



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CUYO**

**ESPECIALIZACIÓN EN ODONTOLOGÍA PARA NIÑOS Y  
ADOLESCENTES**

**TRABAJO FINAL PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN ODONTOLOGIA PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES**

**MANIFESTACIONES ORALES DE LAS ENFERMEDADES  
INFLAMATORIAS INTESTINALES**

**ALUMNO: FRANCO NICOLÁS MAULEN  
DIRECTORA: PROF. DRA. CLAUDIA N. FERNANDEZ**

**AÑO: 2025**

	Página
ÍNDICE GENERAL	I
ABREVIATURAS Y SIGLAS.	IV
RESUMEN .	1
ABSTRACT.	1
INTRODUCCION.	2
CAPÍTULO 1: ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN PEDIATRÍA	4
1.1 ETIOLOGÍA, EPIDEMIOLOGIA Y TIPOS DE ENFERMEDADES INTESTINALES INFLAMATORIAS EN NIÑOS	4
1.1.1 ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE EII EN NIÑOS	4
1.1.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS EII EN NIÑOS	5
1.1.3 EPIDEMIOLOGIA DE EII EN NIÑOS	5
1.1.4 INCIDENCIA Y DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE EII EN ARGENTINA	5
1.1.5 TRATAMIENTO GENERAL DE EII EN NIÑOS	6
1.2 ENFERMEDAD DE CROHN EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA	6
1.2.1 ETIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE CROHN	7
1.2.2 PRESENTACION CLINICA DE LA EC EN NIÑOS	8
1.2.3 DIAGNOSTICO DE LA EC	9
1.2.4 TRATAMIENTO DE LA EC	9
1.3 COLITIS ULCEROSA EN NIÑOS	13
1.3.1 ETIOLOGIA DE LA CU EN NIÑOS	13

1.3.2 PRESENTACION CLINICA DE LA CU EN NIÑOS	14
1.3.3 DIAGNOSTICO DE CU EN NIÑOS	15
1.3.4 TRATAMIENTO DE CU EN NIÑOS:	16
1.4 COLITIS INDETERMINADA	20
1.5 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA	21
1.5.1 ENFOQUE TERAPÉUTICO 'TOP-DOWN' EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA	22
1.5.2 TRATAMIENTO "STEP-UP" EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA	23
CAPITULO 2: MANIFESTACIONES ORALES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	25
2.1. RELACIÓN ENTRE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN NIÑOS	26
2.1.1 RELACIÓN ENTRE EL USO DE INMUNOSUPRESORES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y LA ENFERMEDAD PERIODONTAL	27
2.1.2 RELACIÓN ENTRE LA DESNUTRICIÓN EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y LA ENFERMEDAD PERIODONTAL	27
2.2 RELACIÓN ENTRE CARIES DENTAL Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN NIÑOS	28
2.2.1 RELACIÓN ENTRE LA MEDICACIÓN PARA LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y LA CARIES DENTAL	29
2.2.2 RELACIÓN ENTRE LA DESNUTRICIÓN EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y LA CARIES DENTAL	29

2.3. RELACION ENTRE LESIONES DE LA MUCOSA ORAL Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN NIÑOS	30
2.3.1 RELACION ENTRE LA QUEILITIS GRANULOMATOSA Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	30
2.4.2 RELACIÓN ENTRE EL “COBBLESTONING” DE LA MUCOSA ORAL Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	31
2.3.3 RELACION ENTRE LAS ULCERAS LINEALES EN PLIEGES VESTIBULARES Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	32
2.3.4 RELACION ENTRE LAS PAPULAS MUCOSAS ORALES Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	33
2.3.5 RELACION ENTRE LA GLOSITIS Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	33
2.3.6 RELACION ENTRE LA ESTOMATITIS Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	34
2.3.7 RELACION ENTRE EL ERITEMA GINGIVAL Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	34
2.3.8 RELACION ENTRE LA CANDIDIASIS ORAL Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	35
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFIA	38

## ABREVIATURAS Y SIGLAS

- 5-ASA: Ácido 5-aminosalicílico
- AZA: Azatioprina
- CI: Colitis indeterminada
- CU: Colitis ulcerosa
- EII: Enfermedad inflamatoria intestinal
- EC: Enfermedad de Crohn
- EP: Enfermedad periodontal
- ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
- GMA: Granulocitoaféresis
- IL: Interleucina
- MMX: Tecnología de liberación modificada (Mesalazina MMX)
- MRE: Resonancia magnética enterográfica
- NEE: Nutrición enteral exclusiva
- OECC: Organización Europea de Crohn y Colitis
- PCR: Proteína C reactiva
- PUCAI: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
- QG: Queilitis granulomatosa
- SAP: Sociedad Argentina de Pediatría
- SEGHNP: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
- TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa
- TPMT: Tiopurina metiltransferasa
- VSG: Velocidad de sedimentación globular

## **RESUMEN**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha dejado de ser una afección exclusiva de adultos para convertirse en una entidad de creciente diagnóstico en la población pediátrica. En este contexto, se ha observado una presentación más agresiva en niños, con implicancias significativas sobre el desarrollo físico y la calidad de vida. Se destacan asociaciones entre la EII y la enfermedad periodontal, la caries dental, y diversas lesiones de la mucosa oral. Asimismo, se exploran los efectos de la desnutrición y la inmunosupresión sobre la salud bucal. El trabajo enfatiza la relevancia de un enfoque multidisciplinario para el diagnóstico y tratamiento oportuno de la EII pediátrica, considerando la cavidad oral como una herramienta clínica diagnóstica de valor creciente.

## **ABSTRACT**

Inflammatory bowel disease (IBD) has ceased to be a condition exclusive to adults and has become an increasingly diagnosed entity in the pediatric population. In this context, a more aggressive presentation has been observed in children, with significant implications for physical development and quality of life. Associations between IBD and periodontal disease, dental caries, and various oral mucosal lesions are highlighted. The effects of malnutrition and immunosuppression on oral health are also explored. This article emphasizes the importance of a multidisciplinary approach for the timely diagnosis and treatment of pediatric IBD, considering the oral cavity as an increasingly valuable clinical diagnostic tool.

## INTRODUCCION

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) constituye un grupo de enfermedades crónicas del tracto gastrointestinal. Estas patologías se caracterizan por una inflamación persistente de la mucosa intestinal, con manifestaciones clínicas variadas que pueden afectar significativamente la calidad de vida del paciente. Aunque tradicionalmente se consideraba que estas enfermedades afectaban predominantemente a adultos jóvenes, en las últimas décadas se ha observado un incremento progresivo en su incidencia en la población pediátrica (Benchimol *et al.*, 2017). Esta tendencia plantea nuevos desafíos clínicos y terapéuticos, dada la presentación más agresiva y extensa que se observa frecuentemente en niños, junto con un impacto directo sobre el crecimiento, la pubertad y el estado nutricional (Ruemmele *et al.*, 2014).

Diversos factores etiológicos han sido implicados en la génesis de la EII, incluyendo predisposición genética, disbiosis intestinal, alteraciones inmunológicas y factores ambientales como el uso precoz de antibióticos o la dieta occidentalizada (Mirsepasi-Lauridsen *et al.*, 2022; Ng *et al.*, 2019). En niños, el diagnóstico suele retrasarse debido a la inespecificidad de los síntomas iniciales, lo cual agrava el pronóstico y retrasa la implementación de terapias eficaces.

Más allá del compromiso intestinal, las manifestaciones extraintestinales juegan un papel importante en el contexto clínico de la EII pediátrica. Particularmente, las manifestaciones orales han ganado atención en los últimos años, no solo por su frecuencia, sino también por su posible valor diagnóstico temprano. Estas lesiones orales pueden ser específicas (como la queilitis granulomatosa, las úlceras lineales vestibulares o el cobblestoning) o inespecíficas (asociadas a desnutrición, tratamiento inmunosupresor o disbiosis oral) (Lankarani *et al.*, 2013; Tanwar *et al.*, 2024). Su reconocimiento por parte de pediatras, odontólogos y gastroenterólogos es fundamental, ya que en muchos casos pueden preceder a las manifestaciones gastrointestinales, especialmente en la enfermedad de Crohn.

Además, se ha documentado una fuerte asociación entre la EII y diversas patologías orales como la enfermedad periodontal, la caries dental y los defectos del esmalte. Factores como la inmunosupresión farmacológica, la desnutrición y las alteraciones del microbioma oral contribuyen a la aparición de estas complicaciones, comprometiendo aún más el estado general del paciente pediátrico (Haznedaroglu & Polat, 2023; Schreiner *et al.*, 2023).

El presente trabajo se propone abordar la EII pediátrica desde una perspectiva integral. En una primera parte, se describen las generalidades clínicas, diagnósticas y terapéuticas de la EII en niños. Posteriormente, se exploran en profundidad las manifestaciones orales asociadas, estableciendo relaciones entre los distintos componentes de la enfermedad sistémica y la salud bucal. Este enfoque permite destacar la importancia del reconocimiento precoz de signos orales como herramienta diagnóstica y como parte del manejo integral de estos pacientes.



## **CAPÍTULO 1**

### **ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN PEDIATRÍA**

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) comprende principalmente: la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la colitis indeterminada o no clasificable (CI), caracterizadas por inflamación crónica del tracto gastrointestinal, se caracteriza por una inflamación inmunomediada y una evolución impredecible, lo que afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes (Rivas, 2020). El diagnóstico se basa en una combinación de hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos característicos (Magro *et al.*, 2013).

Aunque tradicionalmente consideradas patologías del adulto joven, en las últimas décadas se ha observado un incremento en su incidencia en la población pediátrica a nivel mundial (Benchimol *et al.*, 2017).

En niños, la EII suele presentar un fenotipo más agresivo que en adultos, con mayor frecuencia de compromiso extenso del tracto gastrointestinal, retraso en el crecimiento y afectación del desarrollo puberal (Ruemmele *et al.*, 2014).

#### **1.1 ETIOLOGÍA, EPIDEMIOLOGIA Y TIPOS DE ENFERMEDADES INTESTINALES INFLAMATORIAS EN NIÑOS**

##### **1.1.1 ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE EII EN NIÑOS**

La EII es el resultado de una compleja interacción entre factores genéticos, ambientales, la microbiota intestinal y la respuesta inmunitaria del huésped. Los estudios de asociación del genoma completo han identificado más de 200 loci genéticos asociados con la EII, incluyendo genes que regulan la función de la barrera epitelial y la inmunidad innata (Mirsepasi-Lauridsen *et al.*, 2022). Además, la disbiosis intestinal, definida como un desequilibrio en la composición microbiana, parece desempeñar un rol central en la patogenia de la enfermedad (Rivas, 2020).

### **1.1.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS EII EN NIÑOS**

Las manifestaciones clínicas varían según el tipo de EII y su localización, en la EC, el dolor abdominal, la diarrea y la pérdida de peso son comunes, mientras que en la CU predomina la diarrea con sangre. Las manifestaciones extraintestinales, como artritis, eritema nudoso y uveítis, pueden preceder o acompañar los síntomas digestivos (García *et al.*, 2023).

El diagnóstico se basa en una combinación de hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos característicos (Magro *et al.*, 2013).

Un aspecto preocupante es el retraso en el diagnóstico, con un promedio de 16,5 meses desde la aparición de los primeros síntomas hasta la confirmación de la enfermedad. Este retraso puede afectar negativamente el crecimiento y desarrollo de los niños, incluyendo retrasos en la talla, el peso y el desarrollo puberal (SAP, 2017).

