

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS “GENERAL CALIXTO GARCÍA”
INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGÍA**



**Manifestaciones digestivas, extraintestinales y alteraciones endoscópicas
en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal**

Autora: Dra. Edith Yucra Alania.
Especialista de I grado en MGI.
Residente de tercer año en Gastroenterología.

Tutora: MSc.Dra. Yamila del Carmen Velazco Villaurrutia.
Especialista de I grado en Gastroenterología.
Profesor auxiliar e investigador agregado.

Asesores: MSc.Dra. Elsa Francisca García Bacallao.
Especialista de II grado en Gastroenterología.
Profesor auxiliar e investigador auxiliar

MSc.Dra. Liana Margarita Labrada Moreno.
Especialista de I grado en MGI.
Especialista de I grado en Bioestadística.
Instructor.

**Trabajo de terminación de la especialidad para optar por el título de
especialista de primer grado en Gastroenterología.**

La Habana, 2022

“El diagnóstico no es el fin, sino el comienzo de la práctica”

Martin H. Fischer

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresa mi gratitud a una serie de personas que me han apoyado de manera directa o indirecta en esta tesis que parecía no tener un fin en medio de esta situación epidemiológica COVID-19. Gracias al Instituto de Gastroenterología de Cuba por permitirme convertirme en una profesional en lo que tanto me apasiona. Gracias a todos ustedes, fueron ustedes los responsables de realizar su pequeño aporte que en el día de hoy se ve reflejado en la culminación de mi especialidad. Gracias a mis padres que fueron mis mayores promotores durante este proceso. Gracias a Dios, que fue mi principal apoyo y motivador para cada día continuar sin tirar la toalla.

Este es un momento muy especial que espero, que perdurará en el tiempo, no sólo a los que agradecí sino también a quienes invirtieron su tiempo para echarle una mirada a mi proyecto de tesis: a ellos así mismo les agradezco con todo mí ser.

DEDICATORIA

Quisiera dedicar este trabajo de investigación a mis padres (Eusebio Roger y Dionicia) por el apoyo moral que me han dado en el día a día, a mi difunto hermano (Roger) por ese impulso espiritual, así como al director de mi colegio de Ciencias Aplicadas Nuestra Señora del Carmen (Julio Torres Pallara) y sobre todo por la invocación que me hacen de seguir en el camino de la ciencia.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son enfermedades inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal (EII) con afectación sistémica. Se diagnostican cada vez más en edad pediátrica, con múltiples síntomas digestivos y hasta el 50% presenta al menos una manifestación extra-intestinal (MEI). **Objetivo:** Caracterizar las manifestaciones digestivas, extraintestinales y alteraciones endoscópicas en pacientes pediátricos con CU y EC, atendidos en el Instituto de Gastroenterología, de junio 2016 a junio 2021. **Material y método:** Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal, que incluyó 40 niños. **Resultados:** En la EC la edad media al diagnóstico ($n=21$; $12,3\pm 5,3$ años) fue superior a la de CU ($n=19$; $7,5\pm 4,2$), predominaron de zonas urbanas, sexo masculino, y como síntomas la diarrea y el dolor abdominal. La rectorragia y moco en heces prevalecieron en la CU y las fístulas en EC. La presencia de una o más MEI antes del diagnóstico fue superior en EC (90,4% vs 63,1%); siendo las sistémicas, articulares y estomatitis aftosa frecuentes en ambas, a su vez la CEP en la CU y la episcleritis en la EC. Se diagnosticó la CU en menor tiempo de evolución que la EC, coincidente con el hallazgo de MEI antes del diagnóstico. En la CU sobresalieron Índice de actividad Mayo II y afectación cólica. La EC interesó más al íleon terminal, de forma leve a moderada. **Conclusiones:** La presencia de una o más MEI antes del diagnóstico es frecuente en niños con EII y su detección ayuda el diagnóstico temprano de EII.

Palabras claves: Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Colitis ulcerosa, Enfermedad de Crohn, manifestaciones digestivas, extraintestinales.

CONTENIDO	
INTRODUCCIÓN	1
Justificación	14
Problema de investigación	15
OBJETIVOS	15
MÉTODOS	16
Tipo de estudio	16
Universo y muestra	16
Criterios de inclusión y exclusión	16
Operacionalización de las variables	17
Procesamiento estadístico	23
Consideraciones Éticas del estudio	23
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	37
RECOMENDACIONES	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
ANEXOS	61

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son enfermedades inflamatorias crónicas sistémicas del tracto gastrointestinal que se diagnostican cada vez con mayor frecuencia en la edad pediátrica y su incidencia, especialmente en la EC, se ha incrementado en todo el mundo.⁽¹⁻³⁾ Las manifestaciones extraintestinales (MEI) son las que se asocian a las enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y las que se presentan hasta en un 50% de los casos, con al menos una de ellas, e incluso pueden aparecer en un 30% antes del diagnóstico de la EII, con un periodo estimado al momento del diagnóstico de 5 meses.⁽⁴⁻⁷⁾

La frecuencia de las MEI asociadas a la EII oscila entre 6% y 50%.^(5,6,8-12) Se reportan diferentes aspectos que explican esta variabilidad tales como: el diseño del estudio, la población y área geografía investigada, así como el tipo de EII, la localización y duración de la misma junto con la clasificación de las MEI, además de la rapidez en el diagnóstico y la estrategia terapéutica que se utilice en estos pacientes.^(4-7,11-16)

En este sentido, en pacientes con diagnóstico de EC se ha notificado una frecuencia de MEI entre un 5% y 37%, la cual es significativamente mayor ^(7,11-13,16-20) al compararlo con los reportes de CU que oscilan entre el 7% al 21% de los casos. ^(7,11,12,18,21-23)

Las MEI más frecuentes afectan las articulaciones, la piel, los ojos y las estructuras hepatobiliares. ^(7,8,17) Algunas de ellas se correlacionan con el grado de actividad de la EII, mientras que otras cursan de forma independiente.⁽⁴⁾ Las MEI afectan de manera significativa la morbilidad y disminuyen la calidad de vida, de estos pacientes.^(10,11,24)

En Cuba existen pocos estudios ⁽²³⁻²⁵⁾ que abordan de manera general la EII en la edad pediátrica y la frecuencia de MEI en este grupo poblacional. Un estudio de alcance multicéntrico durante 20 años que incluyó 88 pacientes en edades entre seis meses y 19 años con EII (EC 19%; CU 83%) encontró que el 9,5% de estos niños presentó complicaciones hepáticas.⁽²³⁾ García y colaboradores en el año 2011 publicaron otro estudio en el Instituto de Gastroenterología de Cuba

que incluyó a 66 pacientes menores de 19 años, de ellos 22 casos con diagnóstico de CU y confirmaron entre las MEI más frecuentes las orales (estomatitis aftosas) (36,4%), las hepatobiliares (31,8%) y las cutáneas (13,6%).⁽²⁴⁾

Según datos recientes obtenidos en estudio descriptivo de corte transversal que incluyó 31 niños cubanos con CU y EC atendidos en el mismo centro durante los años 2017 al 2019, reportó que las MEI marcaron el debut de la enfermedad en un número importante de casos; entre ellas destacaron la afectación nutricional en ambas entidades con 26% en la CU y el 33,3% en la EC, además de la anemia y la artralgia en la CU (26,3% y 21,1%, respectivamente) mientras que la estomatitis aftosa se encontró en 4 niños (33,3%) con EC.⁽²⁵⁾

Epidemiología

Existe un incremento a nivel mundial de la EII, especialmente de la EC, tanto en países de altos ingresos como en aquellos en vía desarrollo.⁽²⁶⁻²⁹⁾ Su prevalencia general varía entre el 3 y 25 por cada 100 mil habitantes^(26,30-32) con tasas de incidencias entre 9,5 a 11,4 por cada 100 mil niños con CU⁽²⁾ y 1,9 a 3,2 por cada 100 mil para los afectados con EC.^(29,33,34) En países en vías de desarrollo como los de América Central y Sudamérica, a pesar de que existen escasos estudios epidemiológicos, se ha descrito un aumento de la incidencia.⁽³⁴⁾

Algunos autores afirman, que la epidemiología y la presentación de las MEI asociadas a la EII son bastante similares en la población pediátrica y adulta, sugiriendo mecanismos de enfermedad comunes. Sin embargo, en diferentes regiones del mundo han sido comprobadas por diferentes investigadores tasas más altas de MEI en la edad pediátrica, tanto en el momento del diagnóstico de la EII como durante el curso de la misma, al compararlas con la edad adulta.^(8,11,12,14,15,21,22,35)

De forma similar, los estudios prospectivos EPIMAD basados en población francesa que incluyó niños menores 17 años y adultos mayores de 60 años con CU.⁽³⁵⁾ y la EC,⁽³⁶⁾ muestran una elevada frecuencia de MEI, casi triplicándose al momento del diagnóstico de la EII. Se comparan con los pacientes que iniciaron su enfermedad en la etapa adulta: CU en niños (8,9%) vs adultos (3%) y EC en

niños (23,5%) vs adultos (4,9%). Además, estos pacientes durante el seguimiento mostraron un riesgo de seis veces mayor de presentar una nueva MEI: CU en niños (16,7%) vs adultos (2,2%) y EC en niños (9,8%) vs (5,9%)^(35,36) Otras cohortes de pacientes pediátricos con EII evidencian frecuencia de MEI similares tanto en el momento del diagnóstico como durante el seguimiento.⁽²⁰⁾

La presencia de más de una MEI se observa con poca frecuencia⁽¹⁷⁾ pero pueden ocurrir múltiples MEI de forma concomitante y la presencia de una MEI le confiere una mayor probabilidad de desarrollar otras.⁽⁵⁾

Hasta un 50% de los pacientes con EII experimentan al menos una MEI antes de establecer su diagnóstico^(5,6,9,37) o al momento de realizarlo,⁽¹³⁾ aunque existe más probabilidad que aparezca después del mismo ocurriendo alrededor del 29% después de 15 años⁽⁹⁾ y esta frecuencia puede variar la duración de la enfermedad.

Tener en cuenta la incidencia de MEI juega un papel importante porque su reconocimiento tardío se asocia a un curso más complicado de la EII principalmente en pacientes con EC.^(3,10,19,20,38-40)

Las MEI reportadas con mayor prevalencia, independiente del momento de aparición de la EII y la edad del paciente, involucran fundamentalmente a cuatro órganos dando lugar a las manifestaciones articulares o musculoesqueléticas (40%), dentro de ellas la artritis periférica (Ap) y en menor proporción la artropatía axial (ApAx).⁽⁴⁰⁾ Además, están las cutáneo-mucosas (40%) que incluye la estomatitis aftosa (EA)^(9-12,41) el eritema nodoso (EN) y el pioderma gangrenoso (PG).⁽³⁸⁾ Sin embargo, existe una menor frecuencia para las manifestaciones oculares: uveítis (Uv) y las hepatobiliares: colangitis esclerosante primaria (CEP), con 11,2% y 2,4%, respectivamente^(9,18,19,34) Finalmente algunos autores incluyen la enfermedad tromboembólica venosa (TEV) con 6,4%.^(7,12,36,42-44)

Patogenia

La patogenia de las manifestaciones extraintestinales es desconocida. Se ha sugerido que con la presencia de la inflamación intestinal podría haber una reactividad cruzada entre las bacterias intestinales y los epítomos de otros tejidos

(como los tejidos sinoviales).⁽⁵⁾ La influencia de los factores genéticos se considera un aspecto importante. Se ha observado concordancia de hasta el 70% en la presentación de MEI en parejas de padre-hijo y del 85% en parejas de gemelos ^(39,45)

Tanto la CU como la EC son trastornos poligénicos y con determinados genes de susceptibilidad en el complejo mayor de histocompatibilidad y aparecen ligados al desarrollo de MEI. En la EC las MEI son más frecuente en pacientes con HLA-A2, HLA-DR1 y HLA-DQw5, mientras que en la CU los genotipos HLA-DRB1*0103, HLA-B27 y HLA-B58 estarían relacionados con manifestaciones articulares, cutáneas y oculares; y el HLA-B8/DR3 con la CEP ^(8,16) Entre el 50% y el 80% de pacientes con espondilitis anquilosante son positivos para el HLA-B27. Actualmente el polimorfismo del gen NOD2/CARD15 en la EC no sólo se asocian a afectación del íleon, sino a la presencia de sacroileítis.⁽⁴⁰⁾

Existen datos, en relación a factores de riesgo asociados con una mayor probabilidad de desarrollar MEI a lo largo de la historia natural de la EII. Entre estos podemos mencionar: el debut de EII durante la edad pediátrica ^(8,12,15,16,18,29,31) y su riesgo aumenta mientras mayor es la edad del niño al momento del diagnóstico, ^(8,45-47) asociándose a tasas muy altas de MEI y un curso más severo de la EII. El sexo femenino,⁽⁴⁸⁾ los antecedentes de ser fumador,^(43,44) la realización previa de una apendicetomía o una cirugía mayor relacionada con EII, se han enmarcado con una mayor prevalencia de MEI en el curso de la EII.^(17,43,45,47) Sin embargo, el origen étnico no tiene ninguna influencia en la presentación de síntomas y desarrollo de las MEI.^(8,14,16) Antagónicamente, múltiples investigaciones informan que los antecedentes familiares positivos de EII^(8,10,15,16,47) no tienen ninguna relación con el desarrollo de MEI, mientras que otros refieren que aumentan el riesgo de aparición de manifestaciones articulares y oculares durante el curso de la CU de aparición pediátrica^(10,49) y en adultos con EC.⁽¹⁶⁾ El índice de masa corporal (IMC) alto (>75%) o bajo (<25%), se vincula con un curso más grave de la EII pediátrica ^(50,51) y se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de MEI.⁽³⁷⁾ La positividad de los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares (p-ANCA), los niveles bajos de la hemoglobina y albúmina, así como un PCR elevado, ⁽¹⁵⁾ están vinculados a la

aparición de CEP, EN y Uv durante la etapa de seguimiento de niños con diagnóstico de CU.^(35,36)

Algunas de las MEI no suelen correlacionarse con la actividad de la enfermedad como CEP y la EspA, pero la mayoría siguen el curso clínico de la EII y pueden tener un alto impacto en la calidad de vida, la morbilidad e incluso la mortalidad en estos pacientes.^(13,44) Dotson y colaboradores⁽¹¹⁾ observaron en su estudio prospectivo multicéntrico que los niños que tenían un aumento de la gravedad de la EII durante el periodo de seguimiento de su enfermedad podían desarrollar MEI, con excepción de la ApAx y la CEP.^(12,22)

Los pacientes diagnosticados con EC de larga evolución y con al menos una MEI tienen una mayor probabilidad para desarrollar nuevas MEI.^(16,45) De forma similar hay relación de mayor frecuencia de MEI en niños y adultos que tienen una localización de la enfermedad a nivel del tracto digestivo superior,^(16,52) la afectación perianal^(13,43-47) y las forma más extensa (íleo-cólica) en EC y la pancolitis en la CU.^(11,17,43,44,53)

El grado de actividad de la EII, se considera otro factor de riesgo independiente para el desarrollo de MEI.^(6,22,43)

Hay evidencias^(14,16,43,52) de tener un riesgo elevado de presentar MEI con el uso de biológicos (Anti-TNF) o cirugía, en series de pacientes pediátricos con diagnóstico de EII y la existencia de MEI. En cambio, Thomas y colaboradores, en Suiza,⁽¹⁰⁾ muestran en su estudio que los niños con CU y EC de moderada a severa actividad tratados con biológicos e inmunosupresores (IS) y 5-ASA/mesalazina son menos propensos a experimentar estas manifestaciones al compararlos con aquellos que no recibieron estas terapias.

