

ARTÍCULO ESPECIAL

Tiempo hasta el diagnóstico en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica: claves para un diagnóstico precoz



Javier Martín-de-Carpi^a, Santiago Jiménez Treviño^b, Gemma Pujol Muncunill^a, Rafael Martín-Masot^c y Víctor Manuel Navas-López^{c,d,*}

^a Unidad para el Cuidado Integral de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Pediátrica (UCIEII-P), Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

^b Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Área de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^c Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil, Hospital Materno Infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^d Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

Recibido el 5 de agosto de 2019; aceptado el 18 de noviembre de 2019

Disponible en Internet el 27 de diciembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;
Enfermedad de Crohn;
Colitis ulcerosa;
Retraso diagnóstico

Resumen La enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica continúa siendo poco prevalente en nuestro medio. El comienzo de los síntomas puede ser insidioso y el diagnóstico precoz permite disminuir las complicaciones y las secuelas de la enfermedad, así como mejorar el pronóstico. Conviene definir los diferentes intervalos que componen el tiempo hasta el diagnóstico, así como sus peculiaridades y condicionantes para poder actuar sobre ellos y evitar, en la medida de lo posible, que se demore el diagnóstico, lo que repercutirá directamente sobre la salud de nuestros pacientes. Esta revisión pretende proporcionar herramientas para que cada vez sea más precoz el diagnóstico de la enfermedad.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: victor.navas@gmail.com (V.M. Navas-López).

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;
Crohn's disease;
Ulcerative colitis;
Diagnostic delay

Time to diagnosis in paediatric inflammatory bowel disease: Key points for an early diagnosis

Abstract Paediatric inflammatory bowel disease is not very common in Spain. Its onset can be silent and an early diagnosis reduces complications and sequelae related to the disease, and can improve the prognosis. It is advisable to define the different intervals into which the time until the diagnosis is divided, as well as the peculiarities and conditions in order to be able to act on them and, to avoid, as far as possible, the diagnostic delay. The aim of this review is to provide tools to reduce the time to diagnosis.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Pese a que su incidencia y prevalencia se han visto incrementadas en los últimos años¹⁻³, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) no deja de ser una enfermedad poco frecuente en las consultas de Atención Primaria (AP). Además, los pediatras de Atención Primaria (PAP) deben hacer frente diariamente a enfermedades mucho más prevalentes y con sintomatología similar a la EII, como los trastornos de dolor abdominal funcional entre los que se incluyen la dispepsia funcional, el síndrome de intestino irritable, la migraña abdominal y el dolor abdominal funcional no especificado de otra forma, que alcanzan una prevalencia en población pediátrica del 10-20%⁴. Otro aspecto de suma importancia es la presión asistencial a la que se ven sometidos los PAP, con una media de 1.002 tarjetas sanitarias individuales (TSI)/PAP (fuente: Portal Estadístico del Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad). Estos 3 factores son algunos de los más importantes que condicionan la falta de sospecha diagnóstica y, por ende, de retraso en el diagnóstico de estas enfermedades. Cabe destacar que también se debe trabajar en el ámbito de atención hospitalaria, tanto en urgencias como en planta de hospitalización y en consultas externas, para disminuir el tiempo hasta el diagnóstico (TD) de la EII. Dado que el retraso en su diagnóstico tiene consecuencias deletéreas a corto, medio y largo plazo, es conveniente conocer e identificar las causas de dicho retraso en aras de establecer las estrategias adecuadas para disminuir el intervalo desde el comienzo de los síntomas hasta la confirmación diagnóstica por parte del pediatra especialista en gastroenterología infantil.

Consecuencias del retraso en el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica

El TD de la EII es especialmente relevante en niños. La pérdida de días de colegio debido a la enfermedad o a la prolongación indebida del proceso diagnóstico y el aislamiento social son algunas consecuencias potenciales. Los síntomas no tratados, como el dolor o la diarrea, pueden tener un impacto directo en el desarrollo físico y psicosocial de los niños y adolescentes con EII. El retraso en el diagnóstico se