### **1.1.3 EPIDEMIOLOGIA DE EII EN NIÑOS**

La prevalencia global de la EII ha aumentado significativamente en las últimas décadas, alcanzando aproximadamente 4.9 millones de casos en 2019. Aunque históricamente más común en Europa y Norteamérica, la incidencia ha crecido en países recientemente industrializados como Brasil y China (Ng *et al.*, 2019).

La EII, que incluye EC, CU y la EII no clasificable (EII-nc), es una patología crónica del tracto gastrointestinal cuya incidencia ha aumentado en la población pediátrica a nivel mundial. En Argentina, aunque la EII sigue siendo considerada una enfermedad poco frecuente en niños, los registros recientes indican un incremento en su diagnóstico durante las últimas décadas (SAP 2017).

### **1.1.4 INCIDENCIA Y DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE EII EN ARGENTINA**

Un estudio prospectivo multicéntrico realizado por la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) entre 2012 y 2013 reportó una incidencia anual de 0,4 casos por cada 100.000 menores de 18 años. De los 50 casos registrados, 25 correspondieron a CU, 20 a EC y 5 a EII-nc. La edad media al momento del diagnóstico fue de 9,7 años, con una distribución equitativa entre varones y mujeres. (SAP 2013)

En 2017, la SAP amplió el estudio a 17 centros de salud en todo el país, observando un aumento en la incidencia, especialmente en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (2,4/100.000) y en Santa Fe (1,0/100.000), mientras que la incidencia nacional se mantuvo en 0,4/100.000 (SAP 2017).

Los datos históricos muestran un incremento sostenido en los casos pediátricos de EII en Argentina. Entre 1988 y 1999 se registraron en promedio 14 casos anuales, cifra que aumentó a 32 casos por año entre 2000 y 2007. Para 2017, se reportaron aproximadamente 160 nuevos casos en menores de 18 años (SAP 2017).

### **1.1.5 TRATAMIENTO GENERAL DE EII EN NIÑOS**

El manejo terapéutico ha avanzado con el desarrollo de agentes biológicos. Los anti-TNF (infliximab, adalimumab) siguen siendo pilares en el tratamiento de casos moderados a severos, además, nuevas terapias como vedolizumab y ustekinumab, dirigidas a vías inmunológicas específicas, han demostrado eficacia en la remisión clínica y la cicatrización mucosa (Panés *et al.*, 2020). La nutrición, especialmente en pacientes pediátricos o con EC complicada, también juega un papel fundamental, destacando el uso de nutrición enteral exclusiva y soporte parenteral en casos seleccionados (Mendoza & Bosques-Padilla, 2019).

## **1.2 ENFERMEDAD DE CROHN EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA**

La EC se caracteriza por una inflamación transmural que puede afectar cualquier segmento del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano (Fumery *et al.*, 2019). En la población pediátrica, la EC representa un desafío clínico

considerable debido a su impacto en el crecimiento, el desarrollo puberal y la calidad de vida, los síntomas más frecuentes en niños incluyen dolor abdominal crónico, diarrea, pérdida de peso, fatiga y retraso en el crecimiento, a diferencia de los adultos, la presentación clínica en pediatría puede ser más variable y menos específica, lo que retrasa el diagnóstico en muchos casos (Batra & Conklin, 2020).

### 1.2.1 ETIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

#### - Factores genéticos

Diversas investigaciones han confirmado el papel central de la genética en la patogénesis de la EC. Se han identificado más de 200 loci asociados con susceptibilidad a la enfermedad, entre los que destacan NOD2, IL23R, ATG16L1 y IRGM, estos genes están relacionados con la regulación de la inmunidad innata y adaptativa, así como con los mecanismos de autofagia y mantenimiento de la barrera epitelial intestinal (Murch *et al.*, 2023). La agregación familiar es frecuente en la EC pediátrica, y los estudios en gemelos monocigóticos han mostrado una mayor concordancia en comparación con dicigóticos, lo que refuerza la hipótesis de una fuerte base hereditaria (Kelsen & Sullivan, 2021).

#### -Microbiota intestinal y disbiosis

Wang *et al.* en 2020 investigaron sobre el microbioma y han concluido que los niños con EC presentan una reducción en la diversidad microbiana intestinal, caracterizada por una disminución de bacterias comensales beneficiosas, como *Faecalibacterium prausnitzii*, y un aumento de microorganismos patógenos como ciertas especies de *Proteobacteria*, esta disbiosis parece desencadenar una respuesta inmunológica anómala frente a antígenos bacterianos, exacerbando la inflamación intestinal.

#### -Disfunción inmunológica

El sistema inmunológico en pacientes pediátricos con EC muestra una activación crónica con predominio de linfocitos Th1 y Th17, acompañada por una producción excesiva de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-

23 (Kelsen & Sullivan, 2021). Asimismo, se ha documentado una deficiencia en la actividad de las células T reguladoras y una disfunción en la fagocitosis y eliminación de bacterias por parte de los macrófagos intestinales (Levine *et al.*, 2019).

#### -Factores ambientales

Factores ambientales también desempeñan un rol importante, especialmente en la infancia temprana, la ausencia de lactancia materna, el uso precoz de antibióticos, dietas occidentales hipercalóricas y la exposición al humo del tabaco se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar EC (Torres *et al.*, 2020).

### **1.2.2 PRESENTACION CLINICA DE LA EC EN NIÑOS**

A diferencia de los adultos, los niños frecuentemente presentan síntomas sistémicos como retraso del crecimiento, pérdida de peso o retraso puberal, antes que las manifestaciones gastrointestinales clásicas (Torres *et al.*, 2020).

Los síntomas gastrointestinales clásicos incluyen dolor abdominal crónico, diarrea persistente, sangrado rectal y pérdida de peso, el dolor abdominal es uno de los síntomas más frecuentes en la EC pediátrica y puede presentarse de forma intermitente o continua, la diarrea puede ser acompañada o no de sangre, dependiendo de la localización de la enfermedad (Levine *et al.*, 2019). En un estudio reciente llevado a cabo en una cohorte pediátrica latinoamericana, se observó que el dolor abdominal, la pérdida de peso y la anemia fueron los síntomas más reportados al momento del diagnóstico (Pérez *et al.*, 2024).

En muchos casos, las manifestaciones extraintestinales preceden al diagnóstico, estas pueden incluir artritis, eritema nodoso, fiebre, fatiga, uveítis y alteraciones del crecimiento. El retraso en el crecimiento lineal es especialmente relevante en la EC pediátrica y puede ser la única manifestación en etapas tempranas (Kelsen & Baldassano, 2021).

La enfermedad perianal, incluyendo abscesos, fístulas y fisuras, puede ser una de las formas de presentación inicial en niños, Sosa-Solís *et al.* (2020)

reportaron que, en algunos casos, las manifestaciones perianales preceden incluso a los síntomas gastrointestinales, lo que debe alertar a los clínicos sobre la posibilidad de EC subyacente.

La sospecha clínica debe ser seguida de estudios de laboratorio, imágenes y evaluación endoscópica con biopsia para confirmar el diagnóstico (Torres *et al.*, 2020). El retraso en el diagnóstico es frecuente, con una mediana de tiempo de hasta 10-12 meses desde el inicio de los síntomas (El-Matary *et al.*, 2017).

### **1.2.3 DIAGNOSTICO DE LA EC**

El diagnóstico se basa en una combinación de hallazgos clínicos, pruebas de laboratorio, endoscopia, biopsias y estudios por imágenes, la colonoscopia con ileoscopia es esencial para evaluar la afectación mucosa y obtener muestras histológicas, la resonancia magnética enterográfica es preferida sobre la tomografía computada por su menor exposición a radiación y alta sensibilidad para evaluar enfermedad transmural (Gandhi *et al.*, 2020). Las pruebas de laboratorio ayudan a identificar signos de inflamación sistémica, anemia y deficiencias nutricionales. Los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) suelen estar elevados y la calprotectina fecal es un biomarcador no invasivo útil para detectar inflamación intestinal activa y diferenciar la EC de trastornos funcionales (Walters *et al.*, 2021) (Kugathasan *et al.*, 2017).

### **1.2.4 TRATAMIENTO DE LA EC**

Las estrategias terapéuticas incluyen:

-Nutrición enteral exclusiva (NEE): la NEE ha emergido como una terapia efectiva y segura, recomendada como tratamiento de primera línea en las guías internacionales para la inducción de la remisión en niños con EC activa leve a moderada (Lee *et al.*, 2020).

La NEE consiste en la administración exclusiva de una fórmula nutricional completa durante un período de 6 a 8 semanas, excluyendo la ingesta de

alimentos sólidos, estudios recientes han demostrado que esta estrategia logra tasas de remisión clínica superiores al 80% en pacientes pediátricos (Levine *et al.*, 2019). Además de su eficacia en la reducción de la inflamación intestinal, la NEE también mejora parámetros nutricionales y del crecimiento, como el peso, el índice de masa corporal y los niveles de albúmina (Zhou *et al.*, 2020).

A diferencia de los corticosteroides, la NEE no se asocia con efectos secundarios sistémicos graves, como supresión del crecimiento, aumento de peso o alteraciones del estado de ánimo, lo que representa una ventaja significativa en la población pediátrica (Gkikas *et al.*, 2023). Asimismo, evidencia reciente indica que la NEE tiene un impacto positivo en la composición del microbioma intestinal, restaurando parcialmente la diversidad bacteriana y favoreciendo un perfil más saludable, lo que podría tener implicaciones en la reducción de recaídas (Zhou *et al.*, 2020).

-Corticosteroides: Los corticosteroides sistémicos como la prednisona y la metilprednisolona han demostrado ser eficaces para inducir la remisión en brotes moderados a graves de EC en niños, estudios recientes han confirmado que aproximadamente el 60-80 % de los pacientes pediátricos responden favorablemente al tratamiento esteroideo inicial (Walters *et al.*, 2021). Sin embargo, no inducen curación mucosa, y su uso prolongado se asocia con recurrencia frecuente al suspenderlos (Levine *et al.*, 2019).

La budesonida, un corticosteroide local de liberación controlada con menor biodisponibilidad sistémica ha sido utilizada como una alternativa en casos de afectación ileocecal leve a moderada, aunque presenta menos efectos adversos que los esteroides sistémicos, su eficacia es inferior en comparación con estos en enfermedades de mayor extensión (Kelsen *et al.*, 2020).

El uso de corticosteroides en niños no está exento de riesgos, su administración a mediano y largo plazo puede inducir efectos adversos graves como retraso en el crecimiento, supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, disminución de la densidad ósea, obesidad y alteraciones emocionales (Ruemmele *et al.*, 2020). Por esta razón, las guías internacionales recomiendan su uso exclusivo como terapia de inducción durante un periodo limitado, seguido de un cambio a inmunomoduladores o terapias biológicas

para mantenimiento (Turner et al., 2021). La NEE ha ganado protagonismo como terapia de primera línea en niños con EC activa, debido a su eficacia similar en la inducción de la remisión clínica y superioridad en la curación mucosa, sin los efectos secundarios de los esteroides (Sigall-Boneh *et al.*, 2019).

