

TESIS DOCTORAL  
Departamento de Medicina  
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud



Universidad de Oviedo

**Retraso en el diagnóstico en la Enfermedad  
Inflamatoria Intestinal pediátrica en España**

**Santiago Jiménez Treviño**



## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

<b>1.- Título de la Tesis Doctoral</b>	
<b>Español: Retraso en el diagnóstico en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica en España</b>	<b>Inglés: Diagnostic delay in Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Spain</b>
<b>2.- Autor</b>	
Nombre: Santiago Jiménez Treviño	DNI/Pasaporte/NIE
Programa de Doctorado: CIENCIAS DE LA SALUD	
Línea de Investigación: Investigación en enfermedades pediátricas	
Órgano responsable: COMISION ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE CIENCIAS DE LA SALUD	

### RESUMEN (en español)

#### Introducción y objetivos

El retraso en el diagnóstico es especialmente relevante en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal Pediátrica (EIIp)

El objetivo del presente estudio es analizar los tiempos de los distintos intervalos, y factores de Retraso Diagnóstico (RD) en la Población Pediátrica de España.

#### Métodos

Realizamos un estudio prospectivo multicéntrico que incluyó a 149 pacientes con EIIp, obteniendo datos clínicos, antropométricos y bioquímicos. El tiempo hasta el diagnóstico (TD) se dividió en varios intervalos para identificar aquellos en los que el RD era más largo y encontrar las variables que prolongaban esos intervalos. También se identificaron oportunidades perdidas para el diagnóstico (OPD).

#### Resultados

El RD en la EIIp fue de 4,4 meses (RIc 2,6-10,4), siendo significativamente mayor en la enfermedad de Crohn (EC) que en la colitis ulcerosa (CU) [6,3 (RIQ 3,3-12,3) frente a 3 (RIQ 1,6 -5,6) meses,  $p = 0,0001$ ]. El tiempo transcurrido desde la visita al primer médico hasta la derivación a un gastroenterólogo pediátrico (PG) fue el principal contribuyente al TD [2,4 meses (IQR 1,03-7,17) frente a 0,83 meses (IQR 0,30-2,50),  $p = 0,0001$ ]. 110 pacientes (78,3%) visitaron a más de un médico (29,9% a 4 o más) y el 16,3% visitaron al mismo médi-



co más de 6 veces antes de ser evaluados por el Gastroenterólogo Infantil. El número de OPD fue significativamente mayor en pacientes con EC que en pacientes con CU: 4 MOD (RIQ 2-7) vs 2 MOD (RIQ (1-5),  $p = 0,003$ . La derivación por parte de los pediatras de atención hospitalaria permitió un diagnóstico de EII más precoz [OR 3,2 (IC 95% 1,1-8,9),  $p = 0,025$ ]

### **Conclusiones**

El tiempo hasta el diagnóstico y el retraso del diagnóstico son significativamente mayores en la EC que en la CU. Los pacientes con EII (especialmente con EC) acuden a un gran número de visitas médicas antes del diagnóstico definitivo. El tiempo transcurrido desde la visita al primer médico hasta la derivación a un gastroenterólogo infantil (PG) fue el intervalo que más contribuyó al RD

## **RESUMEN (en Inglés)**

### **Background and Aims**

Diagnostic delay is especially relevant in patients with Pediatric Inflammatory Bowel Disease (PIBD). We examined the intervals and factors for Diagnostic Delay (DD) in the Pediatric Population of Spain.

### **Methods**

We conducted a multicentric prospective study including 149 PIBD patients, obtaining clinical, anthropometric, and biochemical data. Time to diagnosis (TD) was divided into several intervals to identify those where the DD was longer and find the variables that prolonged those intervals. Missed opportunities for diagnosis (MOD) were also identified.

### **Results**

Overall TD was 4.4 months (IQR 2.6-10.4), being significantly higher in Crohn's Disease (CD) than in Ulcerative Colitis(UC) [6.3 (RIQ 3.3-12.3) vs 3 (RIQ 1.6-5.6) months,  $p = 0.0001$ ). Time from the visit to the first physician until referral to a Pediatric Gastroenterologist(PG) was the main contributor to TD [2.4



months (IQR 1.03-7.17) vs 0.83 months (IQR 0.30-2.50),  $p = 0.0001$ ]. 110 patients (78,3%) visited more than one physician (29.9% to 4 or more) and 16,3% visited the same physician more than 6 times before being assessed by the PG. The number of MOD was significantly higher in CD than in UC patients: 4 MOD (RIQ 2-7) vs 2 MOD (RIQ (1-5),  $p = 0.003$ . Referral by pediatricians from hospital care allowed earlier IBD diagnosis [OR 3.2 (CI 95% 1.1-8.9),  $p = 0.025$

### **Conclusions**

Time to diagnosis and diagnostic delay are significantly higher in CD than in UC. The IBD patients (especially CD ones) undergo a large number of medical visits before the final diagnosis. Time from the visit to the first physician until referral to a Pediatric Gastroenterologist(PG) was the main contributor to TD.



# TESIS DOCTORAL

## **Retraso en el diagnóstico en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal pediátrica en España**

### **Autor:**

Santiago Jiménez Treviño

### **Directores:**

Dr. Carlos Bousoño García

Dr. Juan José Díaz Martín.

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Universidad de Oviedo



Universidad de Oviedo



## AGRADECIMIENTOS

Tras la realización de un trabajo tan largo en el tiempo y en el que se ha implicado tanta gente, se acumulan los sentimientos de gratitud, hacia muchas personas que de una manera u otra han colaborado en este proyecto o han contribuido para que se gestara.

Gracias de corazón a todas las personas que enumeraré a continuación, todos habéis sido parte de este gran proyecto, y mis sinceras disculpas a aquellos que me olvide de nombrar.

A Carlos, mentor, amigo, uno de mis padres en la Pediatría. Desde que te conocí me acogiste como tu discípulo y me preparaste a conciencia para la clínica, y como no, para la investigación. Sin ti no sería ni la mitad de lo que soy. Sin ti la Gastroenterología Pediátrica de Asturias y de España no tendría el nivel que tiene, y sin ti nadie hubiera pensado en mí para dirigir este trabajo.

A Juanjo, compañero de batallas, amigo, profesor de Pediatría y de la vida. No puedo imaginarme tener un compañero mejor, en lo personal y lo profesional. Investigador de vocación, siempre pensando en nuevos proyectos, contagias tu ilusión por la ciencia a quien se te acerca. Será un placer seguir el camino de la Investigación a tu lado.

A Víctor, el más grande entre los grandes. Tu gran tamaño es proporcional al de tu corazón y tu generosidad. Tú lograste sacar adelante este proyecto cuando estaba casi abandonado. Tú tiraste de mí, me ayudaste, me metiste de nuevo en la acción. Sin ti no creo que hubiera podido acabarlo. Conozco a pocas personas tan generosas, y he tenido la suerte de conocerte y recibir tu ayuda.

A Eduardo Ramos no hay palabras que hagan justicia a todo lo que le debo. Desde que te conocí fuiste el ejemplo a seguir, en lo que yo quería convertirme: el mejor pediatra que he conocido y conoceré. A pesar de que tú nunca tuviste un doctorado, no lo necesitaste, eres y serás el Doctor. Ramos. Esta tesis doctoral es mía, pero también es tuya.

A Marta, compañera y amiga. Tu llegada ha aportado un plus de calidad a nuestros pacientes, siempre dispuesta a colaborar en todo lo que se te propone. Eres un ejemplo de vocación y entrega a tu trabajo.

A Javier, tú has sido el que ideó este trabajo y me propusiste a mí para dirigirlo. Sin ti no habría SPIDER. Eres el motor del grupo de trabajo de Inflammatoria y contagias tu pasión a todos los que te rodeamos. Es un honor ser tu amigo.

A todos los compañeros de la Sociedad que han colaborado activamente en este proyecto. Sin cada uno de vuestros pacientes, no habría estudio ni tesis. Como ya os dije hace años, juntos somos mejores, somos más, nos potenciamos. El trabajo en equipo logra investigaciones de mucho más impacto, y convierte colegas en amigos.

Al difunto Profesor D. Manuel Crespo. Usted me dirigió la suficiencia investigadora y cada vez que me veía me preguntaba por la tesis. Nunca cejó en su empeño de que la publicara. Y aquí está por fin. Siento de veras que no pueda ver el resultado final.

A los pacientes y sus familias. Al fin y al cabo este trabajo es para ellos y gracias a ellos. Sin pacientes no hay médicos. Cuanto más aprendo como médico, más crezco como persona, y es gracias a vosotros.

A Mónica, mi amor, mi amiga, mi confidente, mi almohada. No puedo concebir volver a ser yo y no nosotros. Apoyo continuado para mí, juntos hemos creado una familia maravillosa. Muchas noches has echado de menos mi hombro, que se encontraba tecleando en el ordenador del salón. Gracias por aguantarme

Por último, los más importantes: mis padres. Sin vosotros directamente no existiría, pero tampoco sería la persona que soy ni el médico en el que me he convertido. Gracias de corazón, porque cuando te conviertes en padre, te das cuenta de cuánto te han dado los tuyos, y ha sido mucho, lo ha sido todo.

