

Registro prospectivo durante un año de enfermedad inflamatoria intestinal en población pediátrica argentina

One-year prospective registry of inflammatory bowel disease in the Argentine pediatric population

Dra. Rosalía Vicentín^a, Dra. Marta Wagener^a, Dr. Alejandro B. Pais^a, Dra. Mónica Contreras^b y Dra. Marina Orsi^c

RESUMEN

Introducción. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Su diagnóstico es cada vez más frecuente en pediatría y la incidencia es desconocida en Argentina.

El objetivo de este trabajo fue determinar la incidencia anual de EII en menores de 18 años de nuestro país, los aspectos epidemiológicos y las formas clínicas de presentación.

Población y métodos. Estudio prospectivo, multicéntrico y observacional que abarcó todo el territorio nacional. Se incluyeron menores de 18 años con diagnóstico de EII de centros públicos y privados entre el 1/6/2012 y el 31/5/2013, a través de protocolo en la web.

Resultados. Participaron 17 centros, y se registraron 50 pacientes en 10 centros. La incidencia fue 0,4/100 000 < 18 años; EC, 20; CU, 25; y EII no clasificable, 5. Distribución según sexo: 26 varones y 24 mujeres. La edad media al momento del diagnóstico fue de 9,7 años y la demora diagnóstica, de 16,5 meses.

Los síntomas y signos más frecuentes fueron diarrea crónica con sangre y/o moco, dolor abdominal y adelgazamiento. El retraso del crecimiento fue menor de lo esperado.

Las manifestaciones extraintestinales se presentaron en el 24% en CU y en el 25% en EC. La localización más frecuente en EC fue ileocolónica, y, en CU, pancolónica. No se observó CU con formas graves.

Conclusiones. La incidencia fue menor que la reportada por otros registros. Se considera conveniente la creación de un registro permanente, que no solo permita conocer la incidencia, sino también servir de apoyo a los centros referentes que diagnostican y tratan esta patología.

Palabras clave: enfermedades inflamatorias del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, registro prospectivo.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.533>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.533>

Cómo citar: Vicentín R, Wagener M, Pais AB, et al. Registro prospectivo durante un año de enfermedad inflamatoria intestinal en población pediátrica argentina. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(6):533-540.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Se reconoce una tercera forma llamada enfermedad inflamatoria intestinal no clasificable (EIINC). Los criterios diagnósticos se basan en los criterios Porto que consideran aspectos clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos.¹⁻³

Aunque no se conoce una etiología definida, se han identificado aspectos genéticos y ambientales, tanto de riesgo como protectores, asociados a la enfermedad.⁴

La mayoría de los datos sobre incidencia y prevalencia se obtienen de publicaciones extranjeras, y se dispone de muy pocos datos en Latinoamérica.

La incidencia de EC ha aumentado progresivamente, mientras la de CU ha permanecido estable en diferentes registros prospectivos llevados a cabo en Canadá y Reino Unido. La

- Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia, Santa Fe, Argentina.
- Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Rosalía Vicentín,
vicentinrosalia@gmail.com

Financiamiento:
Beca de Investigación de la Sociedad Argentina de Pediatría y Fundación Más Vida.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 17-8-2016
Aceptado: 26-4-2017

Colaboradores:

Lic. Emiliano Chaves, Lic. Mat. Elena Fernández de Carrera

Departamento de Matemática de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas. Universidad Nacional del Litoral.

Centros participantes y colaboradores: *veáse el Anexo en formato electrónico.*

incidencia anual para EC oscila entre 2,3 y 8,4 cada 100 000 menores de 18 años y entre 1,9 y 3,2 para CU.⁵⁻¹⁴

La prevalencia reportada de EII es entre 41 y 79 casos por 100 000 en Estados Unidos y norte de Europa.

El objetivo de este trabajo fue determinar la incidencia anual de EII en menores de 18 años de nuestro país, los aspectos epidemiológicos y las formas clínicas de presentación.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, observacional, multicéntrico y nacional, de pacientes pediátricos de nacionalidad argentina, en el que se reclutaron todos los casos con diagnóstico nuevo de EII, desde el 1º de junio de 2012 al 31 de mayo de 2013.

Se invitó a los profesionales de los distintos centros del país a participar del estudio a través de la red nacional de pediatras gastroenterólogos de Argentina (NotiGastro).