-Inmunomoduladores: Los inmunomoduladores, como las tiopurinas (azatioprina y 6-mercaptopurina) y el metotrexato, han ocupado un lugar importante en el manejo terapéutico, particularmente en el mantenimiento de la remisión, las tiopurinas actúan inhibiendo la síntesis de ADN en células inmunitarias, reduciendo así la inflamación intestinal, son utilizadas como tratamiento de mantenimiento tras la inducción de la remisión con corticosteroides o nutrición enteral exclusiva (Levine *et al.*, 2019). El metotrexato, un antagonista del folato, también inhibe la proliferación celular y se emplea en pacientes que no toleran las tiopurinas o han mostrado falta de respuesta a ellas (de Ridder *et al.*, 2019). Estudios recientes han mostrado que aproximadamente el 60 % de los pacientes pediátricos con EC pueden mantener la remisión clínica durante el primer año de tratamiento con tiopurinas (Turner *et al.*, 2021). Sin embargo, estos autores señalan que el efecto de estos medicamentos se observa después de varias semanas de tratamiento, lo que limita su uso en la fase de inducción. Por ello, su utilidad principal es en la terapia de mantenimiento.

En la última década, se ha fortalecido el enfoque de combinar inmunomoduladores con agentes biológicos, como infliximab, especialmente para prevenir la formación de anticuerpos contra estos fármacos, la terapia combinada ha demostrado mayor eficacia que la monoterapia biológica en el mantenimiento de la remisión y en la prevención de pérdida de respuesta secundaria (Ruemmele *et al.*, 2020).

El uso de inmunomoduladores no está exento de riesgos. Entre los efectos adversos más comunes se encuentran la leucopenia, hepatotoxicidad, pancreatitis y un pequeño pero significativo aumento en el riesgo de linfoma y otros cánceres, especialmente en tratamientos prolongados (Walters *et al.*, 2021).



-Terapias biológicas: las terapias biológicas han emergido como una alternativa eficaz y segura, recomendada en casos de enfermedad moderada a grave (Walters, Kim & Denson, 2021). Las terapias biológicas consisten en anticuerpos monoclonales que inhiben vías inmunológicas específicas, en la población pediátrica, los agentes más utilizados son los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ), como infliximab y adalimumab, estos fármacos han demostrado alta eficacia para inducir y mantener la remisión clínica y mucosa, especialmente cuando se utilizan de forma temprana en el curso de la enfermedad (Levine *et al.*, 2019). Infliximab ha mostrado tasas de remisión clínica del 80 % a las ocho semanas, además de mejorar marcadores de inflamación y parámetros nutricionales (Turner *et al.*, 2021).

La eficacia de estas terapias puede verse comprometida por la formación de anticuerpos antifármaco, lo que reduce la concentración del biológico y aumenta el riesgo de pérdida de respuesta, por ello, se recomienda combinarlas con inmunomoduladores durante los primeros meses de tratamiento, además del monitoreo de niveles séricos y anticuerpos (Kelsen *et al.*, 2020).

En pacientes refractarios a anti-TNF, terapias más recientes como vedolizumab (anti-integrina  $\alpha 4\beta 7$ ) y ustekinumab (anti-IL-12/23) han mostrado resultados prometedores, con perfiles de seguridad favorables y buena tolerancia, incluso en niños con enfermedad perianal compleja (Ruemmele, Turner & Levine, 2020).

En los últimos años se ha promovido un enfoque de “tratamiento guiado por objetivos” (en inglés “treat to target”), centrado en alcanzar la curación mucosa y prevenir daño intestinal progresivo (Turner *et al.*, 2021).

La evolución natural de la enfermedad en la infancia ha sido estudiada en diferentes cohortes internacionales. Fumery *et al.* (2019) realizaron un estudio poblacional longitudinal en Francia, donde se evaluaron 535 pacientes diagnosticados con EC en la infancia con un seguimiento promedio de 11 años. Los resultados mostraron que el 58 % de los pacientes desarrollaron una forma complicada de la enfermedad (estenósante o fistulizante) durante el seguimiento. Asimismo, el 42 % de los pacientes con enfermedad inflamatoria

al momento del diagnóstico evolucionaron hacia formas complicadas. Estos hallazgos destacan la importancia de una intervención terapéutica temprana, especialmente en los casos de alto riesgo. En los últimos años, los agentes biológicos han revolucionado el tratamiento de la EC pediátrica, especialmente en pacientes con enfermedad moderada a severa. Entre los más utilizados se encuentran el adalimumab y el infliximab, ambos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). El estudio IMAGINE 2, conducido por Hyams *et al.* (2017), evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo de adalimumab en niños con EC. Después de 240 semanas de tratamiento, se observó que el 41 % de los pacientes alcanzaron remisión clínica, y el 63 % de aquellos que recibían corticosteroides lograron una remisión libre de esteroides. Además, se reportó una mejoría significativa en la velocidad de crecimiento, sin señales de eventos adversos graves nuevos. Por otro lado, Li *et al.* (2018) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre el uso de infliximab en niños con EC. Los resultados confirmaron su eficacia tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión clínica y endoscópica. Según estos autores el perfil de seguridad fue aceptable, aunque se subrayó la necesidad de más ensayos clínicos controlados.

### **1.3 COLITIS ULCEROSA EN NIÑOS**

La CU pediátrica es una forma de enfermedad inflamatoria intestinal crónica que afecta exclusivamente al colon y se caracteriza por una inflamación continua de la mucosa, comenzando en el recto y extendiéndose proximalmente, aunque es menos común que en adultos, la CU en niños ha mostrado un aumento en la incidencia en los últimos años, lo que plantea desafíos clínicos y terapéuticos específicos (Martín de Carpi, 2022).

#### **1.3.1 ETIOLOGIA DE LA CU EN NIÑOS**

-Factores genéticos: el componente genético de la CU ha sido ampliamente estudiado, si bien la carga hereditaria en CU es menor que en enfermedad de Crohn, se han identificado múltiples loci asociados,

particularmente en pacientes pediátricos, según estudios recientes, variantes en genes como HLA, IL23R, ECM1 y CARD9 se asocian con un mayor riesgo de desarrollar CU (van Limbergen *et al.*, 2020). Además, los casos de inicio temprano (<6 años) suelen estar relacionados con mutaciones monogénicas que alteran la inmunidad innata y adaptativa (Uhlir & Schwerd, 2021).

-Disbiosis intestinal: el microbioma intestinal desempeña un papel clave en la patogénesis de la CU, en niños se ha observado una disminución de bacterias comensales antiinflamatorias como *Faecalibacterium prausnitzii* y un aumento de especies proinflamatorias, lo que sugiere que la disbiosis intestinal contribuye a la activación inmunitaria anómala (Berni Canani *et al.*, 2020).

-Disfunción inmunológica: la colitis ulcerosa se caracteriza por una respuesta inmunitaria inapropiada dirigida contra el microbiota intestinal, en niños, se ha demostrado una activación predominante de células T helper 2 (Th2), con sobreexpresión de citocinas como IL-5 e IL-13, que promueven el daño epitelial y la infiltración inflamatoria en la mucosa del colon (Rosen *et al.*, 2021). Además, defectos en la función de células T reguladoras y barreras epiteliales contribuyen a una inflamación persistente (Rosen *et al.*, 2021).

-Factores ambientales: los factores ambientales también influyen significativamente en la etiopatogenia, entre ellos se incluyen el uso de antibióticos en la infancia, la baja exposición a microorganismos (hipótesis higiénica), el consumo elevado de grasas saturadas y aditivos alimentarios, y el estrés psicosocial (Levine *et al.*, 2020). Estos factores pueden alterar tanto la inmunidad mucosa como la composición del microbioma intestinal, facilitando la aparición de la inflamación crónica (Levine *et al.*, 2020).

### **1.3.2 PRESENTACION CLINICA DE LA CU EN NIÑOS**

En población pediátrica, esta patología suele presentar un curso más agresivo y una extensión más extensa que en adultos, lo que influye directamente en su presentación clínica y en el pronóstico a largo plazo (Levine *et al.*, 2020). Los síntomas más frecuentes en niños con CU incluyen diarrea crónica con sangre, tenesmo, urgencia fecal y dolor abdominal, los cuales están presentes en más

del 90 % de los casos al momento del diagnóstico (Turner *et al.*, 2019). Además, la pérdida de peso, la fatiga y el retraso en el crecimiento son hallazgos comunes, reflejo del impacto sistémico de la enfermedad y la malabsorción crónica (Turner *et al.*, 2019).

En contraste con los adultos, los niños suelen presentar una forma más extensa de la enfermedad al momento del diagnóstico, siendo la pancolitis (afectación del colon completo) la forma más común (Rosen *et al.*, 2021).

Las manifestaciones extraintestinales también forman parte importante del cuadro clínico, afectando entre el 25 % y 30 % de los pacientes pediátricos, estas incluyen artritis periférica, eritema nodoso, uveítis, y enfermedades hepato biliares como la colangitis esclerosante primaria (de Meij *et al.*, 2019).

En casos severos, los pacientes pueden debutar con colitis fulminante, caracterizada por fiebre, dolor abdominal intenso, distensión abdominal, elevación marcada de reactantes de fase aguda y deterioro del estado general, estas formas requieren hospitalización inmediata y tratamiento agresivo para evitar complicaciones como megacolon tóxico o perforación intestinal (Levine *et al.*, 2020).

### **1.3.3 DIAGNOSTICO DE CU EN NIÑOS**

El diagnóstico de CU en niños se basa en una combinación de hallazgos clínicos, endoscópicos, histológicos y de laboratorio. El índice de actividad PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) se ha consolidado como una herramienta validada para evaluar la gravedad de la enfermedad, siendo útil para guiar el tratamiento (Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica [SEGHNP], 2018).

Los síntomas iniciales más frecuentes incluyen diarrea con sangre, dolor abdominal, tenesmo y pérdida de peso, en muchos casos también se observa retraso en el crecimiento o signos de inflamación sistémica como fiebre o fatiga (Levine *et al.*, 2020). Ante esta sintomatología, se deben solicitar estudios de laboratorio, incluyendo hemograma, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) y albúmina sérica, los cuales orientan sobre el

grado de inflamación sistémica, además la calprotectina fecal ha demostrado ser un marcador no invasivo sensible para detectar inflamación intestinal, permitiendo una mejor selección de pacientes que requieren estudios endoscópicos (de Meij *et al.*, 2019).

La colonoscopia con ileoscopia es esencial para evaluar la extensión y el patrón de afectación de la mucosa, en la CU pediátrica, se observa comúnmente una inflamación continua, comenzando en el recto y extendiéndose de forma proximal, sin áreas de mucosa sana intercalada, las biopsias obtenidas durante la endoscopia muestran características típicas como infiltrado linfoplasmocitario, distorsión de la arquitectura glandular y formación de abscesos crípticos (Turner *et al.*, 2021).

El diagnóstico debe realizarse de acuerdo con los criterios de Porto revisados por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHP), Estos criterios recomiendan realizar una evaluación completa del tracto gastrointestinal que incluya endoscopia digestiva alta, ileocolonoscopia y resonancia magnética enterográfica (MRE) para descartar enfermedad de Crohn y otras formas de colitis (Levine *et al.*, 2020).