asocia a un incremento en el riesgo de complicaciones^{5,6}, a retraso de crecimiento y puberal⁷, a enfermedad más extensa⁸⁻¹⁰, a peor respuesta al tratamiento médico⁸, a mayor necesidad de cirugía⁵ y a menor calidad de vida¹¹ (Health-related quality of life [HRQOL]). No obstante, no parece influir en el riesgo de colectomía en pacientes con colitis ulcerosa (CU)¹². La EII pediátrica (EII-P) se inicia habitualmente en un periodo muy crítico de la vida en el que se están produciendo cambios físicos, como una rápida velocidad de crecimiento, en un estadio fundamental del desarrollo psicosocial de la persona, la fase de desarrollo de la identidad, con el consiguiente riesgo de confusión de roles. El fracaso de crecimiento, las alteraciones del metabolismo óseo, el retraso puberal, la malnutrición y las deficiencias en micronutrientes y vitaminas se asocian con frecuencia a la EII-P. El retraso del crecimiento, menos común en la CU en comparación con la EC, puede aparecer tanto en el momento del diagnóstico como durante el seguimiento. Acontece en el 40-50% de los niños con EC, puede persistir en la edad adulta en el 15-30% de los pacientes y en un 20% hace que no se alcance el potencial de talla adulta. El TD de la EC es uno de los condicionantes de este retraso del crecimiento^{13,14}. De esta forma, en una serie amplia de pacientes se pudo comprobar cómo la prevalencia de retraso de crecimiento era del 9,4, del 15,7 y del 22,3% para aquellos pacientes diagnosticados antes de los 3 meses, entre los 3-6 meses y más allá de los 6 meses, respectivamente, desde el comienzo de los síntomas¹⁵. El retraso puberal genera sentimientos de aislamiento o de abandono, más frecuentes que el «bullying», debilitando las relaciones con sus iguales. Los pacientes tienen una pobre imagen corporal, pérdida de autoestima, mayor riesgo de depresión y de ansiedad acerca del futuro y, a largo plazo, pérdida de oportunidades sociales y de desarrollo personal.

Tiempo hasta el diagnóstico retraso en el diagnóstico y oportunidades perdidas de diagnóstico: conceptos e intervalos

El retraso diagnóstico (RD) se define como el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico. En nuestra opinión, este término es impreciso, por ejemplo, en el hipotético caso de diagnosticar a un paciente con CU en

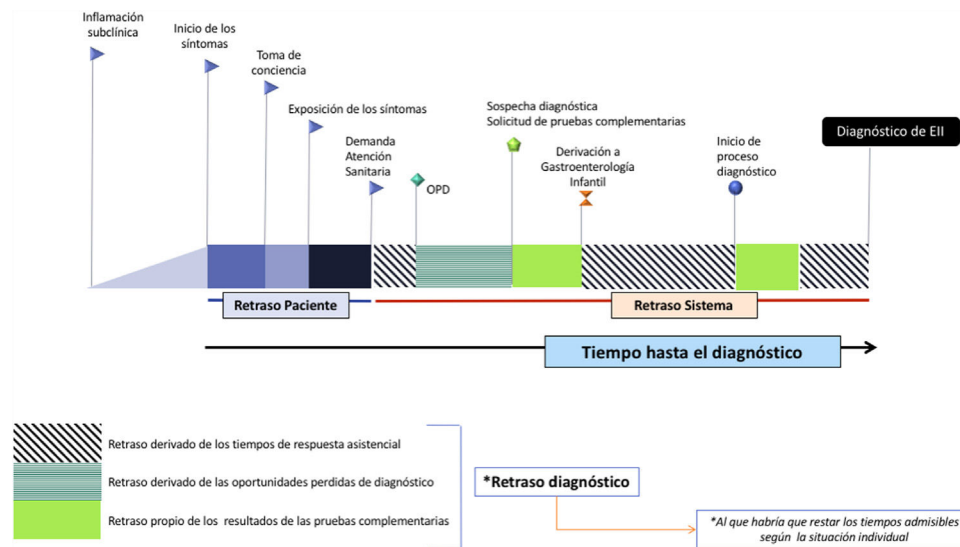


Figura 1 Línea del tiempo hasta el diagnóstico. OPD: oportunidades perdidas de diagnóstico.

el plazo de 2 semanas se consideraría, en nuestra opinión de forma incorrecta, RD. Para evitar confusión, quizás sería mejor hablar del TD como aquel periodo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico (fig. 1) y del RD como el tiempo injustificadamente perdido en el diagnóstico cuando no se han aprovechado los episodios de atención médica. Esto incluye el retraso debido al paciente y el retraso debido al sistema de salud. Las oportunidades perdidas de diagnóstico se definen como aquellos episodios de atención médica donde no se inició el procedimiento diagnóstico pese a que la presencia de uno o más signos/síntomas indicativos de EII fueron relatados durante la entrevista. Los episodios de atención médica pueden definirse como aquellas situaciones de interacción médico-paciente bien en Atención Primaria, Urgencias o Atención Hospitalaria. Es difícil determinar cuál es el TD admisible porque dependerá de cada paciente y situación clínica. En este TD se incluyen los tiempos de respuesta asistencial, definidos como aquellos periodos que el paciente espera para la realización de pruebas complementarias o para que sea atendido por un especialista.

El TD comprende diferentes intervalos que merecen ser analizados de forma pormenorizada (tabla 1).