Para aquellos profesionales que no contaran con servicio de internet en su lugar de trabajo, se dispuso de una planilla en formato Word; se solicitó que completaran los datos y que la enviaran para ingresarla en la web.

Se incorporaron pacientes menores de 18 años, y se reportaron los datos preestablecidos en un protocolo sobre presentación clínica, aspectos epidemiológicos, estudios radiológicos y/o endoscópicos y anatomía patológica.

Se relevaron las siguientes variables:

Datos clínicos

Sexo, edad al momento del diagnóstico, tiempo transcurrido desde los primeros síntomas hasta el diagnóstico y manifestaciones clínicas: dolor abdominal, diarrea, deposiciones con sangre, tenesmo y pujo, enfermedad perianal, pérdida de peso, anorexia, desaceleración del crecimiento y pubertad retrasada.

Manifestaciones extraintestinales: artritis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, aftas orales, hepatitis autoinmune (HAI) y colangitis esclerosante (CEA).¹⁵⁻¹⁹

Factores protectores y de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad: nivel socioeconómico, antecedentes personales y familiares de patología autoinmune, tabaquismo, vacunación, lactancia materna, apendicectomía, crisis emocional y antecedente de infecciones bacterianas o virales de jerarquía.^{4,15}

Datos de laboratorio

Hematocrito y hemoglobina, eritrosedimentación, glóbulos blancos, anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), gammaglobulina, plaquetas, albúmina.

Estudios complementarios

Seriada esofagogastroduodenal (SEG), tránsito de intestino delgado y colon, videoendoscopia digestiva alta (VEDA) y videocolonoscopia con intubación ileal, que

TABLA 1. Centros participantes y pacientes aportados por cada uno (número y porcentaje)

Centros participantes	Pacientes ingresados	Porcentaje de pacientes (%)
Hospital Garrahan (Ciudad Autónoma de Buenos Aires)	23	46
Hospital Italiano (Ciudad Autónoma de Buenos Aires)	9	18
Sanatorio de Niños de Rosario (Rosario, Santa Fe)	4	8
Hospital Infantil Municipal (Córdoba)	3	6
Hospital de Niños Dr. R. Gutiérrez (Ciudad Autónoma de Buenos Aires)	3	6
Instituto del Niño (Rosario, Santa Fe)	2	4
Hospital Materno Infantil (San Isidro, Buenos Aires)	2	4
Hospital de Niños Víctor J. Vilela (Rosario, Santa Fe)	2	4
Hospital Sor María Ludovica (La Plata, Buenos Aires)	1	2
Hospital de Niños Dr. O. Alassia (Santa Fe)	1	2
Hospital Castelán (Resistencia, Chaco)	0	0
Hospital de Alta Complejidad Pte. J. D. Perón (Formosa)	0	0
Hospital de Niños Juan Pablo II (Corrientes)	0	0
Hospital Regional (Ushuaia, Tierra de Fuego)	0	0
Hospital Universitario Austral (Pilar, Buenos Aires)	0	0
Hospital Público Materno Infantil (Salta)	0	0
Hospital General de Agudos Dr. I. Pirovano (Ciudad Autónoma de Buenos Aires)	0	0
Total	50	100

detallaron los segmentos intestinales evaluados con la endoscopia, tipo y características del compromiso observado. Informe de Anatomía Patológica.

Se determinó la localización, la extensión y la gravedad de la enfermedad según la clasificación de Montreal.²⁰

Para evaluar la gravedad de la CU y de la EIINC, se utilizó el índice de Truelove-Witts.²¹

Análisis estadístico

Se determinó la incidencia a través de proporciones y los correspondientes intervalos de confianza. Se trabajó con un nivel de significancia $\alpha = 0,05$. Esta se obtuvo de los casos nuevos reportados sobre la población total de individuos según edades, extraídos del Censo Poblacional 2010 de la base de datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC).²²

Para el procesamiento de datos, se contó con los programas Epi Info 2000, SPSS for Windows 2006 y Microsoft Office 2000.

RESULTADOS

Se incorporaron 17 centros de todo el país, 10 de los cuales reclutaron pacientes y los otros 7 respondieron no tener pacientes nuevos para ingresar al estudio. En la *Tabla 1*, se detallan los centros participantes y el número de pacientes aportados por cada centro.