“Aquel que ayuda a los demás solamente porque debe hacerlo y porque es lo correcto, es, sin duda alguna, un verdadero superhéroe”

- Stan Lee

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla I.</b> Cambios en la incidencia en la EII en diferentes países del mundo a lo largo de los años.....	6
<b>Tabla II.</b> Clasificación de París de la Enfermedad de Crohn.....	18
<b>Tabla III.</b> Clasificación de París de la Colitis Ulcerosa.....	19
<b>Tabla IV.</b> Criterios de inclusión y exclusión.....	29
<b>Tabla V.</b> Listado de hospitales colaboradores y número de pacientes aportados.....	40
<b>Tabla VI.</b> Variables clínicas de los pacientes.....	41
<b>Tabla VII.</b> Valores de laboratorio al diagnóstico.....	44
<b>Tabla VIII.</b> Intervalos de tiempo para el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica.....	46
<b>Tabla IX.</b> Intervalo 1. Contraste de hipótesis.....	47
<b>Tabla X.</b> Primer facultativo al que acude el paciente.....	48
<b>Tabla XI.</b> Segundo facultativo visitado antes de derivación al gastroenterólogo infantil.....	49
<b>Tabla XII.</b> Número de visitas al mismo médico antes de ser derivado al gastroenterólogo infantil.....	49
<b>Tabla XIII.</b> Facultativo que deriva al gastroenterólogo infantil.....	50
<b>Tabla XIV.</b> Retraso diagnóstico en cada uno de los intervalos del tiempo diagnóstico..	53
<b>Tabla XV.</b> Intervalo 1. Contraste de hipótesis.....	54
<b>Tabla XVI.</b> Intervalo 2. Contraste de hipótesis.....	55
<b>Tabla XVII.</b> Variables predictivas de un intervalo 2 menor del P75.....	56
<b>Tabla XVIII.</b> Intervalo 2a. Contraste de hipótesis.....	57
<b>Tabla XIX.</b> Intervalo 2c. Contraste de hipótesis.....	58
<b>Tabla XX.</b> Variables predictivas de un intervalo2c menor al P75.....	59

<b>Tabla XXI.</b> Tiempo diagnóstico. Contraste de hipótesis.....	60
<b>Tabla XXII.</b> Distribución de la muestra por sexo en distintos estudios.....	66
<b>Tabla XXIII.</b> Comparativa de los fenotipos de la EC en distintos estudios.....	67
<b>Tabla XXIV.</b> Comparativa del tiempo diagnóstico en los diferentes estudios.....	76

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Mecanismos implicados en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal.....	7
<b>Figura 2.</b> Evaluación de un niño/adolescente con síntomas intestinales o extraintestinales sugestivos de EII.....	14
<b>Figura 3.</b> Intervalos en los que se divide el tiempo del proceso diagnóstico.....	32
<b>Figura 4.</b> Síntomas y signos guía en la enfermedad de Crohn.....	42
<b>Figura 5.</b> Síntomas y signos guía en la colitis ulcerosa.....	42
<b>Figura 6.</b> Diagnósticos previos en la enfermedad de Crohn.....	43
<b>Figura 7.</b> Diagnósticos previos en la colitis ulcerosa.....	43
<b>Figura 8.</b> Curva de supervivencia de Kaplan-Meier.....	46
<b>Figura 9.</b> Intervalo 2b, tiempo desde la derivación hasta la visita al gastroenterólogo infantil.....	51
<b>Figura 10.</b> Diagrama de Sankey mostrando las vías de derivación de los pacientes al gastroenterólogo infantil.....	52



## LISTA DE ANEXOS

<b>Anexo I</b>	Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI).....	99
<b>Anexo II</b>	Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (wPCDAI).....	100
<b>Anexo III</b>	Índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI).....	101
<b>Anexo IV</b>	Hoja de recogida de datos.....	102
<b>Anexo V</b>	Modelo de consentimiento informado.....	104
<b>Anexo VI</b>	Certificado de aprobación del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica del Principado de Asturias.....	106
<b>Anexo VII</b>	Comunicaciones a congresos del presente estudio.....	107
<b>Anexo VIII</b>	Artículo derivado del presente estudio.....	108



## ABREVIATURAS

AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
ASCA	Anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae
CDAI	Índice de actividad de la enfermedad de Crohn
CE	Cápsula endoscópica
CU	Colitis ulcerosa
DI	Decilitro
EC	Enfermedad de Crohn
ECCO	European Crohn and Colitis Organization
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
EIInC	Enfermedad Inflamatoria Intestinal no clasificada
EnteroRM	Enterorresonancia magnética
g	Gramos
GI	Gastroenterólogo Infantil
IC	Intervalo de confianza
MF	Marcadores fecales
pANCA	Anticuerpos anti-Citoplasma de neutrófilo
PCDAI	Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica Pediatric Crohn's Disease Activity Index
PCR	Proteína C reactiva
PUCAI	Índice de actividad de la Colitis Ulcerosa Pediátrica Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
RD	Retraso diagnóstico
RIC	Rango intercuartílico
RM	Resonancia magnética
TC	Tomografía computerizada
TD	Tiempo diagnóstico
vs	Versus
VSG	Velocidad de sedimentación globular
wPCDAI	Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica Weighted Pediatric Crohn's Disease Activity Index



# ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1.	La Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	3
1.2.	Historia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	3
1.3.	Epidemiología.....	4
1.4.	Etiopatogenia.....	7
1.5.	La Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Pediatría: Manifestaciones clínicas.....	9
1.6.	La Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Pediatría: Características específicas..	12
1.7.	Diagnóstico en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Pediatría.....	13
1.8.	Índices de actividad de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Pediátrica.....	16
1.9.	Clasificación fenotípica de la enfermedad de Crohn pediátrica: Clasificación de París.....	17
1.10.	Retraso diagnóstico en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Pediatría.....	20
1.11.	Oportunidades perdidas de diagnóstico.....	21
<b>2.</b>	<b>HIPÓTESIS DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS.....</b>	<b>23</b>
2.1.	Hipótesis del estudio.....	25
2.2.	Objetivo principal.....	25
2.3.	Objetivos secundarios.....	25
<b>3.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>27</b>
3.1.	Diseño.....	29
3.2.	Población de estudio y periodo de estudio.....	29
3.3.	Criterios de inclusión y exclusión.....	29

3.4.	Metodología de recogida de datos.....	30
3.5.	Intervalos de tiempo del proceso diagnóstico.....	33
3.6.	Oportunidades perdidas de diagnóstico.....	33
3.7.	Análisis estadístico de los resultados.....	34
3.8.	Aspectos éticos.....	35
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>37</b>
4.1.	Características de los pacientes.....	39
4.2.	Intervalos de tiempo para el diagnóstico.....	45
4.3.	Retraso diagnóstico.....	53
4.4.	Oportunidades perdidas de diagnóstico.....	61
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>63</b>
5.1.	Características de los pacientes.....	65
5.2.	Intervalos de tiempo para el diagnóstico.....	68
5.2.1.	Intervalo 1.....	69
5.2.2.	Intervalo 2.....	70
5.3.	Tiempo diagnóstico.....	74
5.4.	Fortalezas y debilidades del estudio.....	78
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>81</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>85</b>
<b>8.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>97</b>

# INTRODUCCIÓN



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. La Enfermedad Inflamatoria Intestinal

El término Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) engloba dos cuadros claramente definidos, la enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU), que a pesar de compartir aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos, presentan características específicas que obligan a considerarlas enfermedades distintas. También se incluye una tercera entidad, la EII no clasificable (antiguamente denominada Colitis indeterminada), consistente en un cuadro de colitis en la que los hallazgos endoscópicos y/o histológicos no permiten clasificarla con certeza como EC o CU. La EII se caracteriza por presentar una evolución crónica y un curso fluctuante, con períodos de quiescencia intercalados con períodos de mayor actividad inflamatoria o brotes. A largo plazo puede producir complicaciones que pueden llegar a comprometer incluso la vida del paciente <sup>1</sup>

## 1.2. Historia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

No hay unanimidad a la hora de concretar las descripciones más antiguas de la CU, aunque existen informes en la antigua Grecia de pacientes que padecían diarrea crónica, donde incluso el propio Hipócrates sugería distintas etiologías como causa de las mismas. La primera vez que se utiliza el término “colitis ulcerosa” para describir un caso clínico fue en 1859 por Sir Samuel Wilks. En 1909, en la “*Royal Society of Medicine*” de Londres, se presentan y discuten más de 300 casos de CU, y se empiezan a describir aspectos epidemiológicos, clínicos, e incluso terapéuticos: “Innumerables han sido las drogas, astringentes, antisépticos, y sedantes que se han administrado por vía oral con muy poco o ningún beneficio claro”<sup>2 3</sup>

