



ORIGINAL

Colectomía en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

C. Sierra Salinas^a, J. Blasco Alonso^{a,*}, V.M. Navas López^a, J. Serrano Nieto^a,
A. Unda Freire^b y M.D. Argos Rodríguez^b

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

^b Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Materno-Infantil, Málaga, España

Recibido el 28 de septiembre de 2010; aceptado el 15 de noviembre de 2010

Disponible en Internet el 17 de febrero de 2011

PALABRAS CLAVE

Colitis ulcerosa;
Tacrolimus;
Ciclosporina;
Infliximab;
Colectomía

Resumen

Introducción: No son frecuentes los estudios descritos sobre fallo del tratamiento médico en colitis ulcerosa (CU) que conduce a la realización de colectomía.

Material y métodos: Estudio retrospectivo desde 1984 hasta 2009 de pacientes diagnosticados de CU, menores de 14 años, sometidos a colectomía por falta de respuesta al tratamiento. Se clasifica en función de la cirugía en colectomía urgente y en electiva.

Resultados: Colectomía efectuada en 14 pacientes pediátricos, el 26,9% del total de pacientes diagnosticados de CU. Edad al diagnóstico $7,8 \pm 4,0$ años, inferior a 10 años en 8 casos y por debajo de 5 años en 5 pacientes. Todos los casos diagnosticados con menos de 5 años fueron colectomizados antes del sexto mes tras el diagnóstico. Se realiza una colectomía electiva en 5/14 y urgente en 9/14. Las complicaciones surgidas se dividen en precoces, por debajo de los 30 días tras colectomía, y tardías, pasado el primer mes. El tratamiento farmacológico en los casos de colectomía urgente abarca metilprednisolona por vía intravenosa (100%), tacrolimus por vía oral (55,5%), ciclosporina por vía oral/intravenosa (33,3%) e infliximab (33,3%). Los casos correspondientes a colectomía electiva corresponden al periodo 1985-1998.

Conclusiones: La influencia de la edad es determinante en el pronóstico. Todos los menores de 5 años diagnosticados de CU terminaron colectomizados. La indicación de colectomía urgente fue realizada tras falta de respuesta al tratamiento con corticoide por vía intravenosa en combinación con potente agente inmunomodulador (tacrolimus, ciclosporina, infliximab). Los casos correspondientes a colectomía electiva sucedieron en el periodo anterior a 1999, cuando la terapéutica con fármacos de segunda línea era muy infrecuente, con lo que la remisión era excepcional.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javierblascoalonso@yahoo.es (J. Blasco Alonso).

KEYWORDS

Ulcerative colitis;
Methylprednisolone;
Cyclosporine;
Tacrolimus;
Infliximab;
Colectomy

Colectomy in paediatric patients with ulcerative colitis**Abstract**

Introduction: There are not many studies published in the literature on failure of medical treatment in Ulcerative Colitis (UC) that leads to colectomy.

Patients and methods: Retrospective study of patients under 14 years diagnosed with UC from 1984 to 2009, who underwent colectomy due to lack of response to medical treatment. They are divided into urgent or elective surgery.

Results: Colectomy performed in 14 paediatric patients (26.9% of total UC patients). Age at diagnosis 7.8 ± 4.0 years, 8 of them younger than 10 years and 5 younger than 5 years. All cases diagnosed on patients less than 5 years of age required colectomy in the first 6 months after diagnosis. Elective colectomy was performed on 5/14 and urgent surgery in 9/14. The reported complications were divided into early (first 30 days after colectomy) and late. Pharmacological treatment in cases with urgent colectomy included methylprednisolone (100%), oral tacrolimus (55.5%), oral/intravenous cyclosporine (33.3%) and infliximab (33.3%). Cases of elective colectomy were all in the 1985–1998 period.