Fueron 50 los pacientes que ingresaron al registro; 35 (70%) de ellos, referenciados desde hospitales de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), de los cuales solo 13 (37%) eran oriundos de CABA.

La *Tabla 2* muestra los casos nuevos según

la procedencia del paciente y la incidencia correspondiente a cada provincia (población total por rango etario obtenida de INDEC). Las mayores incidencias le correspondieron a la CABA (2,4/100 000) y a Santa Fe (1,0/100 000), con una incidencia total del país de 0,4/100 000 habitantes menores de 18 años.

Sexo y edad al momento del diagnóstico:

Se incluyeron 24 mujeres y 26 varones, con edad media al momento del diagnóstico de 9,7 años para EC, 9,4 años para CU y 10,8 años para EIINC. La edad menor al momento del diagnóstico fue de 2 años y 6 meses, y la mayor, de 17,9 años, ambos en pacientes con CU.

Diagnóstico:

Según el diagnóstico anatomopatológico, fueron 20 pacientes con CU, 20 con EC y 10 con EIINC; 5 de estos últimos, clínicamente, clasificaron como CU.

El tiempo promedio entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad fue 16,5 meses; el mayor fue de 60 meses para un paciente con EC.

Síntomas, signos y manifestaciones extraintestinales acordes al diagnóstico final:

De los 20 pacientes con diagnóstico de EC, 18 presentaron diarrea crónica; 17, dolor abdominal crónico (DAC); 16, deposiciones con sangre y moco; 15, adelgazamiento; y 2, enfermedad perianal. En cuanto a las manifestaciones extraintestinales, 4 pacientes presentaron artritis y 1, eritema nodoso. No se registró enfermedad hepática en EC.

De los 25 pacientes con CU, 23 presentaron

TABLA 2. Casos nuevos de enfermedad inflamatoria intestinal diagnosticados en el período 2012-2013 por cada 100 000 niños menores de 18 años por provincia y total nacional

Provincia	Población total	Pacientes con diagnóstico de EII	Por cada 100 000 habitantes menores de 18 años
Buenos Aires	4 399 832	14	0,3
CABA	5 312 46	13	2,4
Chaco	3 741 59	1	0,3
Córdoba	9 246 37	3	0,3
Corrientes	3 389 47	2	0,6
Entre Ríos	3 743 16	3	0,8
Mendoza	5 099 60	1	0,2
Misiones	4 086 11	1	0,2
San Juan	2 214 89	2	0,9
Santa Fe	8 624 75	9	1,0
Tucumán	4 682 62	1	0,2
<i>País</i>	11 691 156	50	0,4

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

diarrea; 24, deposiciones con sangre; y 17, deposiciones con moco; 19, DAC; y 15, adelgazamiento. En cuanto a las manifestaciones extraintestinales, 5 pacientes presentaron enfermedad hepática autoinmune (3 fueron HAI, y 2, CEA) y 1 con artritis.

Solo 6 pacientes (12%) (4 EC y 2 CU) presentaban retraso del crecimiento.

De los 5 pacientes con EIINC, todos presentaron diarrea con sangre; 3 presentaron uno o varios de los siguientes síntomas: aftas orales, anorexia, adelgazamiento o DAC; y 2 presentaron HAI (Tablas 3 y 4).

Aspectos socioeconómicos:

El 98% de los pacientes contaban con agua potable y el 90%, con eliminación de excretas conectada a servicios sanitarios.

Todos los pacientes en edad escolar se encontraban escolarizados y el 90% de los padres tenían nivel secundario o mayor.

Antecedentes en familiares de 1^{er} grado:

27/50 pacientes no tenían antecedentes y 13/50 lo desconocían. 10/50 pacientes refirieron antecedentes: tiroiditis autoinmune (3), depresión, enfermedad celíaca, trastorno hematoinmune, alergia cutánea, diabetes autoinmune y colagenopatía.

Antecedentes en familiares de 2^{do} grado:

25/50 no tenían antecedentes y 17/50 lo desconocían. 8/50 pacientes refirieron EII (2), cáncer de colon, cáncer de próstata, enfermedad celíaca, tiroiditis y diabetes autoinmune.

Se registraron un total de 13 pacientes (26%) con antecedentes de enfermedades autoinmunes en familiares de 1^{er} y 2^{do} grado.