La descripción más antigua corresponde probablemente a Morgagni. En su tratado “*The seats and causes of diseases*” describe la historia de un joven de 20 años con episodios

recurrentes de diarrea sanguinolenta, dolor abdominal y fiebre. En la autopsia observaba inflamación transmural, perforaciones y ulceraciones afectando a íleon terminal y colon ascendente, además de adenitis mesentérica y esplenomegalia<sup>4</sup>. La primera serie de casos de EC fue descrita por Dalziel en 1913. Se trataba de 9 pacientes en los que el estudio anatomopatológico del intestino mostraba eosinofilia y granulomas no infecciosos. Dos de los casos presentaban una extensa afectación con estenosis, y se presentaba por primera vez un paciente pediátrico, de 10 años.<sup>5</sup>

Pocos años después en 1932, Burril B. Crohn, Leon Ginzburg y Gordon D. Oppenheimer publicaban en *JAMA* el artículo titulado “*Regional ileitis, a pathological and clinical entity*” donde presentaban una serie de 14 pacientes intervenidos quirúrgicamente, de edades comprendidas entre 17 y 52 años, describiendo en las muestras de biopsia inflamación transmural necrotizante y cicatrizante crónica a nivel de íleon terminal, que se acompañaba de estenosis y fístulas<sup>6</sup>. Curiosamente Dalziel ya se había percatado de la afectación colónica, que Crohn atribuiría durante años a la extensión de la inflamación al colon a través de las fístulas.<sup>5</sup>

### **1.3. Epidemiología**

Aproximadamente un 30% de los casos de EII se diagnostican antes de los 18 años, el 20% antes de los 10 años y un 5% antes de los 5 años. La incidencia y la prevalencia de la EC y la CU varían a lo largo de todo el mundo. Clásicamente se consideraba la EII una enfermedad exclusiva de países occidentales y desarrollados, aunque se está viendo un aumento de su incidencia a nivel mundial. Se postula que la occidentalización de la sociedad puede ser la responsable del aumento de incidencia de EII en los países asiáticos, donde clásicamente era considerada una enfermedad rara. En la misma línea, se explica también por factores ambientales el aumento de incidencia en familias que emigran de zonas de escasa incidencia a otras de alta<sup>7</sup>.

Durante los últimos años hemos asistido a numerosas publicaciones alertando del aumento de casos de EII pediátrica en un gran número de países <sup>8,9,10,11-13</sup>, a expensas fundamentalmente de la EC. En España, este fenómeno ha sido también constatado por Martín de Carpi *et al.* <sup>14,15</sup>. En España, la incidencia global de EII pediátrica ha aumentado de 0,97/10<sup>5</sup> habitantes menores de 18 años en 1996 a 2,8/10<sup>5</sup> habitantes menores de 18 años en 2009. Este ascenso es mayor en la EC, como se describe en la mayoría de las series <sup>7,12,16-19</sup> (subió de 0,53/10<sup>5</sup> hab. en 1996 a 1,7/10<sup>5</sup> hab. en 2009), aunque también fue significativo en la CU (ascenso de 0,39/10<sup>5</sup> hab. en 1996 a 0,88/10<sup>5</sup> hab. en 2009). Se describe además en estos estudios, al igual que en otros anteriores<sup>20-22</sup>, un gradiente Norte-Sur (3,5/10<sup>5</sup> habitantes vs 2,0/10<sup>5</sup> habitantes)

Curiosamente, en los últimos años asistimos a una estabilización de la incidencia en los países occidentales, y a un aumento llamativo de la misma en países asiáticos y del Este de Europa (tabla I)<sup>23</sup>

**Tabla I. Cambios en la incidencia en la EII en diferentes países del mundo a lo largo de los años.**

País	Periodo de tiempo	Porcentaje de cambio anual (95% IC)	
		EC	CU
Canadá (Nueva Escocia)	1996-2009	-3 (-4.1, -1.9)	-1.2(-2.4,-0.1)
Brasil	1988-2012	11.1(4.8,17.8)	14.9(10.4,19.6)
China	1991-2006	4.4 (-0.7,9.7)	1.8 (-10.0,15.1)
Taiwan	1988-2008	4.0 (1.0,7.1)	4.8 (1.8, 8.0)
Islandia	1995-2009	-0.1 (-10.3,11.3)	1.4 (-1.7,4.6)
Croacia	1991-2010	4.5 (-0.3, 9.5)	12.3 (8.9,15.8)
Bosnia-Herzegovina	1995-2006	34.4 (22.1,47.9)	24.8 (11.0,40.3)
Holanda	1991-2002	-1.5 (-4.6,1.6)	-5.4 (-8.1, -2.6)

El porcentaje de cambio anual medio refleja el porcentaje de cambio en la incidencia durante el periodo del estudio. Los intervalos de confianza del 95% que cruzan 0 significa incidencia estable, por debajo de 0 es una disminución significativa y por encima de 0 un incremento significativo. Adaptado de <sup>23</sup>. EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; IC: intervalo de confianza.

## 1.4. Etiopatogenia

La etiopatogenia de la EII no se conoce en su totalidad. En la actualidad se considera que la enfermedad se produce a consecuencia de un defecto en la interacción entre la microbiota intestinal y el huésped en individuos con una predisposición genética, condicionado por factores ambientales. Se produce una alteración en la respuesta inmunológica innata y adquirida que resulta en una autoinflamación fundamentalmente del aparato digestivo, pero que puede afectar a casi todos los órganos de la economía (Figura 1).<sup>24</sup>



**Figura 1.** Mecanismos implicados en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal. Adaptado de<sup>24</sup>

Las primeras evidencias de que existían factores genéticos en la EII partían de estudios en los que se apreciaba un mayor riesgo de padecer la enfermedad en los familiares de pacientes de primer, segundo e incluso tercer grado comparado con la población general<sup>25,26</sup>

Hasta ahora, se han identificado más de 240 *loci* de riesgo para la EII. No obstante, estos alelos de riesgo explican menos del 30% de la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad, lo que sugiere una mayor relevancia de los factores ambientales.<sup>27</sup>.

En la actualidad el factor ambiental más importante, que tiene relación causa-efecto en el desarrollo de la EII, consiste en un desbalance en la interacción huésped-microbiota que da lugar a una pérdida de la función de barrera intestinal, con incremento de la permeabilidad intestinal, liberación de citocinas proinflamatorias y a una disminución de la diversidad de la microbiota. Ésto explicaría la razón de que la lactancia materna ejerza de factor protector ante el desarrollo de EII. También es evidenciado en la “teoría de la higiene”, que propone que una exposición limitada a antígenos entéricos durante la niñez genera un desbalance en el sistema inmune hacia una respuesta proinflamatoria <sup>28</sup>. Se ha encontrado específicamente que ciertos factores que comprometen la higiene ambiental como es tener un mayor número de hermanos, compartir cama, beber agua del grifo, tener contacto con animales de granja o mascotas disminuyen el riesgo de desarrollar EII<sup>29</sup>. Existen otros factores ambientales claramente relacionados con la EII. Por ejemplo, el tabaco, es factor de riesgo para desarrollar EC, produce empeoramiento de la enfermedad, peor respuesta a los tratamientos y mayores tasa de recaídas y complicaciones. Sin embargo, protege frente a la CU y mejora su curso por el efecto modulador de la nicotina sobre la inflamación. El consumo de AINEs y de anticonceptivos orales aumenta también el riesgo de desarrollar EII, y de nuevo, similar al tabaco, la apendicectomía aumenta el riesgo de EC y disminuye el de CU<sup>27</sup>.

## 1.5. La Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Pediatría: Manifestaciones clínicas

Entre los síntomas y signos más frecuentes al diagnóstico en la EC podemos encontrar: dolor abdominal recurrente, diarrea, anorexia y pérdida de peso, fracaso del desarrollo y retraso puberal, masa abdominal palpable en fosa ilíaca derecha, enfermedad perianal, anemia ferropénica rebelde al tratamiento y estomatitis aftosa.<sup>1,30-32</sup> La “triada clásica” (diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso) aparece únicamente en el 30% de los casos.<sup>32</sup> En el niño, la forma inflamatoria es más frecuente que las formas consideradas complicadas (estenosantes o fistulizantes), más habituales en la EC diagnosticada en la edad adulta<sup>33</sup>.

La malnutrición es común en el niño con EC, relacionándose con la extensión y la actividad de la enfermedad. Su causa es multifactorial y contribuye a la mala calidad de vida del paciente y a un aumento de la morbi-mortalidad. El retraso de crecimiento, afecta hasta un 40% de pacientes con EC al diagnóstico, y en ocasiones es la única sintomatología de la enfermedad<sup>34,35</sup>.