Intervalo 1: desde el comienzo de los síntomas hasta la visita al primer médico

Este intervalo sería responsabilidad del paciente y se refiere al tiempo transcurrido, generalmente desconocido, desde que comienza la enfermedad hasta que el paciente es visto por el primer médico. Se divide en 2 subintervalos: el que va desde el momento en que se instaura la enfermedad hasta que el paciente identifica los síntomas y lo pone en conocimiento de sus padres o estos se percatan de la presencia de algún problema, y posteriormente aquel que transcurre hasta que deciden solicitar atención médica. Estos intervalos generalmente se miden en días o semanas y el retraso se debe fundamentalmente a la falta de reconocimiento de signos/síntomas por parte de los

padres/pacientes (p. ej., retraso de crecimiento, astenia, dolor abdominal leve, etc.); vergüenza por tratarse de síntomas digestivos (diarrea, molestias perianales, etc.), o a ansiedad causada por el miedo a recibir malas noticias (tabla 2). También pueden influir en este intervalo el medio social del paciente, la extensión geográfica y la accesibilidad a los centro de atención sanitaria, la automedicación, la consideración de que se trata de algo transitorio, el pensamiento místico y el uso de la medicina alternativa para mitigar/aliviar los síntomas. Resulta curioso que no se constatan diferencias en este intervalo en aquellos pacientes con otros familiares afectados frente a los que no tienen antecedentes familiares de EII^{9,18}.

Intervalo 2: desde la primera visita al médico hasta la derivación a gastroenterología infantil

Este intervalo se cuantifica generalmente en meses y es de especial relevancia, ya que se ha objetado^{9,10,18} como el que influye más en el TD. Es muy dependiente de la edad del paciente, del tipo de EII, de su extensión, de la actividad y de los síntomas de presentación. Se debe fundamentalmente a la falta de reconocimiento de los síntomas por parte del médico y a la atribución de estos a procesos más frecuentes como los infecciosos.

El registro nacional SPIDER, que incluyó a 149 pacientes con diagnóstico reciente de EII-P en España, puso de manifiesto que el 73,5% acudió a más de un médico, un 29,5% acudió a 3 o más médicos y hasta un 32,7% fue evaluado más de 4 veces por el mismo médico antes de ser derivado al pediatra especialista en gastroenterología infantil. El 52% de los pacientes fue diagnosticado de gastroenteritis aguda; otros diagnósticos fueron intolerancia a la lactosa, síndrome de intestino irritable, intolerancia al gluten, hemorroides, fisura anal, absceso perianal, dolor abdominal recurrente, alergia alimentaria, talla baja y gastritis¹⁸.

Los 3 factores determinantes de este intervalo son el índice de sospecha de EII, las vías de comunicación con la

Tabla 1 Tiempo hasta el diagnóstico e intervalos del retraso diagnóstico en la EII-P

Autor	Retraso debido al paciente		Retraso con responsabilidad del sistema de salud		Tiempo hasta diagnóstico
	Intervalo 1	Intervalo 2	Intervalo 3		
Schoepfer et al. (2019) ¹⁶	1 m (RIC 1-4)	1 m (RIC 1-7)			3 m (RIC 1-9)
El Mouzan et al., 2019 ¹⁷	6 m (rango 1-24) ^a	0,6 m (RIC 0,4-3,4) ^{a,c}			8 m (rango 4-24) ^a
Ricciuto et al., 2018 ¹⁰	2,4 m (rango 0,3-7) ^b	0,8 m (0,5-3,9) ^{b,c}			5 m (rango 2,1-8,8) ^b
		2,96 m (RIC 1,6-8,3)		15 d (RIC 7-45)	4,5 m (RIC 2,1-8,8)
Jimenez et al., 2017 ¹⁸	15 d (RIC 12-30)	2,5 m (RIC 0,7-6,8)	12 d (RIC 7,7-44)		6,9 m (RIC 2,9-12,6) ^a
	21 d (RIC 12-57) ^a	4,2 m (RIC 1,2-11) ^a	14 d (RIC 6,5-43,7) ^a		2,4 m (RIC 1,3-5,3) ^b
	12 d (RIC 12-27) ^b	1,1 m (RIC 0,5-2,6) ^b	17 d (RIC 12,5-36,9) ^b		4,2 m (RIC 2,3-11,7)
Schoepfer et al., 2017 ⁹	1 m (RIC 0-3)	3 m (RIC 1-9) ^c			9,4 m (RIC 3-14) ^a
	0 m (RIC 0-3) ^b	2 m (RIC 1-4) ^{b,c}			3,2 m (RIC 1,4-5,0) ^b
Arcos-Machancoses et al., 2014 ¹⁹	2 s (RIC 1-3) ^a	0,5 s (RIC 0-1,25) ^a	2 s (RIC 1-4) ^a		4 m (RIC 2-8) ^a
	1 s (RIC 1-2,5) ^b	2 s (RIC 0-4) ^b	5 s (RIC 1,5-34) ^b		2 m (RIC 1-7) ^b
Timmer et al., 2011 ¹⁵					12 s (RIC 3-51) ^a
Sawczenko et al., 2003 ²⁰					12 s (RIC 4-38) ^b
					4 m (RIC 2-8)
					5 m (RIC 2-10) ^a
					3 m (RIC 1-6) ^b
Spray et al., 2001 ²¹					5 m (RIC 1-108)
					6 m (RIC 3,6-12) ^a
					4,8 m (RIC 2,4-8,4) ^b
Heikenen et al., 1999 ²²					11,7 m (rango 1-84) ^a
					5 m (rango 0,5-36) ^b
					7,1 m (rango 0,25-36) ^a
					6,7 m (rango 0,1-36) ^b

d: días; m: meses; RIC: rango intercuartílico; s: semanas.