En niños menores de seis años, el inicio de la enfermedad puede deberse a defectos monogénicos de la inmunidad, lo que justifica el uso de estudios genéticos en esta población, mutaciones en genes como IL10RA, XIAP o FOXP3 se han identificado en casos de colitis muy temprana, que clínicamente puede simular CU (Uhlir & Schwerd, 2021).

#### **1.3.4 TRATAMIENTO DE CU EN NIÑOS**

Su tratamiento requiere un enfoque escalonado, que combine distintos tipos de terapias, dirigidas a inducir y mantener la remisión, minimizar efectos adversos y preservar el crecimiento y desarrollo infantil (Turner *et al.*, 2021).

Los tratamientos se dividen en cinco categorías principales: aminosalicilatos, corticosteroides, inmunomoduladores, agentes biológicos y terapias quirúrgicas, la elección del tratamiento depende de la localización, la extensión

y la gravedad de la enfermedad, así como de la respuesta previa al tratamiento y la presencia de comorbilidades (Levine *et al.*, 2020).

Las opciones terapéuticas incluyen:

-Aminosalicilatos: los aminosalicilatos (5-ASA), como la mesalazina y la sulfasalazina, continúan siendo la primera línea de tratamiento en casos leves a moderados, particularmente en enfermedad limitada al recto y colon izquierdo (Turner *et al.*, 2021). Los aminosalicilatos actúan principalmente inhibiendo la producción de mediadores inflamatorios como prostaglandinas y leucotrienos, contribuyendo así a la reducción de la inflamación intestinal (Day *et al.*, 2020). La mesalazina, en sus distintas formulaciones orales y rectales, es el fármaco de elección en niños, debido a su mejor tolerancia en comparación con la sulfasalazina, que se asocia con una mayor frecuencia de efectos adversos gastrointestinales y reacciones alérgicas (Levine *et al.*, 2020).

En niños con CU leve a moderada, la mesalazina ha demostrado ser eficaz tanto para inducir como para mantener la remisión, el tratamiento combinado con formulaciones orales y rectales resulta ser más eficaz en colitis distal, y la adherencia terapéutica se reconoce como un factor determinante del éxito clínico (Day *et al.*, 2020; Levine *et al.*, 2020). Aunque el perfil de seguridad de los 5-ASA es favorable, se recomienda una vigilancia regular de la función renal, hepática y hematológica, debido al bajo pero potencial riesgo de toxicidad (Rosen *et al.*, 2021).

Cabe señalar que los aminosalicilatos tienen una eficacia limitada en CU moderada a grave, por lo que en estos casos se requiere una escalada terapéutica a corticosteroides, inmunomoduladores o agentes biológicos (Turner *et al.*, 2021).

-Corticosteroides: En casos moderados a graves, el uso de corticoesteroides es una estrategia terapéutica clave para inducir la remisión clínica (Turner *et al.*, 2021). Estos fármacos, como la prednisolona y la budesonida, ejercen un potente efecto antiinflamatorio mediante la inhibición de múltiples citoquinas proinflamatorias, facilitando la resolución de la actividad inflamatoria intestinal (Levine *et al.*, 2020). Los corticoesteroides se utilizan generalmente cuando los aminosalicilatos no son suficientes para controlar los

síntomas o en recaídas agudas de la enfermedad, aunque son altamente eficaces a corto plazo, su uso prolongado en niños se asocia con efectos adversos importantes como retraso en el crecimiento, supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, hipertensión, osteoporosis y alteraciones metabólicas (Rosen *et al.*, 2021), por esta razón, se recomienda su administración durante un período limitado, con reducción gradual de la dosis y seguimiento estrecho.

La budesonida, un corticoesteroide con alta actividad de primer paso hepático, ha mostrado ser eficaz con menos efectos sistémicos, especialmente en formulaciones de liberación modificada como la budesonida MMX, aunque su uso en población pediátrica aún se encuentra bajo evaluación (Kelsen & Ruemmele, 2020). Además, para evitar la dependencia esteroidea, se considera fundamental la introducción temprana de inmunomoduladores o terapias biológicas en pacientes que no logran una remisión sostenida (Walsh *et al.*, 2022).

-Inmunomoduladores: En los casos donde los aminosalicilatos o corticosteroides no son suficientes, los inmunomoduladores como la azatioprina (AZA) y la 6-mercaptopurina (6-MP) se utilizan para mantener la remisión clínica y reducir la dependencia a esteroides (Turner *et al.*, 2021). Estos fármacos actúan inhibiendo la síntesis de purinas, lo que suprime la proliferación de células inmunes responsables de la inflamación intestinal, aunque su inicio de acción es lento, con eficacia observable entre las 8 y 12 semanas, han demostrado ser efectivos en la prevención de recaídas a largo plazo (Kelsen & Ruemmele, 2020). Su uso, sin embargo, no está exento de riesgos, por lo que se recomienda realizar pruebas de actividad de tiopurina metiltransferasa (TPMT) antes de comenzar el tratamiento, así como seguimiento regular con análisis hematológicos y hepáticos (Rosen *et al.*, 2021).

Las guías clínicas internacionales, como la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNPy) y la Organización Europea de Crohn y Colitis (OECC) recomiendan su empleo en pacientes pediátricos con CU que presentan recaídas frecuentes, corticodependencia o como terapia de mantenimiento tras la inducción de

remisión con esteroides (Levine *et al.*, 2020). Además, su combinación con agentes biológicos puede ser útil para prevenir la inmunogenicidad, particularmente en terapias con anti-TNF como infliximab (Walsh *et al.*, 2022).

-Terapias biológicas: En pacientes que no responden a tratamientos convencionales como aminosalicilatos, corticoesteroides o inmunomoduladores, el uso de terapias biológicas ha ganado relevancia como alternativa terapéutica eficaz y segura (Turner *et al.*, 2021). Entre los agentes biológicos, los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ), como infliximab y adalimumab, han demostrado eficacia en la inducción y el mantenimiento de la remisión en niños con CU moderada a grave, Infliximab es el más utilizado en pediatría y ha mostrado mejorar marcadamente la calidad de vida, reducir la actividad inflamatoria y disminuir la necesidad de colectomía (Kelsen & Ruemmele, 2020).

Adicionalmente, vedolizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , ofrece un perfil de seguridad favorable al actuar específicamente sobre el tracto gastrointestinal, con menores efectos adversos sistémicos, su eficacia en niños ha sido respaldada por datos recientes, aunque la experiencia sigue siendo limitada (Levine *et al.*, 2020). Otro agente emergente es ustekinumab, que bloquea la interleucina-12/23 y ha mostrado buenos resultados en pacientes refractarios a otras terapias biológicas (Walsh *et al.*, 2022).

La decisión de iniciar terapia biológica debe estar basada en criterios clínicos objetivos, biomarcadores de inflamación y respuesta previa a otros tratamientos, también se recomienda la monitorización terapéutica de fármacos para optimizar la dosificación y prevenir la formación de anticuerpos anti-fármaco (Rosen *et al.*, 2021).

-Granulocitaféresis (GMA): la granulocitoaféresis (GMA) ha surgido como una opción terapéutica alternativa y no inmunosupresora, particularmente útil en niños que presentan intolerancia o efectos adversos a los fármacos inmunomoduladores y biológicos (Saniabadi *et al.*, 2019). La GMA es un procedimiento extracorpóreo mediante el cual se remueven selectivamente granulocitos y monocitos activados de la circulación, lo que contribuye a reducir



la inflamación intestinal, esta técnica se ha utilizado con éxito en adultos con enfermedad inflamatoria intestinal, y cada vez más evidencia apoya su uso en la población pediátrica (Kawamura *et al.*, 2020). Entre sus ventajas se encuentra la baja frecuencia de efectos adversos graves, así como la posibilidad de evitar tratamientos inmunosupresores que pueden afectar el crecimiento y desarrollo infantil (Iizuka *et al.*, 2021). Estudios recientes han demostrado que la GMA puede inducir remisión clínica y endoscópica en niños con CU activa moderada a grave, en una investigación multicéntrica en Japón, Kawamura *et al.* (2020) reportaron tasas de respuesta clínica superiores al 60 % en pacientes pediátricos tratados con GMA, con buena tolerancia y sin complicaciones severas. Asimismo, Iizuka *et al.* (2021) resaltaron su utilidad como terapia de mantenimiento en niños con CU recurrente, especialmente en aquellos con contraindicaciones para el uso prolongado de esteroides.

El mecanismo de acción de la GMA se basa en la reducción de células inmunitarias activadas que producen citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, las cuales están implicadas en la patogénesis de la CU (Saniabadi *et al.*, 2019).

-Cirugía: La colectomía total se considera en casos refractarios al tratamiento médico o en presencia de complicaciones como megacolon tóxico o displasia epitelial, aunque efectiva, esta opción se reserva para casos específicos debido al impacto psicológico y funcional en niños (Turner *et al.*, 2021).

#### **1.4 COLITIS INDETERMINADA**

La colitis ulcerosa (CU) y la colitis indeterminada (CI) pertenecen al grupo de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), pero se diferencian tanto en su definición diagnóstica como en su expresión clínica, histológica y pronóstico. La CU es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta exclusivamente al colon, comenzando en el recto y extendiéndose de forma continua hacia proximal, con inflamación confinada a la mucosa y submucosa (Ungaro, Mehandru, Allen, Peyrin-Biroulet & Colombel, 2017). Clínicamente, se manifiesta con diarrea, hematoquezia, dolor abdominal y urgencia defecatoria.

El diagnóstico se basa en una combinación de hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos característicos (Magro *et al.*, 2013).

El término colitis indeterminada fue introducido por primera vez por Pathak *et al.* (1984) para describir aquellos casos en los que la diferenciación entre CU y enfermedad de Crohn no puede establecerse con certeza, incluso tras un análisis histopatológico detallado. Generalmente, este término se reserva para situaciones en las que existe inflamación del colon que no cumple criterios diagnósticos definitivos para CU ni para Crohn, especialmente en especímenes de colectomía (Geboes & Van Eyken, 2009).

Si bien algunos pacientes con colitis indeterminada evolucionan hacia una forma definida de CU o enfermedad de Crohn con el tiempo, otros permanecen sin una clasificación definitiva, lo que representa un desafío terapéutico y pronóstico (Jairath & Feagan, 2020).

## **1.5 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA**

Tradicionalmente, el tratamiento de estas patologías se ha basado en un modelo escalonado o “step-up”, en el cual los fármacos de baja potencia (como los corticosteroides o aminosalicilatos) se utilizan primero, reservando los inmunosupresores y agentes biológicos para los casos refractarios o severos, sin embargo, este modelo ha sido cuestionado debido a su limitada capacidad para modificar el curso natural de la enfermedad y prevenir complicaciones a largo plazo (D'Haens *et al.*, 2008).

El enfoque “top-down” propone, en contraste, el uso temprano de terapias inmunomoduladoras y agentes biológicos, particularmente en pacientes con factores de riesgo para enfermedad agresiva, esta estrategia ha sido ampliamente estudiada en población adulta y, progresivamente, ha comenzado a evaluarse en población pediátrica, donde la carga inflamatoria y el impacto sobre el crecimiento y desarrollo físico son particularmente relevantes (Turner *et al.*, 2020).