Antecedentes probablemente asociados a la enfermedad:

- Apendicectomía en un caso con EC.
- Infecciones de jerarquía en 6 pacientes.
- Vacuna BCG y vacuna contra sarampión en todos los pacientes.
- Lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses

TABLA 3. Síntomas y signos de acuerdo con el diagnóstico

Síntomas y signos	Diagnóstico del paciente		
	EIINC (n: 5)	CU (n: 25)	EC (n: 20)
Diarrea	5	23	18
Moco	3	17	16
Pus	0	0	1
Sangre	5	24	16
Pujo y/o tenesmo	3	10	11
Prolapso rectal	0	0	0
Dolor abdominal crónico	4	19	17
Sme. feb. prol.	0	0	2
Ret. puberal	0	1	0
Aftas orales	3	2	6
Anorexia	2	10	8
Megacolon tóxico	0	0	0
Adelgazamiento	2	15	15
Retraso ponderoestatural	0	2	4
Enfermedad perianal	0	0	2

n: número total; EIINC: enfermedad inflamatoria intestinal no clasificable; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn.

TABLA 4. Manifestaciones extraintestinales de acuerdo con el diagnóstico

Manifestaciones extraintestinales	Diagnóstico del paciente		
	EIINC (n: 5)	CU (n: 25)	EC (n: 20)
Pioderma	0	0	0
Eritema nodoso	0	0	1
Artritis	0	1	4
Enfermedad hepática			
Hepatitis autoinmune	2	3	0
Colangitis esclerosante	0	2	0

n: número total; EIINC: enfermedad inflamatoria intestinal no clasificable; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn.

- en la mitad de los pacientes.
- Tabaquismo pasivo en 11/50 pacientes en el ambiente familiar y ningún fumador activo.
- Crisis emocional: 10/50 relataron alguna crisis emocional al inicio de la enfermedad, 7 de ellos, portadores de CU.

Laboratorio

Se pudo observar una distribución de resultados de hematocrito, en su mayoría, superior al 30%; los resultados fueron menores para pacientes con diagnóstico de CU.

11/50 pacientes presentaron valores de hemoglobina menores de 9,5; 7 fueron CU. Además, los valores más bajos de hemoglobina fueron hallados también en pacientes con CU.

Los valores más elevados de plaquetas (725 000) y de ERS (120) correspondieron a

pacientes con EC. Se determinó la diferencia de medianas para ERS y recuento de plaquetas respecto al diagnóstico de enfermedad utilizando el test de análisis de la varianza (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés). La diferencia fue significativa para recuento de plaquetas ($p= 0,028$) (Figura 1). En cuanto a albúmina, se obtuvo una $p= 0,025$ significativa.

Anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* y p-anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

Se obtuvieron ASCA y p-ANCA en solo 27 pacientes (54%).

Gravedad de la enfermedad:

Según el índice de Truelove-Witts, 24 pacientes con CU (96%) presentaron enfermedad de leve a moderada y solo 1 con forma grave, mientras el 100% de las EIINC fue inactiva-leve (Tabla 5).

FIGURA 1. Boxplot para recuento de plaquetas según el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal donde se pueden observar medianas y rangos intercuartílicos

