosa is the result of multiple factors, including the composition of the microbiota coupled with the genetic profile of IBD patients. However, the etiological agent that promotes intestinal mucosal inflammation is still unknown.⁽³³⁾

The microbiota of people with IBD is associated with dysbiosis characterized by a change in the phyla of Firmicutes and Proteobacteria, which produces modifications in the function of the microbiota. Specifically, a decrease in bacteria with anti-inflammatory capacity and an increase in those with pro-inflammatory capacity has been observed when compared to healthy individuals; in addition, short-term consumption of diets composed entirely of animal or vegetable products alters the structure of the microbial community, especially a diet high in foods of animal origin alters and decreases the production of short-chain fatty acids (SCFA). In this regard, the analysis of the microbiota of persons with active CD shows a reduction in butyrate-producing bacteria compared to healthy subjects. The decrease in SCFA production has been related to a decrease in the barrier func-

tion of the intestinal mucosa and to the alteration in the differentiation and expansion of Treg, which would alter intestinal homeostasis.⁽³⁵⁾

Treatment

Guidelines for the diagnosis and classification of IBD in the pediatric age group have addressed the need to recognize monogenic disorders and immunodeficiencies in particular, as these require a different treatment strategy than conventional IBD.⁽¹²⁾

Very early-onset IBD, and specifically patients with childhood-onset IBD, are characterized by high rates of extensive colonic involvement and a reduced response rate to standard therapeutic regimens, including infliximab (IFX). In a case series of 4 patients with childhood-onset IBD who achieved clinical and biological remission, following treatment with high-dose accelerated IFX therapy guided by therapeutic drug monitoring (TDM). All patients were treated with accelerated IFX induction at high doses up to 22 mg/kg. In three of these patients, high-dose accelerated IFX was used after failure of standard dose-intensified induction. All patients achieved remission after reinduction.

The authors suggest that children with childhood-onset IBD may require MTF-guided high-dose accelerated IFX induction and maintenance therapy to achieve and maintain remission. A personalized approach in these patients is essential to prevent under-radosification and avoid inappropriate interpretation of treatment failure.⁽³⁶⁾

However, other authors posit that many cases of very early-onset IBD are similar to polygenic IBD and are very easy to manage with minimal treatment such as 5-aminosalicylate, while others are more refractory patients. It is clear that some patients with very early-onset IBD are very different in many respects compared to older children and others are very similar. Therefore, it should not be surprising that, «on average», the complication rates of very early-onset IBD for these authors were not different from those of older children.⁽¹⁴⁾

Conclusions

Inflammatory bowel diseases in early childhood constitute a real challenge since their pathophysiology, diagnosis, treatment and follow-up in which

several specialties in the field of pediatrics are involved, which has determined their multidisciplinary approach from the diagnostic and therapeutic point of view, which will have implications in the better management of these diseases in childhood.

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

- Crowley Eileen, Warner Neil, Pan Jie, Khalouei Sam, Elkadri Abdul, Fiedler Karoline, et al.** Prevalence and Clinical Features of Inflammatory Bowel Diseases Associated with Monogenic Variants, Identified by Whole-Exome Sequencing in 1000 Children at a Single Center Gastroenterology [Internet]. 2020 [Citado 21/08/2021];158:2208–2220. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32084423/>
- Sullivan KE, Conrad M, Kelsen JR.** Very early-onset inflammatory bowel disease: an integrated approach. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018 [Citado 21/08/2021]; 18(6): 459-69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30299395/>
- González YM, Ossa JC, Alliende GF, Canales RP, Cofré DC, Faúndez R, et al.** Enfermedad Inflamatoria Intestinal en pediatría (EII): revisión. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP) *Acta Gastroenterol Latinoam* [Internet]. 2018 [Citado 21/08/2021]; 48(3):226-241. Disponible en: <http://www.actagastro.org/numeros-anteriores/2018/Vol-48-N3/Vol48N3-PDF15.pdf>
- Juliao-Baños F, Puentes F, López R, Saffon MA, Reyes G, Parra V, et al.** Characterization of inflammatory bowel disease in Colombia: Results of a national register *Rev Gastroenterol Méx* [Internet]. 2021 Apr-Jun [Citado 21/08/2021]; 86(2):153-162. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32723624/>
- Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC, Snapper SB, Li W, Mojaverian N, et al.** Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 [Citado 21/08/

