

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

Yamila del C Velazco Villaurrutia^{1a}, Edith Yucra Alania², Elsa Francisca García-Bacallao³, Idalmis Aguilera-Matos⁴, Lisset Wood Rodríguez⁵, Liana Margarita Labrada Moreno⁶

Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Instituto de Gastroenterología, Cuba¹, Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Instituto de Gastroenterología, Cuba², Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Instituto de Gastroenterología, Cuba³, Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Instituto de Gastroenterología, Cuba⁴, Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Instituto de Gastroenterología, Cuba⁵, Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Instituto de Gastroenterología. Departamento de Bioestadística. La Habana, Cuba⁶

^a Autor por correspondencia: Email: yvelazcov@infomed.sld.cu

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 descriptivo transversal, que incluyó 40 niños. **Resultados:** En la EC la edad media al diagnóstico (n=21; 12,3±5,3 años) fue superior a la de CU (n=19; 7,5±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, 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 clave: Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Colitis ulcerosa, Enfermedad de Crohn, manifestaciones digestivas, extraintestinales.

Abstract

Introduction: Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract (IBD) with systemic involvement. They are increasingly diagnosed in children, with multiple digestive symptoms and up to 50% have at least one extra-intestinal manifestation (EIM). **Objective:** To characterize the digestive and extraintestinal manifestations and endoscopic alterations in pediatric patients with UC and CD, treated at the Institute of Gastroenterology, from June 2016 to June 2021. **Material and method:** A cross-sectional descriptive observational study was carried out, which included 40 children. **Results:** In CD, the mean age at diagnosis (n=21; 12.3±5.3 years) was higher than that of UC (n=19; 7.5±4.2), predominantly from urban areas, sex masculine, and as symptoms diarrhea and abdominal pain. Rectal bleeding and mucus in feces prevailed in UC and fistulas in CD. The presence of one or more IEMs before diagnosis was higher in CD (90.4% vs 63.1%); systemic, articular and aphthous stomatitis being frequent in both, in turn PSC in UC and episcleritis in CD. UC was diagnosed in a shorter evolution time than CD, coinciding with the finding of EIM before diagnosis. In UC, the Mayo II activity index and colic involvement stood out. CD was of more interest to the terminal ileum, in a mild to moderate manner. **Conclusions:** The presence of one or more IEMs before diagnosis is frequent in children with IBD and their detection helps in the early diagnosis of IBD.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, digestive and extraintestinal manifestations.

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, 2) Las manifestaciones extraintestinales (MEI) se asocian a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y se presentan hasta en un 50% de los casos, al menos una de ellas, e incluso pueden aparecer en un 30% antes del diagnóstico de la EII.^(3, 4)

El comportamiento de estas manifestaciones en niños, al compararlos con la población adulta, se asocia a incremento en la severidad de la EII,⁽⁵⁾ 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.⁽⁶⁾

Las MEI más frecuentes afectan las articulaciones, la piel, los ojos y las estructuras hepato biliares.⁽⁴⁾ Algunas de ellas se correlacionan con el grado de actividad de la EII, mientras que otras cursan de forma independiente;⁽⁷⁾ afectan de manera significativa la morbilidad y disminuyen la calidad de vida, de estos pacientes.^(6, 8)

La literatura revisada evidencia pocos estudios en Cuba⁽⁹⁻¹¹⁾ que aborden de manera general 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. Según datos recientes obtenidos en un estudio descriptivo de corte transversal que incluyó 31 niños cubanos con CU y EC durante los años 2017 al 2019, reportó que las MEI marcaron el debut de la enfermedad en un número importante de casos.⁽⁹⁾

Es necesario ampliar estos conocimientos, que permita realizar una evaluación integral y un diagnóstico precoz de esta entidad, al mismo tiempo ofrecer líneas de tratamientos individualizados y óptimos con un enfoque multidisciplinario, 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.

Material y Método

Se realizó un estudio descriptivo, transversal con el objetivo de caracterizar las manifestaciones digestivas, extraintestinales y alteraciones endoscópicas en pacientes pediátricos con CU y EC, atendidos en el Instituto de Gastroenterología de Cuba, entre junio 2016 a junio 2021. La muestra quedó constituida por 40 pacientes menores de 19 años de edad, ambos sexos, con diagnóstico confirmado de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn según los

criterios internacionales de Lennard-Jones,⁽¹²⁾ (Anexos 1 y 2).