Batra y Conklin (2020) destacan la importancia de iniciar tratamientos biológicos de manera precoz, particularmente en pacientes con predictores de

mal pronóstico, como afectación perianal, historia familiar de EII o enfermedad extensa, asimismo estos autores señalan que el uso del monitoreo terapéutico proactivo permite ajustar las dosis de los medicamentos en función de los niveles séricos y la respuesta clínica, mejorando así los resultados terapéuticos y reduciendo los efectos adversos.

### **1.5.1 ENFOQUE TERAPÉUTICO 'TOP-DOWN' EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA**

Desde una perspectiva fisiopatológica, se reconoce que la inflamación crónica no tratada adecuadamente en las fases tempranas de la EC puede llevar a daño estructural irreversible, incluyendo estenosis, fístulas y necesidad de cirugía. En este contexto, el tratamiento intensivo desde el inicio puede contribuir a interrumpir la cascada inflamatoria y a preservar la integridad intestinal, lo cual es especialmente importante en niños y adolescentes que se encuentran en etapas críticas de desarrollo (Van Rheenen *et al.*, 2020)

Diversos estudios han evaluado la eficacia del enfoque "top-down". Uno de los más relevantes es el ensayo clínico PROFILE, un estudio multicéntrico aleatorizado publicado en 2024, que comparó la estrategia "top-down" con el modelo escalonado en pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad de Crohn, los resultados mostraron que el 79 % de los pacientes del grupo "top-down" alcanzaron remisión sin uso de corticosteroides ni necesidad de cirugía a las 48 semanas, en comparación con solo el 15 % en el grupo "step-up" (Kennedy *et al.*, 2024). En población pediátrica, un estudio retrospectivo realizado en Japón mostró que los pacientes tratados con enfoque "top-down" utilizaron menos corticosteroides y presentaron mejor adherencia terapéutica, aunque no se encontraron diferencias significativas en la tasa de recaída (Miyoshi *et al.*, 2020). Estos hallazgos son consistentes con los de una revisión sistemática que sugiere que el uso temprano de biológicos se asocia con mejores desenlaces clínicos y endoscópicos (D'Amico *et al.*, 2023). Si bien el enfoque "top-down" muestra beneficios potenciales, no se recomienda su aplicación universal, deben considerarse factores de riesgo al momento del diagnóstico que predicen un curso más agresivo de la enfermedad, tales como:

afectación extensa, compromiso perianal, necesidad precoz de corticosteroides, úlceras profundas en endoscopia o niveles elevados de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (Van Rheenen *et al.*, 2020). Asimismo, existen limitaciones asociadas al uso de terapias biológicas en etapas tempranas, incluyendo el costo elevado, el riesgo de infecciones, la necesidad de seguimiento estrecho y la posibilidad de pérdida de respuesta secundaria, estas consideraciones cobran aún más relevancia en el contexto pediátrico, donde la exposición prolongada a estos tratamientos puede tener implicaciones inmunológicas y metabólicas a largo plazo (Turner *et al.*, 2020

La implementación del enfoque “top-down” en niños y adolescentes con EII representa una oportunidad para modificar de manera significativa el curso de la enfermedad. Su uso debe guiarse por criterios de estratificación de riesgo y una evaluación multidisciplinaria, considerando no solo la actividad clínica y endoscópica, sino también los indicadores de desarrollo físico, crecimiento y calidad de vida del paciente pediátrico (D'Amico *et al.*, 2023).

### **1.5.2 TRATAMIENTO “STEP-UP” EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA**

Este enfoque comienza generalmente con aminosalicilatos, corticosteroides o dietas de exclusión, y se avanza progresivamente hacia inmunomoduladores (como azatioprina o metotrexato) y terapias biológicas (anti-TNF como infliximab) en casos de enfermedad moderada a severa o refractaria (Rufo & Bousvaros, 2020). Estos autores determinaron que la ventaja del enfoque “step-up” radica en la menor exposición inicial a tratamientos inmunosupresores de alto costo y con posibles efectos adversos graves.

Sin embargo, estudios recientes han puesto en duda la efectividad de este modelo en pacientes pediátricos con EII de comportamiento agresivo según Walters *et al.* (2019) , quienes demostraron que el uso temprano de infliximab en pacientes pediátricos con EC se asocia con una mayor probabilidad de remisión sostenida y menor necesidad de corticosteroides en el largo plazo. Para estos autores estos hallazgos apoyan un enfoque más individualizado basado en factores pronósticos.

En comparación, el enfoque "top-down", que introduce tratamientos biológicos desde etapas tempranas de la enfermedad, ha mostrado resultados superiores en ciertos subgrupos según un estudio de Aloï *et al.* (2020), estos autores también destacaron niños con EC tratados inicialmente con infliximab y tiopurinas presentaron tasas significativamente mayores de remisión mucosa y menores tasas de hospitalización, en comparación con aquellos tratados con el enfoque escalonado tradicional.

En el caso de la colitis ulcerosa pediátrica, Ledder *et al.* (2021) observaron que la introducción temprana de terapia biológica tras diagnóstico mejoraba el control de la enfermedad y reducía la necesidad de colectomía en comparación con el tratamiento secuencial progresivo.

## CAPITULO 2

### MANIFESTACIONES ORALES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La EII es una condición inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal que, como se mencionó anteriormente, puede presentar múltiples manifestaciones extraintestinales. Entre ellas, las alteraciones orales son de particular relevancia clínica, ya que pueden constituir signos iniciales, concomitantes o posteriores al diagnóstico de la enfermedad, especialmente en niños (Tanwar *et al.*, 2024).

Las manifestaciones orales fueron clasificadas por Lankarani *et al.* (2013) en específicas y no específicas. Las específicas son más frecuentes en pacientes con enfermedad de Crohn y comprenden lesiones como la hiperplasia labial (queilitis granulomatosa), la mucosa con aspecto de empedrado (cobblestoning), las úlceras lineales en pliegues vestibulares, y las pápulas mucosas (Tanwar *et al.*, 2024). Estas lesiones pueden reflejar la actividad de la enfermedad y, en algunos casos, preceder los síntomas intestinales, lo cual resulta útil para el diagnóstico precoz, particularmente en pacientes pediátricos (Zhang *et al.*, 2020).

Por otro lado, las manifestaciones orales no específicas pueden afectar tanto a pacientes con EC como con CU e incluyen glositis, estomatitis, eritema gingival, candidiasis oral, caries dental, gingivitis, hiperplasia gingival inducida por medicamentos y lesiones por deficiencias nutricionales (Haznedaroglu & Polat, 2023). Estos autores mencionan que estas manifestaciones suelen estar relacionadas con el tratamiento prolongado con inmunosupresores o corticosteroides, así como con malabsorción de nutrientes como hierro, folato y vitamina B12, comunes en la EII.

Un factor adicional que ha cobrado importancia es la disbiosis oral, en pacientes con EII se ha identificado una alteración del microbioma oral que podría predisponer a infecciones bucales recurrentes, inflamación y deterioro del estado bucal general (Tanwar *et al.*, 2024). Estos autores señalaron que la

presencia de una microbiota bucal alterada podría también tener un efecto bidireccional en la progresión de la enfermedad intestinal, evidenciando una posible conexión entre el eje oral-intestinal, aunque señalan que debe ser objeto de estudio en el futuro.

En la infancia, estas manifestaciones pueden ser particularmente relevantes para el diagnóstico temprano. Algunos estudios han reportado que las lesiones orales aparecen en un 7 a 23 % de los pacientes pediátricos con EII, y pueden preceder a los síntomas intestinales en una proporción significativa (Zhang *et al.*, 2020).

## **2.1. RELACIÓN ENTRE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN NIÑOS**

Koutsochristou *et al.* (2015) realizaron un estudio caso-control que demostró que niños y adolescentes con EII presentan una mayor prevalencia de caries y enfermedad periodontal en comparación con sus pares sanos. Los hallazgos incluyeron inflamación gingival más pronunciada, mayor sangrado al sondaje y profundidades de bolsa más elevadas, lo que indica un mayor compromiso de los tejidos periodontales.

De forma complementaria, un estudio más reciente de dos cohortes pediátricas mostró que niños con EII activa presentaban niveles de inflamación gingival significativamente más altos que los controles, incluso cuando la cantidad de placa era similar (Schreiner *et al.*, 2023). Este hallazgo según estos autores sugiere que la inflamación sistémica propia de la EII puede amplificar la respuesta inflamatoria en la cavidad oral, independientemente de los factores locales.

La conexión entre EP y EII parece estar mediada por mecanismos inmunológicos comunes. Se ha propuesto que la activación de células T helper 17 (Th17) en respuesta a disbiosis oral puede migrar hacia el intestino y contribuir a la inflamación intestinal, lo cual refuerza la hipótesis de una interacción bidireccional entre estas enfermedades (Schreiner *et al.*, 2023). Además, el desequilibrio del microbioma oral podría influir en la homeostasis

inmunológica intestinal, exacerbando la actividad de la EII (Schreiner *et al.*, 2023).

### **2.1.1 RELACIÓN ENTRE EL USO DE INMUNOSUPRESORES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y LA ENFERMEDAD PERIODONTAL**

La EII requiere en muchos casos de tratamientos inmunosupresores como azatioprina, mercaptopurina, metotrexato o biológicos, para controlar la inflamación crónica del tracto gastrointestinal. Sin embargo, la modulación del sistema inmunitario inducida por estos fármacos también puede tener repercusiones en otros tejidos, incluyendo los tejidos periodontales (Sánchez & González, 2019).

La enfermedad periodontal es una patología infecciosa inflamatoria crónica provocada por una interacción entre el microbiota oral y la respuesta inmunitaria del huésped. En pacientes con EII, esta respuesta inmunitaria puede verse alterada por los inmunosupresores, generando una susceptibilidad aumentada a la periodontitis (Isola *et al.*, 2021). Además, se ha observado que estos pacientes presentan niveles más elevados de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-1 $\beta$  e IL-18, así como de metaloproteinasas de matriz, lo que refleja una inflamación más intensa en los tejidos periodontales (Menezes & Neves, 2023).

Algunos estudios sugieren que, si bien los inmunosupresores reducen la inflamación sistémica, también pueden aumentar la predisposición a infecciones orales oportunistas, lo que complica el manejo periodontal, Brito *et al.* (2022), estos autores a su vez encontraron una prevalencia significativamente mayor de periodontitis en pacientes con EII en comparación con controles sanos, incluso después de ajustar por factores de riesgo comunes como higiene oral y tabaquismo.

### **2.1.2 RELACIÓN ENTRE LA DESNUTRICIÓN EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y LA ENFERMEDAD PERIODONTAL**



Zhang *et al.* (2020) demostraron que los pacientes con EII presentan una mayor prevalencia de enfermedad periodontal en comparación con personas sanas. El estudio sugiere que este fenómeno podría explicarse, en parte, por estados de deficiencia nutricional —como la falta de vitamina C, vitamina D y calcio— que deterioran el soporte gingival y óseo, favoreciendo la progresión de la periodontitis.

Asimismo, según Castañeda (2017) la desnutrición puede inducir una disbiosis en la microbiota oral, creando un ambiente propicio para bacterias periodontopatógenas como *Porphyromonas Gingivalis* y *Treponema Denticola*, este autor a su vez señala que la alteración en el equilibrio microbiano y la deficiencia inmunológica agravan la inflamación periodontal, afectando tanto tejidos blandos como estructuras óseas.