La presentación clínica puede diferir según el tramo afectado:

1. Enfermedad ileocólica: es la forma más frecuente de presentación en el niño (alrededor de un 50%). Se presenta habitualmente como dolor abdominal cólico, más intenso en el cuadrante inferior derecho y si existe estenosis, el dolor puede ser desencadenado por la ingesta. Una cuarta parte de los niños presenta sangre mezclada con las heces y es frecuente la malnutrición y el fracaso del desarrollo.
2. Enfermedad colónica: El síntoma más común es la diarrea sanguinolenta (síntomas similares a la CU). La afectación perianal es más frecuente que en las formas ileales e ileocólicas.
3. Enfermedad ileal: la diarrea es el síntoma más frecuente en estos pacientes. También presentan dolor abdominal y pérdida de peso. Se observa menos

afectación perianal que en las formas colónicas e ileocólicas. Es común la sintomatología sistémica con febrícula o fiebre y la malabsorción en casos de enfermedad extensa.

4. Enfermedad perianal: se presenta entre un 15-40% de los niños con EC e incluye la presencia de úlceras, fisuras, fistulas, abscesos y estenosis. La enfermedad perianal puede preceder en meses o años los síntomas intestinales y puede presentar una evolución independiente a la enfermedad luminal. La manifestación más frecuente son los repliegues cutáneos (*skin tags*), que sin ser patognomónicos constituyen un hallazgo relativamente frecuente, y las fistulas, que se pueden clasificar en dos grandes grupos: simples y complejas. La clasificación anatómica más utilizada para las fistulas, es la de Parks, que utiliza los esfínteres anales interno y externo como referencia clasificándose así en: superficial, interesfinteriana, transesfinteriana, supraesfinteriana y extraesfinteriana<sup>36</sup>.
5. Enfermedad gastrointestinal alta: puede existir afectación oral en forma de úlceras aftosas únicas o múltiples (5-12% de los niños con EC). La EC esofágica y gástrica es poco frecuente. Se manifiesta habitualmente como pirosis o dolor retroesternal, epigastralgia, náuseas, vómitos y pérdida de peso. A nivel duodenal, los segmentos más afectados son el bulbo y la segunda porción duodenal y sus manifestaciones más frecuentes son dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso y anorexia. La enfermedad yeyunal puede afectar un segmento único o múltiple, y en la mayoría de pacientes se manifiesta con dolor abdominal cólico, diarrea y pérdida de peso, constituyendo las localizaciones con mayor deterioro del estado nutricional al diagnóstico.<sup>32</sup>

La sintomatología en la CU depende de la extensión y la gravedad del brote, siendo los síntomas cardinales las deposiciones diarreicas y la rectorragia. La forma más habitual de presentación consiste en una diarrea mucosanguinolenta que se suele acompañar de dolor abdominal cólico, síntomas de urgencia defecatoria, y, cuando la afectación es más grave o extensa, de sintomatología general: astenia, anorexia, fiebre y pérdida de peso, entre otros. Se consideran signos de gravedad la fiebre elevada, afectación del estado general, retraso del crecimiento, distensión abdominal, timpanismo y dolor a la palpación abdominal. Puede manifestarse como una colitis fulminante con más de 6 deposiciones al día, con sangre abundante, anemia, hipoalbuminemia, alteraciones hidroelectrolíticas, fiebre y taquicardia. El abdomen puede estar distendido y doloroso a la palpación. Estas formas pueden evolucionar a megacolon tóxico con una dilatación colónica superior a 6 cm en la radiografía de abdomen, asociada a cuadro séptico, gran distensión y dolor abdominal. Puede producirse como complicación una colitis fulminante, tras una colonoscopia o enema de bario, o por uso de anticolinérgicos o retirada rápida de corticoides. Tanto la colitis grave como el megacolon tóxico presentan un alto riesgo de perforación, sepsis y hemorragia masiva.<sup>1,30,31,37</sup>

En ambas enfermedades son frecuentes las manifestaciones extradigestivas, principalmente articulares, mucocutáneas, oculares, hepatobiliares y urinarias, que pueden incluso preceder a las manifestaciones digestivas.<sup>38</sup>

## 1.6. La Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Pediatría:

### Características específicas

La EII en Pediatría tiene algunas peculiaridades que la distingue de la que debuta en la edad adulta:

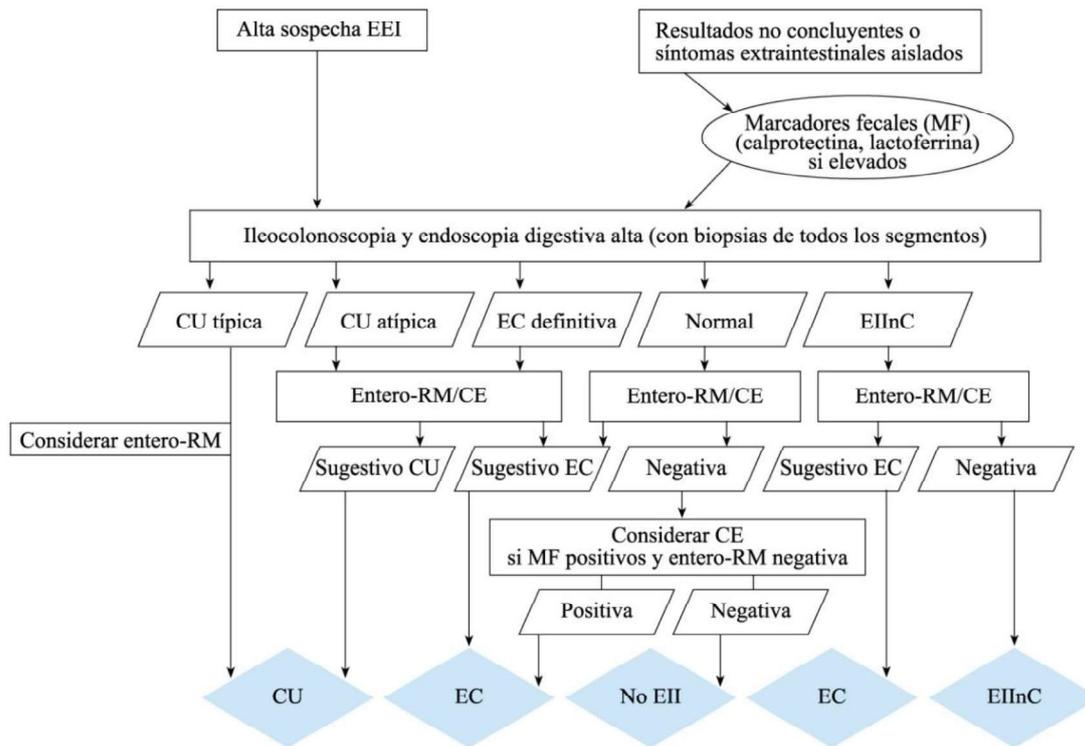
- a) La extensión de la enfermedad, siendo mayor en los pacientes que debutan en la edad pediátrica. En la EC es mucho más frecuente la afectación proximal en pacientes pediátricos que en adultos (aunque puede existir un cierto sesgo porque los especialistas de adultos no suelen hacer endoscopias altas a estos pacientes), y la extensión ileocolónica. Por otra parte la forma ileal exclusiva es mucho más infrecuente en niños. En CU, la proctitis es anecdótica en la población pediátrica, mientras que en adultos representa en torno al 25% de los casos. La colitis extensa es la norma en Pediatría (más del 70% de los casos según las series) mientras que en adultos suele representar un tercio de los casos.
- b) La enfermedad perianal es también más frecuente en la EC pediátrica.
- c) La mayor presencia de antecedentes familiares en las formas más precoces de EII.
- d) El diferente manejo terapéutico: en Pediatría es fundamental la promoción del adecuado crecimiento y desarrollo del paciente, con estrategias terapéuticas específicas encaminadas al ahorro de corticoides y corrección del estado nutricional. Destaca en esta línea el tratamiento de Nutrición Enteral Exclusiva en la EC, o el manejo más precoz en Pediatría de fármacos inmunosupresores y biológicos, buscando el ahorro de esteroides y modificar la historia natural de la enfermedad.<sup>33,39,40,35</sup>
- e) También se observan diferencias en las manifestaciones extraintestinales<sup>41</sup>, que parecen ser más frecuentes en los pacientes que debutan en edad pediátrica que los que lo hacen de adultos. Se podría pensar que es cuestión del tiempo de

evolución de la enfermedad, pero incluso al debut del cuadro, los estudios de Greuter y Guariso<sup>38,39</sup> muestran una mayor afectación en los pacientes pediátricos con respecto a los adultos (8.5% vs. 5% en el estudio de Greuter *et al.* y 14.3% vs. 7.3% en el de Guariso *et al.*)

- f) El retraso de crecimiento, más frecuente en la EC que en la CU, es inherente a la edad pediátrica no existiendo en el debut de adulto

### **1.7. Diagnóstico en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Pediatría**

El diagnóstico de la EII pediátrica se realiza atendiendo a criterios clínicos (historia clínica y exploración física), analíticos, genéticos, endoscópicos, histológicos y radiológicos, no existiendo ningún hallazgo patognomónico<sup>42</sup>. En 2005 se publican los criterios de Oporto para el diagnóstico de la EII pediátrica. En ellos se recomendaba que en todo paciente con sospecha de EII para el diagnóstico se debía realizar una endoscopia digestiva alta e ileocolonoscopia y en casos de EC o de EIInC además un tránsito intestinal baritado para explorar el intestino delgado<sup>43</sup>. En 2014 se publica una revisión de los Criterios de Oporto que pretende cubrir los retos actuales (formas atípicas de CU, hallazgos histológicos, inmunodeficiencias, etc.) en el diagnóstico de la EII pediátrica constituyendo además una guía para la definición y diagnóstico de las diferentes formas EII pediátrica.<sup>42</sup> En esta última versión, el tránsito intestinal baritado es sustituido por la entero-resonancia magnética (entero-RM) o por la vídeo-cápsula endoscópica (VCE) (Figura 2).