- 2021]; 147:803–13 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24951840/>
- 6 **Fragoso Arbelo T, García Bacallao E, García Pérez W, Trujillo Toledo ME, Rodríguez Ramírez E, García Soto E, et al.** Epidemiological study of inflammatory bowel disease in Cuban children and adolescents (Multicenter Study). *Cub. Sci* [Internet]. 2021[Citado 21/08/2021]; 2(1): 11-12. Disponible en: <https://cubanscientist.org/archive/2/1/11#>
- 7 **García Bacallao E, Núñez Herrero L, Roche S, Cantero D, Espinosa T.** Factores Predictivos de la Colitis Ulcerosa en Pediatría y sus características clínicas, endoscópicas e histológicas. *Rev Gastrohnp* [Internet]. 2010[Citado 21/08/2021]; 12 (2): 1-11. Disponible en: <https://bibliotecadigital.univalle.edu.co/handle/10893/5798?locale-attribute=en>
- 8 **Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al.** Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* [Internet]. 2005 Sep [Citado 21/08/2021]; 19 Suppl A:5A-36A. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16151544/>
- 9 **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* [Internet]. 2011 Jun [Citado 21/08/2021];17(6):1314-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21560194/>
- 10 **Muise AM, Snapper SB, Kugathasan S.** The age of gene discovery in very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 Aug [Citado 21/08/2021];143(2):285-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22727850/>
- 11 **Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, et al.** The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Nov [Citado 21/08/2021]; 147(5):990-1007.e3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25058236/>
- 12 **Shim JO.** Recent Advance in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* [Internet]. 2019 Jan [Citado 21/08/2021]; 22(1):41-49. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6333591/>
- 13 **Medina E.** Enfermedad inflamatoria intestinal (I): clasificación, etiología y clínica. *An Pediatr Contin* [Internet]. 2013 [Citado 21/08/2021]; 11(2):59-67. Disponible en: <https://www.el-sevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-enfermedad-inflamatoria-intestinal-i-clasificacion-S1696281813701203>
- 14 **Turner D, Muise AM.** Very Early Onset IBD: How Very Different 'on Average'? *J Crohns Colitis* [Internet]. 2017 May [Citado 21/08/2021]; 11(5):517-518. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28082310/>
- 15 **Prenzel F, Uhlig HH.** Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD - a metaanalysis. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2009 Dec [Citado 21/08/2021]; 3(4):277-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21172287/>
- 16 **Kammermeier J, Dziubak R, Pescarin M, Drury S, Godwin H, Reeve K, et al.** Phenotypic and genotypic characterisation of inflammatory bowel disease presenting before the age of 2 years. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2017 Jan [Citado 21/08/2021]; 11(1):60-69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27302973/>
- 17 **Nameirakpam J, Rikhi R, Rawat SS, Sharma J, Suri D.** Genetics on early onset inflammatory bowel disease: An update. *Genes Dis* [Internet]. 2019 Oct [Citado 21/08/2021];7(1): 93-106. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32181280/>
- 18 **Conrad MA, Kelsen JR.** Genomic and Immunologic Drivers of Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Dev Pathol* [Internet]. 2019 May-Jun [Citado 21/08/2021]; 22(3):183-193. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6942488/>