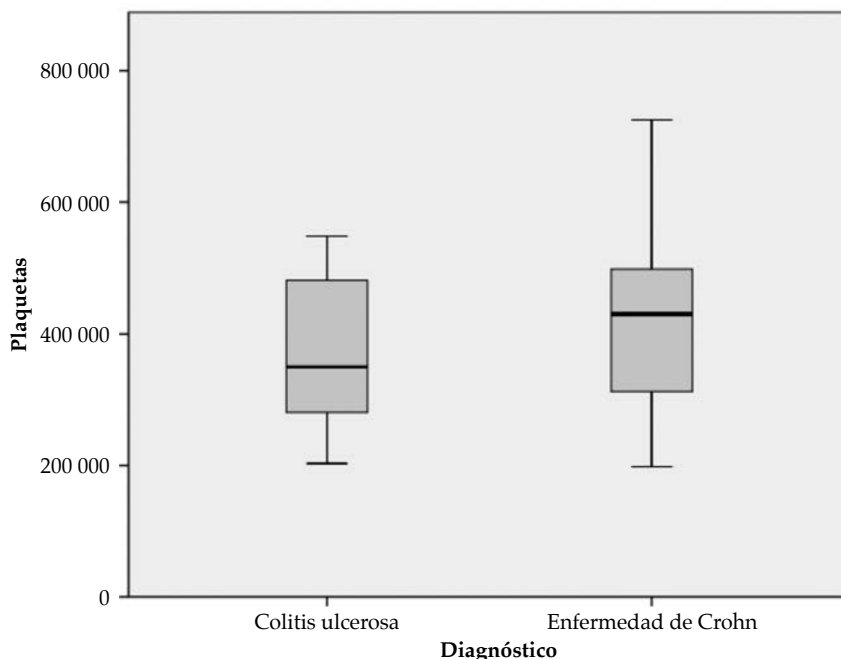


TABLA 5. Diagnóstico del paciente y gravedad de la enfermedad

		Gravedad				Total
		Inactivo	Leve	Moderado	Grave	
Diagnóstico del paciente	EIINC	2	3	0	0	5
	CU	0	16	8	1	25

EIINC: enfermedad inflamatoria intestinal no clasificable; CU: colitis ulcerosa.

Extensión de la enfermedad:

EIINC: 4 pancolitis y 1 colitis izquierda.

CU: 19 pancolitis, 4 colitis izquierdas y 2 rectales.

EC: 16 ileocolónicas, 3 colitis y 1 rectocolónica.

Endoscopia

Se realizó VEDA en 47 (94%) pacientes; en todos, llegó hasta el duodeno.

La videocolonoscopia fue realizada en los 50 (100%) individuos; alcanzó el íleon en 32 (64%) de ellos y el colon derecho en 15 (30%).

En todos los pacientes con EC, se realizó una endoscopia alta y baja, y no se accedió al íleon terminal en 3 de ellos.

Radiología

En 19 (38%) casos, se realizó tránsito de intestino delgado; resultaron patológicos 4 (21%) de ellos.

DISCUSIÓN

Este estudio reportó una incidencia anual para EII de 0,4/100 000 en menores de 18 años, llamativamente menor que la de otros registros (Reino Unido: 5/100 000 por año; Eslovenia: 7,6/100 000), con disimilitudes geográficas dentro de nuestro país.⁷⁻²⁶

La incidencia en la CABA alcanzó 2,4/100 000, más cercana a las reportadas, mientras la provincia de Buenos Aires reportó una incidencia muy baja, incluso, respecto a otras provincias del país. En el Gran Buenos Aires, que comprendió 24 partidos del conurbano, se registraron, durante el mismo período, igual número de pacientes que en la CABA, pero la tasa obtenida fue baja (0,4/100 000), debido al elevado número poblacional. La incidencia de las provincias de Santa Fe, San Juan y Entre Ríos resultó similar (1,0, 0,9 y 0,8/100 000, respectivamente).

La incidencia reportada en la CABA correspondió a la mitad de la hallada en los países de referencia. La diferencia con el resto de las provincias podría deberse a varios factores: 1) mayor tasa de sospecha y precisión diagnóstica en los servicios de mayor complejidad; 2) mayor incidencia cuanto mayor urbanización y densidad poblacional; y 3) probable influencia de aspectos socioeconómicos, raciales, culturales y geográficos.

A diferencia de la mayor prevalencia para EC reportada por otros registros, en nuestro estudio, correspondió a CU-EIINC 60% y EC 40%.⁵⁻¹⁴

La distribución por sexos fue similar para varones y mujeres, en contraste con la mayoría de las publicaciones, que describieron mayor frecuencia de varones en EC. La edad promedio al momento del diagnóstico coincidió con la bibliografía y fue de 9,7.⁵⁻¹⁶

La distribución de la edad de los pacientes al momento del diagnóstico fue coincidente en las diferentes series pediátricas.¹⁰⁻¹⁴

Pese a tratarse de una patología crónica con recaídas frecuentes, el índice de escolaridad fue alto, lo que presumió que podría tratarse de una enfermedad con poco compromiso general del paciente o de un alto nivel de contención por parte de las familias y/o equipos de salud.