No se ha identificado que el retraso en el diagnóstico de la EII impacte como un factor de riesgo de desarrollo de nueva MEI, durante el curso de la misma.^(16,17,41)

Se considera importante evaluar la presencia de MEI en el momento del diagnóstico de la EII en niños y adultos, ya que aumentan la probabilidad de desarrollar otras manifestaciones⁽¹⁶⁾ y se asocian a un curso más grave de la

enfermedad, y por tanto, es necesario la indicación de otras opciones de tratamiento más agresivas.^(19,46,47)

Clasificación

Se han propuestos varios esquemas para clasificar las MEI, hacemos mención a los tres grupos principales: ^(13,14,46,47,49,54)

El primer grupo, relaciona las MEI con la actividad intestinal. ^(3,12,13,49,54,55) Inicialmente incluye aquellas manifestaciones que están asociadas específicamente con la EII, dentro de ellas tenemos las MEI reactivas asociadas con la actividad intestinal y/o iniciado por ella, como la espondiloartritis periférica (EspA-p) pauciarticular, EN,⁽⁴⁰⁾ EA y la epiescleritis.^(45,48,52,54) Por otro lado agrupan las MEI que tienen un curso independiente de la actividad intestinal, como la espondiloartropatía o espondilitis anquilosante, la sacroileítis, la CEP, la Uv y el PG. ^(46,47,51,53) Algunos autores ^(13,14,16) mencionan un tercer subgrupo que relaciona las MEI que pueden estar relacionadas o no con la actividad como el PG y CEP.

El segundo grupo describe las enfermedades autoinmunes no específicamente asociadas a la EII que solo contribuyen a una mayor susceptibilidad para desarrollar estas manifestaciones. Entre ellas tenemos la tiroiditis, anemia hemolítica, el vitíligo y la diabetes mellitus insulino-dependiente.

El tercer grupo incluye las complicaciones asociadas con la EII como malabsorción, complicaciones quirúrgicas o estados de hipercoagulabilidad. En ocasiones es difícil distinguir entre las MEI (afectación sistémica primaria) y las complicaciones extraintestinales propias de la enfermedad que hayan sido producidas secundariamente a la inflamación crónica, a la malnutrición o a los efectos adversos de los fármacos.

Los diferentes estudios revisados^(7,8,11,17,55) concentran las mayores frecuencias de MEI, según los órganos afectados en:

a) Manifestaciones articulares:

La artropatía o espondiloartritis (EspA). es común entre los pacientes con EII y se clasifica según los síntomas primarios en espondiloartritis axial (EspA-Ax) y EspA-p⁽⁴⁹⁾

La EspA-Ax aparece del 15 al 27% de los casos y se diagnostica teniendo en cuenta los hallazgos radiográficos de sacroileítis asociada con síntomas de dolor lumbar inflamatorio. También la espondilitis anquilosante progresiva (EAP) se describe entre el 3% y el 10% de este grupo de pacientes.⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾

En los casos con EC y EAP, el antígeno leucocitario humano B27 (HLA-B27) se encuentra en aproximadamente el 25%-75%, ^(3,5,57) mientras que en aquellos con sacroileítis aislada el HLA-B27 aparece en sólo el 7%-15% de los casos. La positividad de HLA-B27 en pacientes con EII indica un mayor riesgo de desarrollar EAP. Sin embargo, debido a su positividad en la espondilitis anquilosante idiopática, no puede considerarse un marcador diagnóstico de EII con impacto directo en la calidad de vida de los pacientes.⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾ La identificación de la EspA-Ax se considera importante durante su seguimiento debido a que su progresión ocurre en aproximadamente en el 10-20% de los casos en los 2 años iniciales después de su diagnóstico, sobre todo en aquellos casos que presentan un nivel elevado de proteína C reactiva o inflamación activa en la resonancia magnética. ^(56,59)

La EspA-p por su parte es la artropatía más frecuente. En general, tiene curso no erosivo aunque en el 10% de los pacientes pueden desarrollar la afectación y a su vez es no deformante. La característica clínica principal de la EspA-p es la presencia de artritis, dactilitis o entesitis, y afecta con más frecuencia a articulaciones de miembros inferiores.

Según los criterios definidos por Orchard y colaboradores ^(57,60) se reconocen dos patrones diferentes aunque en ocasiones pueden coexistir en el mismo paciente: oligoartritis o tipo I, que se caracteriza por episodios de dolor que afecta a menos de cinco articulaciones, principalmente las grandes articulaciones de las extremidades inferiores que soportan peso, con una distribución asimétrica; los síntomas suelen ser agudos en 24-48 h y

autolimitados, pero no causan daño articular permanente, persistiendo durante <10 semanas y a menudo coincide con la actividad intestinal de la enfermedad, especialmente en la CU; y se asocia con frecuencia a otras MEI. Suele presentar una buena respuesta al tratamiento con corticoides, o evolucionar a la cronicidad, en el 10% de los casos. El otro patrón se conoce como poliartritis o tipo II soliendo afectar cinco o más articulaciones, principalmente de los miembros superiores con una distribución simétrica, los síntomas pueden persistir durante meses o años, independientemente de la actividad de la EII, sin provocar erosión o deformidad y pudiendo evolucionar hasta en un 40% de los casos a una afección crónica; no se asocia con otras MEI, salvo con la Uv⁽³⁾

La EspA-p principalmente con un patrón tipo I, es común en la EC con afectación cólica. A menudo coincide o se presenta después de la aparición de la EII, con una prevalencia del 5% al 20%, observándose del 5% al 14% en la CU y del 10% al 20% en los pacientes con EC; aunque en ocasiones puede preceder a los síntomas de la enfermedad. Su pronóstico es bueno, mientras que en la afectación axial es menos favorable y no se relaciona con la actividad clínica de la EII, sino con el pronóstico de la EAP que suele ser una afección progresiva.⁽³⁾

Las entesopatías y la dactilitis se han estudiado con menos profundidad en la EII. Sin embargo, la entesitis es frecuente en estos pacientes, se caracteriza por la inflamación de la inserción del tendón y puede provocar erosión y proliferación ósea; es causa de dolor intenso, aumento de volumen y de la sensibilidad; mientras la dactilitis, también denominada dedos de manos o pies en forma de salchicha, es una característica muy específica de la EspA que se presenta en el 2% al 4% de los pacientes con EII. ⁽³⁾.

b) Manifestaciones mucocutáneas

Se clasifica según su mecanismo fisiopatológico en cuatro grupos de manifestaciones:^(61,62)

- las específicas: porque tienen los mismos hallazgos histológicos que la EC y pueden encontrarse en la zona perianal (fístulas, abscesos,

plicomas, fisuras laterales y úlceras),⁽⁶³⁾ en la cavidad oral (lengua, labios, mucogingivitis, fisuras y úlceras lineales) y a distancia se menciona la EC metastásica, pudiendo tener distintas formas clínicas como placas eritematosas, nódulos abscedados o tumores ulcerados.^(38,64)

- las reactivas: que no exhiben características histológicas de la enfermedad de base, como la dermatosis neutrofílica, el PG que comienzan desde pústulas eritematosas hasta úlceras que comprometen el grosor de la piel con bordes definidos y abundantes exudados ubicados en la cara anterior de la pierna y a nivel periostomal.^(3,64) Se conoce también el síndrome de Sweet que se caracteriza por placas o nódulos infiltrados en extremidades, tronco y cara con compromiso general, artritis y síntomas oculares, frecuente en mujeres.
- manifestaciones mucocutáneas asociadas: que no comparten el mismo mecanismo patológico de la EII, pero se observan asociadas con mayor frecuencia a esta. Entre ellas, el eritema nodoso que se manifiesta por típicos nódulos dolorosos, eritemas violáceos, con mayor frecuencia en la cara anterior de piernas, pero pueden encontrarse en los muslos o tronco y es más frecuente en mujeres; ^(64,65) las vasculitis que pueden manifestarse como púrpura palpable, urticaria y úlceras necróticas en extremidades inferiores; la psoriasis; hidrosadenitis supurativa generalmente recurrente en la región axilar, inguinal y perianal; y las lesiones de la mucosa oral como la periodontitis, úlceras recurrentes o aftas y la queilitis angular.^(55,64,65)
- lesiones inducidas por tratamiento: con tiopurinas (azatioprina) y/o fármacos anti-TNF (infliximab, adalimumab).⁽⁶⁵⁾

c) Enfermedad Ocular

La manifestación ocular se encuentra en el 4-12% de los casos de EII, aunque se ha reportado una tasa de prevalencia de hasta el 29%.^(55,66,67) La epiescleritis y la uveítis anterior se describen en la EII entre un 5-10%, predominando en la EC.^(13,66,67) En cambio, la escleritis y la uveítis intermedia/posterior son extremadamente raras ($\leq 1\%$), pero si no se

diagnostican y tratan tempranamente, progresan y pueden causar una discapacidad visual permanente.⁽⁵⁵⁾

El progreso de la epiescleritis es paralelo a la actividad de la EII, mientras que el progreso de la uveítis no está asociado con la actividad de la enfermedad y en ocasiones precede a su aparición.^(13,66-68)

Dentro de otras alteraciones oculares descritas⁽⁶²⁾ se encuentra la ocurrencia de queratitis ulcerativa periférica, uveítis intermedia y posterior, panuveítis, escleritis posterior y vasculitis retinal, y las debidas a un proceso inflamatorio intraocular, específicamente del iris y el cuerpo ciliar.

d) Manifestaciones hepatobiliares

La CEP se considera la enfermedad hepática más común asociada a la EII y afecta hasta el 4-5% de los casos.⁽⁶⁹⁾ En las poblaciones caucásicas, alrededor del 70%-80% de los pacientes con CEP tienen EII concurrente y con frecuencia en los pacientes con CU.⁽⁷⁰⁾

Dentro de los síntomas principales manifestados están: prurito, malestar general, fiebre, escalofríos, sudores nocturnos y dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen; en su mayoría intermitente. Pero incluso puede presentarse de forma asintomática por lo que requiere un alto grado de sospecha. Su diagnóstico en la EII impacta dramáticamente el pronóstico debido a las posibles complicaciones que pudieran afectar a estos pacientes como colestasis, esteatorrea, colangitis, colecistolitiasis, colangiocarcinoma, carcinoma colorrectal, osteoporosis y deficiencia de vitaminas.^(69,71)

Los pacientes con EII y CEP presentan mayor posibilidad de desarrollar carcinoma colorrectal que aquellos casos con EII sin CEP o controles normales, por lo tanto, requiere una monitorización endoscópica más frecuente. También es esencial investigar y reconocer complicaciones como estenosis y el desarrollo de colangiocarcinoma.⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾

Endoscopia

La endoscopia juega un papel fundamental para diagnóstico y evaluación de la actividad y extensión de la enfermedad.^(72,73) Los sistemas de puntuación endoscópica son necesarios para la notificación estandarizada del aspecto de la mucosa en la enfermedad inflamatoria intestinal y tiene un rol esencial para la valoración y manejo de la misma en los ensayos clínicos como en la práctica.⁽⁷⁴⁾

El diagnóstico y la evaluación de gravedad de la CU y EC dependen en gran parte de los hallazgos endoscópicos. Ambas condiciones se presentan con mayor gravedad mientras mayor es la extensión de la enfermedad y mayor es el grado de inflamación del segmento comprometido. En la actualidad, la curación de la mucosa es un objetivo terapéutico. Porque ha demostrado reducir el uso de corticoesteroides, hospitalización así como el riesgo de colectomía y cáncer colorrectal.^(74,75)

El pronóstico a largo plazo es mejor en pacientes asintomáticos con mucosa endoscópicamente sana que en aquellos con inflamación persistente, tanto en términos de recaídas y hospitalizaciones como necesidad de cirugía.^(75,76)

La magnitud de la inflamación se manifiesta por eritema, friabilidad, sangrado espontáneo, erosiones y úlceras. En colon, la disminución de la transparencia mucosa, manifestada por pérdida de la visualización de vasos submucosos, también es un signo de inflamación. Para la EC se agrega la presencia de estenosis. Todos estos elementos han sido considerados para construir múltiples escalas de gravedad.⁽⁷⁵⁾

Algunos ejemplos de escalas endoscópicas de gravedad descritas para colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.⁽⁷⁵⁾

Colitis Ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Baron score	CDEIS
Blackstone Endoscopic Interpretation	SES-CD
Matt Index	Rutggert's Score
Mayo Clinic Endoscopy Subscore	
Modified Baron Endoscopy Score	
Modified Mayo Clinic Score	
UCCIS	
UCDAI	
UCEIS	

Clasificación endoscópica de Mayo para la gravedad de la colitis ulcerosa:

Mayo 0 Mucosa normal

Mayo 1 Eritema y granularidad leve, leve disminución de patrón vascular submucoso

Mayo 2 Eritema franco, friabilidad, sangrado al contacto, patrón vascular ausente

Mayo 3 Úlceras y sangrado espontáneo

Se informa el puntaje del segmento más comprometido. La curación endoscópica de la mucosa se alcanza cuando la mucosa es Mayo 0. En algunos estudios el Mayo 1 también es considerado remisión endoscópica.⁽⁷⁷⁾

Puntajes y definiciones para la escala UCEIS (*Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*)

Descriptor	Puntaje	Definición
Patrón vascular	Normal 0 puntos	Patrón vascular normal con arborización de capilares cuyos bordes están claramente definidos o levemente borrosos.
	Pérdida del patrón en parches 1 punto	Pérdida irregular o en parches de la visualización del patrón vascular.
	Pérdida completa del patrón 2 puntos	Pérdida completa de la visualización del patrón vascular.
Sangrado	Sin sangrado 0 puntos	No hay sangre visible.
	Mucoso 1 puntos	Algunos puntos o líneas de sangre coagulada sobre la mucosa, la que puede ser lavada.
	Luminal leve 2 puntos	Escasa sangre líquida libre en el lumen.
	Luminal moderado o grave 3 puntos	Sangre líquida franca en el lumen o sangrado espontáneo desde una mucosa hemorrágica después de lavar el lumen
Erosiones y úlceras	Sin lesiones 0 puntos	Mucosa normal
	Erosiones 1 punto	Pequeños defectos de continuidad de la mucosa (< 5 mm), de color blanco o amarillo, de bordes planos

	Úlcera superficial 2 puntos	Defectos de continuidad de la mucosa > 5 mm, correspondientes a pequeñas úlceras cubiertas por fibrina.
	Úlcera profunda 3 puntos	Defectos excavados de continuidad de la mucosa, correspondientes a

Esta escala busca etapificar la gravedad endoscópica de la colitis ulcerosa, se informa el segmento más comprometido y su puntaje varía entre 0 y 8 puntos. Se considera remisión endoscópica un puntaje de 0 o 1 punto (con 0 puntos tanto en sangrado como en erosiones y úlceras).⁽⁷⁸⁾

Escalas de gravedad endoscópica para enfermedad de Crohn.