**Figura 2.** Evaluación de un niño/adolescente con síntomas intestinales o extraintestinales sugestivos de enfermedad inflamatoria intestinal. CU atípica es una nueva categoría formada por 5 fenotipos y refleja un fenotipo que debe ser tratado como CU. La EII nC es un diagnóstico de presunción después de la realización de la exploración endoscópica y el diagnóstico definitivo cuando se complete el estudio con la pruebas de imagen. CE: cápsula endoscópica. MF: marcadores fecales. EII: enfermedad inflamatoria intestinal. EC: enfermedad de Crohn. CU: colitis ulcerosa. EII nC: enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada. Entero-RM: enterorresonancia magnética. Adaptado de referencia <sup>32</sup>

El estudio inicial en todo paciente con sospecha de EII debe incluir hemograma, reactantes de fase aguda (PCR, VSG), marcadores fecales de inflamación (calprotectina o lactoferrina), albúmina (hipoalbuminemia como reflejo de enteropatía pierde proteínas y gravedad del brote), transaminasas y despistaje infeccioso (coprocultivo, estudio de parásitos e investigación de infección por *Clostridium difficile*).

La calprotectina fecal es un marcador muy sensible y poco específico de inflamación intestinal, con sensibilidad muy superior a cualquier marcador plasmático<sup>4445-48</sup>.

Los marcadores serológicos de EII (Anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae[ASCA], anti-Citoplasma de neutrófilo [pANCA], etc.), aunque con relativa frecuencia son negativos, pueden ser útiles para diagnosticar EII en casos atípicos y para

diferenciar EC de CU en pacientes con EIIInC<sup>49,50</sup>

La endoscopia debe ser realizada por un gastroenterólogo infantil (GI) experimentado en la técnica, bajo anestesia general o sedación profunda, empleando material apropiado a la edad y peso del paciente y por personal entrenado y experto en EII pediátrica. Es obligado tomar al menos dos biopsias de cada uno de los tramos explorados, se observen o no lesiones macroscópicas. Los hallazgos endoscópicos deben estar perfectamente documentados en la historia clínica del paciente.

La enterorresonancia magnética (entero-RM) es actualmente la modalidad de imagen recomendada en el estudio inicial de pacientes con EC. Permite detectar lesiones en el intestino delgado, estimar la extensión de la inflamación y el grado de daño intestinal (fístula, abscesos o estenosis). Se prefiere en lugar de la tomografía computerizada (TC) o del tránsito intestinal por su alta precisión diagnóstica y la ausencia de radiación ionizante. La resonancia magnética (RM) pélvica se recomienda sólo en aquellos pacientes con afectación perianal. La videocápsula endoscópica (VCE) es la mejor alternativa a la entero-RM para estudiar el intestino delgado. Las principales ventajas son su capacidad para visualizar todo el intestino delgado con un mínimo discomfort para el paciente y la de detectar lesiones mucosas con una sensibilidad superior a la de la entero-RM.

La ecografía es una excelente herramienta para el despistaje de EII pero, dada la variabilidad interobservador, debe ser completada con un estudio más sensible. En pacientes menores de 2 años diagnosticados o con sospecha de EII debe descartarse una inmunodeficiencia<sup>42</sup>.

## 1.8. Índices de actividad de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Pediátrica

Para evaluar la actividad de la enfermedad de una manera no invasiva (evitando la realización de colonoscopias), surgen los índices de actividad de la EII<sup>51</sup>. Inicialmente fueron concebidos como herramientas para los ensayos clínicos, con la función de evaluar la respuesta a los tratamientos investigados, pero su uso se ha incorporado en la práctica clínica habitual.

En la EC durante muchos años se ha usado el índice PCDAI<sup>52</sup>(Pediatric Crohn's Disease Activity Index [Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica], anexo I ), desarrollado en 1990 por un grupo de 30 GI con amplia experiencia en el manejo de EII. Es un índice que combina datos subjetivos del paciente como síntomas, datos objetivos procedentes de la exploración física y pruebas de laboratorio. Este índice fue simplificado décadas después por el grupo de Turner desarrollando el wPCDAI<sup>53</sup>(Weighted Pediatric Crohn's Disease Activity Index [Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica], anexo II), que según el comité pediátrico de la ECCO (European Crohn and Colitis Organization)es el índice de actividad que debe ser empleado en los estudios que evalúen el efecto de los tratamientos aplicados en EIIP<sup>54</sup>.

En la CU el primer índice que se usó fue el de Truelove-Witts<sup>55</sup>, publicado en 1955. Se mantuvo vigente con pocas modificaciones<sup>56</sup> hasta el desarrollo en 2007 del índice PUCAI<sup>51</sup> (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index [Índice de Actividad de la Colitis Ulcerosa Pediátrica], anexo III), que es el más utilizado y contrastado en la actualidad. La gran ventaja que ofrece el índice PUCAI es que sólo precisa de datos clínicos para su realización, de forma que es de gran utilidad en la consulta hospitalaria.

## 1.9. Clasificación fenotípica de la enfermedad de Crohn pediátrica: Clasificación de París.

Tras una revisión exhaustiva llevada a cabo por un grupo de expertos en EII pediátrica se propusieron modificaciones a la, por entonces vigente, clasificación de Montreal de EII.<sup>57</sup>, surgiendo así la clasificación de París de la EII pediátrica (Tablas II y III)<sup>58</sup>.

Respecto de la EC (tabla II), la evidencia pone de manifiesto que la enfermedad del tracto digestivo superior (L4 de Montreal) tiene implicación en el pronóstico según se afecte el esófago, estómago o duodeno (L4a de la Clasificación de París) o el yeyuno (L4b de la clasificación de París). Asimismo la clasificación de París distingue entre aquellos pacientes que debutan antes de los 10 años (A1a), entre los 10 y 17 años (A1b), los mayores de 17 años (A2) y los de más de 40 años (A3) porque, además de que los pacientes más jóvenes suelen presentar una evolución de enfermedad diferente a aquellos diagnosticados durante la adolescencia o la edad adulta, es en esta franja de edad (primeros años de vida) donde pueden debutar ciertas enfermedades monogénicas o trastornos inmunitarios con formas de presentación similares a la EC y que deberían entrar en el diagnóstico diferencial de la misma. La clasificación de París también permite que coexistan en un mismo paciente un fenotipo estenosante y fistulizante bien a la vez o en diferentes momentos evolutivos (formas B2B3). El retraso de crecimiento, que es una complicación frecuente de la EC en niños, no estaba recogido en las anteriores clasificaciones y fue incluido en la Clasificación de París. En cuanto a la afectación perianal, el modificador *p* debe reservarse para aquellos casos donde se evidencian fistulas perianales, abscesos o úlceras en el canal anal.

**Tabla II. Clasificación de París de la Enfermedad de Crohn<sup>58</sup>**

Tabla II. Clasificación de París de la Enfermedad de Crohn <sup>58</sup>	
<p><b>Edad al diagnóstico</b></p> <p>A1a:0-10 a</p> <p>A1b:10-17a</p>	<p><b>Localización</b></p> <p>L1: 1/3 distal íleon terminal± ciego aislado</p> <p>L2: colon</p> <p>L3: ileocolónico</p> <p>L4a: afectación alta proximal al ángulo de Treitz</p> <p>L4b: afectación alta distal al ángulo de Treitz y proximal a 1/3 distal de íleon</p>
<p><b>Comportamiento</b></p> <p>B1: no fistulizante, no estenosante</p> <p>B2: estenosante</p> <p>B3: fistulizante</p> <p>p: afectación perianal</p>	
<p><b>Crecimiento</b></p> <p>G0: no retraso de crecimiento</p> <p>G1: retraso de crecimiento</p>	

Respecto a la CU, se clasifica según la longitud de colon afecto y la gravedad de la inflamación (tabla III). Respecto a la longitud se subdivide en proctitis (E1), cuando afecta exclusivamente al recto; colitis izquierda (E2) hasta ángulo esplénico; colitis extensa (E3) hasta ángulo hepático; y pancolitis cuando la afectación sobrepasa el ángulo hepático. Y según la gravedad se clasifica como grave (S1) si alguna vez ha presentado un brote grave (con un índice PUCAI <sup>51</sup> mayor o igual a 65) o no grave (S0), dado que la presencia de un brote grave empeora el pronóstico del paciente asociándose con una mayor tasa de colectomía a corto y largo plazo.