Se exploraron las siguientes variables: sexo, edad al diagnóstico, procedencia, manifestaciones digestivas de presentación, tiempo de evolución previo al diagnóstico de la EII, tipo, número y momento de aparición de las MEI, así como la extensión y el índice de gravedad endoscópica de la enfermedad al inicio del diagnóstico.

A todos los pacientes incluidos en el estudio, previa comunicación al niño, padre o tutor y después de obtener su autorización, se les realizó revisión de la historia clínica para obtener los datos necesarios de la investigación. Se evaluaron los signos y síntomas digestivos presentes al momento del diagnóstico. Se determinó la presencia o no de MEI; así como el tipo, número y el momento de aparición de las mismas en relación con el diagnóstico de la enfermedad, siendo diagnosticadas por el médico gastroenterólogo tratante o especialista correspondiente. Se confeccionó una hoja de cálculo en Microsoft Excel que luego se importó en el paquete estadístico SPSS versión 21.0 donde fue procesada la información. Las variables cualitativas se procesaron utilizando las medidas de frecuencias absolutas y relativas, así como la prueba Chi-cuadrado de Pearson para analizar la presencia de asociación entre las mismas. 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%. Los resultados se exponen en tablas y gráficos.

El estudio se llevó a cabo conforme a los principios establecidos en la declaración de Helsinki.⁽¹³⁾ Se aseguró la confidencialidad de toda información personal recogida de las historias clínicas en el desarrollo de la investigación. El proyecto de investigación fue aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la Institución.

Resultados

En el estudio se incluyeron 40 pacientes con EII, siendo la EC la entidad más frecuente con 21 casos (52,5%), mientras 19 niños (47,5%) presentaron CU. La tabla 1 muestra los datos demográficos. Predominó en ambas entidades el sexo masculino (60%), más evidente en la EC (61,9%), y una relación 3:2; el sexo femenino no mostró diferencias en cuanto al número de pacientes diagnosticados con ambas enfermedades, afectando 8 casos (42,1%) de CU y un 38,1%, de los diagnosticados con EC. En la CU prevaleció el grupo de 6-9 años con 11 casos (57,9%), por su parte la EC fue entre 15-18 años con 13 niños (61,9%). La edad media al diagnóstico en la CU fue de 7,5±4,2 años y en la EC 12,3±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. 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 en 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 (89,5%) respecto a la EC con siete pacientes (33,3%), diferencia estadísticamente significativa con una (n=0,000);

de igual manera se comportó el moco en las heces con 11 casos (57,9%) en la CU vs 3 niños (14,3%) en la EC (n=0,004). A su vez reportaron en la EC 9 casos (42,8%) con afectación perianal destacándose la fisura anal y la fistula enterocutánea. En cambio, la CU tuvo un caso con fisura anal (5,3%) (n=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 <u>interocutaneasces</u>	11 (57,9)	3 (14,3)	14 (35,0)	0,004
Afectación perianal	1 (5,3)	9 (42,9)	10 (25,0)	0,006
Fisura anal	1 (5,3)	4 (19,0)	5 (12,5)	0,188
Fistula enterocutánea	0 (0,0)	4 (19,0)	4 (10,0)	*
Fistula <u>enteroentérica</u>	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 de ellos (95,2%) a EC y 17 (89,4%) con CU.

Las manifestaciones sistémicas mostraron mayor frecuencia apareciendo 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 (19,0%), y la artritis periférica pauciarticular en la CU, con cuatro casos (21,1%). Por su parte la sacroileitis, 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	Sacroileitis 3 (15,8)	3 (14,3)	6 (15,0)	-
	Ninguna 16 (84,2)	18 (90,0)	34 (87,2)	0,589
Alteraciones hepato biliares	Colangitis esclerosante 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	Escleritis 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 Crohn (n=1)	
	Con respecto al momento del diagnóstico presentaron MEI:			
	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%).