Conclusions: The influence of age is a key factor for prognosis. All patients less than 5 year-old ended up with colectomy. The main indication for urgent surgery was lack of response to treatment with intravenous steroids combined with a potent immunomodulator (tacrolimus, cyclosporine, infliximab). All cases of elective colectomy were performed before 1999, when second line medical treatment was very uncommon, making remission unlikely.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) en edad pediátrica suele ser más extensa y más agresiva que la que debuta en edad adulta^{1,2}. Aunque la mayoría de los casos pueden tratarse dos con éxito por medio de fármacos, una proporción de casos pediátricos precisa intervención quirúrgica aunque en términos dispares según distintas publicaciones (6–24%)^{3,4}. Con la realización de la colectomía desaparece un grave problema, evitando los efectos perjudiciales de los diversos fármacos empleados en casos de CU grave, pero aparecen con frecuencia diversas situaciones que deben considerarse.

El objetivo principal de nuestro estudio es la descripción de los casos de colectomía urgente o electiva como consecuencia del fallo del tratamiento médico. Definimos colectomía urgente si el fracaso del tratamiento médico y la realización de colectomía ocurren durante el mismo ingreso. Si las indicaciones para la cirugía se basan en la mala respuesta al tratamiento médico, y la dependencia de corticoides con efectos secundarios significativos, nos referimos a colectomía electiva.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo practicando una revisión documental de las historias clínicas correspondientes a los pacientes diagnosticados de CU y tratados quirúrgicamente y atendidos en nuestro hospital desde 1984 hasta 2009. Se efectúa el diagnóstico de CU de forma preoperatoria por características clínicas, radiológicas, endoscópicas e histológicas, y confirmado por examen anatomopatológico tras la resección de colon. Se obtienen los datos de sexo, edad al diagnóstico, indicación de colectomía (urgente o electiva), tratamiento médico empleado antes de la intervención, tipo

de intervención y número de actuaciones quirúrgicas, complicaciones precoces (en los primeros 30 días poscirugía) y complicaciones tardías, incluidos episodios de reservoiritis o pouchitis. Se aplica el índice de actividad PUCAI, recientemente validado como medida no invasiva de la actividad de CU⁵.

Resultados

Cincuenta y dos pacientes pediátricos diagnosticados de CU en el período 1984-2009, de los cuales 14 fueron sometidos a colectomía. Predominio de sexo femenino (9/14). Todos pertenecen a la raza caucásica. La edad al diagnóstico (media $7,8 \pm 4$ años) oscila entre 2,4 años y 13,2 años, y es inferior a 10 años en 8 pacientes (57,1%), y por debajo de 5 años comenzaron 5 pacientes. La edad en el momento de la colectomía es $9,4 \pm 3,9$ años. Todos los casos que se diagnosticaron con menos de 5 años fueron colectomizados antes del sexto mes tras el diagnóstico. El tiempo medio de seguimiento posquirúrgico controlado en nuestra unidad es $3,5 \pm 2,1$ años.

El tipo de cirugía en cuanto a indicación se divide en electiva (5/14) y urgente (9/14). En relación con los 9 pacientes que precisaron colectomía urgente, en 7 se realizó colectomía total: ileostomía y creación de reservorio ileal en 3 de ellos y en 2 casos colectomía total con anastomosis ileo-rectal. De los 5 pacientes intervenidos con indicación de cirugía electiva, en 3 casos se realizó colectomía total con ileostomía y creación de reservorio ileal, en 1 caso colectomía total y anastomosis ileo-rectal y colectomía parcial en otro caso.

La anastomosis ileo-anal se realizó con posterioridad en 6 pacientes. El número de intervenciones quirúrgicas es variable en función de las complicaciones surgidas: un solo procedimiento quirúrgico en 4 casos, 2 procedimientos

Tabla 1 Complicaciones tras colectomía.

Sangrado rectal	Obstrucción intestinal	Absceso	Fístula	Sepsis pélvica
<i>Precoces (en los primeros 30 días)</i>				
4 28,5%	3 21,4%	3 21,4%	2 14,2%	1 7,1%
<i>Tardías (después de los primeros 30 días)</i>				
Reservoritis	Estenosis	Absceso	Fístula	
3 7,1%	2 21,4%	1 7,1%	1 14,2%	

quirúrgicos en 6 pacientes, 3 procedimientos quirúrgicos en 3 casos y 5 intervenciones en un paciente.