- ¹⁹ **Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S, Elkadri A, Grossman AB.** North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2020 Mar [Citado 21/08/2021]; 70(3):389-403. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32079889/>
- ²⁰ **La Rosa Hernández D, Sánchez Castañeda NM, Vega Sánchez H.** Una mirada actualizada a la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Arch Cub Gastroenterol*. [Internet]. 2020 [Citado 03/05/2021]; 1(3). Disponible en: <http://revgastro.sld.cu/index.php/gast/article/view/54>
- ²¹ **Rocha R, Sousa UH, Reis TLM, Santana GO.** Nutritional status as a predictor of hospitalization in inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* [Internet]. 2019 Mar 7 [Citado 03/05/2021]; 10(2):50-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30891328/>
- ²² **Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD.** A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life* [Internet]. 2019 Apr-Jun [Citado 21/08/2021]; 12(2):113-122. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31406511/>
- ²³ **Paulides E, Gearry RB, de Boer NKH, Mulder CJJ, Bernstein CN, McCombie AM.** Accommodations and Adaptations to Overcome Workplace Disability in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review. *Inflamm Intest Dis* [Internet]. 2018 [Citado 21/08/2021]; 3:138-144. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Fulltext/495293#>
- ²⁴ **Zhao M, Burisch J.** Impact of Genes and the Environment on the Pathogenesis and Disease Course of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2019 Jul [Citado 21/08/2021]; 64(7):1759-1769. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31073736/>
- ²⁵ **Kelsen JR, Baldassano RN, Artis D, Sonnenberg GF.** Maintaining intestinal health: the genetics and immunology of very early onset inflammatory bowel disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015 Sep [Citado 21/08/2021]; 1(5):462-476. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4574301/>
- ²⁶ **Guan Q. A** Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res* [Internet]. 2019 Dec [Citado 21/08/2021]; 2019:7247238. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31886308/>
- ²⁷ **Yue B, Luo X, Yu Z, Mani S, Wang Z, Dou W.** Inflammatory Bowel Disease: A Potential Result from the Collusion between Gut Microbiota and Mucosal Immune System. *Microorganisms* [Internet]. 2019 Oct [Citado 21/08/2021]; 7(10):440. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6843348/>
- ²⁸ **Fernández-Tomé S, Marin AC, Ortega Moreno L, Baldan-Martin M, Mora-Gutiérrez I, Lanas-Gimeno A, et al.** Immunomodulatory Effect of Gut Microbiota-Derived Bioactive Peptides on Human Immune System from Healthy Controls and Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* [Internet]. 2019 Oct [Citado 21/08/2021]; 11(11):2605. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6893616/>
- ²⁹ **Fernández Pulido E.** Lactancia materna: cómo valorar su inicio. *Pediatr Integral* [Internet]. 2020 [Citado 21/08/2021]; XXIV(2):71-80. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-03/lactancia-materna-como-valorar-su-inicio/>
- ³⁰ **Evers A, Reiss K.** ADAM17 (ADAM metallopeptidase domain17). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* [Internet]. 2011 [Citado 21/08/2021]; 15(12):989-993. Disponible en: http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/GC_ADAM17.html
- ³¹ **Lawless D, Mistry A, Wood PM, Stahlshmidt J, Arumugakani G, Hull M, et al.** Biallelic Mutations in Tetratricopeptide Repeat Domain 7A (TTC7A) Cause Common Variable Immunodeficiency-Like Phenotype with

- Enteropathy. *Journal of clinical immunology* [Internet]. 2017 [Citado 21/08/2021]; 37(7):617-22. Disponible en: <https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/bialellic-mutations-in-tetratricopeptide-repeat-domain-7a-ttc7a-c>
- ³² **Barzaghi F, Passerini L.** IPEX Syndrome: Improved Knowledge of Immune Pathogenesis Empowers Diagnosis. *Front. Pediatr* [Internet]. 2021 [Citado 21/08/2021]; 9:612760. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.612760/full>
- ³³ **Reviglioni JI, Romagnoli PA.** Microbiota y su impacto en las Enfermedades Inflamatorias Intestinales. *Experiencia Médica* [Internet]. 2020 [Citado 21/08/2021]; 38(1): 22-5. Disponible en: <https://experienciamedicahp.com.ar/uploads/4-revision-reviglioni-ji-8252.pdf>
- ³⁴ **Castañeda Guillot C.** Microbiota intestinal y salud infantil. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2018 Mar [Citado 21/08/2021]; 90(1): 94-110. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/320/176>
- ³⁵ **Tumani MF, Pavez C, Parada A.** Microbiota, hábitos alimentarios y dieta en enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Chil. Nutr* [Internet]. 2020 Sep [Citado 21/08/2021]; 47(5): 822-829. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rchnut/v47n5/0717-7518-rchnut-47-05-0822.pdf>
- ³⁶ **Assa A, Dorfman L, Shouval DS, Shamir R, Cohen S.** Therapeutic Drug Monitoring-guided High-dose Infliximab for Infantile-onset Inflammatory Bowel Disease: A Case Series. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2020 Oct [Citado 21/08/2021]; 71(4):516-520. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32639454/>