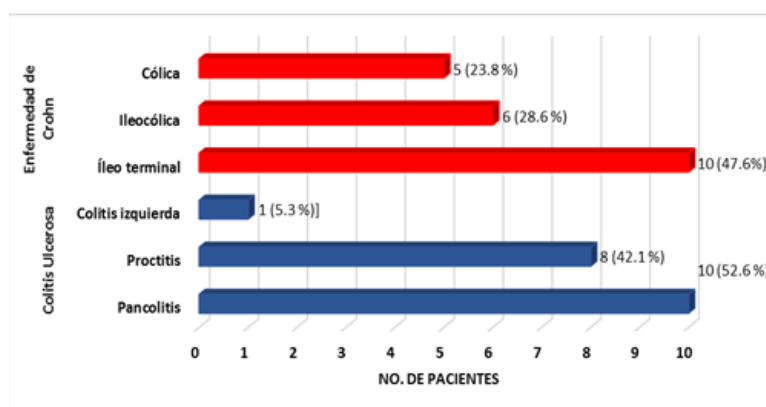


Gráfico 1. Distribución de pacientes según la extensión de la enfermedad por la Clasificación de Montreal y diagnóstico.

Fuente:Tabla 6

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.

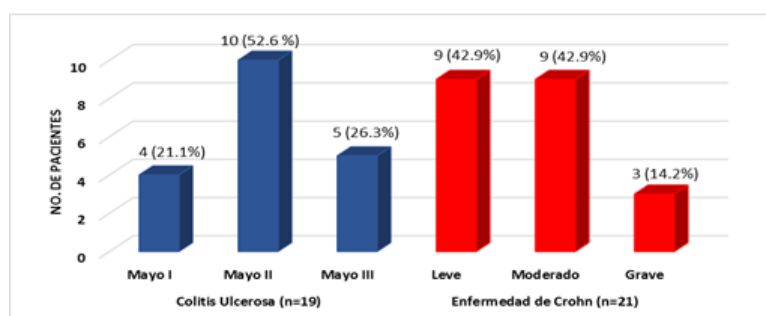


Gráfico 2. Distribución de pacientes según índice de severidad endoscópica y diagnóstico

Fuente:Tabla 7

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.⁽¹⁴⁾ Este aumento es debido principalmente al incremento de la incidencia de EC pediátrica, sobre todo en los países desarrollados y en vías de desarrollo; mientras la CU se ha mantenido estable.^(3, 15)

Benchimol y colaboradores,⁽¹⁶⁾ 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⁽¹⁰⁾ 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⁽⁹⁾ 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%.⁽⁹⁾

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.

En la distribución por sexos en ambas entidades predominio del sexo masculino, más evidente en la EC con una relación 3:2. Este comportamiento es similar a lo encontrado en el estudio de Sýkova y colaboradores⁽¹⁸⁾ el 59,4% de los pacientes estudiados fueron masculinos; así mismo para Gasparetto y colaboradores⁽¹⁹⁾ en Italia con 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, 20) y Vavricka, y colaboradores en el 2015 en Suiza.⁽²¹⁾ Así mismo, en pacientes pediátricos cubanos⁽¹⁰⁾ se encontró un ligero predominio del sexo masculino en la CU y del femenino en la EC.

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.⁽²⁾

Sin embargo, la incidencia de EII pediátrica va en aumento, en especial en los niños más pequeños.⁽²²⁾ La clasificación de París⁽²³⁾ 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⁽²⁴⁾ 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.⁽²⁵⁾

En el estudio multicéntrico antes mencionado en Cuba⁽¹⁰⁾ presentó una edad promedio al momento del diagnóstico de 10-14 años además en la investigación realizada por Gasparetto y colaboradores⁽¹⁹⁾ 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^(9,10) 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⁽²⁶⁾ 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⁽¹⁸⁾ que reportó una edad de 14,2 años.