^a Enfermedad de Crohn.

^b Colitis ulcerosa.

^c Este dato corresponde a intervalos 2 y 3.

Tabla 2 Factores condicionantes de los distintos intervalos

	Factores condicionantes
Intervalo 1	Falta de reconocimiento de signos/síntomas por parte de los padres/pacientes Síntomas inespecíficos: retraso de crecimiento, astenia, dolor abdominal leve, etc. Vergüenza por tratarse de síntomas digestivos (diarrea, molestias perianales, etc.) Ansiedad causada por el miedo a recibir malas noticias Medio social del paciente Extensión geográfica Accesibilidad a los centros de atención sanitaria Error diagnóstico y automedicación Consideración de que se trata de algo transitorio Pensamiento místico Uso de la medicina alternativa para mitigar/aliviar los síntomas
Intervalo 2	Edad del paciente Tipo de EII Extensión y localización de la enfermedad Gravedad del brote Síntomas de presentación Falta de reconocimiento de los síntomas por parte del médico
Intervalo 3	Atribución de los síntomas a procesos más frecuentes Problemas organizativos Priorización de casos más graves o difíciles Realización de excesivas pruebas complementarias no definitivas

Tabla 3 Principales agentes infecciosos responsables de lesiones endoscópicas similares a la EII

Microorganismo	Posible afectación ileal	Aspecto similar a EC	Aspecto similar a CU
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	No	+	+++
<i>Entamoeba histolytica</i>	No	+	+++
<i>Aeromonas</i> spp.	No	+	++
<i>Clostridium difficile</i>	No	+	+
<i>Escherichia coli</i>	No	+	+
<i>Klebsiella oxytoca</i>	No	+	+
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	No	+	+
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> ^b	Sí	+++	+
<i>Yersinia enterocolitica</i> ^a	Sí	+++	+
<i>Campylobacter</i> spp. ^a	Sí	++	+
<i>Salmonella enteritidis</i> ^a	Sí	+	++
<i>Shigella dysenteriae</i>	Sí	+	+++
Citomegalovirus	Sí	+	+++

Neisseria gonorrhoeae, *Chlamydia trachomatis*, virus herpes simple, citomegalovirus, *Treponema pallidum*, *Giardia lamblia*, *Haemophilus ducreyi* y *Entamoeba histolytica* pueden ser causa de proctitis en adolescentes sexualmente activos, considerar ETS.

ETS: enfermedad de transmisión sexual.

^a Presencia de microgranulomas en histología.

^b Presencia de granulomas en histología.

Adaptado de Ye et al.²⁵, Shivashankar et al.²⁶, Gece et al.²⁷, Bhaijee et al.²⁸, Lamireau et al.²⁹ y Lamb et al.³⁰.

unidad de referencia a la que se debe derivar al paciente y las experiencias previas. Es muy importante que el PAP tenga presente la posibilidad de una EII, ya que se trata de una enfermedad de baja incidencia y prevalencia. Según el Instituto Nacional de Estadística, la población infantil menor de 14 años en España a 31 de diciembre del 2018 era de 6.438.614 habitantes y la ratio TSI/PAP en 2018 de 1002 niños (fuente: Portal Estadístico del Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad), conociendo que la incidencia de EII-P en España es de 2,8/10⁵ hab.¹, la incidencia de casos de EII-P/Pediatra sería de 0,18 pacientes/año. Si un PAP trabajase durante 35 años podría atender 6,3 pacientes con EII durante toda su vida profesional. Dichos datos hacen patente la necesidad de una alta sospecha diagnóstica en los PAP, puesto que, comparado, por ejemplo, con el dolor abdominal, que constituye el 8-18% del total de las consultas en AP, serán muy pocos los pacientes que finalmente presenten una EII.

Por otra parte, hay que tener en consideración los tiempos de espera y las vías de comunicación desde AP hasta la unidad de referencia a la que se debe derivar al paciente, que varían según las comunidades autónomas. En ocasiones, y según el estado clínico del paciente, dicha espera puede ser excesiva, por lo que se hace prioritario establecer otras vías de derivación a la Unidad de Gastroenterología Infantil que acorten este intervalo.