A

	recto	Sigmoides Colon izquierdo	Colon transverso	Colon derecho	íleon	total
Úlcera profunda (si:12 puntos/no:0 puntos)	0	0	0	12	0	12
Úlcera superficial (si:6 puntos/no:0 puntos)	0	0	6	6	0	12
Superficie comprometida en cm	0	2	6	8	0	14
Superficie afectada en cm	0	0	1.5	6	0	7.5
total						47.5
Segmentos examinados						5
Total/ segmentos examinados (A)						9.5
Agregar 3 puntos se estenosis ulcerada (B)						0
Agregar 3 puntos se estenosis no ulcerada (C)						3
CDEIS (TOTAL A+B+C)						12.5

Ejemplo de cálculo del CDEIS (*Crohn's disease endoscopic index of severity*).

De acuerdo a esta escala, la enfermedad se considera inactiva con 0-2 puntos; actividad leve con 3-9 puntos; moderada, 9-12 puntos; grave > 12 puntos.⁽⁷⁹⁾

B

	recto	Sigmoides Colon izquierdo	Colon transverso	Colon derecho	íleon	total
Presencia y tamaño de úlceras (0-3)	0	2	1	1	0	4
Extensión superficie ulcerada (0-3)	0	1	1	1	0	3
Extensión de superficie afectada(0-3)	0	2	1	1	0	4
Presencia y tipo de estenosis(0-3)	0	3	0	0	0	3
SES-DC(total)						14

Ejemplo de cálculo del SES-CD (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*). De acuerdo a esta escala, la enfermedad se considera inactiva con 0-2 puntos; actividad leve con 3-6 puntos; moderada, 7-15 puntos; grave > 15 puntos.⁽⁷⁹⁾

JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El comportamiento de las MEI en niños, al compararlos con la población adulta, se asocia a incremento en la severidad de la EII,^(16,67) un compromiso más extenso, con fenotipos más agresivos y una progresión continua dentro de los primeros 5-7 años del diagnóstico; incluso en muchas ocasiones es necesario utilizar terapia agresiva como inmunosupresores, biológicos o colectomía.⁽¹¹⁾

La literatura revisada evidencia pocos estudios en Cuba⁽²³⁻²⁵⁾ que aborden la EII en la edad pediátrica y en particular la frecuencia, el momento de aparición y el número de MEI en relación con el diagnóstico y la severidad misma. Es necesario ampliar estos conocimientos, para ofrecer nuevas herramientas en vista a futuras proyecciones que permita una evaluación integral y un diagnóstico precoz de esta entidad, al mismo tiempo ofrecer líneas de tratamientos individualizados y óptimos con un enfoque multidisciplinario en relación a los estándares internacionales propuestos por los grupos de consensos de esta enfermedad, lo que evitaría las complicaciones asociadas a largo plazo y con ello una mejora en

la calidad de vida de los niños afectados. Por todo lo anterior expuesto consideramos de importancia el presente estudio en la institución.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es el comportamiento de las manifestaciones digestivas, extraintestinales y alteraciones endoscópicas en los pacientes pediátricos diagnosticados con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn?

Objetivos

Objetivo general

Caracterizar las manifestaciones digestivas, extraintestinales y alteraciones endoscópicas en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, atendidos en el Instituto de Gastroenterología.

Objetivos específicos

- Describir las variables demográficas seleccionadas en los pacientes incluidos en el estudio según la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn).
- Describir las manifestaciones digestivas de presentación.
- Determinar la frecuencia, tipo, número de manifestaciones extraintestinales y el momento de aparición según el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Identificar el tiempo de evolución previo al diagnóstico con relación al tipo de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Describir endoscópicamente la extensión e índice de gravedad en ambas entidades.

Material y método

Contexto y clasificación

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal en el Instituto de Gastroenterología de Cuba, en el período comprendido entre junio 2016 a junio 2021.

Universo y muestra

El universo estuvo constituido por los pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, atendidos en consulta externa y/o sala de hospitalización del Instituto de Gastroenterología de Cuba durante el periodo de estudio.

Se seleccionó una muestra no probabilística con el objetivo de incluir la mayor cantidad de pacientes dado que ambas enfermedades son infrecuentes en este grupo poblacional. La misma quedó conformada por 40 pacientes menores de 19 años de edad de ambos sexos, con diagnóstico confirmado de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn según los criterios internacionales de Lennard-Jones,⁽⁸⁰⁾ (Anexos 1 y 2), los mismos cumplieron los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Consentimiento del paciente, padre y/o tutor del niño para participar en el estudio. En niños mayores se requiere el asentimiento del menor. (Anexos 3 y 4).

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de EC o CU con ausencia de datos o información de interés en los documentos revisados que fueron necesarios para dar salida a los objetivos planteados.
- Pacientes con CU o EC que presentaron manifestaciones extraintestinales y no fueron evaluados por los siguientes especialistas: gastroenterólogo, reumatólogo, oftalmólogo y dermatólogo, para diagnosticar la presencia de las mismas en el curso de su enfermedad.

Definición y operacionalización de las variables

A continuación, se enumeran las variables que fueron exploradas enunciando el nombre, el tipo, su definición y la escala que se utilizó.

Variables demográficas

- **Edad al diagnóstico: variable** cuantitativa continua, edad cronológica según años cumplidos desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico. Se distribuyeron los pacientes (CU y EC) en una escala de frecuencias, semiabierta, con intervalos de desigual amplitud, según los siguientes grupos de edades: menor de 4 años, 5 a 9 años, 10 a 14 años y 15 a 18 años.
- **Sexo:** variable cualitativa nominal dicotómica. Según sexo biológico de pertenencia, se midió en una escala nominal: femenino y masculino.
- **Procedencia:** Variable cualitativa nominal dicotómica, según el lugar de procedencia, se midió en una escala nominal: urbana y rural.
- **Manifestaciones digestivas de presentación:** signos y síntomas digestivos que estuvieron presentes al momento del diagnóstico, cada uno constituyó una subvariable cualitativa nominal dicotómica independiente, fue evaluada en una escala nominal con dos posibles respuestas, sí o no. Se recogió la presencia de: diarrea, rectorragia, dolor abdominal, distensión abdominal, masa abdominal palpable, tenesmo, moco en las heces, fisura anal, fístula intestinal entero-entérica o entero-cutánea.
- **Tiempo de evolución previo al diagnóstico de la EII:** variable cuantitativa continua, según los meses transcurridos desde la aparición de los primeros síntomas hasta el momento de diagnóstico de la EII.
- **Tipo de manifestaciones extraintestinales:** manifestaciones extraintestinales de la enfermedad presentes al momento del diagnóstico o posterior al mismo, cada una constituyó una subvariable cualitativa nominal independiente, fueron evaluadas en una escala nominal. Se recogió la presencia de:
Manifestaciones sistémicas:
 - afectación del estado nutricional
 - anemia
 - ninguna

Manifestaciones articulares:

- Artropatías periféricas:
 - o artritis pauciarticular (Tipo 1)
 - o artritis poliarticular (Tipo 2)
 - o ninguna
- Artropatía axial:
 - o sacroileítis
 - o espondilitis anquilosante
 - o ninguna

Afectación dermatológica/mucocutánea:

- pioderma gangrenoso
- eritema nodoso
- estomatitis aftosa
- ninguna

Alteraciones hepatobiliares:

- colangitis esclerosante primaria
- hepatitis autoinmune
- ninguna

Alteraciones pancreáticas:

- pancreatitis aguda idiopática
- pancreatitis crónica autoinmune
- ninguna

Alteraciones oculares:

- episcleritis
- uveítis
- panuveitis
- ninguna

- **Número de las MEI:** variable cuantitativa discreta según el número de manifestaciones que presentaron los pacientes antes o después del diagnóstico. Se distribuyeron en una escala ordinal semiabierto, con cuatro categorías:

- una MEI

- dos MEI
- tres MEI
- cuatro MEI o más
- **Momento de aparición de las MEI:** variable cualitativa ordinal dicotómica, según el momento en que apareció la MEI en relación al diagnóstico de la enfermedad inflamatoria, se utilizó una escala ordinal: antes del diagnóstico de EII y posterior al diagnóstico de EII.
- **Variables endoscópicas**

Extensión de la enfermedad al inicio del diagnóstico: variable cualitativa nominal politómica según la extensión macroscópica de la enfermedad constatada durante la videocolonoscopia. Se utilizó escala nominal según Clasificación de Montreal.⁽⁸¹⁾

Para el grupo de pacientes con diagnóstico de CU:

E1: Proctitis ulcerosa. Su afectación se limita al recto (la extensión de la inflamación es distal a la unión rectosigmoidea)

E2: Colitis Izquierda. Cuando su afectación se limita a la porción del colon distal a la flexura esplénica (análoga a la colitis distal)

E3: Colitis extensa. Cuando su afectación se extiende a la flexura esplénica e incluye la Pancolitis o Colitis universal, cuando se afecta la totalidad del colon.

Para el grupo de pacientes con diagnóstico de EC:

L1: Localización Ileal (1/3 distal de íleon). Cuando Se afecta el tercio distal del íleon con o sin afectación del ciego.

L2: Localización Cólica. Una o varias localizaciones de la enfermedad entre el recto y el ciego, pero exclusivamente del colon sin afectación del intestino delgado.

L3: Localización ileocólica. Existe afectación del íleon terminal con o sin afectación cecal y con participación de cualquier otra área del colon desde el recto hasta el colon ascendente.

L4: Localización gastrointestinal alta. Cuando se afecta cualquier localización proximal al íleon distal (íleon proximal, yeyuno, duodeno, estómago, esófago, orofaríngea) independientemente que se afecte el tercio distal del íleon o el colon.

Índice de gravedad endoscópica para la CU: variable cualitativa ordinal, según la naturaleza de las lesiones que fueron constatadas mediante videocolonoscopia en el segmento más comprometido del intestino; se utilizó una escala ordinal basada en la clasificación endoscópica de Mayo. ⁽⁸²⁾ (Anexo 6)

Índice de gravedad endoscópica para la EC. Variable cuantitativa discreta según la naturaleza de las lesiones constatadas mediante videocolonoscopia; se utilizó una escala ordinal basada en el puntaje simple para la endoscopia en la EC (SES-CD) ⁽⁷²⁾ por sus siglas en inglés: *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*. La escala de clasificación fue: inactiva (0-2), ligera (3-6), moderada (7-15) y grave ≥ 15 . (Anexo 6)

Los valores resultaron de la sumatoria de los diferentes parámetros evaluados por cada uno de los cinco segmentos del intestino: ((íleon, colon derecho, transverso, izquierdo, sigmoides y recto). En ellos se evaluó la presencia y tamaño de las úlceras, extensión de la superficie ulcerada y afectada, así como la presencia y tipo de estenosis. Los puntos fueron asignados según la tabla. En la casuística presentada no hubo otras localizaciones de la enfermedad.

Recolección de la información

A todos los pacientes en edad pediátrica con diagnóstico confirmado de CU o EC de acuerdo con los criterios internacionales de Lennard-Jones⁽⁸⁰⁾ atendidos en consulta externa y/o sala de hospitalización del Instituto de Gastroenterología durante el periodo de estudio se les solicitó el consentimiento o asentimiento para ser incluidos en la investigación.

Se realizó una revisión detallada de las historias clínicas con el objetivo de obtener los datos demográficos, las manifestaciones digestivas, extraintestinales y las alteraciones endoscópicas en relación con su enfermedad.

Se tuvieron en cuenta los signos y síntomas digestivos presentes al momento del diagnóstico. Se determinó la presencia o no de MEI; así como el tipo, número de manifestaciones existentes y el momento de aparición de las mismas (antes o después) en relación con el diagnóstico de la enfermedad.

Las manifestaciones extraintestinales fueron diagnosticadas por el médico gastroenterólogo tratante o especialista correspondiente, teniendo en cuenta el protocolo de actuación vigente para la atención integral de estos pacientes. No se tuvieron en cuenta los síntomas asociados a las complicaciones de la terapia. Por parte del gastroenterólogo se diagnosticaron:

Las manifestaciones hematológicas (anemia), que se determinó mediante la hemoglobina por el método de contador electrónico de complejo hematológico valor de referencia en niños 120 – 150 g/L, en niñas 115 – 145 g/l. Hierro sérico por el método colorimétrico valor de referencia en niños 10,6 – 28,3 $\mu\text{mol/L}$, en niñas 6,6 – 26,0 $\mu\text{mol/L}$.

Para la evaluación estado nutricional se registró la talla y peso según técnicas y procedimientos descritos con las mediciones determinadas se calculó: IMC, Peso/Talla (P/T), Peso/Edad (P/E), Talla/Edad (T/E) y para la afectación del peso, se tuvo en cuenta las siguientes categorías: según los valores de referencia contenidos en las tablas cubanas de peso y talla para la población pediátrica: delgado (cuando el índice de P/T se halló entre el 3-10 percentil) y desnutrido (cuando el índice de P/T se encontró por debajo del 3 percentil).⁽⁴⁴⁾

Las manifestaciones orales de la enfermedad (estomatitis aftosa) se realizaron por un examen físico de la boca.

Las manifestaciones hepatobiliares se realizó pruebas del funcionamiento hepático:

ALAT por el método enzimático colorimétrico valor de referencia hasta 49 UI/L.

ASAT por el método enzimático colorimétrico valor de referencia hasta 46 UI/L.

GGT por el método enzimático colorimétrico valor de referencia en sexo masculino de 11 – 50 UI/L, en sexo femenino de 7 – 32 UI/L.

Fosfatasa Alcalina por el método enzimático colorimétrico valor de referencia en niños de 180 – 1200 UI/L.

Bilirrubina total por el método enzimático colorimétrico valor de referencia hasta 17 $\mu\text{mol/L}$.

Bilirrubina directa por el método enzimático colorimétrico valor de referencia hasta 4.3 $\mu\text{mol/L}$.

Bilirrubina indirecta por el método enzimático colorimétrico valor de referencia hasta 13.6 $\mu\text{mol/L}$.

Proteínas totales por el método colorimétrico valor de referencia 66 – 87 g/L.

Albumina por el método colorimétrico valor de referencia 35 – 45 g/L.

Globulina por el método colorimétrico valor de referencia 20 – 35 g/L.

Ultrasonografía de abdomen superior, mediante la utilización de equipo de ultrasonido Aloka SSD 4000, con transductor de tiempo real de 3,5 MHz con *Doppler* color y pulsado.

En los pacientes que se detectaron alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático y/o del ultrasonido abdominal se realizó antígeno de superficie VHB por el método UMELISA antígeno de superficie PLUS y anticuerpo contra el VHC por el método UMELISA HVC 3ra generación. Además, se les realizó DNA virus de la hepatitis B y RNA del Virus C mediante reacción de cadena de la polimerasa para estudiar la posibilidad de infección por virus ocultos. Descartados éstos, se realizó colangiografía para determinar la presencia de las distintas manifestaciones hepatobiliares.

Las manifestaciones pancreáticas se efectuaron por interrogatorio y examen físico exhaustivo. Amilasa por el método enzimático colorimétrico valor de referencia hasta 90 u/L. Ultrasonografía de abdomen superior mediante la utilización de equipo de ultrasonido Aloka SSD 4000, con transductor de tiempo real de 3,5 MHz con *Doppler* color y pulsado.