Respecto a las condiciones socioeconómicas, el 98% contaba con agua corriente y el 90%, con cloaca, lo que coincidió con la literatura mundial y permitió estimar que la enfermedad era más frecuente en las poblaciones con mejores condiciones higiénicas.²⁴

También se investigaron ciertos factores reconocidos de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, tales como la ausencia de lactancia materna, la condición de fumador pasivo y el desarrollo de las crisis emocionales, sin encontrar, en nuestro trabajo, asociación con alguno de ellos.

Es importante considerar que, habitualmente, se comparan los datos obtenidos con los registros de países desarrollados, lo que constituye una limitante difícil de superar para obtener conclusiones, debido a las diferencias étnicas, económicas, culturales y ambientales de cada población.³⁻¹⁵

En cuanto a los antecedentes familiares, fueron registrados en 36% de los pacientes, y 26% fueron de origen autoinmune.

Los síntomas y signos más frecuentemente encontrados en EC y CU fueron diarrea crónica y DAC, deposiciones con sangre y moco, y adelgazamiento; todos ellos coincidieron con la bibliografía consultada. Sin embargo, aunque se intentó vincular los síntomas y signos con las formas clínicas de EII, no se pudieron sacar conclusiones, quizás, por la frecuente afectación colónica de los pacientes con EC en nuestra muestra, lo que tendió a modificar los síntomas clásicos de esta.

Solo 12% de los pacientes (4 EC y 2 CU) presentaban retraso del crecimiento, cifra inferior a la encontrada en la bibliografía, que describió entre 25% y 42%, en la que EC tenía los porcentajes más elevados.²

El porcentaje de manifestación extraintestinal

al momento del diagnóstico fue semejante al reportado en los trabajos internacionales.^{18,19}

El laboratorio mostró datos significativamente más altos de recuento de plaquetas y más bajos de albúmina en los pacientes con EC respecto de los pacientes con CU. No fue posible inferir conclusiones respecto de ASCA y p-ANCA dado el bajo número de determinaciones que fueron capaces de realizar los diferentes servicios y hospitales del país.

En cuanto a los procedimientos diagnósticos, la mayoría de los pacientes fueron estudiados en forma completa con VEDA y videocolonoscopia tal como lo propusieron las recomendaciones de guías y consensos para la enfermedad. En nuestra serie, el 100% de los pacientes con EC y el 87% con CU realizaron ambos estudios. Solo 10% de los casos con EC no pudieron acceder al íleon. Todos estos resultados coincidieron con los publicados en el registro EUOKID del año 2012.^{1,23-25}

El tránsito de intestino delgado, estudio radiológico disponible en casi todos los centros del país, fue realizado en 40% de los pacientes, valores muy por debajo de lo recomendado en los criterios Porto.¹

En cuanto a la extensión y gravedad de CU, la mayoría presentaron pancolitis; 70% fueron formas leves y 26%, moderadas. Dentro de las EIINC, 40% fueron inactivas y 60%, leves.

Dado que no se cuenta con otros datos de incidencia en nuestro país y en Latinoamérica y considerando las diferencias clínicas de nuestros pacientes respecto de la bibliografía disponible,^{26,27} se propone la creación de un registro permanente de todo el país con el objeto de consolidar estas observaciones.

CONCLUSIONES

La incidencia estimada de la enfermedad en este registro resultó menor que la reportada en estudios recientes de países desarrollados. No se observaron diferencias de distribución según sexo entre los pacientes con CU y EC. La media de edad al momento del diagnóstico coincidió con otros registros. La tríada clásica de diarrea con moco y/o sangre, dolor abdominal y adelgazamiento fue la forma de presentación más frecuente en ambas entidades. El retraso del crecimiento se presentó en menor número de pacientes que el esperado. Los pacientes con CU presentaron formas clínicas leves y moderadas, y no se observaron formas graves. Es necesaria la creación de un registro permanente y coordinado en todo el país. ■