Las complicaciones precoces, ocurridas en los primeros 30 días tras la colectomía, fueron: sangrado rectal, obstrucción intestinal, absceso, fístula y sepsis pélvica (tabla 1).

Las complicaciones tardías, ocurridas a partir de los 30 días fueron: reservoritis (pouchitis), estenosis, fístula y absceso (tabla 1).

El tratamiento farmacológico se basó en corticoides en todos los casos; en 5 pacientes se administró tacrolimus y en 3 ciclosporina; infliximab se empleó en 3 casos (número de dosis por caso: 1, 3, 1) y adalimumab en un paciente (6 dosis). Los derivados de tioguaninas se emplearon en 4 pacientes (2 azatioprina y 2 mercaptopurina). Se administró mesalazina en todos, aunque en 2 casos se suspendió por intolerancia digestiva.

El tratamiento farmacológico empleado durante el brote agudo que condujo a la colectomía (tabla 2) se agrupó en metilprednisolona por vía intravenosa (100%), tacrolimus por vía oral (55,5%), ciclosporina (33,3%) por vía oral en 2 casos y por vía intravenosa en 1 paciente, e infliximab en 3 casos (33,3%) recibiendo una sola infusión por vía intravenosa en 2 pacientes y 3 dosis en otro paciente. De los 5 casos pertenecientes al grupo de colectomía electiva, solo uno recibía tratamiento inmunomodulador como terapia de mantenimiento.

Los pacientes intervenidos antes de 1998 (2 colectomías urgentes y 5 colectomías electivas) corresponden a casos por fallo del tratamiento médico. Todos los sometidos a colectomía electiva pertenecen al período comprendido entre 1985 y 1998.

Entre 1999 y 2009, se realizó 7 procedimientos de colectomía, todos ellos como indicación urgente por la gravedad del brote sin respuesta al tratamiento médico.

La aplicación retrospectiva del índice PUCAI en el momento de la colectomía urgente identifica un índice superior a 60 en todos los casos.

Discusión

El porcentaje de pacientes pediátricos diagnosticados de CU colectomizados es muy variable en función del tiempo de enfermedad transcurrido; oscila entre el 6% en el primer año del diagnóstico y el 29% a los 20 años del diagnóstico⁶. Nuestra serie de 14 casos equivale al 26,9% de los pacientes diagnosticados de CU en etapa pediátrica desde 1984 hasta 2009. Estos casos apoyan el concepto de agresividad inherente a la CU de comienzo infantil⁷; no sorprende, por tanto, la edad al diagnóstico inferior a 10 años en el 57,1% de los pacientes e inferior a 5 años en el 35,7%. Los diagnosticados con menos de 5 años de edad fueron colectomizados en los siguientes 6 meses del diagnóstico, de acuerdo con la gravedad descrita en los casos precoces⁷. Cuatro de estos 5 casos, al no mejorar con corticoides por vía intravenosa, recibieron tratamiento intensivo sin resultado: tacrolimus por vía oral (3 pacientes) e infliximab (1 paciente), por tanto, no se puede atribuir un tratamiento insuficientemente potente para frenar el brote grave de CU.

Todos los pacientes sometidos a colectomía electiva pertenecen al período comprendido entre 1985 y 1998. En ese período, la terapéutica con fármacos de segunda línea, como son los inmunomoduladores derivados de tiopurina, era infrecuente, por ellos esos pacientes fueron tratados sólo con mesalazina y frecuentes cursos de corticoides, con lo que la remisión era excepcional. A partir de 1999 no se ha efectuado colectomía electiva en ningún caso, de acuerdo con el modelo de tratamiento empleado con azatioprina o mercaptopurina, medida eficaz como se ha notificado en otras revisiones^{10,11}. Sin embargo, entre 1999 y 2009 se realizaron 7 procedimientos de colectomía, todos como indicación urgente por la gravedad del brote, sin respuesta al tratamiento médico. En comparación con los adultos, la extensión a pancolitis es mucho más frecuente en los casos pediátricos, y se añade un factor adicional de gravedad¹¹. Son escasos los estudios que evalúan las exacerbaciones de CU en edad pediátrica y se estima entre el

Tabla 2 Fármacos administrados en brote grave de enfermedad con realización de colectomía urgente por fallo médico.