## **2.2 RELACIÓN ENTRE CARIES DENTAL Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN NIÑOS**

Koutsochristou *et al.* (2015) llevaron a cabo un estudio caso-control en el que se observó que los niños y adolescentes con EII presentaban una mayor prevalencia de caries y enfermedad periodontal en comparación con los controles sanos. Estos resultados se han confirmado y ampliado en investigaciones más recientes. Haznedaroglu y Polat (2023) encontraron que los pacientes pediátricos con EII, especialmente aquellos con enfermedad de Crohn, mostraban una incidencia significativamente más alta de caries y erosión dental, en comparación con niños sin enfermedades sistémicas.

La etiología de este aumento en la caries no es exclusivamente atribuible a la higiene oral, sino también a factores sistémicos y conductuales, el uso prolongado de medicamentos inmunosupresores y corticosteroides, la xerostomía inducida por ciertos tratamientos y las dietas hipercalóricas y blandas recomendadas durante los brotes de la EII pueden favorecer un ambiente bucal cariogénico (Zhang *et al.*, 2020).

Se ha sugerido que la disbiosis bucal en niños con EII podría estar relacionada con alteraciones en la microbiota oral que favorecen la colonización por

bacterias cariogénicas. Además, la respuesta inflamatoria sistémica asociada con la EII puede contribuir a una susceptibilidad mayor a las infecciones orales (Tanwar *et al.*, 2024).

### **2.2.1 RELACIÓN ENTRE LA MEDICACIÓN PARA LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y LA CARIES DENTAL**

Los corticosteroides sistémicos, frecuentemente utilizados durante los brotes de EII, pueden causar xerostomía (disminución del flujo salival), reduciendo así la capacidad de la saliva para neutralizar ácidos y remineralizar el esmalte dental (Sánchez & González, 2019).

Por otra parte, los inmunosupresores como la azatioprina y los anticuerpos monoclonales alteran la respuesta inmune oral, comprometiendo la defensa frente a microorganismos cariogénicos, Zhang *et al.* (2021) también demostraron que pacientes con EII presentaban una microbiota oral desequilibrada, con mayor presencia de *Streptococcus Mutans* y *Lactobacillus Spp.*, ambos estrechamente relacionados con la progresión de la caries.

El uso crónico de antibióticos, frecuente en el tratamiento de complicaciones de la EII, también modifica la flora oral, disminuyendo la diversidad bacteriana y eliminando especies protectoras, lo que facilita la colonización por bacterias cariogénicas (Rodrigues *et al.*, 2019).

Una revisión sistemática reciente realizada por Marruganti *et al.* (2021) concluyó que los pacientes con EII tienen una prevalencia significativamente mayor de caries dental en comparación con individuos sanos, destacando que tanto la enfermedad como su tratamiento son factores de riesgo relevantes para la salud dental.

### **2.2.2 RELACIÓN ENTRE LA DESNUTRICIÓN EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y LA CARIES DENTAL**

Los pacientes con EII presentan deficiencias de micronutrientes esenciales como calcio, fósforo, vitaminas A, D y del complejo B, todos importantes para el

desarrollo y mantenimiento de dientes sanos. La hipovitaminosis D y la deficiencia de calcio, por ejemplo, pueden comprometer la mineralización del esmalte, haciéndolo más susceptible al ataque ácido de las bacterias cariogénicas (Zhang *et al.*, 2020).

Además, la desnutrición puede afectar la cantidad y calidad de la saliva, reduciendo su capacidad buffer y su función antimicrobiana natural. Esto, junto con los cambios en la microbiota oral y el estado inmunológico alterado del huésped, puede favorecer la proliferación de *Streptococcus Mutans* y otras bacterias asociadas a la caries (Castañeda, 2017).

### **2.3. RELACION ENTRE LESIONES DE LA MUCOSA ORAL Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN NIÑOS**

Las lesiones de la mucosa oral asociadas con EII incluyen estomatitis, aftas orales recurrentes, glositis, queilitis angular, papulonódulos, cobblestoning (aspecto empedrado de la mucosa), ulceraciones lineales en los pliegues vestibulares y candidiasis oral (Zhou *et al.*, 2024). Estas manifestaciones pueden clasificarse como específicas, cuando presentan granulomas no caseificantes o lesiones típicas de la enfermedad, o inespecíficas, relacionadas con deficiencias nutricionales (como hierro, ácido fólico o vitamina B12) o el uso de inmunosupresores (Patnaik *et al.*, 2024).

Estudios recientes indican que estas lesiones pueden preceder al diagnóstico de la EII, particularmente en pacientes pediátricos, actuando como signos de alerta para una evaluación gastrointestinal más profunda (García *et al.*, 2022). La prevalencia de manifestaciones orales en pacientes con EII activa es mayor en comparación con aquellos en remisión, lo que sugiere un vínculo directo con la actividad inflamatoria sistémica (Loos *et al.*, 2023).

#### **2.3.1 RELACION ENTRE LA QUEILITIS GRANULOMATOSA Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

La queilitis granulomatosa (QG) es una manifestación inflamatoria crónica de los labios, caracterizada por edema persistente y la formación de granulomas

no caseificantes, aunque puede presentarse de manera idiopática, múltiples estudios recientes han vinculado su aparición con enfermedades sistémicas, especialmente con la EII, en particular la enfermedad de Crohn (Martín Carreras-Presas *et al.*, 2022).

Según Carrasco-García *et al.* (2020), la QG puede ser la primera manifestación de una enfermedad de Crohn subyacente, e incluso preceder al diagnóstico intestinal en un porcentaje significativo de pacientes pediátricos y adultos jóvenes. Según los autores mencionados, la presencia de granulomas en la mucosa oral, en ausencia de síntomas gastrointestinales, debe alertar al clínico para considerar un estudio digestivo.

En la revisión de Chimenos-Küstner *et al.* (2020), se destaca que la EII se manifiesta frecuentemente en la cavidad oral, y entre estas manifestaciones, la QG ocupa un lugar relevante como forma de presentación extraintestinal. Además, los autores refieren que se ha observado que la QG responde favorablemente a los tratamientos utilizados para la EII, como los corticosteroides y fármacos inmunomoduladores, lo que sugiere una conexión inmunopatológica común entre ambas entidades.

Un estudio de caso publicado por Martín Carreras-Presas *et al.* (2022) también resalta la utilidad del diagnóstico histopatológico de QG en la identificación temprana de la enfermedad de Crohn.

### **2.3.2 RELACION ENTRE EL "COBBLESTONING" DE LA MUCOSA ORAL Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

El "cobblestoning" o empedrado de la mucosa oral es una manifestación clínica caracterizada por la presencia de múltiples áreas de mucosa elevada separadas por fisuras profundas, lo que le confiere una apariencia similar a un empedrado. Esta lesión es considerada una manifestación específica de la enfermedad inflamatoria intestinal, particularmente de la EC (Guan *et al.*, 2023).

Según Zbar *et al.* (2019) el cobblestoning es más indicativo de afección sistémica, especialmente de la EC, de hecho, puede manifestarse antes que

los síntomas gastrointestinales, especialmente en niños , por lo que es una buena herramienta diagnóstica útil para la detección temprana de la enfermedad.

El mecanismo subyacente a esta alteración mucosa parece estar relacionado con la inflamación granulomatosa transmural característica de la enfermedad de Crohn, que afecta también la mucosa oral. En estos casos, se observan fisuras lineales, hiperplasia nodular de la mucosa y úlceras profundas (Eckel *et al.*, 2017).

El reconocimiento del cobblestoning oral por parte de odontólogos y médicos generales es clave, ya que puede motivar la derivación temprana al gastroenterólogo, permitiendo un diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento antes de la aparición de complicaciones intestinales (Alrashdan & Safadi, 2021).

### **2.3.3 RELACION ENTRE LAS ÚLCERAS LINEALES EN PLIEGES VESTIBULARES Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Las úlceras lineales en los pliegues vestibulares, son lesiones que se caracterizan por fisuras profundas con bordes hiperplásicos que afectan principalmente la mucosa yugal y labial (Guan *et al.*, 2023).

Según Alrashdan y Safadi (2021) estas úlceras son más frecuentes en pacientes con enfermedad de Crohn y pueden presentarse incluso antes del diagnóstico intestinal, especialmente en la población pediátrica, estos autores también señalan que las lesiones lineales vestibulares, junto con el edema labial y el cobblestoning, deben considerarse signos tempranos de afectación sistémica, por lo que su identificación puede ser clave para un diagnóstico oportuno.

Guan *et al.* (2023) subrayan que estas lesiones, cuando se acompañan de otros hallazgos como hiperplasia mucosa, fisuras profundas o granulomas no caseificantes en biopsia, refuerzan la sospecha clínica de EII, en particular de EC.

#### **2.3.4 RELACION ENTRE LAS PÁPULAS MUCOSAS ORALES Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Las pápulas mucosas orales, especialmente las asociadas con piodermatitis vegetante, representan un hallazgo clínico relevante. Estas lesiones se presentan como pápulas pustulosas sobre mucosa eritematosa, que se erosionan y adoptan un aspecto de “huella de caracol”, afectando comúnmente los labios, la mucosa yugal y la encía. (Zhou *et al.*, 2022).

La piodermatitis vegetante ha sido descrita en pacientes con CU, y aunque su presentación es infrecuente, su aparición puede preceder a la sintomatología intestinal o coincidir con exacerbaciones de la enfermedad. Estas pápulas pueden confundirse con otras condiciones orales, por lo que el diagnóstico diferencial incluye infecciones, enfermedades vesiculobullosas y reacciones medicamentosas (Zhou *et al.*, 2022).

Un estudio sistemático llevado a cabo por Lauritano *et al.* (2019) destacó la relevancia de las manifestaciones orales específicas en pacientes con EII, subrayando que estas lesiones, aunque poco comunes, pueden ser claves para la identificación temprana de la enfermedad, especialmente en niños y adolescentes.

#### **2.3.5 RELACION ENTRE LA GLOSITIS Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Según Zhou *et al.* (2022) en pacientes con EII, la glositis puede resultar tanto de procesos inflamatorios locales como de deficiencias nutricionales, especialmente de hierro, vitamina B12 y folato, derivadas de malabsorción intestinal o tratamiento farmacológico prolongado, esta lesión oral puede preceder a los síntomas intestinales, constituyéndose en un signo de alerta temprana en el diagnóstico de EII, especialmente en la enfermedad de Crohn.

Adicionalmente, la glositis se ha relacionado con disbiosis oral y alteraciones inmunológicas propias de la EII, que pueden contribuir a la cronicidad y recurrencia de esta manifestación. Su reconocimiento es clave no solo para establecer un enfoque diagnóstico temprano, sino también para intervenir

adecuadamente en las deficiencias sistémicas y mejorar la calidad de vida del paciente (Lauritano *et al.*, 2019).

### **2.3.6 RELACION ENTRE LA ESTOMATITIS Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

La estomatitis aftosa, caracterizada por la aparición de úlceras dolorosas y recurrentes en la mucosa oral, es una forma común en pacientes con EII, Según Salgado-Peralvo, Montero-Alonso y López-Jornet (2022), la prevalencia de estomatitis aftosa en pacientes con EII puede alcanzar hasta un 20%, siendo más frecuente en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa. Además, estos autores señalaron que los tratamientos con anticuerpos monoclonales, como los anti-TNF, pueden contribuir a la reducción de la frecuencia y severidad de estas lesiones.