En la Consulta Externa del Policlínico Borrás-Marfán se evaluaron:

Las manifestaciones articulares en la consulta de reumatología pediátrica y se determinó la presencia de artritis periférica por la presencia de dolor, hinchazón y/o enrojecimiento en una o varias articulaciones periféricas; la artropatía axial o espondilitis anquilosante se diagnosticó según la presencia de síntomas típicos y hallazgos clínicos y radiológicos específicos.

Para la evaluación desde el punto de vista oftalmológico se realizó en la consulta de oftalmología pediátrica en busca de las manifestaciones oculares relacionadas con la EII.

En la consulta de dermatología pediátrica se evaluaron las manifestaciones dermatológicas.

Procesamiento estadístico

Se confeccionó una hoja de cálculo en Microsoft Excel que luego se importó en el paquete estadístico SPSS versión 21.0 donde fue procesada.

Las variables cualitativas se procesaron utilizando medidas de frecuencias absolutas y relativas, para analizar la presencia de asociación entre las mismas se utilizó la prueba Chi-cuadrado de Pearson, se contrastaron las hipótesis: Ho: las variables son independientes entre sí; vs H1: existe una relación de dependencia entre las variables; se rechazó Ho cuando el estadístico obtenido tuvo asociada una probabilidad (significación asintótica) inferior a 0,05.

Las variables cuantitativas se procesaron utilizando el cálculo de la media, mediana y la desviación estándar. Se realizó la prueba t de *student* para la igualdad de medias asumiendo varianzas diferentes, para determinar si existían diferencias en la edad media al momento del diagnóstico entre los pacientes con EC y CU, con un nivel de confianza del 95%. Las hipótesis contrastadas fueron: Ho: Existe igualdad de medias entre los grupos definidos por las EII vs H1: Existe diferencia entre ambas medias. Los resultados fueron expuestos en tablas y gráficos.

Limitaciones

Es de señalar que parte de las fuentes que se utilizaron para realizar la investigación fueron las historias clínicas de cada paciente aspecto que pudo constituir fuente de sesgo de información.

Consideraciones éticas del estudio

Desde el punto de vista ético el estudio estuvo justificado conforme a los principios establecidos en la declaración de Helsinki. ⁽⁸³⁾ Se aseguró a los niños, padres o tutores la confidencialidad de toda información personal recogida de las historias clínicas ambulatorias y de ingreso en el desarrollo de la investigación. El proyecto de investigación fue presentado, discutido y aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética del Instituto de Gastroenterología de Cuba. Los autores se comprometen a la publicación de los resultados de esta investigación.

Resultados

En el estudio se incluyeron un total de 40 pacientes con EII, de ellos la EC fue la entidad más frecuente con 21 casos (52,5%), mientras 19 niños (47,5%) presentaron CU.

La tabla 1 muestra los datos demográficos de los pacientes incluidos en el estudio. En cuanto al sexo de forma general en ambas entidades predominó el sexo masculino con 24 pacientes para un 60%, más evidente en la EC con un total de 13 niños para un 61,9%, y una relación 3:2; el sexo femenino no mostró diferencias en cuanto al número de pacientes diagnosticados con ambas enfermedades, con 8 casos para cada uno, lo que representó el 42,1% de los niños con CU y el 38,1%, de los diagnosticados con EC.

En la CU prevaleció el grupo de 6-9 años con 11 casos y un 57,9%, mientras la EC prevaleció el grupo de 15-18 años con 13 niños, para un 61,9%. La edad media al diagnóstico en la CU fue de $7,5 \pm 4,2$ años y en la EC $12,3 \pm 5,3$ años, mediante la prueba t de comparación de medias se demostró que la diferencia de 3,5 años entre ambas, era estadísticamente significativa. De forma general se observó que la edad media al diagnóstico es de 8,5 años aproximadamente. En cuanto a la procedencia de los pacientes, el 63,2% de los diagnosticados con CU provienen del área rural y el 71,4% de los casos con EC viven en la zona urbana.

Tabla-1. Características demográficas de los pacientes estudiados.

Variable	Enfermedad Inflamatoria Intestinal		Total
	Colitis ulcerosa (n=19)	Enfermedad de Crohn (n=21)	
Sexo			
Femenino	8 (42,1)	8 (38,1)	16 (40,0)
Masculino	11 (57,9)	13 (61,9)	24 (60,0)
Edad al diagnóstico			
0-5 años	4 (21,1)	2 (9,5)	6 (15,0)
6-9 años	11 (57,9)	5 (23,8)	16 (40,0)
10-14 años	3 (15,8)	1 (4,8)	4 (10,0)
15-18 años	1 (5,2)	13 (61,9)	14 (35,0)
Procedencia			
Urbana	7 (36,8)	15 (71,4)	22 (55,0)
Rural	12 (63,2)	6 (28,6)	18 (45,0)

En las celdas aparece la frecuencia absoluta (frecuencia relativa)

Las manifestaciones digestivas presentes al momento del diagnóstico aparecen en la Tabla 2. En ambas entidades prevalecieron la diarrea con un total de 33 pacientes (82,5%) y el dolor abdominal con 29 afectados (72,5%), no existiendo diferencias significativas en relación a su asociación con el diagnóstico. Siguen en orden de frecuencia la rectorragia que afecta en mayor medida a los niños con CU, 17 casos para un 89,5% respecto a la EC con siete pacientes para un 33,3%, esta diferencia resultó estadísticamente significativa con una ($P=0,000$); de igual manera se comportó el moco en las heces con 11 casos (57,9%) en la CU vs 3 infantes (14,3%) en la EC ($P=0,004$). A su vez reportaron en la EC 9 casos (42,8%) con fístulas esencialmente anales y enterocutánea. En cambio, la CU tuvo un caso con fístula anal (5,3%) ($P=0,006$). Menos frecuente pero evidentes en la EC aparece la distensión abdominal y el tenesmo en tres niños (14,3%) a diferencia de la CU donde apareció solo un caso con distensión abdominal.

Tabla-2. Distribución de pacientes según manifestaciones digestivas de presentación de la enfermedad y diagnóstico.

Síntomas de presentación	Enfermedad Inflamatoria Intestinal		Total	P*
	Colitis ulcerosa (n=19)	Enfermedad de Crohn (n=21)		
Diarrea	16 (84,2)	17 (81,0)	33 (82,5)	0,787
Dolor abdominal	14 (73,7)	15 (71,4)	29 (72,5)	0,873
Rectorragia	17 (89,5)	7 (33,3)	24 (60,0)	0,000
Moco en las heces	11 (57,9)	3 (14,3)	14 (35,0)	0,004
Fístulas.	1 (5,3)	9 (42,9)	10 (25,0)	0,006
Fístula anal	1 (5,3)	4 (19,0)	5 (12,5)	0,188
Fístula enterocutánea	0 (0,0)	4 (19,0)	4 (10,0)	*
Fístula enteroentérica	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (2,5)	*
Distensión abdominal	1 (5,3)	3 (14,3)	4 (10,0)	*
Tenesmo	0 (0,0)	3 (14,3)	3 (7,5)	*

En las celdas aparece la frecuencia absoluta (frecuencia relativa).

*La p se asocia a la prueba Chi cuadrado con un nivel de significación estadístico de 0,05.

Como puede apreciarse en la tabla 3 de los 40 niños estudiados, 37 casos (92,5%) presentaron MEI correspondiendo 20 casos (95,2%) a EC y 17 (89,4%) con CU.

Las manifestaciones sistémicas mostraron mayor frecuencia apareciendo un total de 36 pacientes (90%) de los cuales 20 niños (50%) sufrieron anemia y 16 afectación nutricional para un 40% de la muestra estudiada. Ambas

manifestaciones prevalecieron en la EC respecto a la CU. Las manifestaciones cutáneo mucosas fueron de igual modo más frecuentes en la EC que en la CU con una relación de 5:3; las más encontradas fueron la estomatitis aftosa con 17 casos (42,5%) seguido por el EN con cuatro pacientes para un 10% de pacientes afectados.

Por otro lado, las manifestaciones articulares evidencian un comportamiento similar en su conjunto. Sin embargo, la artritis periférica poliarticular fue más frecuente en la EC, con cuatro niños para un 19,0%, y la artritis periférica pauciarticular en la CU, con cuatro casos para 21,1%. Por su parte la sacroileítis, en seis niños (15,0%) no mostró diferencias entre la EC con tres casos (15,8%) y la CU 3 (14,3%).

Se destaca la CEP (31,6%) en los niños con CU de larga evolución. Contrario a ello, la hepatitis autoinmune (4,8%) y la epiescleritis (14,3%) se registraron solamente en la EC.

Tabla-3. Distribución de pacientes según frecuencia, tipo de manifestación extraintestinales de la enfermedad y diagnóstico.

Manifestaciones extradigestivas		Enfermedad Inflamatoria Intestinal		Total	P*
		Colitis ulcerosa (n=19)	Enfermedad de Crohn (n=21)		
Total de pacientes con MEI		17 (89,4)	20 (95,2)	37 (92,5)	
Manifestaciones sistémicas	Anemia	9 (47,4)	11 (52,4)	20 (50,0)	0,752
	Afectación nutricional	7 (36,8)	9 (42,9)	16 (40,0)	0,698
	Ninguna	8 (42,1)	6 (28,6)	14 (35,0)	0,873
Afectación dermatológica/ mucocutánea	Estomatitis aftosa	5 (26,3)	12 (57,1)	17 (42,5)	0,342
	Eritema Nudoso	1 (5,3)	3 (14,3)	4 (10,0)	-
	Ninguna	14 (73,7)	8 (38,0)	22 (55,0)	0,069
Manifestaciones articulares periféricas	Artritis pauciarticular	4 (21,1)	1 (4,8)	5 (12,5)	-
	Artritis poliarticular	2 (10,5)	4 (19,0)	6 (15,0)	0,451
	Ninguna	13 (68,4)	16 (76,2)	29 (72,5)	0,583
Manifestaciones de artropatía axial	Sacroileítis	3 (15,8)	3 (14,3)	6 (15,0)	-
	Ninguna	16 (84,2)	18 (90,0)	34 (87,2)	0,589
Alteraciones hepatobiliares	Colangitis esclerosante primaria	6 (31,6)	0 (0,0)	6 (15,0)	-
	Hepatitis autoinmune	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (2,5)	-
	Ninguna	13 (68,4)	20 (95,2)	33 (82,5)	-
Alteraciones oculares	Epiescleritis	0 (0,0)	3 (14,3)	3 (7,5)	-
	Ninguna	19 (100,0)	18 (85,7)	37 (92,5)	-

En las celdas aparece la frecuencia absoluta (frecuencia relativa).

*La prueba Chi cuadrado con un nivel de significación estadístico de 0,05 no fue significativa para ninguna de las categorías de la variable manifestaciones extraintestinales.

La tabla 4 pauta el número de MEI con respecto al momento del diagnóstico en cada una de las enfermedades. De los 40 pacientes incluidos se constataron estas manifestaciones en 37 (92,5%). Entre los 21 pacientes con EC casi la totalidad (n=19; 90,5%) presentaron MEI antes del diagnóstico, y solo cinco casos (23,8%) desarrollaron nuevas MEI después del mismo. De manera diferente se observó entre los 19 pacientes con CU que mostró similar cuantía de casos afectados por MEI antes y después de realizado el diagnóstico de la EII con 12 niños (63,1%) en ambos grupos. Los tres pacientes que no presentaban manifestaciones antes del diagnóstico se mantuvieron sin ellas posteriormente. Al distribuir las MEI según su número, observamos que 12 pacientes tuvieron una MEI, en las categorías de dos MEI y tres MEI aparecen 10 casos de CU y siete de EC en cada una; finalmente un caso con EC presentó más de cuatro MEI.

Tabla-4. Distribución de pacientes según el número de manifestación extraintestinales de la enfermedad y el momento de su aparición en el diagnóstico.

Número de manifestaciones extraintestinales	Colitis ulcerosa (n=19)		Enfermedad de Crohn (n=21)	
	No presentaron MEI			
	Colitis ulcerosa (n=2)		Enfermedad de cron (n=1)	
	Con respecto al momento del diagnóstico:			
	antes	después	antes	después
1 MEI	3 (15,7)	1 (5,2)	6 (28,6)	2 (9,5)
2 MEI	4 (21,0)	6 (31,5)	6 (28,6)	1 (4,7)
3 MEI	5 (26,3)	5 (26,3)	6 (28,6)	1 (4,7)
4 MEI o más	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,7)	1 (4,7)
Total	12 (63,1)	12 (63,1)	19 (90,4)	5 (23,8)

En las celdas aparece la frecuencia absoluta (frecuencia relativa).

Al momento del diagnóstico casi la mitad de los pacientes 21 (52,5%) tienen menos de tres meses de evolución de los síntomas clínicos de la enfermedad, seguido de 19 casos (47,5%) que tienen entre tres o más meses. Según muestran los resultados de la tabla 5, en la CU en 14 pacientes (73,7%) los síntomas de la enfermedad aparecieron apenas tres meses antes de confirmarse la enfermedad, mientras en la EC en el 66,7% (n=14) de los casos los síntomas precedieron a la enfermedad en tres meses o más. Esta diferencia en lo que podríamos llamar tiempo de retraso en el diagnóstico resulta significativa desde

el punto de vista estadístico por lo que podemos afirmar que la EC tiene un retraso para el diagnóstico significativamente mayor que la CU.

Tabla-5. Distribución de pacientes según tiempo de evolución de los síntomas previo al diagnóstico.

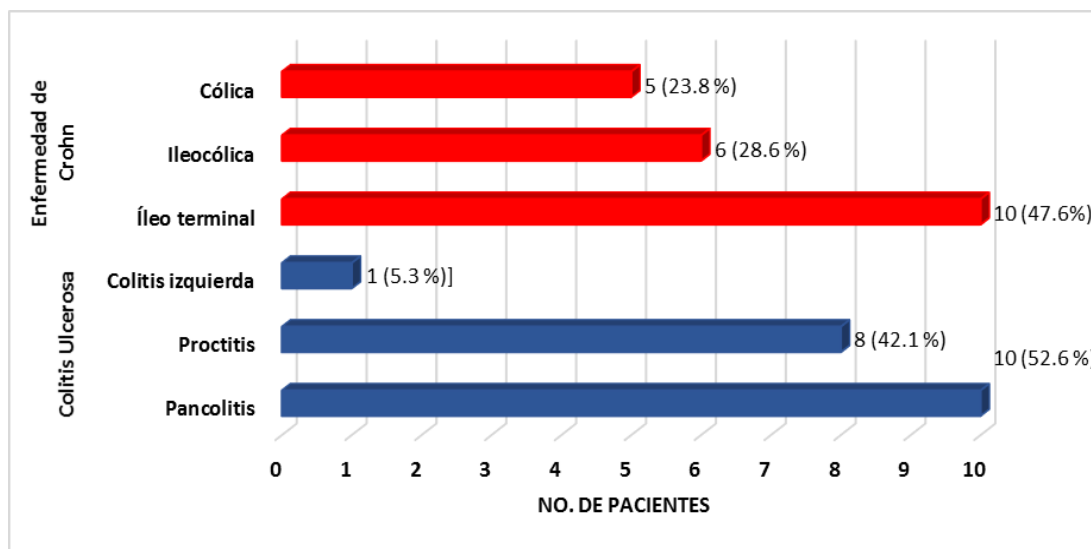
Tiempo de evolución de los síntomas previo al diagnóstico	Enfermedad Inflamatoria Intestinal		Total (n=40)	p*
	Colitis ulcerosa (n=19)	Enfermedad de Crohn (n=21)		
Menos de 3 meses	14 (73,7)	7 (33,3)	21 (52,5)	0,011
3 o más meses	5 (19,3)	14 (66,7)	19 (47,5)	

En las celdas aparece la frecuencia absoluta (frecuencia relativa).