Fármaco	Metilprednisolona	Tacrolimus	Ciclosporina	Infliximab
Dosis	1-2 mg/kg/día	0,12 mg/kg/día	3 mg/kg/día	5 mg/kg
Rango de días, vía (oral, intravenosa: iv)	8-22 días	3-19 días	4-7 días oral (2 casos)	1 dosis iv (2 casos)
	iv	oral	7 días iv (1 caso)	3 dosis iv (1 caso)
Pacientes	9/9 (100%)	5/9 (55,5%)	3/9 (33,3%)	3/9 (33,3%)

28 y el 40% la incidencia de al menos un episodio grave que requiere ingreso^{12,13}. La edad media al diagnóstico en nuestros pacientes es inferior a la descrita por otros autores^{9,11,14}, factor que puede justificar la gravedad del episodio que condujo a colectomía al no responder al tratamiento médico.

El tratamiento con corticoides por vía intravenosa constituye el tratamiento de primera línea para el episodio agudo grave de CU, tanto en niños como en adultos. En un amplio estudio prospectivo que engloba a 291 pacientes pediátricos¹⁵ se constata falta de respuesta al tratamiento con corticoides por vía intravenosa en el 34% de los casos, algo más elevado que en los adultos¹⁶. Las guías clínicas recomiendan terapia de segunda línea si no existe respuesta al tratamiento por vía intravenosa con corticoides en 3-10 días de iniciar el tratamiento¹⁷. En los pacientes pediátricos se ha incorporado recientemente el índice PUCAI para iniciar tratamiento de segunda línea en el brote grave de CU¹². La puntuación superior a 45 al tercer día de tratamiento por vía intravenosa con corticoides predice la falta de respuesta y si al quinto día la puntuación es superior a 70 es indicación firme para introducir terapias de segunda línea¹⁴. En nuestros pacientes sometidos a colectomía urgente no aplicamos en su momento el índice PUCAI, salvo en los dos últimos casos (65 y 75), pero aplicado de forma retrospectiva en los otros 7 pacientes intervenidos de urgencia la puntuación osciló entre 60 y 70. La necesidad de recurrir a otras terapias ante el fallo del tratamiento con corticoides por vía intravenosa para evitar la colectomía se basa en la administración de inhibidores de calcineurina, ciclosporina o tacrolimus o con terapia biológica con infliximab. En la reciente revisión de Turner y Griffiths⁵ se notifica una tasa de colectomía a corto plazo en el 19% de los que fueron tratados con ciclosporina, el 22% con tacrolimus y el 25% con infliximab; sin embargo, la tasa de colectomía a largo plazo aumenta al 61% con ciclosporina, el 91% con tacrolimus y solo el 36% con infliximab. La terapia con inhibidores de calcineurina no puede utilizarse como tratamiento de mantenimiento y solo está indicada para la inducción de la remisión y como medicación puente para los inmunomoduladores derivados de tioguanina¹⁸. La pauta de mantenimiento con infliximab añade un considerable factor favorable para evitar la colectomía, al prolongar su efecto en el tiempo, a diferencia de los inhibidores de calcineurina, describiéndose recientemente un 61% de pacientes que evitan la colectomía a los 2 años¹⁹.

La tasa de complicaciones tras proctocolectomía y anastomosis ileoanal es elevada en la mayoría de las series publicadas⁸⁻⁹.