Este intervalo es significativamente menor en aquellos pacientes con CU o EII no clasificada (EII_{NC}), en mayores de 11 años, en enfermedad de Crohn colónica (B2)²³ o ileocolónica (B3) frente a enfermedad de Crohn de localización exclusivamente ileal (L1), y en aquellos con alguno de los signos/síntomas siguientes: diarrea, rectorragia, diarrea sanguinolenta, fiebre o pérdida de peso^{10,15}. El dolor abdominal no es un síntoma discriminativo en el RD pero sí lo es la velocidad de crecimiento¹⁰. Este punto es de especial relevancia, ya que el retraso del crecimiento no es reconocido *per se* como signo de EII y por ello no queda recogido en algunos algoritmos publicados sobre la evaluación de la talla

baja²⁴, pese a que la prevalencia de retraso de crecimiento es del 10-56% en la EC y del 0-10% en la CU, y que hasta el 46% tendrán una velocidad de crecimiento reducida antes del comienzo de cualquier otro síntoma relacionado con la EII. Además, solo el 12% tiene una velocidad de crecimiento normal en el momento del diagnóstico¹³⁻¹⁵.

Intervalo 3: desde la derivación a Gastroenterología Infantil hasta el diagnóstico

La duración de este intervalo suele ser de días y el retraso viene fundamentalmente condicionado por problemas organizativos y debido a la priorización de casos más graves o difíciles^{10,18,19}. En estos casos, la rectorragia contribuyó a agilizar el diagnóstico¹⁰.

En este intervalo, hay que tener en cuenta que determinados patógenos pueden producir lesiones endoscópicas similares a las de la EII (tabla 3), de ahí la importancia de ser rigurosos y sistemáticos en el diagnóstico de estos pacientes, recomendándose el estudio en centros con suficiente experiencia³¹ siguiendo los Criterios de Oporto³², catalogando de forma correcta al paciente, disminuyendo así los casos de EII_{NC}³³.

Analizando de forma global los factores que influyen en el RD, la afectación colónica en la EC supone un factor protector que aceleraría el diagnóstico, al igual que la sintomatología consistente en diarrea o rectorragia. La edad de inicio inferior a 5 años supondría un factor de riesgo para el RD, así como la enfermedad ileal en la EC. Los resultados de los factores implicados en el TD quedan recogidos en la tabla 4.

Signos y síntomas de alarma

No es infrecuente que durante el intervalo 2 los pacientes reciban uno o varios diagnósticos en un intento de buscar una explicación plausible de lo que está aconteciendo entre una

Tabla 4 Factores implicados en el diagnóstico de la EII

Factor	OR (IC del 95%)	Tipo de análisis	p	Ref.
Enfermedad de Crohn	0,62 (0,56-0,68) ^b	MV	ND	15
EIInC	0,80 (0,66-0,96) ^b	MV	ND	15
Historia familiar	1,45 (1,07-1,96) ^b	UV	ND	15
	8,84 (0,98-76) ^{EC}	MV	0,051	17
Edad (incremento anual)	1,07 (1,06-1,08) ^{a,b}	MV	ND	15
Edad < 5 años	0,11 (0,018-0,66)	UV	0,015	19
Edad > 10 años	15,625 (1,23-200) ^{CU}	MV	0,034	17
L2 o L2 + L4	1,52 (1,25-1,85) ^b	MV	ND	15
L1	0,35 (0,13-0,95)	MV	0,040	17
B3	0,83 (0,73-0,97) ^b	UV	ND	15
G1	0,66 (0,53-0,72) ^b	UV	ND	15
MEI	0,89 (0,77-1,01) ^b	UV	ND	15
Gravedad del brote	1,53 (1,00-2,38)	UV	0,051	10
Diarrea	3,44 (1,35-9,0)	UV	0,010	10
Rectorragia	3,03 (1,17-7,69)	UV	0,021	10
Diarrea sanguinolenta	3,57 (1,19-10)	MV	0,024	10
Fiebre	4,34 (0,93-20)	UV	0,061	10
Pérdida de peso	2,63 (1,01-6,6)	UV	0,047	10
Retraso de crecimiento	0,48 (0,31-0,75)	MV	0,001	10
Dolor abdominal	2,94 (1,06-8,33)	UV	0,037	10
Hipoalbuminemia	1,26 (1,11-1,42)	MV	0,001	10
Anemia	1,05 (1,02-1,09)	UV	0,001	10
Elevación PCR	1,02 (1,0-1,03)	UV	0,065	10
Elevación VSG	1,03 (1,01-1,05)	UV	0,015	10

Variable dependiente: diagnóstico precoz.

CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; EIInC: enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada; L: localización de la enfermedad de Crohn (L1: afectación ileal; L2: afectación colónica; L3: afectación ileocolónica; L4: afectación de tramos digestivos altos); B3: enfermedad de Crohn con patrón fistulizante; G1: afectación del crecimiento; MEI: manifestaciones extraintestinales; MV: multivariante; ND: no disponible; PCR: proteína C reactiva; Ref: referencia; UV: univariante; VSG: velocidad de sedimentación globular.

^a Por cada año.