*La p se asocia a la prueba Chi cuadrado con un nivel de significación estadístico de 0,05.

En el gráfico 1 se observa la localización y extensión de ambas enfermedades en el momento del diagnóstico prevaleciendo la pancolitis con un total de 10 niños para un 52,6% en la CU, seguida de la proctitis con ocho pacientes para un 42,1% y solamente un paciente presentó colitis izquierda. Por otro lado, la EC se localizó principalmente en el íleon terminal en 10 de los niños para un 47,6%, en menor cuantía la ileocólica con seis niños para un 28,5% y la cólica en cinco casos (24%).

Gráfico-1. Distribución de pacientes según la extensión de la enfermedad por la Clasificación de Montreal y diagnóstico.

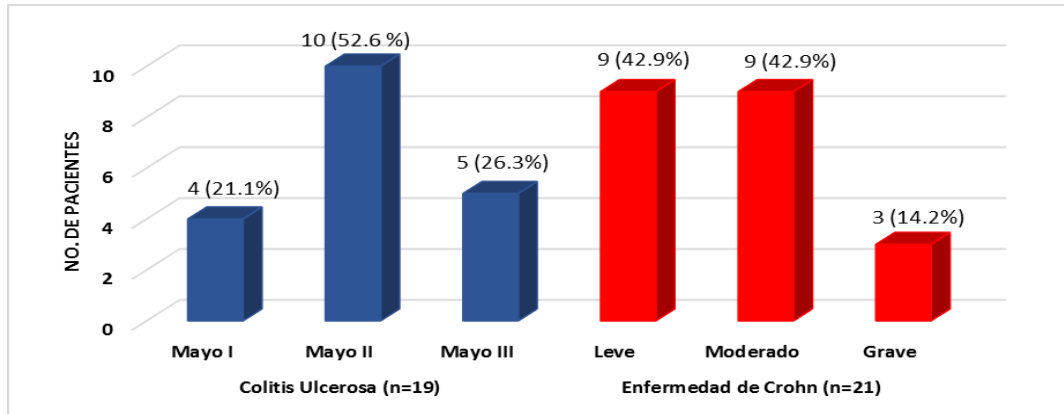


Fuente:Tabla 5

En el momento del diagnóstico, se evaluó desde el punto de vista endoscópico el índice de gravedad de ambas entidades. En la CU prevaleció el Mayo II con

un total de 10 pacientes para un 52,6%, seguida del Mayo III y I con porcentos inferiores (Gráfico 2). Por el contrario, en la EC predominaron por igual la forma leve y moderada de gravedad endoscópica según SES-CD.

Gráfico-2. Distribución de pacientes según índice de severidad endoscópica y diagnóstico.



Fuente:Tabla 6

Discusión

La EII en la actualidad tiene una incidencia y prevalencia creciente en la población pediátrica, entre un 20 y 30% de los pacientes se diagnostican durante la infancia y adolescencia.⁽⁸⁴⁾ Este aumento es debido principalmente al incremento de la incidencia de EC pediátrica, sobre todo en los países desarrollados y en vías de desarrollo; ⁽⁷⁷⁾ mientras la CU se ha mantenido estable. ^(2,6,20,27,31,32,42,51,56-59)

En la distribución por sexos en ambas entidades predominio del sexo masculino, más evidente en la EC con una relación 3:2; el sexo femenino no mostró diferencias en cuanto al número de pacientes diagnosticados con ambas enfermedades. Este comportamiento es similar a lo encontrado en la mayoría de las publicaciones. En el estudio de Sýkova y colaboradores⁽⁸⁵⁾ el 59,4% de los pacientes estudiados fueron masculinos; así mismo para Gasparetto y colaboradores⁽²⁹⁾ en Italia, el sexo masculino constituyó el 52% de la muestra estudiada. Situación inversa en cohortes de adultos descrita en el año 2017 por Duricova y colaboradores en Francia,^(1-3,6,35) y Vavricka, y colaboradores en el 2015 en Suiza.⁽⁵⁵⁾ Así mismo, en pacientes pediátricos cubanos⁽²³⁾ se encontró un ligero predominio del sexo masculino en la CU y del femenino en la EC.

Benchimol y colaboradores, ⁽²⁷⁾ en una revisión sistemática sobre las tendencias internacionales en relación con la epidemiología de la EII en la edad pediátrica, demostró un aumento significativo de la incidencia en el 60% de los estudios pediátricos para la EC y el 20% en la CU.

A pesar de existir en Cuba pocas investigaciones epidemiológicas en la edad pediátrica que aborden la EII, Frago y colaboradores⁽²³⁾ en el año 2002 publicaron un estudio multicéntrico que abarcó los casos diagnosticados durante 20 años e incluyó 88 niños en edades comprendidas entre 6 meses y 19 años, de ellos, 73 casos (83%) tuvo CU y 15 (19%) EC. El mismo demostró que la EII no es tan infrecuente en nuestro medio. En otro estudio más reciente publicado por Velazco y colaboradores ⁽²⁵⁾ realizado por el grupo de atención pediátrica del Instituto de Gastroenterología de Cuba en 31 casos diagnosticados con CU y EC en un periodo de tres años, obtuvo una mayor frecuencia de CU de forma similar

a lo antes expuesto, pero con una tendencia al aumento de EC del 25% respecto a la CU con 10,5%.⁽²⁵⁾

En el presente estudio se encontró un predominio de la EC sobre la CU entre los 40 pacientes estudiados durante los últimos 5 años, datos que concuerda con los reportes de la literatura internacional.⁽⁸⁶⁾

En la opinión de la autora algunos aspectos podrían explicar la mayor incidencia de EII pediátrica en la presente investigación. Afortunadamente Cuba cuenta con un sistema de salud que tiene tres niveles de atención accesible a toda la población y con una atención diferenciada en los pacientes pediátricos a través de Programa de Atención Materno Infantil (PAMI).

La presentación pediátrica representa entre el 7% y el 20% de todos los casos de EII, siendo más frecuente en los niños adolescentes ⁽¹⁾ Aproximadamente un 25% de los casos presenta EC y el 20% CU. ⁽³⁾

Sin embargo, la incidencia de EII pediátrica va en aumento, en especial en los niños más pequeños.⁽⁸⁷⁾ La clasificación de París⁽⁴⁶⁾ para la EII estratifica en función de la edad: una categoría que incluyen a los niños que se diagnostica la enfermedad antes de los 10 años de edad y otra categoría mayor entre 10 y 18 años de edad. Alrededor del 1% de la EII pediátrica se diagnostica en niños menores de un año y del 15 % en niños menores de 6 años de edad⁽⁸⁸⁾ y hasta el 18% en menores de 10 años, con predominio a iniciar en la adolescencia tardía, en una edad cercana a los 12 años.^(2,89)

En el estudio multicéntrico antes mencionado en Cuba ⁽²³⁾ presentó una edad promedio al momento del diagnóstico de 10-14 años además en la investigación realizada por Gasparetto y colaboradores⁽²⁹⁾ en Italia (2013) fue entre 11 y 16 años.

Respecto a la edad de los pacientes al momento del diagnóstico coincide con los reportes de otras series pediátricas internacionales y nacionales^(23,25) que mostraron que la CU es más común en preescolares mientras que la EC lo es en niños adolescentes.

En los niños estudiados la edad media al diagnóstico en ambas EII fue de 8,5 años, siendo inferior al estudio realizado en Argentina en 2017⁽⁹⁰⁾ donde la edad media fue de 9,7 años y superior a lo encontrado en la revisión sistemática de meta-análisis de 38 países realizado por Sýkova y colaboradores en 2018⁽⁸⁵⁾ que reportó una edad de 14,2 años.

Eric Benchimol y colaboradores ⁽⁹¹⁾ demostraron que los niños que viven en zonas rurales, sobre todo durante sus primeros cinco años de vida, tienen menos riesgo de desarrollar una EII, lo que demuestra el mismo un vínculo entre estas patologías y el ambiente.^(92,93) Además, refiere que las personas que viven en área rural, aunque pueden tener menos probabilidades de desarrollar EII, tienen un acceso reducido a la atención especializada en gastroenterología lo cual pudiera contribuir al aumento de los índices de morbilidad y mortalidad en estos pacientes.⁽⁹⁴⁾

Estudios epidemiológicos mostraron que la EII es más prevalente en centros urbanos industrializados.^(95,96) La exposición a partículas atmosféricas aumenta la permeabilidad intestinal, la respuesta inmune innata en el intestino, la expresión de citoquinas proinflamatorias y finalmente altera la microbiota.^(97,98)

Del mismo modo, la urbanización ha generado modificaciones en la dieta y, a su vez, en la composición de la microbiota intestinal que podrían condicionar una respuesta inmune intestinal inadecuada y favorecer el desarrollo de la enfermedad.⁽⁹⁹⁾ Las evidencias anteriores pudieran explicar en cierta medida los resultados obtenidos en la presente investigación, donde la mayoría de los pacientes provienen de áreas urbanas, con predominio en EC, respecto a los diagnosticados con CU que fueron de área rural. A criterio de la autora, este fundamento resulta por la extensión en todas las regiones del país del proceso de globalización e industrialización de la alimentación; así como la posibilidad de contar con métodos más avanzados de diagnósticos para estas entidades.

La diarrea y el dolor abdominal son las manifestaciones intestinales que dominaron en ambas enfermedades, resultado semejante a los reportes realizados internacionalmente^(44,100,101) y a lo descrito por la literatura^(71,102). Del

mismo modo se presenta en la CU la rectorragia y el moco en heces, como la EC manifiesta una alta frecuencia de fistulas perianales.⁽²³⁾

Vicentín y colaboradores ⁽⁹⁰⁾ en su estudio encontraron en el 91,1% de los pacientes diarreas con sangre y moco, siendo más frecuente la presencia de sangre en la CU, el 80% presentó dolor abdominal, evidente en la EC y reportó solo dos casos con fístulas perianales. En Cuba, en el estudio de Fragoso y colaboradores⁽²³⁾ encontraron en la CU la rectorragia en 35 pacientes y la diarrea en 17, y por otro lado en la EC el dolor abdominal se presentó en el 53,3%, la diarrea en 33,3% y enfermedad perianal en el 46,6% de los pacientes. Otro estudio en adultos, realizado por Hano y colaboradores⁽¹⁰³⁾ representaron la diarrea en el 35% y el dolor abdominal en el 22,3% de los casos con EC, y en la CU el moco en heces en el 28,1%.

La alta frecuencia de MEI identificada antes del diagnóstico de EII fue un aspecto importante que acortó el tiempo de evolución hasta el diagnóstico definitivo en ambas entidades. Además, la accesibilidad a los servicios de salud de la población pediátrica, de manera priorizada y protocolizada en los tres niveles de atención médica, facilitó la valoración oportuna con el especialista de gastroenterología para realizar un diagnóstico relativamente temprano de esta entidad, evitando el deterioro clínico de estos niños.

Los investigadores en población pediátrica informan una mayor frecuencia de MEI en pacientes con EC entre el 5% y 37% respecto a la CU, entre el 7% y 21%.^(11,13-15,17,21,55)

En este sentido, al comparar los resultados mostrado por otros autores, ^(10,11,15,18,19,22,35) se puede decir que existe una alta frecuencia de MEI, exhibiendo el 92,5% una o más MEI, antes o después del diagnóstico de EII; de ellos, tres cuartas partes con EC (95,2%) y en menor cuantía CU (89,4%). La explicación para estos datos coincide con la muestra de estudio que incluye, de manera significativa en el grupo de las MEI, los niños con afectación sistémica: anemia y afectación nutricional (90,0% del total casos estudiados), contrario a otros estudios que solo consideran las mismas como una manifestación primaria de

estas entidades, e incluso de sus complicaciones, pudiendo variar según el grado de actividad de la EII.

Suficientes evidencias informan que las articulaciones y la piel son los órganos más afectados en niños y adultos, independientemente de EII presente (CU y EC), aunque existen diferencias estadísticamente significativas en su tasa de incidencia. (5,6,10-12,15,17,19-21,35,41,43,44)

Las frecuencia de afectación articular periférica y/o axial es comparable a las informadas en cohortes de población pediátrica con MEI. (5,10,16,17,25,36) Notoriamente, se presenta la afectación pauciarticular (21,1%) en los pacientes con CU; mientras que la poliarticular (19%) concierne a la EC, igualmente que la estomatitis aftosa (57,1%) y el EN (14,3%).

En Francia, el estudio poblacional EPIMAD^(35,36) al momento del diagnóstico de la EII en los niños con EC (535) y CU (158) localizó con mayor frecuencia las MEI articulares en 11,2% y 5,1%; luego las cutáneas 15,9% y 3,2% respectivamente. En Europa, Cohen y colaboradores,⁽¹⁸⁾ entre los 46 niños con EII y MEI, destacó la EA (18%), la artralgia (14%), las manifestaciones dermatológicas (8%) y la Ap (6%).

Los hallazgos oculares se observan entre el 2 al 6% de los pacientes con mayor prevalencia en niños que en adultos; aparecen especialmente durante el primer año de la EII y pueden preceder al diagnóstico por varios años, los cuales indican actividad de la enfermedad. (17,54,104)

Estudios realizados en la India, Suiza y Turquía^(12,55,105) han observado epiescleritis, en el 13% de pacientes con EII, sobre todo en la EC. Asimismo, se diagnostica exclusivamente en tres niños con EC (14,3%); dos casos entre 6-12 meses previo a su diagnóstico, y en otro meses después del mismo. Además, coincidió con un grado de leve a moderada de actividad endoscópica. Sin embargo, en la investigación realizado por Yang y colaboradores⁽¹⁰⁵⁾ en Corea en el 2018, encontró en su población mayor afectación ocular con predominio en la colitis ulcerosa más común iridociclitis, lo contrario a nuestro estudio.

La frecuencia de CEP en la serie investigada es de 31,6% para los pacientes con CU de larga evolución. Entre el 70 a 80% de los pacientes con CEP tienen CU, con una prevalencia estimada de 4-5% generalmente después del diagnóstico de EII.⁽¹⁰⁶⁾

El retraso diagnóstico de la EII es frecuente en los niños debido, principalmente, a una presentación atípica en el 21% de los casos.^(44,107)

Al evaluar los datos descritos por Jiménez y colaboradores⁽⁸⁶⁾ en el estudio *SPIDER* a través de un registro nacional de pacientes pediátricos en España, se constató que existe un tiempo medio de diagnóstico para la EC de 27,5 semanas (6,6 meses) desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo de EII, y en la CU de 13,7 semanas (3,2 meses) debido a las manifestaciones digestivas de la EC tienen más diagnósticos diferenciales que en la CU. Por eso se demora más. En la colitis cuando no se está claro enseguida se aborda la colonoscopia, no así en la EC.