Las complicaciones precoces, ocurridas en los primeros 30 días tras la colectomía, son similares a las descritas en otras series²⁰, especialmente si ocurre una segunda o tercera intervención quirúrgica. Probablemente, la medicación preoperatoria, especialmente dosis elevadas de corticoides, puede incrementar el riesgo de complicaciones, principalmente infecciosas²¹. El tamaño de nuestra serie impide obtener conclusiones en este aspecto.

Las complicaciones tardías, ocurridas a partir de los 30 días, son comparables con las de otros estudios^{20,22}.

La principal limitación de 3este estudio procede del tamaño muestral tan pequeño, que impide valoración estadística. Además, el período de revisión de 25 años añade

variables derivadas de una larga evolución. Aunque la estrategia farmacológica pudo ser más eficaz en algunos de nuestros pacientes, creemos que no debe asumirse la idea de mantener el colon a toda costa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, et al. Children with early onset inflammatory bowel disease: findings of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr*. 2005;146:35–40.
- Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1114–22.
- Escher JC, Taminau JA, Nieuwenhuis EE, Büller HA, Grand RJ. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: best available evidence. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9:34–58.
- Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Tilloy E, Brazier F, Merle V, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2080–8.
- Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, De Bruijne J, Uusoue K, et al. Development and evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133:423–32.
- Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA, Binder V. Inflammatory bowel disease with onset in childhood. Clinical features, morbidity and mortality in a regional cohort. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:139–47.
- Turunen P, Ashorn M, Auvinen A, Iltanen S, Huhtala H, Kolho KL. Long-term health outcomes in pediatric inflammatory bowel disease: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:56–62.
- Wewer V, Hesselheldt P, Qvist N, Husby S, Paerregaard A. J-pouch ileoanal anastomosis in children and adolescents with ulcerative colitis: functional outcome, satisfaction and impact on social life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:189–93.
- Pakarinen M, Natunen J, Ashorn M, Koivusalo A, Turunen P, Rintala R, et al. Long-term outcomes of restorative proctocolectomy in children with ulcerative colitis. *Pediatrics*. 2009;123:1377–82.
- Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, Wewer V. Paediatric inflammatory bowel disease during a 44-year period in Copenhagen County: occurrence, course and prognosis — a population-based study from the Danish Crohn Colitis Database. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:1291–301.
- Howarth LJ, Wiskin AE, Griffiths DM, Afzal NA, Beattie RM. Outcome of childhood ulcerative colitis at 2 years. *Acta Paediatr*. 2007;96:1790–3.
- Turner D, Walsh CM, Benchimol EI, Mann EH, Thomas KE, Chow C. Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. *Gut*. 2008;57:331–8.
- Barabino A, Tegaldo L, Castellano E, Gandullia P, Torrente F, Marino C, et al. Severe attack of ulcerative colitis in children: retrospective clinical survey. *Dig Liver Dis*. 2002;34:44–9.
- Turner D, Mack D, Leleiko N, Walters TD, Uusque K, Leach ST, et al. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology*. 2010;138:2282–91.

15. Turner A, Griffiths A. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:440–9.
16. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:103–10.
17. Kugathasan S, Dubinsky MC, Keljo D, Moyer MS, Rufo PA, Wyllie R, et al. Severe colitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:375–85.
18. Navas Lopez V, Blasco Alonso J, Sierra Salinas C, Barco Galvez A, Vicioso Recio M. Safety and efficacy of oral tacrolimus in the treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *An Pediatr (Barc).* 2009;70:519–25.
19. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Stephens M, Evans J, et al. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1430–6.
20. Patton D, Gupta N, Wojcicki JM, Garnett EA, Nobuhara K, Heyman MB. Postoperative outcome of colectomy for pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:151–4.
21. Trésallet C, Royer B, Godiris-Petit G, Menegaux F, et al. Effect of systemic corticosteroids on elective left-sided colorectal resection with colorectal anastomosis. *Am J Surg.* 2008;195:447–51.
22. Alexander F, Sarigol S, DiFiore J, Stallion A, Cotman K, Clark H, et al. Fate of the pouch in 151 pediatric patients after ileal pouch anal anastomosis. *J Pediatr Surg.* 2003;38:78–82.