^b Hazard ratio.

lista de enfermedades de mayor prevalencia que la EII. Es importante acotar en el tiempo la duración de los síntomas e iniciar el estudio diagnóstico de EII cuando estos se prolongan, esto es, cuando se convierten en un signo/síntoma de alarma. En otras ocasiones, son las anomalías en los resultados de las pruebas de laboratorio las que constituyen datos de alarma (tabla 5).

Algoritmos de derivación a Gastroenterología Infantil

Ninguno de los signos/síntomas ni las determinaciones de laboratorio expuestos con anterioridad son patognomónicos de EII, es por ello que se está trabajando en el desarrollo y la validación de algoritmos que incrementen el índice de sospecha de los médicos y los PAP, y de otros especialistas para la derivación precoz del paciente. Danese et al.³⁸ desarrollaron el Red Flag Index, que está compuesto de 8 ítems puntuados de 2 a 5 puntos. Un Red Flag Index > 8 puntos es capaz de discriminar a pacientes adultos con EC de aquellos con síntomas indicativos, con una sensibilidad, una especificidad, una razón de verosimilitud positiva y una razón de verosimilitud negativa del 94, el 94, 5,1 y 0,066, respectivamente. Holtman et al.³⁵ incluyeron de forma prospectiva

a 90 pacientes con síntomas gastrointestinales (diarrea prolongada o dolor abdominal crónico/recurrente) derivados desde Atención Primaria para ser valorados en una Unidad de Gastroenterología infantil. Los autores describen que añadir la calprotectina fecal a los síntomas de alarma (tabla 4) incrementaba de forma significativa el área bajo la curva de 0,80 (0,67-0,92) a 0,97 (0,93-1,00), algo que no ocurría al incluir la proteína C reactiva. En este sentido, los árboles de decisión confirmaron que la combinación de síntomas y calprotectina fecal constituían una estrategia diagnóstica con el beneficio neto más alto con un umbral de probabilidades razonable.

Recientemente, Turner et al. han desarrollado y validado el IBD-REFER, herramienta diseñada para guiar la selección de pacientes que requieren ser derivados a las unidades de Gastroenterología infantil y de adultos ante la sospecha de EII, que está compuesta de 3 criterios mayores y 8 criterios menores incluidos, junto a otros publicados, en la tabla 5. Comparado con el Red Flags Index de la IOIBD, el IBD-REFER presentó sensibilidad y especificidad superiores tanto en adultos como en niños³⁷.

Tabla 5 Signos, síntomas y resultados de laboratorio que pueden indicar una enfermedad inflamatoria intestinal

Síntomas	Astenia o anorexia Deposiciones nocturnas. Urgencia defecatoria Diarrea $\geq 2\text{-}4^a$ semanas (tipo 5-7 de Bristol) o ≥ 2 episodios en los últimos 6 meses sin otra causa aparente Diarrea sanguinolenta > 1 semana ^a Dolor abdominal recurrente ^b > 14 días o ≥ 2 episodios de dolor abdominal en los últimos 6 meses (sin cumplir criterios ROMA IV de trastorno funcional) Familiar de primer grado afecto de EII ^{b,c} Pérdida involuntaria de más de 1 kg de peso ^{b,c} Rectorragia sin estreñimiento (según criterios ROMA IV) ^c
Signos	Aftas orales recurrentes Enfermedad perianal ^c recurrente (absceso ^a , fístulas ^a , fisuras o colgajos cutáneos) Fiebre prolongada ^b Manifestaciones extraintestinales (epiescleritis, escleritis, uveítis, eritema nudoso, pioderma gangrenoso, psoriasis, artritis o acropaquias) ^c Retraso de crecimiento ^{b,c} (> -1 DE con respecto a talla diana) Retraso puberal
Laboratorio	ASCA o ANCA positivos ^b Elevación de calprotectina fecal ^b Coprocultivos/estudio de parásitos en heces negativos Hemoglobina inferior al rango normal para edad y sexo ^c Hipertransaminasemia Elevación de PCR > 10 mg/l ^{b,c} Plaquetas $> 450 \times 10^9/\text{mm}^3$ ^c Elevación de VSG > 20 mm/h ^{b,c}

DE: desviación estándar; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

^a Criterio mayor del IBD-REFER.

^b Criterio menor del IBD-REFER.

^c Considerados como signos y síntomas de alarma por Holtman et al.³⁵.

Adaptado de Hyams et al.³⁴, Holtman et al.³⁵, Henderson et al.³⁶ y Atia et al.³⁷.

¿Cuándo sospechar una enfermedad inflamatoria intestinal?