Otras variantes de estomatitis en el contexto de la EII incluyen formas más específicas, como la piodermatitis vegetante, la cual puede presentarse con pústulas y erosiones orales sobre mucosa eritematosa. Esta lesión, aunque poco frecuente, se ha vinculado mayormente a la colitis ulcerosa y puede constituir un indicador de actividad sistémica (Zhou *et al.*, 2022).

Asimismo, Lauritano *et al.* (2019) enfatizaron la relación entre las lesiones orales y la actividad inflamatoria sistémica de la EII, sugiriendo que su presencia puede reflejar un desbalance inmunológico más amplio.

### **2.3.7 RELACION ENTRE EL ERITEMA GINGIVAL Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Esta condición se manifiesta como enrojecimiento e inflamación de las encías y puede ser una de las primeras señales clínicas de EII, especialmente en pacientes pediátricos o en fases iniciales de la enfermedad. (Eliason *et al.*, 2024).

El eritema gingival es una de las manifestaciones orales más comunes observadas en pacientes con EII, junto con lesiones como aftas, aspecto

empedrado de la mucosa oral y ulceraciones (Eliason *et al.*, 2024), estas manifestaciones pueden reflejar la actividad inflamatoria sistémica de la enfermedad y, en muchos casos, preceder los síntomas intestinales.

### **2.3.8 RELACION ENTRE LA CANDIDIASIS ORAL Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

La candidiasis oral es una infección fúngica oportunista causada principalmente por *Candida Albicans*, que puede proliferar en condiciones de inmunosupresión o disbiosis microbiana, en pacientes con EII, la candidiasis oral se presenta con mayor frecuencia debido a alteraciones inmunológicas, tratamientos farmacológicos inmunosupresores y desequilibrios en la microbiota bucal y gastrointestinal (Zhou *et al.* 2024).

Zhou *et al.* (2024) describen que existe un eje oral-intestinal en pacientes con EII, donde la sobrecolonización oral por *Candida* puede reflejar o incluso influenciar el microbiota intestinal, contribuyendo a la inflamación sistémica. Esta disbiosis micótica se ha identificado con mayor frecuencia en pacientes durante los brotes activos de la enfermedad, lo que sugiere una correlación entre la presencia de *Cándida* y la actividad inflamatoria.

Patnaik *et al.* (2024) también señalan que especies como *Candida Dubliniensis* y *Candida Sake*, además de *C. Albicans*, se han encontrado en cantidades elevadas en pacientes con EII activa, lo cual puede estar relacionado con una mayor permeabilidad de la mucosa intestinal, respuestas inmunitarias alteradas y tratamientos farmacológicos como los corticoides o los biológicos.

Por otro lado, García *et al.* (2022) analizaron la prevalencia de infecciones orales en pacientes con EII bajo tratamiento biológico y concluyeron que, aunque existe un riesgo teórico aumentado, la candidiasis oral no es significativamente más frecuente en estos pacientes si existe un control adecuado de la salud oral.





## CONCLUSIONES

La EII en la población pediátrica representa un desafío clínico creciente, no solo por su incidencia en aumento, sino también por su presentación más agresiva en comparación con los adultos. La enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la colitis indeterminada afectan significativamente el desarrollo físico, nutricional y psicológico de los niños y adolescentes. Si bien el diagnóstico y tratamiento oportunos son fundamentales para mejorar el pronóstico, aún persisten dificultades asociadas a la inespecificidad de los síntomas iniciales y al retraso diagnóstico.

En este contexto, las manifestaciones orales adquieren una relevancia clínica especial. La presencia de lesiones específicas, como la queilitis granulomatosa o el "cobblestoning", así como de signos inespecíficos relacionados con la desnutrición y el tratamiento inmunosupresor, puede constituir una herramienta diagnóstica precoz de gran valor. Asimismo, las alteraciones periodontales, cariosas y estructurales del esmalte dental deben ser consideradas como parte del espectro de afectación sistémica de la EII, y no como hallazgos aislados.

La evidencia revisada refuerza la necesidad de un enfoque interdisciplinario en el manejo de la EII pediátrica, donde la colaboración entre gastroenterólogos, pediatras, odontólogos y nutricionistas permita una atención integral centrada en la prevención de complicaciones y en la mejora de la calidad de vida del paciente. Reconocer la cavidad oral como un reflejo de la actividad sistémica de la enfermedad representa no solo una oportunidad diagnóstica, sino también una vía para intervenciones tempranas y eficaces. Por tanto, la salud bucal debe integrarse de forma sistemática en el seguimiento clínico de los niños con EII, promoviendo estrategias preventivas, terapéuticas y educativas adaptadas a sus necesidades específicas.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Almahrog, A., Graf, Y., & Jbireal, J. M. (2025). Enamel hypoplasia and dental caries in children: A review study. *Alqalam Journal of Medical and Applied Sciences*, 8(1), 373–379.
- 2- Aloï, M., D'Arcangelo, G., Di Nardo, G., Viola, F., & Cucchiara, S. (2020). Treating early Crohn's disease in pediatric patients: Is top-down better than step-up? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 70(4), 469–474.
- 3- Alrashdan, M. S., & Safadi, R. A. (2021). Crohn's disease initially presenting with oral manifestations and managed with ustekinumab: A case report. *Special Care in Dentistry*, 41(6), 634–638.
- 4- Batra, S., & Conklin, L. S. (2020). Therapeutics for inflammatory bowel diseases in children and adolescents: A focus on biologics and an individualized treatment paradigm. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 261, 363–375.
- 5- Benchimol, E. I., Fortinsky, K. J., Gozdyra, P., Van den Heuvel, M., Van Limbergen, J., & Griffiths, A. M. (2011). Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(1), 423–439.
- 6- Berni Canani, R., Di Costanzo, M., Leone, L., Pedata, M., Meli, R., & Calignano, A. (2020). Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 26(31), 4907–4921.
- 7- Brito, F., de Barros, F. C., Zaltman, C., Carvalho, A. T., Carneiro, A. J., Fischer, R. G., & Figueredo, C. M. (2022). Patients with inflammatory bowel disease have a higher chance of developing periodontitis. *Clinical Oral Investigations*, 26(1), 1–9.
- 8- Carrasco-García, A., Solano-López, P., Cuevas-González, J., & Silvestre-Donat, F. J. (2020). Manifestaciones orales en la enfermedad inflamatoria intestinal: Revisión de la literatura. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 25(6), e728–e736.

- 9- Castañeda, R. (2017). Implicaciones de la microbiota oral en la salud del sistema digestivo. *Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores*, 8(spe3), 60
- 10-Chimenos-Küstner, E., Jané-Salas, E., Marí-Roig, A., & López-López, J. (2020). Manifestaciones orales de enfermedades sistémicas. *Medicina Clínica*, 154(7), 267–273.
- 11-Christensen, L. B., Trillingsgaard, A., Møller, U. K., Ramlau-Hansen, C. H., & Heitmann, B. L. (2023). High-dose vitamin D supplementation during pregnancy and enamel defects in offspring: A 6-year follow-up of a randomized clinical trial. *Nutrients*, 15(1), 126.
- 12-D'Amico, F., Verstockt, B., Bezzio, C., & Danese, S. (2023). Early treatment in inflammatory bowel disease: Are we ready for the top-down strategy? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 20(1), 11–22.
- 13-Day, A. S., Whitten, K. E., Sidler, M., & Lemberg, D. A. (2006). Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 24(10), 1399–1410.
- 14-de Meij, T. G., Kneepkens, C. M., Benninga, M. A., van Bodegraven, A. A., & de Boer, N. K. (2019). Role of fecal biomarkers in inflammatory bowel disease in children. *Inflammatory Bowel Diseases*, 25(5), 941–951.
- 15-de Ridder, L., Turner, D., Wilson, D. C., Koletzko, S., Strozyk, K., Körner, U., ... & Ruemmele, F. M. (2019). Methotrexate in pediatric Crohn's disease: Long-term efficacy and tolerability. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 68(3), 414–421.
- 16-Domingues, R. S., Gonçalves, H. S., & Tondowski, C. S. (2020). Vitamin D deficiency and enamel defects: A systematic review. *Revista Paulista de Pediatria*, 38, e2018276.
- 17-D'Haens, G., Baert, F., van Assche, G., Caenepeel, P., Vergauwe, P., Tuynman, H., ... & Rutgeerts, P. (2008). Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: An open randomised trial. *The Lancet*, 371(9613), 660–667.
- 18-Eckel, A., Lee, D., Deutsch, G., Maxin, A., & Oda, D. (2017). Oral manifestations as the first presenting sign of Crohn's disease in a

- pediatric patient. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(8), e934–e938.
- 19-El-Matary, W., Moroz, S. P., & Bernstein, C. N. (2017). Diagnostic delay and associated factors in children with inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 65(4), 425–428.
- 20-Eliason, R. C., Jaskiran, K., & Thomas, A. M. (2024). Oral manifestations of inflammatory bowel disease: A guide to examination and diagnosis. *Frontline Gastroenterology*, 15(4), 328–333
- 21-Fumery, M., Pariente, B., Sarter, H., Savoye, G., Armengol-Debats, I., et al. (2019). Long-term outcome of pediatric-onset Crohn's disease: A population-based cohort study. *Digestive and Liver Disease*, 51(4), 496–502.
- 22-Gandhi, K. S., Willis, A. M., & Peery, A. F. (2020). Imaging modalities in the evaluation of Crohn disease: current status and future perspectives. *Gastroenterology Clinics*, 49(2), 303–318.
- 23-García, M. L., Rodríguez, P. A., & López, J. M. (2022). Impacto de la terapia biológica en la prevalencia de infecciones orales en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista de Gastroenterología Clínica*, 58(3), 145–152.
- 24-Geboes, K., & Van Eyken, P. (2009). Inflammatory bowel disease unclassified and indeterminate colitis: the role of the pathologist. *Journal of Clinical Pathology*, 62(3), 201-205.
- 25-Gkikas, K., Borrelli, O., Gerasimidis, K., et al. (2023). Nutritional interventions in paediatric inflammatory bowel disease: a focus on exclusive enteral nutrition and emerging dietary strategies. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 76(2), 154–163.
- 26-Guan, Q., Wang, S., Chen, Y., & Li, X. (2023). Oral manifestations of inflammatory bowel disease: An updated review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 52(3), 255–264.
- 27-Haznedaroglu, E., & Polat, E. (2023). Dental caries, dental erosion and periodontal disease in children with inflammatory bowel disease. *International Journal of Medical Sciences*, 20(5), 682–688.