REFERENCIAS

1. IBD Working Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis—the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(1):1-7.
2. Wyllie R, Jeffrey H, Marsha K (eds). *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier - Saunders, 2011.
3. Acuña Quirós MD, Alonso Franch M, Álvarez Coca J, et al. Protocolos diagnósticos y terapéuticos de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPAEP. Madrid: Ergon, 2010. [Acceso: 27 de abril de 2017]. Disponible en: <https://www.gastroinf.es/sites/default/files/files/Protocolos%20SEGNPAEP.pdf>.
4. Kugathasan S, Amre D. Inflammatory bowel disease – Environmental modification and genetic determinants. *Pediatr Clin North Am* 2006;53(4):727-49.
5. Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut* 2009;58(11):1490-7.
6. Su H, Gupta V, Dav AS, et al. Rising Incidence of Inflammatory Bowel Disease in Canterbury, New Zealand. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(9):2238-44.
7. Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF, et al. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet* 2001;357(9262):1093-4.
8. Van Assche G, Dignass A, Pane J, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010;4(1):7-27.
9. Ishige T, Tomomasa T, Hatori R, et al. Temporal trend of pediatric inflammatory bowel disease: Analysis of national registry data 2004–2013 in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017 [Epub ahead of print].
10. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2012;142(1):46-54.e42.
11. Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, et al. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(1):73-80.
12. De Greef E, Mahachie John JM, Hoffman I, et al. Profile of pediatric Crohn's disease in Belgium. *J Crohns Colitis* 2013;7(11):e588-98.
13. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(1):423-39.
14. Ludvigsson JF, Büsch K, Olén O, et al. Prevalence of paediatric inflammatory bowel disease in Sweden: A nationwide population-based register study. *BMC Gastroenterol* 2017;17(1):23.
15. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin N Am* 1999;28(2):445-58.
16. Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, et al. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut* 1993; 34(7):939-43.
17. Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Delayed puberty associated with inflammatory bowel disease. *Pediatr Res* 2003;53(2):205-10.
18. Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal

- manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11(46):7227-36.
19. Jose FA, Heyman MB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(2):124-33.
 20. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;135(4):1114-22.
 21. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2(4947):1041-8.
 22. Instituto Nacional de Estadística y Censos- INDEC Argentina. Mapas temáticos Censo 2010. [Acceso: 20 de agosto 2015]. Disponible en: <http://www.sig.indec.gov.ar/censo2010/>.
 23. Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(Suppl 1):S1-13.
 24. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(3):340-61.
 25. Wilson DC, Thomas AG, Croft NM, et al. Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(Suppl 1):S14-34.
 26. Urlep D, Trop TK, Blagus R, et al. Incidence and phenotypic characteristics of pediatric IBD in northeastern Slovenia, 2002-2010. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(3):325-32.
 27. Ivković L, Hojsak I, Trbojević T, et al. The role of national registry in the care of children suffering from chronic inflammatory bowel disease. *Paediatr Croat* 2015;59(3):173-80.
-

“Escucha a tus pacientes, te estarán diciendo el diagnóstico.”

William Osler

“Lo escuché y lo olvidé, lo vi y lo recordé, lo hice y lo aprendí.”

Confucio

ANEXO
Centros participantes y colaboradores

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", CABA: *Ruiz, José A.; Contreras, Mónica; Roca, Ana; Weyersberg, Cristian.*

Hospital Italiano de Buenos Aires: *Orsi, Marina; Gallo, Julieta.*

Sanatorio de Niños, Rosario, Santa Fe: *Costaguta, Alejandro; Tabacco, Omar.*

Hospital Infantil Municipal, Córdoba: *Marchisone, Silvia; Oropeza, Gabriela.*

Hospital de Niños Dr. R. Gutiérrez, CABA: *Aliboni, Vilma; Castagnino, Norma.*

Instituto del Niño, Rosario, Santa Fe: *Balbarrey, Silvina.*

Hospital Materno Infantil de San Isidro, Buenos Aires: *Mora, Mabel.*

Hospital Dr. V. Vilela, Rosario, Santa Fe: *Bordato, Juan; Bravo, Silvia.*

Hospital Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires: *Ben, Ricardo; Uhlir, Anabela.*

Hospital de Niños Dr. O. Alassia, Santa Fe: *Wagener, Marta; Trotta, Liliana.*

Hospital Castelán, Resistencia, Chaco: *Martín, Graciela.*

Hospital de Niños Juan Pablo II, Corrientes: *Gudmman, Alejandro.*

Hospital Regional de Ushuaia, Tierra de Fuego: *Pastorizza, Néstor.*

Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires: *Follet, Francisco.*

Hospital Público Materno Infantil de Salta: *Bastianelli, Cinthia.*

Hospital General de Agudos Dr. I. Pirovano, CABA: *Boggio Marzet, Christian.*

Hospital de Alta Complejidad Pte. J. D. Perón, Formosa: *Lazarte, Mario.*