A Si tu paciente acude a tu consulta con **alguno** de estos **síntomas o antecedentes**:

- Diarrea (Bristol 5-7) ≥ 14 días de duración
- Deposiciones **nocturnas**. **Urgencia defecatoria**
- Deposiciones con restos de **sangre o rectorragia franca**
- Pérdida involuntaria más de 1 kg de **peso**
- **Dolor abdominal** > 14 días
- **Historia familiar** de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- **Astenia y/o anorexia**

B O si en la exploración física por algunos de los síntomas **A** o por otro motivo encuentras alguno de estos **hallazgos o signos de alarma**:

- **Enfermedad perianal**: fístula, fisura, colgajo cutáneo o absceso perianal
- **Aftas orales recurrentes**
- Manifestaciones **extraintestinales** como: artralgias, eritema nodoso, epiescleritis, uveítis, psoriasis, pioderma gangrenoso, acropaquias, etc.
- **Fiebre prolongada**
- **Talla baja/Retraso del crecimiento/Retraso puberal**

¿Qué pruebas son obligatorias realizar antes de derivar al hospital?

Si tu **sospecha es clara**, no esperes a ninguna prueba complementaria y ponte en contacto con tu **Unidad de Gastroenterología infantil** de referencia para derivar al paciente.

En cualquier otra situación es recomendable hacer las siguientes determinaciones: **Coprocultivo, estudio de parásitos, hemograma, RFA (PCR, VSG), albúmina, AST/ALT y calprotectina fecal**

C

- Coprocultivo y estudio de parásitos **negativos**
- Elevación de PCR **> 10 mg/l** y/o VSG **> 20 mm/h**
- Elevación de calprotectina fecal **> 50 mcg/g**
- Hipoalbuminemia **$< 3,5$ g/L**
- Disfunción hepática con **ALT y/o AST > 2 LSN**
- Trombocitosis **$> 450.000/\text{mm}^3$ o Anemia¹**

Derivar a Gastroenterología Infantil si ...

[A y/o B] + C

Datos de contacto

📞 _____

@ _____

¹ Descarta una EI, no busques una explicación plausible a los síntomas.
² Lo que no puede ser, no puede ser y además es imposible

Figura 2 Díptico que recoge los signos/síntomas de sospecha, las pruebas complementarias a realizar, así como criterios para la derivación precoz.

Propuestas de mejora

Por todo lo expuesto, consideramos clave la colaboración entre un equipo interdisciplinar, para así conseguir los objetivos propuestos. Algunas líneas necesarias de trabajo son las siguientes:

- Desarrollo y divulgación de recomendaciones y algoritmos, creados conjuntamente con Atención Primaria, que ayuden a la identificación precoz de estos pacientes (fig. 2)³⁹.
- Establecer canales de comunicación rápidos y efectivos entre centros de Atención Primaria, de Atención Hospitalaria y Centros de Referencia para la derivación precoz de estos pacientes⁴⁰.
- Creación de rutas de derivación alternativas a las convencionales para reducir el tiempo de diagnóstico (consultas de demanda aguda no demorable, consultas virtuales, consultas telefónicas, etc.).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, et al. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009). *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:73–80.
- Levine A, Turner D, Pfeffer Gik T, Amil Dias J, Veres G, Shaoul R, et al. Comparison of outcomes parameters for induction of remission in new onset pediatric Crohn's disease: Evaluation of the porto IBD group 'growth relapse and outcomes with therapy' (GROWTH CD) study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:278–85.
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2018;390(10114):2769–78.
- Blesa Baviera LC. Trastornos digestivos funcionales pediátricos. Criterios Roma IV AEPap (ed.). En: *Curso de actualización Pediatría 2017*. Madrid: Lúa Ediciones; 2017. p. 99–114.
- Zaharie R, Tantau A, Zaharie F, Tantau M, Gheorghe L, Gheorghe C, et al. Diagnostic delay in Romanian patients with inflammatory bowel disease: Risk factors and impact on the disease course and need for surgery. *J Crohn's Colitis.* 2016;10:306–14.
- 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.* 2013;108:1744–53.
- Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease. *Pediatrics.* 2006;118:124–9.
- Moon CM, Jung SA, Kim SE, Song HJ, Jung Y, Ye BD, et al. Clinical factors and disease course related to diagnostic delay in Korean Crohn's disease patients: Results from the CONNECT study. *PLoS One.* 2015;10, e0144390.
- Schoepfer AM, Vavricka S, Safroneeva E, Fournier N, Manser C, Frei P, et al. Systematic evaluation of diagnostic delay in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:245–7.
- Ricciuto A, Fish JR, Tomalty DE, Carman N, Crowley E, Popalis C, et al. Diagnostic delay in Canadian children with inflammatory bowel disease is more common in Crohn's disease and associated with decreased height. *Arch Dis Child.* 2018;103:319–26.
- Pellino G, Sciaudone G, Selvaggi F, Riegler G. Delayed diagnosis is influenced by the clinical pattern of Crohn's disease and affects treatment outcomes and quality of life in the long term: A cross-sectional study of 361 patients in Southern Italy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:175–81.
- Krishna M, Britto S, Qian J, Ihekweazu F, Rodriguez JR, Kellermayer R. Diagnostic delay and colectomy risk in pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Surg.* 2019, pii: S0022-3468(19)30220-9.
- Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:839–49.
- Gasparetto M, Guariso G. Crohn's disease and growth deficiency in children and adolescents. *World J Gastroenterol.* 2014;20:13219–33.
- Timmer A, Behrens R, Buderus S, Findeisen A, Hauer A, Keller K-M, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease: Predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr.* 2011;158:467–73, e2.
- Schoepfer A, Santos J, Fournier N, Schibli S, Spalinger J, Vavricka S, et al. Systematic analysis of the impact of diagnostic delay on bowel damage in paediatric versus adult onset Crohn's disease. *J Crohn's Colitis.* 2019;13:1334–42.
- El Mouzan M, AlSaleem B, Hasosah M, al-Hussaini A, al Anazi A, Saadah O, et al. Diagnostic delay of pediatric inflammatory bowel disease in Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol.* 2019;25:257–61.
- Jimenez S, Navas-López V, Martín-de-Carpi J, Rodríguez-Martínez A, Segarra O, Peña-Quintana L. Diagnostic delay in pediatric inflammatory bowel disease in Spain. The SPIDER registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65:S28–9.
- Arcos-Machancoses JV, Donat-Aliaga E, Polo-Miquel B, Masip-Simo E, Ribes-Koninckx C, Pereda-Perez A. Retraso diagnóstico en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. Descripción y estudio de los factores de riesgo. *An Pediatr.* 2015;82:247–54.
- Sawczenko A, Lynn R, Sandhu BK. Variations in initial assessment and management of inflammatory bowel disease across Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child.* 2003;88:990–4.
- Spray C, Debelle GD, Murphy MS. Current diagnosis, management and morbidity in paediatric inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr.* 2001;90:400–5.
- Heikenen JB, Werlin SL, Brown CW, Balint JP. Presenting symptoms and diagnostic lag in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1999;5:158–60.
- 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.* 2011;17:1314–21.
- Cheetham T, Davies JH. Investigation and management of short stature. *Arch Dis Child.* 2014;99:767–71.
- Ye Z, Lin Y, Cao Q, He Y, Xue L. Granulomas as the most useful histopathological feature in distinguishing between Crohn's disease and intestinal tuberculosis in endoscopic biopsy specimens. *Med (United States).* 2015;94, e2157-e2157.
- Shivashankar R, Lichtenstein GR. Mimics of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:2315–21.
- Gecse KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: Imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:644–53.
- Bhajeef F, Arnold C, Lam-Himlin D, Montgomery EA, Voltaggio L. Infectious mimics of inflammatory bowel disease. *Diagnostic Histopathol.* 2015;21:267–75.