- 28-Hyams, J. S., Griffiths, A., Markowitz, J., et al. (2012). Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*, 143(2), 365–374.
- 29-Isola, G., Polizzi, A., Alibrandi, A., Indelicato, F., & Ferlito, S. (2021). Periodontitis and inflammatory bowel disease: A retrospective chart analysis. *Clinical and Experimental Dental Research*, 7(2), 202–209.
- 30-Jairath, V., & Feagan, B. G. (2020). Global burden of inflammatory bowel disease. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(1), 2–3.
- 31-Kennedy, N. A., Rayment, N., Gaya, D. R., et al. (2024). Stratified medicine approach versus standard care for Crohn's disease: The PROFILE randomised trial. *The Lancet*.
- 32-Koutsochristou, V., Zellos, A., Dimakou, K., Panayotou, I., Siahnidou, S., Roma-Giannikou, E., & Tsami, A. (2015). Dental caries and periodontal disease in children and adolescents with inflammatory bowel disease: A case–control study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(8), 1839–1846.
- 33-Kugathasan, S., Denson, L. A., Walters, T. D., et al. (2017). Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicenter inception cohort study. *The Lancet*, 389(10080), 1710–1718.
- 34-Lauritano, D., Boccalari, E., Di Stasio, D., Della Vella, F., Carinci, F., Lucchese, A., & Petruzzi, M. (2019). Prevalence of oral lesions and correlation with intestinal symptoms of inflammatory bowel disease: A systematic review. *Diagnostics*, 9(3), 77.
- 35-Lee, D., Baldassano, R. N., Otley, A. R., et al. (2020). Comparative effectiveness of therapies for induction of remission in pediatric Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(3), 646–659.e8.
- 36-Levine, A., Wine, E., Assa, A., Shaoul, R., Kori, M., Cohen, S., ... & Silverberg, M. (2020). Guidelines for the management of pediatric ulcerative colitis: Joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 70(3), 405–418

- 37-Ledder, O., Assa, A., Levine, A., & Turner, D. (2021). Early introduction of biologics for ulcerative colitis in children: A new standard of care? *Frontiers in Pediatrics*, 9, 631140.
- 38-Loos, B. G., Van Dyke, T. E., & Herrera, D. (2023). Periodontitis and the incidence of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 118(1), 55–63.
- 39-Magro, F., Gionchetti, P., Eliakim, R., Ardizzone, S., Armuzzi, A., Barreiro-de Acosta, M., ... & Travis, S. P. L. (2013). Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, 7(10), 728-743
- 40-Marruganti, C., Discepoli, N., Gaeta, C., et al. (2021). Dental caries occurrence in inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Caries Research*, 55(5), 485–495
- 41-Martín Carreras-Presas, C., Blanc-Sánchez, G., López-López, J., & Chimenos-Küstner, E. (2022). Queilitis granulomatosa como manifestación inicial de enfermedad de Crohn: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 27(3), e355–e359.
- 42-Martín de Carpi, J. (2022, mayo 17). Experto advierte sobre la colitis ulcerosa en la población pediátrica: “Ha experimentado un importante aumento”. *Infosalus*.
- 43-Martínez-Beneyto, Y., Vicente, A., & Cabañes, A. G. (2022). Relationship between serum calcium levels and enamel hypoplasia in children: A cross-sectional study. *Pediatric Dental Journal*, 32(4), 215–221
- 44-Mastroberardino, S., Campus, G., & Petti, S. (2020). Impact of calcium and vitamin D intake on developmental enamel defects in children: A review. *European Journal of Paediatric Dentistry*, 21(2), 107–112.
- 45-Mendoza, R., & Bosques-Padilla, F. J. (2019). Enfermedad inflamatoria intestinal: tratamiento nutricio. *Revista de Gastroenterología de México*, 84(1), 42–51.

- 46-Menezes, A. M., & Neves, K. A. (2023). Immunological traits of patients with coexistent inflammatory bowel disease and periodontitis: A systematic review. *Journal of Periodontology*, 94(1), 1–10
- 47-Mirsepasi-Lauridsen, H. C., Vallance, B. A., & Krogfelt, K. A. (2022). The role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease: current and future perspectives. *Microorganisms*, 10(3), 612
- 48-Mishra, S., Dandekar, R. C., & Patel, P. (2024). The oral microbiome and dental caries in children: A systematic review of recent insights. *Scientific Reports*, 14, 3282.
- 49-Miyoshi, J., Ueno, T., Takeuchi, Y., Imai, Y., & Uza, N. (2020). Effectiveness of early combined immunosuppressive therapy in Crohn's disease: A retrospective cohort study in Japan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 35(12), 2105–2111.
- 50-Murch, S., Day, A., & Turner, D. (2023). Genetics and pathogenesis of pediatric inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 20(4), 234–248.
- 51-Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., ... & Kaplan, G. G. (2019). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*, 390(10114), 2769–2778.
- 52-Nijakowski, K., Gruszczyński, D., Łysakowska, K., & Surdacka, A. (2023). Microbiological aspects of dental caries: A review of the literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(2), 1173.
- 53-Panés, J., Domènech, E., & Gomollón, F. (2020). Avances terapéuticos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología*, 43(1), 20–29.
- 54-Patnaik, S., Durairajan, S. S. K., Singh, A. K., Krishnamoorthi, S., Iyaswamy, A., Mandavi, S. P., Jeewon, R., & Williams, L. L. (2024). Role of *Candida* species in pathogenesis, immune regulation, and prognostic tools for managing ulcerative colitis and Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 30(48), 5212–5220.
- 55-Pathak, I. C., Raghunathan, M., & Chari, R. S. (1984). Indeterminate colitis: a follow-up study. *Journal of Pediatric Surgery*, 19(6), 721-725.



- 56-Pereira, J. L., Silva, J. B., & Santiago, P. A. (2023). Oral dysbiosis and childhood caries: Evidence from microbiome studies. *Children*, 10(4), 621.
- 57-Pérez, C., Montenegro, P., & Rojas, L. (2024). Características clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica en un centro terciario de Argentina. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 35(2), 115–122.
- 58-Pinto, G. S., de Oliveira, L. A., & Valerio, M. J. (2023). Early-life antibiotic exposure and risk of childhood caries: A narrative review. *Pediatric Dentistry Journal*, 33(1), 45–52.
- 59-Rodrigues, E., Laranjeira, N., Nunes, G., et al. (2019). Are cariogenic bacteria the major risk factor to dental caries in patients with ulcerative colitis? *Arquivos de Gastroenterologia*, 56(2), 118–123.
- 60-Rosen, M. J., Dhawan, A., & Saeed, S. A. (2021). Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA Pediatrics*, 175(1), 86–93.
- 61-Ruemmele, F. M., Veres, G., Kolho, K. L., Griffiths, A., Levine, A., Escher, J. C., & Buderus, S. (2014). Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 8(10), 1179–1207.
- 62-Ruemmele, F. M., Turner, D., & Levine, A. (2020). Recommendations for the medical management of pediatric Crohn's disease: An evidence-based guideline from the ESPGHAN. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 70(2), 192–207.
- 63-Rufo, P. A., & Bousvaros, A. (2020). Current therapy of inflammatory bowel disease in children. *Pediatric Clinics of North America*, 67(4), 683–698.
- 64-Salgado-Peralvo, A. O., Montero-Alonso, M., & López-Jornet, P. (2022). Prevalence of aphthous stomatitis in patients with inflammatory bowel disease after the treatment with monoclonal antibodies: A systematic review and meta-analysis. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 27(6), e588–e595.
- 65-Sánchez, S., & González, M. (2019). Manifestaciones extraintestinales en enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 30(2), 124–131.

- 66-SAP (Sociedad Argentina de Pediatría)  
<https://sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2017/v115n6a04.pdf>
- 67-Schreiner, P., Schmid, S., Lang, N. P., & Jensen, L. J. (2023). Periodontal treatment needs in children and adolescents with inflammatory bowel disease: A cross-sectional study. *Journal of Clinical Periodontology*, 50(6), 654–662.
- 68-SEGHP (Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica). (2018). Guías ECCO-ESPGHAN para el manejo de la colitis ulcerosa pediátrica. <https://seghnp.org/articulo-interes/guias-ecco-espghan-para-el-manejo-de-la-colitis-ulcerosa-pediatrica>
- 69-Shaw, S. Y., Blanchard, J. F., & Bernstein, C. N. (2010). Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 105(12), 2687–2692.
- 70-Sigall-Boneh, R., Levine, A., Lomer, M., Wierdsma, N., & Gueli Alletti, S. (2019). Dietary therapy in paediatric Crohn's disease: The gap between guidelines and implementation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(6), 337–346.
- 71-Silva, P. P., Novillo, G. D., & Larraín, B. F. (2020). Actualización del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños. *Revista Chilena de Pediatría*, 75(4), 318–326
- 72-Sosa-Solís, V., Villarreal, J., & Rodríguez, M. (2020). Enfermedad perianal como primera manifestación de enfermedad inflamatoria intestinal en niños: Revisión de casos. *Gastroenterología y Hepatología*, 43(5), 235–240.
- 73-Sun, X., He, J., & Zeng, X. (2022). Probiotics as a potential preventive strategy against dental caries in children: A review. *Frontiers in Oral Health*, 3, 941258.
- 74-Tanwar, H., Gnanasekaran, J. M., Allison, D., Chuang, L. S., He, X., Aimetti, M., ... & Thumbigere-Math, V. (2024). Unravelling the oral-gut axis: Interconnection between periodontitis and inflammatory bowel disease, current challenges, and future perspective. *Journal of Crohn's and Colitis*, 18(8), 1319–1341.

- 75-Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J. F., & Peyrin-Biroulet, L. (2020). Crohn's disease. *The Lancet*, 395(10223), 1713–1727.
- 76-Turner, D., Ricciuto, A., Lewis, A., et al. (2021). STRIDE-II: An update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) initiative. *Gastroenterology*, 160(5), 1570–1583.
- 77-Uhlig, H. H. (2013). Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. *Gut*, 62(12), 1795–1805.
- 78-Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. B., Peyrin-Biroulet, L., & Colombel, J. F. (2017). Ulcerative colitis. *The Lancet*, 389(10080), 1756–1770.
- 79-Van Limbergen, J., Wilson, D. C., & Satsangi, J. (2009). The genetics of Crohn's disease. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 10, 89–116.
- 80-Van Rheenen, P. F., Aloji, M., Assa, A., et al. (2020). The medical management of paediatric Crohn's disease: An ECCO-ESPGHAN guideline update. *Journal of Crohn's and Colitis*, 15(2), 171–194
- 81-Wang, Y., Gao, X., Ghozlane, A., Hu, H., Li, X., Xiao, Y., ... & Xia, Y. (2020). Characteristics of fecal microbiota in pediatric Crohn's disease and their dynamic changes during infliximab therapy. *Journal of Crohn's and Colitis*, 14(4), 585–596.
- 82-Walsh, C. M., Shah, S. A., Rieder, F., & Cohen, R. D. (2022). Emerging therapies and personalized medicine in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 51(1), 181–194.
- 83-Walters, T. D., Kim, M. O., Denson, L. A., Griffiths, A. M., Dubinsky, M. C., Baldassano, R. N., ... & Hyams, J. S. (2019). Increased effectiveness of early therapy with anti-TNF- $\alpha$  vs. step-up therapy in pediatric Crohn's disease: Results from the RISK cohort. *Gastroenterology*, 156(3), 705–714.e2.
- 84-Zbar, A. P., Ben-Horin, S., Beer-Gabel, M., & Eliakim, R. (2019). Oral Crohn's disease: Is it a separable disease from orofacial granulomatosis? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 31(5), 527–533.
- 85-Zhang, L., Gao, X., Zhou, J., Chen, S., Zhang, J., Zhang, Y., ... & Yang, J. (2020). Increased risks of dental caries and periodontal disease in

Chinese patients with inflammatory bowel disease. *International Dental Journal*, 70(3), 227–236.

86-Zhou, Y., Chen, X., Zhang, X., & Li, Y. (2024). The oral-gut microbiome axis in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Immunology*, 15, 1430001.