Este comportamiento coincide con los resultados plasmados en la serie estudiada y otros reportes⁽⁴⁴⁾ donde los pacientes con CU se diagnostican significativamente más rápido que aquellos con EC. Algo similar se registra en el estudio de Kwon y colaboradores⁽¹⁰⁷⁾ que aunque los tiempos son en general inferiores, la CU sigue siendo de más rápido diagnóstico con un tiempo medio de retraso en la EC de 3,36 meses y en la CU de 2,2 meses.

En cuanto a la extensión de la enfermedad predominó para la EC la región del íleon terminal y para la CU la pancolitis, lo que está en concordancia con lo hallado en estudios similares.^(10,27-29)

En múltiples investigaciones de cohorte o registros de EII pediátrica^(10,11,18,19,22,35) coinciden en el momento de debut de la enfermedad los pacientes pediátricos tienen un compromiso más extenso que los adultos. Además, la clasificación de Montreal⁽⁸¹⁾ circunscribe la inflamación ileal la más frecuente en la EC y la pancolitis para la CU.^(5,11,12,37,38,42,43,70)

Resultados parecidos muestra la EC con afectación principal en el íleon terminal seguido de la ileocólica. De igual forma reportó Vicentín y colaboradores⁽⁹⁰⁾ en

25 niños con CU que 19 de ellos tenían pancolitis y en 20 con EC, 16 tuvieron extensión ileocólica. También se obtuvieron resultados diferentes a los manifestados por Buderus y colaboradores⁽¹⁰⁸⁾ en Alemania, que durante los años 2004-2014 refirieron un predominio de la EC ileocólica (62,5%) y más de la mitad presentaron afectación del tracto gastrointestinal superior. Sin embargo, predominó la pancolitis en el 71% de los que tenían CU. Gasparetto y colaboradores⁽²⁹⁾ en Italia, estudió a una población pediátrica de 160 niños resultando más frecuente la localización colónica en la EC y la pancolitis en la CU. Similares resultados obtuvieron Oliva-Hemker y colaboradores⁽¹⁰⁹⁾ en su reporte de varios centros de América del Norte, donde 39,6% de los pacientes con EC presentó enfermedad colónica aislada y el 80% con CU mostró pancolitis.

En concordancia con lo que plantea la literatura,^(19,41) estas localizaciones se comportan como factores de riesgo que favorecen la alta frecuencia de MEI como se observó en los niños estudiados, además de evolucionar a formas más severas de la enfermedad a medida que avanza la edad del niño durante esta etapa de la vida.^(5,15,36) La literatura revisada plantea que los pacientes con CU diagnosticados a menor edad tienen un curso más severo de la enfermedad comparado con aquellos que la inician en una edad más tardía.^(13,37,70) En esta investigación la mayor cantidad de niños fueron diagnosticados aproximadamente a los 8,5 años de edad y mostraron un grado II y III de severidad endoscópica siendo los grupos más representativo en la serie estudiada. Esto coincide con el estudio realizado en el año 2020 por el mismo grupo de investigadores.⁽²⁵⁾

La utilización del puntaje de actividad endoscópica simplificada para la enfermedad de Crohn (SES-CD)⁽⁷²⁾ es considerado un instrumento para la evaluación objetiva de las lesiones de las mucosas en esta entidad, la cual se correlaciona con marcadores bioquímicos y clínicos. En efecto, se encuentra en los casos investigados un predominio de la forma leve y moderada de gravedad endoscópica.

Conclusiones

- Los pacientes pediátricos estudiados son del sexo masculino, de procedencia urbana para la enfermedad de Crohn y rural para la colitis ulcerosa. Predomina la diarrea y el dolor abdominal en ambas entidades.
- Las manifestaciones extraintestinales son múltiples en ambas entidades, en especial las sistémicas y articulares. En la mayoría de los pacientes estas manifestaciones aparecen antes del diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Endoscópicamente en la enfermedad de Crohn predomina la actividad leve a moderada con afectación de íleon terminal, mientras que en la colitis ulcerosa prevalece el Mayo II y la pancolitis.

Recomendaciones

- Proponer estudios que aclaren las asociaciones entre las manifestaciones extraintestinales, la disparidad en la distribución de casos por área geográfica y pacientes diagnosticados con una u otra enfermedad inflamatoria intestinal, y el impacto de los medios diagnósticos en estos resultados.
- Realizar nuevos estudios que permitan evaluar cómo se comporta en los niños cubanos la relación entre las manifestaciones extraintestinales y el grado de actividad de la enfermedad.

Referencias Bibliográficas

1. Yamamoto-Furusho J, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano M, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organization. Rev Gastroenterol Mex. [Internet] 2017; [citada 13 septiembre 2021]; 82(1): [Aprox. 38p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979414/>
2. Day AS, Lemberg DA, Geary RB. Inflammatory Bowel Disease in Australasian Children and Adolescents. Gastroenterol Res Pract. [Internet] 2014 Marzo; [citada 13 Septiembre 2021]; [Aprox. 7p.]. Disponible en: <https://downloads.hindawi.com/journals/grp/2014/703890.pdf>
3. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. [Internet] 2016 marzo; [citada 12 octubre 2021]; 10(3): [Aprox. 80p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26614685/>
4. Annese V, Duricova D, Gower-Rousseau C, Jess T, Langholz E. Impact of new treatments on hospitalisation, surgery, infection, and mortality in IBD: a focus paper by the epidemiology committee of ECCO. J Crohns Colitis. [Internet] 2016 febrero; [citada 2 octubre 2021] 10(2): [Aprox. 10p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26520163/>
5. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Inflamm bowel dis. [Internet] 2015; [citada 2 octubre 2021] 21(8): [Aprox. 10p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26154136/>

6. Vavricka SR, Gubler M, Gantenbein C, Spoerri M, Froehlich F, Seibold F, et al. Anti-TNF treatment for extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in the Swiss IBD Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. [Internet] 2017 [citada 10 octubre 2021]; 23(7): [Aprox. 7p]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28452862/>
7. Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. [Internet] 2017 junio; [citada 16 octubre 2021]; 53(3): [Aprox. 15p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28643285/>
8. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm bowel dis*. [Internet] 2009 enero; [citada 10 octubre 2021]; 15(1): [Aprox. 6p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18626963/>
9. Guariso G, Gasparetto M, Dalla Pozza LV, D'Inca R, Zancan L, Sturniolo G, et al. Inflammatory bowel disease developing in paediatric and adult age J *Pediatr Gastroenterol Nutr*. [Internet] 2010 diciembre; [citada 10 octubre 2021]; 51(6): [Aprox. 10p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20639778/>
10. Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, Straumann A, Biedermann L, Zeitz J, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease: prevalence, presentation, and anti-TNF treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. [Internet] 2017 agosto; [citada 10 octubre 2021]; 65(2): [Aprox. 26p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27801751/>

11. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* [Internet] 2010; [citada 10 Octubre 2021]; 51(2): [Aprox.5p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20453677/>
12. Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay S, Ghosh P, De A, Bhattacharya A, Dhali GK, Das K. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: Prevalence and predictors in Indian patients. *Indian J Gastroenterol.* [Internet] 2015 septiembre; [citada 21 agosto 2021]; 34(5): [Aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26614005/>
13. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-Related Systemic Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Study of 792 Patients. *J Clin Gastroenterol.* [Internet] Julio 1996; [citada 21 agosto 2021]; 23(1): [Aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8835896/>
14. Isene R, Bernklev T, Høie O, Munkholm P, Tsianos E, Stockbrügger R, et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol.* [Internet] 2015; [citada 21 agosto 2021]; 50(3): [Aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25535653/>
15. Vegh Z, Kurti Z, Gonczi L, Golovics PA, Lovasz BD, Szita I, et al. Association of extraintestinal manifestations and anaemia with disease outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* [Internet] 2016; [citada 21 agosto 2021]; 51(7): [Aprox. 6p]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26880133/>

16. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Vavricka BMP, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. Am J Gastroenterol. [Internet] 2011; [citada 21 agosto 2021]; 106(1): [Aprox. 10p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20808297/>
17. Karmiris K, Avgerinos A, Tavernaraki A, Zeglinas C, Karatzas P, Koukouratos T, et al. Prevalence and characteristics of extra-intestinal manifestations in a large cohort of Greek patients with inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. [Internet] 2016; [citada 21 agosto 2021]; 10(4): [Aprox. 8 p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26721936/>
18. Cohen S, Padlipsky J, Yerushalmy-Feler A. Risk factors associated with extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease. Eur j clin nutr. [Internet] 2020; [citada 10 agosto 2021]; 74(5): [Aprox. 7p.]. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31395971/>
19. Alreheili KM, Alsaleem KA, Almehaidib AI. Natural history and outcome of inflammatory bowel diseases in children in Saudi Arabia: A single-center experience. Saudi J Gastroenterol [Internet] 2018; [citada 10 septiembre 2021]; 24(3): [Aprox. 6p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29676289/>
20. Adamiak T, Walkiewicz-Jedrzejczak D, Fish D, Brown C, Tung J, Khan K, et al. Incidence, clinical characteristics, and natural history of pediatric IBD in Wisconsin: a population-based epidemiological study. Inflamm Bowel Dis. [Internet] 2013 mayo; [citada 15 septiembre 2021]; 19 (6): [Aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23528339/>

21. Malaty HM, Abraham BP, Mehta S, Garnett EA, Ferry GD. The natural history of ulcerative colitis in a pediatric population: a follow-up population-based cohort study. *Clin Exp Gastroenterol*. [Internet] 2013 junio 17; [citada 12 agosto 2021]; 6:77–83. [Aprox. 7p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3697960/>
22. Jansson S, Malham M, Paerregaard A, Jakobsen C, Wewer V. Extraintestinal Manifestations Are Associated With Disease Severity in Pediatric Onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. [Internet] 2020 julio; [citada 1 septiembre 2021]; 71(1): [Aprox.5p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187141/>
23. Fragoso Arbelo T, García Bacallao E, García Pérez W, Toledo T, Elena M, Rodríguez Ramírez E, et al. Estudio epidemiológico de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños y adolescentes cubanos (estudio multicéntrico). *Rev Cubana Pediatr*. [Internet] 2002; [citado 10 octubre 2021]; 74(3): [Aprox. 8p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v74n3/ped023202.pdf>
24. García E, Espinosa T, Roche S, Cantero D, Núñez L. Factores predictivos de la colitis ulcerosa en pediatría y sus características clínicas, endoscópicas e histológicas. *Revista Gastrohnutp*. [Internet] 2011 febrero; [citada 12 octubre 2021]; 13(1): [Aprox. 10p.]. Disponible en: <http://revgastrohnutp.univalle.edu.co/a11v13n1/a11v12n1art5.pdf>
25. Velazco-Villaurrutia YC, García-Bacallao EF, Aguilera-Matos I, Díaz-Oliva SE, González AH, Fabian LG, Labrada Moreno LM. Ulcerative Colitis and Crohn Disease in Cuban Pediatric Patients. *Ann Gastroenterol Dig Syst* [internet] 2020; [citada 12 octubre 2021]; 3(1): [Aprox. 7p.]. Disponible en:

<https://meddocsonline.org/annals-of-gastroenterology-and-the-digestive-system/ulcerative-colitis-and-crohn-disease-in-cuban-pediatric-patients.pdf>

26. Yangyang RY, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg.* [Internet]. 2017 diciembre; [citada 15 octubre 2021]; 26(6): [Aprox. 7p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29126502/>
27. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel dis.* [Internet] 2011 enero; [citada 12 octubre 2021]; 17(1): [Aprox. 17p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20564651/>
28. 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.* [Internet] 2008 octubre; [citada 14 octubre 2021]; 135(4): [Aprox. 9p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18725221/>
29. Gasparetto M, Guariso G. Highlights in IBD Epidemiology and Its Natural History in the Paediatric Age. *Gastroenterology Research and Practice.* [Internet] 2013 noviembre; [citada 10 octubre 2021]; [Aprox. 12p.]. Disponible en: <https://downloads.hindawi.com/journals/grp/2013/829040.pdf>
30. Denmark VK, Mayer L. *Inflammatory Bowel Disease.* Fifth ed. Elsevier Inc. [Internet] 2014; [citada 19 octubre 2021] Chapter 60:873-888. [Aprox. 16p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123849298000605>

31. Philip M, Augustine P, Thomas V, Ramesh GN, Vinayakumar KR, Ramachandran TM, et al. Multi-center prospective survey of inflammatory bowel diseases in Kerala: more than 2000 cases. *Indian J Gastroenterol*. [Internet] 2017; [citada 12 octubre 2021]; 36(6): [Aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29368189/>
32. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis*. [Internet] 2013 febrero; [citada 30 noviembre 2021]; 7(1):[Aprox. 32p.].Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23040453/>
33. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. [Internet] 2012 enero; [citada 12 octubre 2021]; 142(1): [Aprox. 8p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22001864/>
34. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: where are we? *J Gastroenterol Hepatol*. [Internet] 2015; [citada 12 octubre 2021] 30:12–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25827798/>
35. Duricova D, Leroyer A, Savoye G, Sarter H, Pariente B, Aoucheta D, et al. Extra-intestinal manifestations at diagnosis in paediatric-and elderly-onset ulcerative colitis are associated with a more severe disease outcome: a population-based study. *Journal of Crohn's and Colitis*. [Internet]. 2017julio; [citada 12 Octubre 2021] 11(11): [Aprox. 9p.].Disponible en: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/11/1326/3930958>

36. Duricova D, Sarter H, Savoye G, Leroyer A, Pariente B, Armengol-Debeir L, et al. Impact of Extra-Intestinal Manifestations at Diagnosis on Disease Outcome in Pediatric-and Elderly-Onset Crohn' s Disease: A French Population-Based Study. *Inflamm Bowel Dis.* [internet] 2019enero; [citada 12 octubre 2021] 25(2) :[Aprox. 9p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30085159/>
37. Singla MB, Eickhoff C, Betteridge J. Extraintestinal manifestations are common in obese patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* [internet] 2017; [citada 10 agosto 2021]; 23(9): [Aprox. 6p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28691941/>
38. Chávez-Álvarez S, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J. Manifestaciones cutáneas en enfermedad inflamatoria intestinal. *Gac Med Mex.* [internet] 2016; [citada 12 octubre 2021]; 152(5): [Aprox. 9p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27792697/>
39. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in in-flammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* [Internet] 2006 agosto; [citada 12 octubre 2021]; 12(30): [Aprox. 13p.].Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4087615/pdf/WJG-12-4819.pdf>
40. Peeters H, Vander Cruyssen B, Laukens D, Coucke P, Marichal D, Van den Berghe M, et al. Radiological sacroiliitis,a hallmark of spondylitis, is linked with CARD15 gene polymorphisms in patients with Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* [Internet] 2004 abril; [citada 12 octubre 2021]; 63(9): [Aprox. 4p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1755138/pdf/v063p01131.pdf>

f

41. Nuij VJ, Zelinkova Z, Rijk MC, Beukers R, Ouwendijk RJ, Quispel R, et al. et al. Phenotype of inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands: a population-based inception cohort study [the Delta Cohort]. *Inflamm Bowel Dis*. [Internet] 2013 septiembre; [citada 12 octubre 2021]; 19(10): [Aprox. 8p.]. Disponible en: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/19/10/2215/4603073>
42. Corica D, Romano C. Renal involvement in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. [Internet] 2016; [citada 12 octubre 2021]; 10(2): [Aprox. 10p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26223844/>
43. Ott C, Taksas A, Obermeier F, Schnoy E, Müller M. Smoking increases the risk of extraintestinal manifestations in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. [Internet] 2014 septiembre; [citada 12 octubre 2021]14.; 20(34): [Aprox.8p.].Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4161812/pdf/WJG-20-12269.pdf>
44. Urlep D, Trop TK, Blagus R, Orel R. Incidence and phenotypic characteristics of pediatric IBD in northeastern Slovenia, 2002–2010. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet] 2014; [citada 12 Octubre 2021]; 58(3): [Aprox. 8p.]. Disponible en: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2014/03000/Incidence_and_Phenotypic_Characteristics_of.12.aspx
45. Schoepfer AM, Dehlavi MA, Fournier N, Safroneeva E, Straumann A, Pittet V, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated

- disease course and increased operation rate. *Am J Gastroenterol*. [Internet] 2013 noviembre [citada septiembre 2021]; 108(11): [Aprox. 10p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23978953/>
46. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris Classification. *Inflamm Bowel Dis*. [Internet] 2011; [citada 12 octubre 2021]; 17(6):1314–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21560194/>
47. Cañas-Ventura A, Márquez L, Ricart E, Domènech E, Gisbert JP, García-Sánchez V, et al. Risk of colectomy in patients with ulcerative colitis under thiopurine treatment. *J Crohns Colitis*. [Internet] 2014; [citada 12 octubre 2021]; 8(10): [Aprox. 7p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24726696/>
48. Severs M, Spekhorst LM, Mangen MJ, Dijkstra G, Löwenberg M, Hoentjen F, et al. Sex-Related Differences in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results of 2 Prospective Cohort Studies. *Inflamm Bowel Dis*. [Internet] 2018 mayo; [citada 12 octubre 2021]; 18; 24(6): [Aprox. 9p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29688413/>
49. Gionchetti P, Calabrese C, Rizzello F. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies. *J Rheumatol Suppl*. [Internet] 2015 noviembre; [citada 12 octubre 2021]; 93:21-3. [Aprox. 3p.]. Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/jrheumsupp/93/21.full.pdf>
50. Dong J, Chen Y, Tang Y, Xu F, Yu C, Li Y, et al. Body mass index is associated with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-

analysis. [Internet] 2015 diciembre; [citada 12 diciembre 2021]; [Aprox. 19p.].