**Tabla III. Clasificación de París de la Colitis Ulcerosa<sup>58</sup>**

<b>Extensión</b>	<b>Gravedad</b>
E1: Proctitis	S0: Nunca un brote grave
E2: colitis izquierda	S1: alguna vez brote grave
E3: colitis extensa	
E4: pancolitis	

### **1.10. Retraso diagnóstico en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Pediatría**

Diagnosticar la EII puede ser un reto considerable, sobre todo en casos con actividad leve debido al solapamiento de síntomas con trastornos funcionales. El retraso en el diagnóstico de esta entidad representa un problema importante, debido por una parte a la presencia de sintomatología en ocasiones limitante para la actividad diaria, y por otra parte a que existen evidencias avalando que el retraso diagnóstico se asocia con peor evolución clínica<sup>59-61</sup>. Además parece haber evidencias de que el tratamiento agresivo con uso precoz de inmunomoduladores y biológicos se asocia con una mayor probabilidad de curación mucosa y remisión sostenida precoz sin esteroides.<sup>62-67</sup>

Clásicamente se define retraso diagnóstico (RD) al tiempo que pasa entre el inicio de la sintomatología del paciente hasta que éste es finalmente diagnosticado<sup>60</sup>. El término “retraso” en sí tiene una connotación peyorativa que implica un tiempo mayor del esperado, lo que puede no ser adecuado a lo que se está definiendo. Se podría, por ejemplo, establecer un diagnóstico de EII en días, y aunque realmente eso no supondría un retraso, seguiríamos hablando de retraso diagnóstico.

Por ello en las publicaciones más recientes se usan los términos “Tiempo hasta el diagnóstico” (TD) para el tiempo que pasa entre el inicio de la sintomatología del paciente hasta que éste es finalmente diagnosticado, y “retraso diagnóstico” a aquel tiempo hasta el diagnóstico que es llamativamente prolongado<sup>68</sup>.

En todas las series tanto pediátricas como de adultos se aprecia que el RD es mayor en la Enfermedad de Crohn (EC) que en la Colitis Ulcerosa(CU)<sup>59,60,64,69-79</sup>. Esto es debido a que en la EC la sintomatología puede ser más larvada y confundirse inicialmente por solapamiento de síntomas con trastornos funcionales gastrointestinales, mientras que en la CU la sintomatología suele ser más espectacular y la presencia frecuente de sangre en las heces lleva a una alarma mayor tanto por parte del paciente

como de los médicos que lo atienden inicialmente, que acorta el tiempo hasta el diagnóstico de forma llamativa. Además, centrándonos en la CU en Pediatría, dado que la mayoría de los pacientes debutan con una forma de colitis extensa, el TD suele ser menor que en adultos donde predominan formas más leves y de menor extensión.

Aunque pueden influir distintas circunstancias, en estudios epidemiológicos se ha visto que, en la EC, el intervalo desde que el paciente acude al médico hasta su diagnóstico es mayor que el periodo desde el comienzo de los síntomas hasta que decide acudir al médico<sup>60,61</sup>. En 2003, en la serie de pacientes pediátricos del Reino Unido el 23,1% de los pacientes presentaban un RD mayor de un año<sup>75</sup>. En los estudios epidemiológicos sobre la EII pediátrica más recientes, el intervalo diagnóstico medio oscila entre los 3 a 10 meses, pudiendo ser de más un año en algunas series<sup>61,72,73,79</sup>. En el registro CEDATA, germano-austriaco, los pacientes con EC más pequeños y con enfermedad ileal, son los que más tarde se diagnosticaron<sup>71</sup>. A mayor retraso, el porcentaje de pacientes con retraso de crecimiento en la EC fue paulatinamente mayor, datos corroborados por otros estudios<sup>35</sup>.

### **1.11. Oportunidades perdidas de diagnóstico**

Desde el inicio de la sintomatología el paciente con EII (y en el caso pediátrico sus familiares) contacta en varias ocasiones con el sistema sanitario en busca de una explicación o solución a sus dolencias.

Las oportunidades perdidas de diagnóstico (OPD) 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<sup>68</sup>. El objetivo ideal en cualquier enfermedad sería que las OPD tiendan a 0,

es decir, que en la primera visita ya se sospeche la enfermedad y se realicen los estudios oportunos para diagnosticarla.<sup>80</sup>.

## **HIPÓTESIS DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS**



## **2. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS**

### **2.1. Hipótesis del estudio**

Los pacientes pediátricos con EII sufren un tiempo de diagnóstico considerablemente largo, y este tiempo es significativamente mayor en los pacientes con EC que en los afectos con CU.

### **2.2. Objetivo principal**

- Determinar cuál es el tiempo y retraso en el diagnóstico en la Enfermedad Inflamatoria intestinal Pediátrica en España

### **2.3. Objetivos secundarios**

- Determinar cuál es el tiempo y el retraso en el diagnóstico en cada uno de los subtipos de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Pediátrica (EC y CU)
- Analizar los diferentes intervalos de tiempo entre que se inician los síntomas, el paciente acude por primera vez al médico, el paciente es derivado a un Especialista en Gastroenterología Infantil y la realización del diagnóstico
- Determinar si existe algún factor que influya en que aumente el retraso en el diagnóstico (tipo de enfermedad, antecedentes familiares, localización...)



## **MATERIAL Y MÉTODOS**



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1. Diseño

Estudio multicéntrico prospectivo longitudinal llevado a cabo en 25 Hospitales de la geografía española. Se denominó estudio SPIDER (acrónimo de “Spanish Pediatric IBD Diagnostic dElay Registry”)

#### 3.2. Población de estudio y periodo de estudio

La población de estudio la constituyeron los niños y las niñas de entre 0 y 14 años de edad (ambos incluidos) que fueron diagnosticados de EII en los centros participantes en los años 2014 y 2015.

#### 3.3. Criterios de inclusión y exclusión

Sólo se incluyeron aquellos pacientes en los que se lograba recoger la información requerida en el plazo de 1 mes desde el diagnóstico. Los criterios de inclusión y exclusión están recogidos en la tabla IV. Los pacientes debían cumplir todos los criterios de inclusión

Tabla IV. Criterios de inclusión y exclusión	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diagnóstico de EII en 2014-2015	Diagnóstico dudoso
Edad al diagnóstico $\leq$ 14 años	Imposibilidad de recoger datos en el tiempo requerido
Recogida de datos antes de 1 mes desde la fecha del diagnóstico	Revocación del consentimiento informado por parte de tutor legal

#### 3.4. Metodología de recogida de datos

Se invitó a participar a los centros a través de la lista de distribución de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

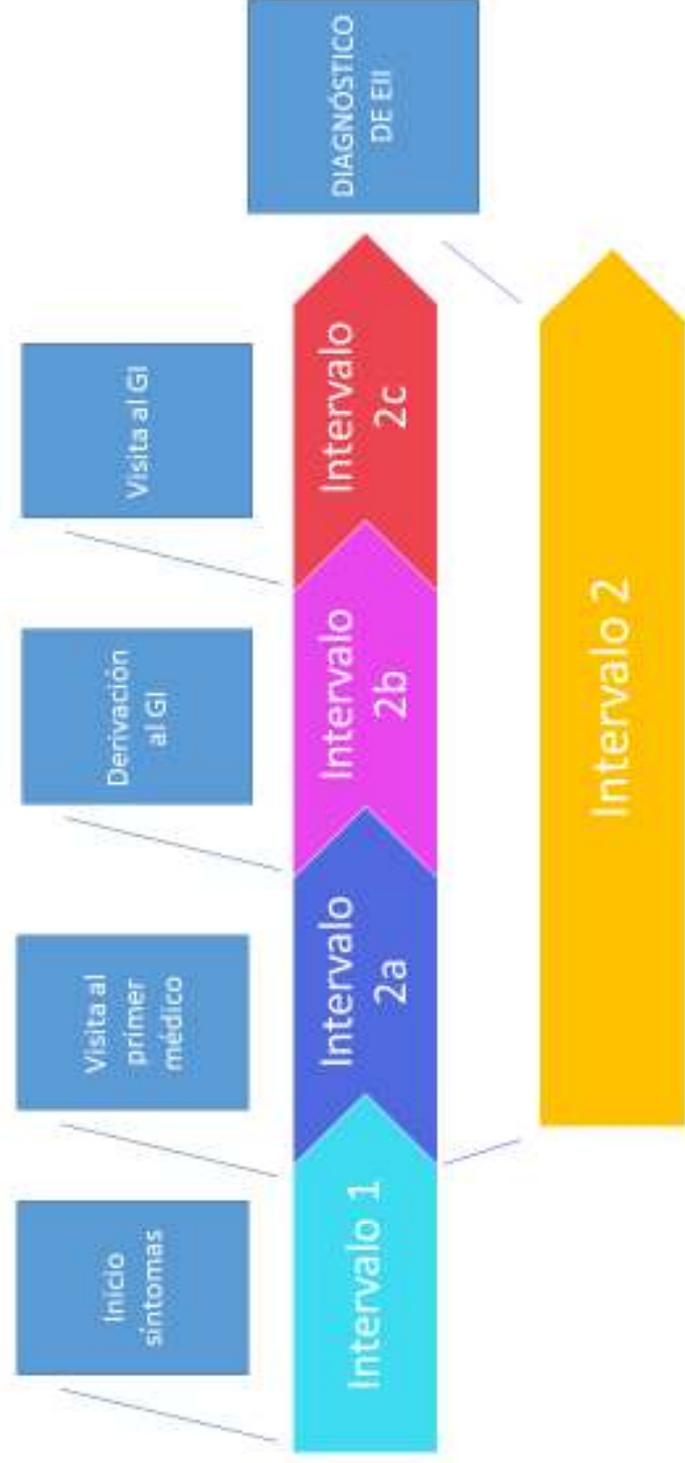
Se diseñó una hoja de recogida de datos (anexo IV) y un consentimiento informado (CI) (anexo V)

Cada paciente diagnosticado era incluido en el estudio tras la firma del CI por parte de su tutor legal y del propio paciente si tenía más de 12 años. Una vez firmado el CI, el médico participante en el estudio debía recoger los datos requeridos mediante entrevista personal con el paciente y sus familiares, obteniendo también los exámenes complementarios de la historia clínica del paciente.