29. Lamireau T, Enaud R. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease. En: Mamula P, Grossman AB, Baldassano RN, Kelsen JR, Markowitz JE, editores. *Pediatric inflammatory bowel disease: Third edition*. 3rd ed. Cham Switzerland: Springer International Publishing AG;; 2017. p. 199–209.
30. Lamb CA, Lamb EIM, Mansfield JC, Sankar KN. Sexually transmitted infections manifesting as proctitis. *Frontline Gastroenterol*. 2013;4:32–40.
31. Turner D, Carle A, Steiner SJ, Margolis PA, Colletti RB, Russell RK, et al. Quality items required for running a paediatric inflammatory bowel disease centre: An ECCO Paper. *J Crohns Colitis*. 2017;11:981–7.
32. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58:795–806.
33. Birimberg-Schwartz L, Zucker DM, Akriv A, Cucchiara S, Cameron FL, Wilson DC, et al. Development and validation of diagnostic criteria for IBD subtypes including IBD-unclassified in Children: A multicentre study from the Pediatric I.B.D. Porto Group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis*. 2017;11:1078–84.
34. Hyams JS, di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, Van Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. *Gastroenterology*. 2016;150:1456–68, e2.
35. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Kollen BJ, Norbruis OF, Escher JC, Walhout LC, et al. Diagnostic test strategies in children at increased risk of inflammatory bowel disease in primary care. *PLoS One*. 2017;12, e0189111.
36. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:637–45.
37. Atia O, Focht G, Assa A, Yerushalmi B, Shaoul R, Shouval DS, et al. DOP31 Development and validation of the IBD-REFER criteria: When should a general practitioner or paediatrician refer a patient for suspected IBD? *J Crohn's Colitis*. 2019;13 Suppl 1. S043-S043.
38. Danese S, Fiorino G, Mary JY, Lakatos PL, D'Haens G, Moja L, et al. Development of red flags index for early referral of adults with symptoms and signs suggestive of Crohn's disease: An IOIBD initiative. *J Crohn's Colitis*. 2015;9:601–6.
39. López M, Ros I, García R, Cenarro T. Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica en atención primaria [Internet] [consultado 18 Jul 2018]. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/recomendaciones_ap_-_eii_ped.pdf.
40. Rufo PA, Denson LA, Sylvester FA, Szigethy E, Sathya P, Lu Y, et al. Health supervision in the management of children and adolescents with IBD: NASPGHAN recommendations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:93–108.