Disponible en:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0144872>

51. Yerushalmy-Feler A, Ben-Tov A, Weintraub Y, Amir A, Galai T, Mora Lev H, et al. High and low body mass index may predict severe disease course in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. [Internet] 2018; [citada 12 octubre 2021] 53(6): [Aprox. 6p.]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365521.2018.1464595>
52. Chaparro M, Garre A, Ricart E, Iglesias-Flores E, Taxonera C, Domènech E, et al. Differences between childhood- and adulthood-onset inflammatory bowel disease: the CAROUSEL study from GETECCU. *Aliment Pharmacol Ther*. [Internet] 2019 febrero; [citada 12 octubre 2021]; 49(4): [Aprox.10p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30637837/>
53. Safroneeva E, Vavricka SR, Fournier N, Straumann A, Rogler G, Schoepfer AM. Prevalence and risk factors for therapy escalation in ulcerative colitis in the Swiss IBD Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. [Internet] 2015 junio; [citada 15 marzo 2015]; 1(6):1348–58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25806845/>
54. Hagen JW, Swoger JM, Grandinetti LM. Cutaneous manifestations of Crohn disease. *Dermatol Clin*. [Internet] 2015 julio; [citada 12 octubre 2021]; 33(3): [Aprox. 15p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26143422/>
55. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. [Internet] 2015 agosto; [citada 10 octubre 2021]

21(8): [Aprox. 7p.]. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26020601/>

56. Leclerc Jacob S, Lux G, Rat AC, Laurent V, Blum A, Chary -Valckenaere I, et al. The prevalence of inflammatory sacroiliitis assessed on magnetic resonance imaging of inflammatory bowel disease: a retrospective study performed on 186 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* [Internet] 2014 mayo; [citada 12 octubre 2021]; 39(9): [Aprox. 6p.]. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24593050/>

57. Orchard TR, Holt H, Bradbury L, Hammersma J, McNally E, Jewell DP, et al. The prevalence, clinical features and association of HLA-B27 in sacroiliitis associated with established Crohn's disease, *Aliment Pharmacol Ther.* [Internet] 2009 enero; [citada 12 octubre 2021]; 29(2): [Aprox. 5p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18945256/>

58. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* [Internet] 2011; [citada 12 diciembre 2021]; 70(8): [Aprox. 6p.]. Disponible en:
<https://ard.bmj.com/content/70/8/1369.short>

59. Marzano A V., Borghi A, Stadnicki A, Crosti C, Cugno M. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: Pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis.* [Internet] 2014 enero; [citada 12 Octubre 2021]; 20(1): [Aprox. 15p.] Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24105394/>

60. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history.

- Gut. [Internet] 1988 marzo; [citada 12 octubre 2021]; 42(3): [Aprox. 5p.].
Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9577346/>
61. Adegbola SO, Pisani A, Sahnun K, Tozer P, Ellul P, Warusavitarne J. Medical and surgical management of perianal Crohn's disease. Ann Gastroenterol. [Internet] 2018 marzo-abril; [citada 12 octubre 2021]; 31(2): [Aprox.11p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29507460/>
62. Luzoro A, Sabat P, Guzmán L, Frias F. Manifestaciones extraintestinales de enfermedad inflamatoria intestinal. Rev. Med. Clin. Las Condes. [Internet] 2019 julio-agosto; [citada 12 octubre 2021]; 30(4): [Aprox.10p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864019300549>
63. Muhvic-Urek M, Tomac-Stojmenovic M, Mijandrušic-Sincic B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. [Internet] 2016 Julio; [citada 12 octubre 2021]; 22(25): [Aprox. 3p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27433081/>
64. Weizman A, Huang B, Berel D, Targan SR, Dubinsky M, Fleshner P, et al. Clinical, serologic, and genetic factors associated with pyoderma gangrenosum and erythema nodosum in inflammatory bowel disease patients. Inflamm Bowel Dis. [Internet] 2014 marzo; [citada 12 octubre 2021]; 20(3): [Aprox. 9p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24487271/>
65. Beigel F, Steinborn A, Schnitzler F, Tillack C, Breiteneicher S, John JM, et al. Risk of malignancies in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines or anti-TNFalpha antibodies. Pharmacoepidemiol Drug Saf. [Internet] 2014 julio; [citada 12 octubre 2021]; 23(7): [Aprox. 10p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24788825/>

66. Lee HJ, Song HJ, Jeong JH, Kim HU, Boo S-J, Na S-Y. Ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Intest Res.* [Internet] 2017 julio; [citada 12 octubre 2021]; 15 (3): [Aprox. 8p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28670235/>
67. Hope B, Shahdadpuri R, Dunne C, Broderick AM, Grant T, Hamzawi M, et al. Rapid rise in incidence of irish pediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child.* [Internet] 2012 Julio; [citada 10 octubre 2021]; 97(7): [Aprox. 5p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22550323/>
68. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* [Internet] 2013 octubre; [citada 10 octubre 2021]; 10(10): [Aprox. 11p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23835489/>
69. Naess S, Bjornsson E, Anmarkrud JA, Al Mamari S, Juran BD, Lazaridis KN, et al. Small duct primary sclerosing cholangitis without inflammatory bowel disease is genetically different from large duct disease. *Liver Int.* [Internet] 2014 noviembre; [citada 12 octubre 2021]; 34(10): [Aprox. 8p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24517468/>
70. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* [Internet] 2010 febrero; [citada 12 octubre 2021]; 51(2): [Aprox. 8p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20101749/>
71. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. 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. J Crohns Colitis. [Internet] 2017 Junio; [citada 12 octubre 2021]; 11(6): [Aprox. 12p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28158501/>
72. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. Gastrointest Endosc. [Internet] 2004 octubre; [citada 12 octubre 2021]; 60(4): [Aprox. 8p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15472670/>
73. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. Consenso europeo basado en la evidencia para la endoscopia en la enfermedad inflamatoria intestinal. J Crohn Colitis. [Internet] 2013 junio; [citada 12 octubre 2021]; 7 (12): [Aprox. 36p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016510704018784>
74. Ket SN, Palmer R, Travis S. Endoscopic Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. Curr Gastroenterol Rep. [Internet] 2015 diciembre; [citada 12 octubre 2021]; 17(12): [Aprox. 5p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26650939/>
75. Candia R. Herramientas para la interpretación de informes endoscópicos: clasificaciones y escalas en endoscopía digestiva. Rev méd Chile. [Internet] 2020 enero; [citada 12 octubre 2021]; 148(7): [Aprox. 12p.]. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000700992&lng=es.](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000700992&lng=es)
76. Shah S, Colombel J, Sands B, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A

- Systematic Review and Meta-analysis. Journal. [Internet]. 2016 septiembre; [citado 10 enero 2022]; 14 (9): [Aprox. 6p.]. Disponible en: doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.01.015>
77. Vuitton L, Peyrin-Biroulet L, Colombel J, Pariente B, Pineton de Chambrun G, Walsh A, et al. Defining endoscopic response and remission in ulcerative colitis clinical trials: an international consensus. Journal. [Internet]. 2017 marzo; [citado 10 enero 2022]; 45 (6): [Aprox. 13p.]. Disponible en: doi:<https://doi.org/10.1111/apt.13948>
78. Mohammed Vashist N SM, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK, Nelson SA, Zou GY, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. Journal. [Internet]. 2018 enero; [citado 8 enero 2022]; 16;1(1):11450. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29338066/>.
79. Khanna R NS, Feagan BG, D'Haens G, Sandborn WJ, Zou GY, MacDonald JK, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. Journal. [Internet] 2016 agosto; [citado 30 diciembre 2021]; 2016(8). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27501379/>.
80. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol Suppl. [Internet] 1989; [citada 19 octubre 2021]; 170: [Aprox. 22p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2617184/>
81. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol. [Internet] 2005 septiembre; [citada 10 Octubre 2021]; 19 (supplA): [Aprox. 31p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16151544/>

82. Lobaton T, Bessissow T, De Hertogh G, Lemmens B, Maedler C, Van Assche G, et al. The modified Mayo endoscopic score (MMES): a new index for the assessment of extension and severity of endoscopic activity in ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis*. [Internet] 2015 octubre; [citada 12 octubre 2021]; 9(10): [Aprox. 7p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26116558/>
83. Goodyear MD, Krleza-Jeric K, Lemmens T. The Declaration of Helsinki: BMJ. [Internet] 2007 septiembre; [citada 12 octubre 2021]; 335(7621): [Aprox. 1p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.39339.610000.BE>
84. Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez- Gómez MJ, Medina E. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis*. [Internet] 2013; [citada 12 Octubre 2021]; 19(1): [Aprox.7p.]. Disponible en: <https://sci.bban.top/pdf/10.1002/ibd.22980.pdf>
85. Sýkora J, Pomahacová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. [Internet] 2018 Julio; [citada 12 octubre 2021]; 24(25): [Aprox. 23p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29991879/>
86. Jiménez Treviño S, Pujol Muncunill G, Martín-Masot R, Rodríguez Martínez A, Segarra Cantón O, Peña Quintana L, et al. Spanish Pediatric Inflammatory Bowel Disease Diagnostic Delay Registry: SPIDER Study From Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. *Front Pediatr*. [Internet] 2020 octubre; [citada 16 Octubre 2021]; 8(584278). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33178654/>

87. Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC, Snapper SB, Li W, Mojaverian N, et al. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. [Internet] 2014 octubre; [citada 12 Octubre 2021]; 147(4): [Aprox.11p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.06.023>
88. Wilczyńska D, Mielniczuk K, Szaflarska-Popławska A, Krogulska A. Colitis ulcerosa en un niño de 20 meses: a propósito de un caso. *Archivos argentinos de pediatría*. [Internet] 2018 febrero; [citada 12 diciembre 2021]; 116(4): [Aprox. 4p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752018000400025
89. González-Lama Y, Sanz J, Bastida G, Campos J, Ferreiro R, Jovene B, et al. Gastroenterología y Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el tratamiento de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal asociada a espondiloartritis. *Gastroenterol Hepatol*. [Internet] 2020 mayo; [citada 12 noviembre 2021]; 43(5): [Aprox.11p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570520300728>.
90. Vicentín R, Wagener M, Pais AB, Contreras M, Orsi M. . Registro prospectivo durante 1 año de enfermedad inflamatoria intestinal en población pediátrica argentina. *Arch Argent Pediatr*. [Internet] 2017 abril; [citado 12 octubre 2021]; 115(6): [Aprox. 8p.]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/files_ao_vicentin_10-10-17pdf_1507671418.pdf

91. Benchimol EI, Kuenzig ME, Bernstein CN, Nguyen GC, Guttman A, Jones JL, et al. Rural and urban disparities in the care of Canadian patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. Clin epidemiol. [Internet] 2018 noviembre; [citada 12 octubre 2021]; 10: [Aprox. 14p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6233859/>
92. Cholapranee A, Ananthakrishnan AN. Environmental hygiene and risk of inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. Inflammatory bowel diseases. [Internet] 2016 noviembre; [citada 12 octubre 2021]; 22(9): [Aprox. 9p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000852>
93. Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, Sands BE, Panaccione R, Ghosh S, et al. The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association. Am J Gastroenterol. [Internet] 2010 junio; [citada 12 octubre 2021]; 105(11): [Aprox. 8p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3180712/>
94. Kuenzig ME, Nguyen GC, Benchimol EI. Rural and Urban Differences in the Risk of Inflammatory Bowel Disease and Subsequent Health Services Utilization in Ontario. Healthc Q. [Internet] 2019 julio; [citada 12 octubre 2021]; 22(2): [Aprox. 4p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31556371/>.
95. Juillerat P, Pittet V, Bulliard J-L, Guessous I, Antonino AT, Mottet C, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in the Canton of Vaud (Switzerland): a population-based cohort study. J Crohns Colitis. [Internet] 2008 junio; [citada 12 octubre 2021]; 2(2): [Aprox. 11p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21172203/>.