Los datos recogidos fueron los siguientes:

1. Datos de identificación y epidemiológicos del paciente: identificación del paciente anonimizada, sexo, fecha de nacimiento, presencia de antecedentes familiares de EII, tabaquismo (activo o pasivo), antecedente de apendicectomía, zona de residencia(rural o urbana)
2. Datos de la asistencia médica recibida por el paciente: centro donde se realiza la recogida de datos y tipo de centro (hospital terciario, secundario, comarcal o medicina privada), tipo de médico al que acude el paciente de inicio (Atención Primaria, Urgencias Pediátricas, Médico privado, Médico de adultos...), número de médicos que valoran al paciente a lo largo del proceso diagnóstico, número de visitas al mismo médico, número de visitas a Urgencias, número de ingresos previos al diagnóstico paciente, tipo de médico que deriva al paciente al especialista en Gastroenterología Infantil
3. Fechas del proceso diagnóstico del paciente: fecha de inicio de la sintomatología, fecha de asistencia al primer médico, fecha de derivación al especialista en Gastroenterología Infantil, fecha de la consulta con el Gastroenterólogo Infantil, fecha de la Endoscopia y fecha del diagnóstico si no coincide con la de la endoscopia.

4. Datos clínicos: síntomas/signos principales, diagnósticos previos, presencia de manifestaciones extraintestinales
5. Datos somatométricos: peso, talla, perímetro braquial y pliegue tricípital.  
Para el cálculo del *Z score* de cada uno de los parámetros se usaron los datos del Estudio Español de Crecimiento <sup>81</sup>
6. Datos referentes a la EII: subtipo de EII, clasificación de París, actividad de la enfermedad al diagnóstico.  
El fenotipo de la EII se estableció empleando la clasificación de París<sup>58</sup>  
La actividad de la CU se estableció mediante el índice PUCAI<sup>51</sup> y la de la EC con los índices PCDAI<sup>52</sup> y WPCDAI<sup>53</sup>)
7. Datos de laboratorio: valores de Hemoglobina, hematocrito, plaquetas, reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, alfa 1 glicoproteína ácida, velocidad de sedimentación globular), calprotectina fecal



**Figura 3.** Intervalos en los que se divide el Tiempo del proceso diagnóstico

### 3.5. Intervalos de tiempo del proceso diagnóstico

En base a los datos recogidos se definieron y calcularon los siguientes intervalos de tiempo:

- Tiempo hasta el diagnóstico: Tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico de EII. Éste se dividió a su vez en los siguientes intervalos (figura 3):
- Intervalo 1: Tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta que el paciente visita al primer médico. El retraso en este intervalo es achacable a la familia del paciente y no al sistema sanitario
- Intervalo 2: tiempo desde que el paciente visita al primer médico y el diagnóstico de EII. El retraso en este intervalo es achacable al sistema sanitario, y cada vez que el paciente acude a consultar por sus síntomas sin ser derivado al GI es una Oportunidad perdida de Diagnóstico. El intervalo 2 lo subdividimos a su vez en 3 intervalos:
  - Intervalo 2a: tiempo desde la visita al primer médico y la derivación al GI
  - Intervalo 2 b: Tiempo desde la derivación hasta la visita al GI
  - Intervalo 2c: tiempo desde la visita al GI y el diagnóstico

Aquellos individuos con tiempos diagnósticos por encima del límite del percentil 75 se consideró que presentaban Retraso Diagnóstico

De la misma forma se consideró cada uno de los intervalos como prolongados si superaban el percentil 75.

### 3.6. Oportunidades perdidas de diagnóstico

Las OPD se calcularon como cada una de las visitas a médicos antes de la visita en la que se realiza la derivación al GI.

### 3.7. Análisis estadístico de los resultados

Se realizó un análisis descriptivo de las variables del estudio. Se comprobó la normalidad de las variables mediante pruebas de Shapiro-Wilk y de Kolmogorov-Smirnov. Los valores de las variables continuas se resumieron mediante sus correspondientes medias y desviación estándar o medianas y rango intercuartílico según la distribución de la variable fuera o no normal. Las variables categóricas se presentaron en frecuencias absolutas y frecuencias relativas.

Se usaron pruebas t de Student para muestras independientes para comparar las medias. En aquellos casos en los que no se cumplían las condiciones de normalidad, se usaron las pruebas U de Mann-Whitney. Asimismo se usaron pruebas t de Student y la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon en casos de muestras pareadas. Para comparación de dos o más medias se realizó una ANOVA de un factor con pruebas *post-hoc* de Bonferroni. En aquellos casos en los que se vulneraban las condiciones de aplicación del ANOVA, se realizó una prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, realizándose una prueba de Mann-Whitney con la corrección de Bonferroni para valorar las diferencias entre pares de medias en caso de diferencias significativas.

Para analizar si las diferencias observadas en las frecuencias de las variables cualitativas de interés eran estadísticamente significativas, se utilizó el test de la Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en el caso de que el porcentaje de valores esperados menores de 5 superaran el 20%.

Los intervalos de tiempos de diagnóstico se compararon mediante un estudio de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier y test de rango logarítmico.

Los modelos predictivos de respuesta se construyeron mediante pruebas de regresión logística univariante y multivariante. Las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas o una tendencia ( $p < 0.15$ ) en los análisis univariantes

junto a las variables que, por conocimientos teóricos o empíricos, se consideraron que podían estar relacionadas con la variable dependiente, se utilizaron para la construcción del modelo. La selección de las variables del modelo se realiza mediante un análisis multivariado y se utiliza como método de inclusión las variables por pasos hacia atrás. La magnitud de la asociación entre las variables predictivas del modelo y la variable dependiente se midió mediante las *odds ratio* (OR) y su correspondiente IC del 95% CI. El análisis estadístico se realizó usando los programas SPSS (IBM SPSS Statistics Version 22.0, IBM Corp, Armonk, New York) y GraphPad Prism (GraphPad Prism Version 7.04, GraphPad Software, San Diego, California). Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

### **3.8. Aspectos éticos**

El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Principado de Asturias, (Referencia 106/2012[Anexo VI]) y fue notificado a la Fiscalía de menores.



## **RESULTADOS**



## 4. RESULTADOS

### 4.1. Características de los pacientes

Se obtuvieron los datos de 149 pacientes procedentes de 25 hospitales (Tabla V), 97 (65,1%) diagnosticados de EC, 48 (32,2%) de CU y 4 (2,7%) de EIIInC

De los 149, 131 (87,9%) habitaban en zona urbana, 27 (18,1%) tenían antecedentes familiares de EII y 19 (12,8%) eran fumadores pasivos. Sólo un paciente había sido previamente apendicectomizado.

Respecto a la distribución por sexos, el 61,3 % eran varones. Se observaron diferencias significativas para el sexo en función del tipo de EII, siendo el porcentaje de varones del 66,3% en la EC y del 46% en la CU ( $p=0.07$ ).

Las características clínicas de los pacientes con EC y CU están reflejadas en la tabla VI.