Eric Benchimol y colaboradores⁽²⁷⁾ 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.⁽²⁸⁾ 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.⁽²⁹⁾

Estudios epidemiológicos mostraron que la EII es más prevalente en centros urbanos industrializados.⁽³⁰⁾ 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.⁽³¹⁾

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.⁽³²⁾ 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^(33, 34) y a lo descrito por la literatura⁽³⁵⁾. 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.⁽¹⁰⁾

Vicentín y colaboradores⁽²⁶⁾ 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 fistulas perianales. En Cuba, en el estudio de Frago y colaboradores⁽¹⁰⁾ 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⁽³⁶⁾ 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%.⁽⁶⁾

En este sentido, al comparar los resultados mostrado por otros autores,^(6, 8, 20, 37-39) 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.^(3, 6, 8, 20, 38, 40)

Las frecuencia de afectación articular periférica y/o axial es comparable a las informadas en cohortes de población pediátrica con MEI.^(8, 9, 41) 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^(20, 41) 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,⁽³⁷⁾

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.⁽⁴²⁾

Estudios realizados en la India, Suiza y Turquía^(21, 43, 44) 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 mes 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⁽⁴³⁾ 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.⁽⁴⁵⁾

El retraso diagnóstico de la EII es frecuente en los niños debido, principalmente, a una presentación atípica en el 21% de los casos.⁽⁴⁶⁾

Al evaluar los datos descritos por Jiménez y colaboradores⁽¹⁷⁾ 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⁽⁴⁶⁾ 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⁽⁴⁷⁾ 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.^(8, 19)

En múltiples investigaciones de cohorte o registros de EII pediátrica^(6, 8, 20, 37-39) 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⁽⁴⁸⁾ circunscribe la inflamación ileal la más frecuente en la EC y la pancolitis para la CU.^(6, 49, 50)

Resultados parecidos muestra la EC con afectación principal en el íleon terminal seguido de la ileocólica. De igual forma reportó Vicentín y colaboradores⁽²⁶⁾ 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⁽⁵¹⁾ 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⁽¹⁹⁾ 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⁽⁵²⁾ 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,⁽³⁸⁾ 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.⁽⁴¹⁾ 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.⁽⁴⁹⁾ 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.⁽⁹⁾

La utilización del puntaje de actividad endoscópica simplificada para la enfermedad de Crohn (SES-CD)⁽⁵³⁾ 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

Existe una mayor frecuencia de la enfermedad de la Enfermedad de Crohn entre los niños con enfermedad inflamatoria intestinal, predominio del sexo masculino y la procedencia urbana. La presencia de una o más MEI antes del diagnóstico es habitual en niños con EII, en especial las sistémicas y articulares; por tanto su detección ayuda al diagnóstico temprano de esta enfermedad. Endoscópicamente, en la EC se hace notar la actividad leve a moderada con afectación de íleon terminal, mientras que en la CU prevalece el Mayo II y la pancolitis.

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. 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/>
3. 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/>
 4. 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/>.
 5. 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/>
 6. 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/>
 7. 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/>
 8. 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/>
 9. 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>
 10. 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>
 11. 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 Gastrohnp*. [Internet] 2011 febrero; [citada 12 octubre 2021]; 13(1): [Aprox. 10p.]. Disponible en: <http://revgastrohnp.univalle.edu.co/a11v13n1/a11v12n1art5.pdf>
 12. JE Lennard-Jonnes. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1989; 24 (Suppl 170):2-6. Disponible en: <http://doi.org/10.3109/00365528909091339>
 13. 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>
 14. 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>
 15. 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>
 16. 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/>
 17. 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/>
 18. 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/>
 19. 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>
 20. 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>
 21. 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/>

22. 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>
23. 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/>
24. 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
25. González-Lama Y, Sanzb J, Bastidac G, Camposb J, Ferreirod 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>.
26. 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] 2017abril; [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
27. 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/>
28. Cholapranee A, Ananthkrishnan 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>
29. 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/>.
30. 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/>.
31. 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/>.
32. 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/>.
33. 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: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990620/>
34. 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/>
35. 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/>
36. 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.
37. 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/>
38. 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/>
39. 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/>
40. 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>
41. 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/>
42. 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/>
 43. 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>
 44. 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/>
 45. 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/ecco/article/13/12/1492/5486538?login=true>
 46. 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
 47. 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>
 48. 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/>
 49. 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/>
 50. 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/>
 51. 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/>
 52. 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]; 168(3): [Aprox. 8p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15472670/>
 53. 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/>