96. Bähler C, Vavricka SR, Schoepfer AM, Brüngger B, Reich O. Trends in prevalence, mortality, health care utilization and health care costs of Swiss IBD patients: a claims data based study of the years 2010, 2012 and 2014. BMC Gastroenterol. [Internet] 2017 diciembre; [citada 12 octubre 2021]; 17(1): [Aprox. 14p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29197335/>.
97. Kish L, Hotte N, Kaplan GG, Vincent R, Tso R, Gänzle M, et al. Environmental particulate matter induces murine intestinal inflammatory responses and alters the gut microbiome. PloS one. [Internet] 2013 abril; [citada 12 octubre 2021]; 8(4): [Aprox. 15p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23638009/>.
98. Mutlu EA, Comba IY, Cho T, Engen PA, Yazıcı C, Soberanes S, et al. Inhalational exposure to particulate matter air pollution alters the composition of the gut microbiome. Environ pollut. [Internet] 2018 septiembre; [citada 12 octubre 2021]; 240: [Aprox. 14p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29783199/>.
99. Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. Nutrients. [Internet] 2012 agosto; [citada 12 octubre 2021]; 4(8): [Aprox. 25p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23016134/>.
100. Of the European IWG. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. [Internet] 2005; [citada 12 octubre 2021]; 41(1): [Aprox. 7p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990620/>

101. Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, Kim M-O, Marigorta UM, Schirmer M, et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *The Lancet*. [Internet] 2017 abril; [citada 12 octubre 2021]; 389(10080): [Aprox. 8p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28259484/>
102. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. [Internet]. 2010 [citado 30 septiembre 2021];16(9): [Aprox. 22p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20198712>.
103. Hano García OM, Andrade Gomes S, Villa Jiménez OM, González Fabian L, Wood Rodríguez L. Caracterización de pacientes con colitis ulcerosa atendidos en centro de nivel terciario. *Rev Cubana Med*. [Internet] 2016 enero -marzo; [citada 12 octubre 2021]; 55(1): [Aprox. 13p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S003475232016000100005&script=sci_arttext&tlng=pt.
104. Morales Manzanares LM, Osorio Bejarano PC. Enfermedad inflamatoria intestinal y su compromiso a nivel ocular revisión sistemática. [Internet] 2020 agosto; [citada 12 diciembre 2021]: [Aprox. 34p.]. Disponible en: <https://ciencia.lasalle.edu.co/optometria/1871/>
105. Yang BR, Choi N-K, Kim M-S, Chun J, Joo SH, Kim H, et al. Prevalence of extraintestinal manifestations in Korean inflammatory bowel disease patients. *PloS one*. [Internet] 2018 julio; [citada 12 diciembre 2021]; 13(7): [Aprox. 34p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200363>
106. Guerra I, Bujanda L, Castro J, Merino O, Tosca J, Camps B, et al. Clinical characteristics, associated malignancies and management of primary

sclerosing cholangitis in inflammatory bowel disease patients: a multicentre retrospective cohort study. *Journal of Crohn's and Colitis*. [Internet] 2019 mayo ; [citada 12 diciembre 2021]; 13(12): [Aprox.9 p.]. Disponible en: <https://academic.oup.com/eccoicc/article/13/12/1492/5486538?login=true>

107. Kwon YH, Kim YJ. Pre-diagnostic clinical presentations and medical history prior to the diagnosis of inflammatory bowel disease in children. *Pediatr Gastroenterol, Hepatol Nutr*. [Internet] 2013; [citada 12 Octubre 2021]; 16(3): [Aprox. 7p.]. Disponible en: <https://synapse.koreamed.org/articles/1080770>
108. Buderus S, Scholz D, Behrens R, Classen M, De Laffolie J, Keller K-M, et al. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry. *Deutsches Ärzteblatt International*. [Internet] 2015 agosto; [citada 12 noviembre 2021]; 112(8): [Aprox. 1p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4980308/>
109. Oliva-Hemker M, Hutfless S, Al Kazzi ES, Lerer T, Mack D, LeLeiko N, et al. Clinical presentation and five-year therapeutic management of very early-onset inflammatory bowel disease in a large North American cohort. *The Journal of pediatrics*. [Internet] 2015 septiembre; [citada 12 noviembre 2021]; 267(3): [Aprox. 6p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347615004291>

Anexos

ANEXO 1.

Criterios diagnósticos tradicionales para definir la CU (Lennard-Jones, 1980).⁽⁸⁰⁾

Criterios clínicos	Rectorragia Diarrea crónica (aunque en un 10% de los casos puede haber estreñimiento) Dolor abdominal Manifestaciones extraintestinales
Criterios radiológicos	Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras. Espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos. Cambios del calibre: estrechamiento de la luz (aumento del espacio recto-sacro), acortamiento del colon, pérdida de haustración.
Criterios endoscópicos	Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable. Exudado o ulceraciones. Hemorragia al roce o espontánea Seudopólipos y pólipos. Lesiones característicamente continuas y con Afectación prácticamente constante de recto.
Criterios anatomopatológicos	Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de la criptas, microabscesos, depleción de células caliciformes. Menores: infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfoide

Fuente: LENNARD-JONES.⁽⁸⁰⁾

ANEXO 2.

Criterios diagnósticos tradicionales para definir la EC (Lennard-Jones, 1980).⁽⁸⁰⁾

Distribución	Clínica o endoscopia	Radiología	Biopsia	Pieza quirúrgica
Lesión digestiva alta	+	+	+	+
Lesión anal	+	+		
Distribución segmentaria	+	+	+	+
Lesión transmural				
Fisura	+	+	+	+
Absceso	+	+	+	+
Fístula	+	+		
Estenosis	+	+		+
Hallazgos histológicos				
Úlcera	+	+	+	+
Agregados linfoides			+	+
Retención de mucina			+	
Granulomas			+	+

Se considera enfermedad de Crohn definida a la presencia de granulomas no caseificantes en el estudio anatomopatológico de las muestras de mucosa intestinal junto a otro criterio o en ausencia de granulomas, la existencia de tres criterios.

Fuente: LENNARD-JONES.⁽⁸⁰⁾

ANEXO 3.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PADRES Y REPRESENTANTES

Nombre de la Investigación: Manifestaciones digestivas, extraintestinales y alteraciones endoscópicas en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal

Lugar de realización: Instituto de Gastroenterología de Cuba.

Yo _____ quien suscribe este documento en condición de _____ (parentesco) del menor de edad _____, en pleno dominio de mis facultades mentales y de manera voluntaria, deseo formar parte en calidad de sujeto de la investigación: "*Manifestaciones digestivas, extraintestinales y alteraciones endoscópicas en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal*", que es desarrollada por investigadores del Instituto de Gastroenterología de Cuba.

Consiento que _____ me ha explicado que esta investigación tiene como objetivo identificar los síntomas digestivos, extraintestinales y alteraciones endoscópicas por el médico tratante independiente del estudio y los valores en muestra de sangre solicitada por la presente investigación.

He sido informado(a) de que estos resultados pueden corresponder con lesiones de la mucosa de íleon y colon tomada a través de la biopsia, y se comunicarán en consultas de seguimiento por el médico tratante, así como su interpretación una vez obtenidos, pudiéndose orientar mejor tanto el diagnóstico como el tratamiento de los síntomas del paciente que represento.

Por lo tanto, apruebo la realización en esta investigación únicamente lo siguiente:

- Donar 10 ml de sangre obtenida por punción venosa en un brazo, la cual será realizada por un personal calificado de la institución que garantizará la seguridad del paciente que represento durante este proceso y se tomarán las medidas oportunas para resolver cualquier complicación que surja.

Igualmente estoy consciente de la importancia científico-social de la participación en esta investigación, la cual permitirá profundizar en los conocimientos del manejo de los pacientes con síntomas relacionadas con el colon, mejorando la calidad de atención y

de vida de los mismos. No obstante, no recibiremos (representante y representado) beneficio material alguno por la participación, pudiendo abandonarla cuando lo deseemos, sin que por ello se limite las futuras evaluaciones del estado independientes del proyecto.

Los investigadores que participan en este estudio se comprometen a que la información referida al paciente representado, así como los resultados que se obtengan, no serán revelados a personal profesional o no externa a la investigación y sólo se mostrarán en medios exclusivamente científicos, sin revelar identificación alguna. Por lo tanto, confío en que los investigadores que participan en el estudio mantendrán la confidencialidad de toda la información entregada.

Puedo contactar para cualquier duda o aclaración a los siguientes investigadores del proyecto: Dra. Edith Yucra Alania (investigadora principal), Dra. Yamila del Carmen Velazco Villaurrutia y Dra. Elsa García Bacallao; todos del Instituto de Gastroenterología de Cuba, Calle 25/ H e I, Vedado, Ciudad Habana. Teléfonos 832-5594 al 96.

He tenido tiempo suficiente para aclarar todas las dudas posibles hasta este momento, las cuales se me han contestado claramente, incluyendo de una forma entendible en qué consiste las alteraciones endoscópicas, así como algunas interpretaciones de variaciones en sus resultados. Por lo tanto, acepto voluntariamente la participación de mi representado.

Para que conste firmo este documento de consentimiento informado junto con el profesional que me brindó las explicaciones en el Instituto de Gastroenterología de Cuba, a los _____ días del mes de _____ del _____.

Firma del Padre o Representante

Firma del Profesional autorizado

ANEXO 4.

ASENTIMIENTO INFORMADO

Nombre de la Investigación: Manifestaciones digestivas, extraintestinales y alteraciones endoscópicas en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal

Lugar de realización: Instituto de Gastroenterología de Cuba.

Yo _____ de ____ años de edad, leí este documento completo con calma y acepto participar de forma voluntaria como paciente en el estudio: "*Manifestaciones digestivas, extraintestinales y alteraciones endoscópicas en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal*", que es desarrollada por médicos investigadores del Instituto de Gastroenterología de Cuba.

El doctor o doctora _____ me explicó que este estudio es para identificar síntomas digestivos, extraintestinales y alteraciones endoscópicas con los resultados de la biopsia de íleon y colon que me indicó mi médico de consulta o sala y los resultados de análisis de sangre. Me explicó además y entendí que son estos análisis y la importancia que tiene en mi salud, así como para mejorarme.

Por lo tanto, estoy de acuerdo en:

- Realizarme un análisis de sangre simple del brazo como otras veces, el cual será realizado en el laboratorio del instituto donde me cuidarán y darán seguridad, atendiéndome con medidas oportunas para resolver cualquier complicación que tenga.

También me explicaron que es por mi bien estos estudios, pero que puedo decir que no cuando quiera para abandonarlos cuando yo lo desee, sin que me dejen de atender en consultas ni salas.

Los médicos investigadores que participan en este estudio se comprometen a que mis datos personales, así como los resultados de los análisis y la biopsia, solo lo conocerán mis médicos y ellos. Se le dirán los resultados a mis padres, representantes y también a mí en cuanto estén.

Yo, mis padres y/o representantes podemos llamar para cualquier duda o aclaración a los siguientes médicos investigadores del estudio: Dra. Edith Yucra Alania (investigadora principal), Dra. Yamila del Carmen Velazco Villaurrutia y Dra. Elsa García

Bacallao; todos del Instituto de Gastroenterología de Cuba, en la dirección Calle 25/ H e I, Vedado, Ciudad Habana. Teléfonos 832-5594 al 96.

Tuve bastante tiempo para preguntar todas mis dudas hasta este momento, las cuales me las explicaron mis médicos y los del estudio claramente, incluso entendí que es las alteraciones endoscópicas, y que puede ser si alguno da alterado.

De esta forma firmo este documento que se llama Asentimiento Informado junto con el médico que me explicó todo en el Instituto de Gastroenterología de Cuba, el día _____ del mes de _____ del año _____.

Firma del Paciente

Firma del Profesional autorizado

ANEXO 5.

CUADERNO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Nombres y Apellidos: _____ Edad: _____

Sexo: Masculino: _____ Femenino: _____

Procedencia: rural _____ urbana _____ HCA: _____ HCI: _____

Fecha de inclusión en el estudio: _____

Variables del estudio

1. Edad al diagnóstico de la enfermedad:

Menor de 4 años

5 a 9 años,

10 a 14 años

15 a 18 años

2. Manifestaciones intestinales de presentación:

Diarrea _____ Rectorragia _____ Dolor abdominal _____

Distensión abdominal _____ Tenesmo _____

Moco en las heces _____

Fisuras anales _____ Fístulas entero-entéricas _____

Fístulas entero-cutáneas _____.

3. Tipo de manifestaciones extraintestinales:

Sistémicas: Afectación nutricional _____ Anemia _____

Dermatológica/mucocutáneas:

Eritema nodoso _____ Estomatitis aftosa _____

Articular:

Artritis periférica:

Pauciarticular _____ Poliarticular _____ ninguna _____

Artropatía axial:

Sacroilitis _____ Ninguna _____

Espondilitis anquilosante _____ Ninguna _____

Oculares: Episcleritis _____ Ninguna _____

Hepatobiliares:

Colangitis esclerosante primaria _____ Hepatitis autoinmune _____

Ninguna _____

Alteraciones pancreáticas:

Pancreatitis aguda idiopática _____

Pancreatitis crónica autoinmune _____

Ninguna _____

4. Número de las MEI:

Una MEI _____

Dos MEI _____

Tres MEI _____

Cuatro MEI o más

5. Momento de aparición de las MEI:

Antes del diagnóstico de EII _____

Posterior al diagnóstico de EII. _____

6. Tiempo de evolución de los síntomas previo al diagnóstico en meses: _____

7. Extensión de la enfermedad al inicio del diagnóstico:

CU: E1: Proctitis ulcerosa _____ E2: Colitis Izquierda. _____

E3: Colitis extensa/Pancolitis _____

EC: L1: Localización Ileal _____ L2: Localización Cólica. _____

L3: Localización ileocólica

L4: Localización gastrointestinal alta _____ Perianal _____

8. Índice de gravedad endoscópica:

CU: Mayo 0: _____ Mayo 1: _____ Mayo 2: _____ Mayo 3: _____

EC: Inactiva (0-2): _____ Ligera (3-6): _____

Moderada (7-15): _____ Severa (≥ 16): _____

9. Número de manifestaciones extradigestivas:

Una MEI: _____ Dos MEI: _____

Tres MEI: _____ Cuatro o más MEI: _____

10. Momento de aparición de manifestaciones extradigestivas:

Antes del diagnóstico de EII _____

Posterior al diagnóstico de EII _____

ANEXO 6.

Índice de gravedad endoscópica para la CU:

Mayo 0: Mucosa normal.

Mayo 1: Eritema y granularidad leve, leve disminución de patrón vascular submucoso.

Mayo 2: Eritema franco, friabilidad, sangrado al contacto, patrón vascular ausente.

Mayo 3: Úlceras y sangrado espontáneo.

Índice de gravedad endoscópica para la EC

Variables	0	1	2	3
Presencia y tamaño de las úlceras (cm)	Ninguna	Aftoides (0,1-0,5cm)	Grandes úlceras (0,5-2cm)	Muy grandes úlceras (> 2cm)
Extensión de la superficie ulcerada	Ninguna	<10%	10-30%	>30%
Extensión de la superficie afectada (0-3)	Sin ninguna área comprometida	<50%	50-75%	>75%
Presencia y tipo de estenosis (0-3)	Ninguna	Única que puede ser pasada con endoscopio	Múltiples que pueden ser pasadas con endoscopio	No pueden ser pasadas con endoscopio

ANEXO 7.

Tabla 5. Pacientes según la extensión de la enfermedad por la Clasificación de Montreal ⁵³ y diagnóstico. IGE, 2021

Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Extensión endoscópica	No	%
Colitis ulcerosa (n=19)	Pancolitis (n=10)	10	52,6
	Proctitis (n=8)	8	42,1
	Colitis izquierda (n=1)	1	5,3
Enfermedad de Crohn (n=21)	Íleon terminal (n=10)	10	47,6
	Cólica (n=5)	5	23,8
	Ileocólica (n=6)	6	28,5

Tabla 6. Pacientes según índice de severidad endoscópica y diagnóstico. IGE, 2021

Enfermedad Inflamatoria Intestinal	índice de severidad endoscópica	No	%
Colitis ulcerosa (n=19)	MAYO I	4	4 (21,1)
	MAYO II	10	10 (52,6)
	MAYO III	5	5 (26,3)
Enfermedad de Crohn (n=21)	Leve	9	9 (42,9)
	Moderado	9	9 (42,9)
	Grave	3	3 (14,3)