Los síntomas o signos guía iniciales en la EC fueron principalmente la diarrea (41,2%) y el dolor abdominal (38,1%) (figura 4), mientras que en la CU fueron la rectorragia (45,8%) y la diarrea (29,2%). (figura 5)

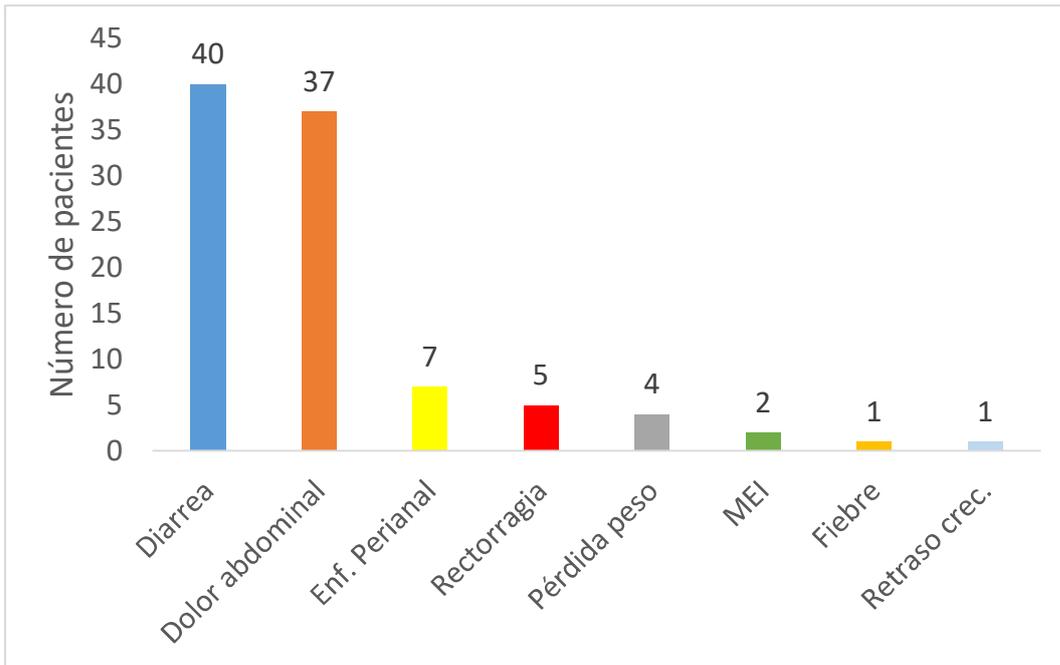
Los diagnósticos previos recibidos por los pacientes con EC se recogen en la figura 6, siendo el principal la gastroenteritis (38,1%).

Los diagnósticos previos recibidos por los pacientes con CU se detallan en la figura 7, siendo el principal también la gastroenteritis (41,7%)

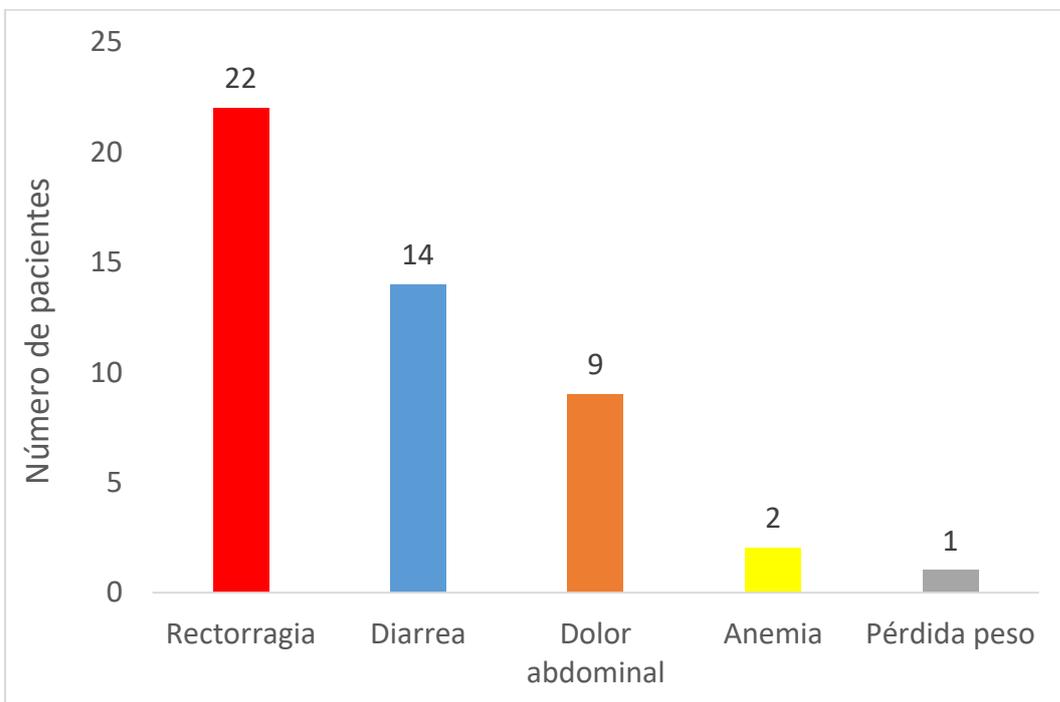
**Tabla V: Listado de hospitales colaboradores y número de pacientes aportados**

<b>Hospital</b>	<b>Número de pacientes aportado</b>
Hospital Regional Universitario de Málaga	28
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona	18
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla	14
Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona	11
Hospital Universitario Materno Infantil de Las Palmas, Las Palmas de Gran Canaria	11
Hospital Universitario de Canarias, Tenerife	9
Hospital Universitario Donostia, San Sebastián	8
Hospital Universitario Fuenlabrada, Madrid	5
Complejo Hospitalario de Vigo	5
Hospital universitario y Politécnico de La Fé, Valencia	4
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo	4
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife	4
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela	4
Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres	3
Hospital San Rafael, Madrid	3
Hospital Universitario San Juan, Alicante	3
Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza	2
Hospital Universitario de Guadalajara	2
Hospital de Mendaro	2
Hospital Universitario de Basurto	2
Hospital Virgen de la Concha, Zamora	2
Hospital Universitario de Álava – Txagorritxu, Vitoria	2
Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro	1
Complejo Hospitalario Río Carrión, Palencia	1
Hospital San Agustín, Avilés	1

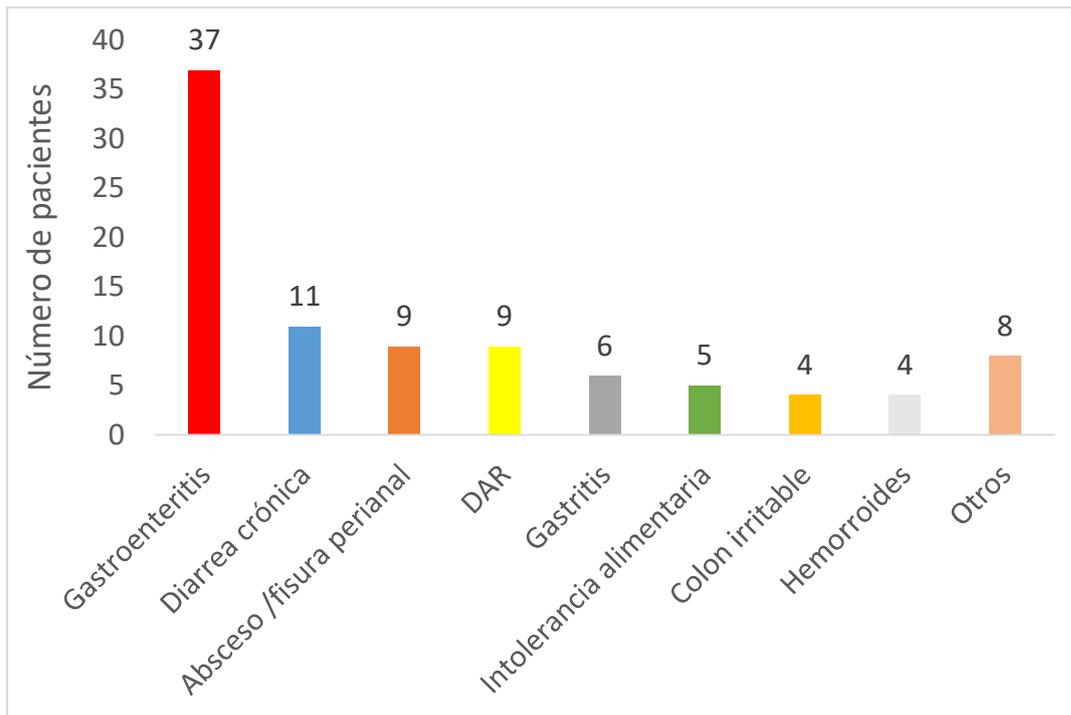
<b>Tabla VI. Variables clínicas de los pacientes incluidos (n=145)</b>			
<b>Variable</b>	<b>EC</b>	<b>CU</b>	<b>p</b>
Edad al diagnóstico, media DS	11.33± 2.83	11.40±3.43	0.909
<b>Antropometría al diagnóstico<sup>R</sup>, mediana RIC</b>	<b>EC</b>	<b>CU</b>	<b>p</b>
Peso (kg)	38.4 (30.2-45.8)	42.8 (31.8-53.0)	0.053
Z score de peso	-0.5 (-1.03 - 0.01)	-0.12 (-0.91-0.71)	0.096
Altura (cm)	150 (137 -158)	154 (139.2-161.7)	0.229
Z score de altura	-0.14 (-0.84 – 0.6)	0.21 (-0.37-1.29)	0.039
<b>Clasificación de París</b>			
Colitis ulcerosa (n=48)			
E1	7 (15.6%)		
E2	6 (13.3%)		
E3	9 (20%)		
E4	23 (51.1%)		
S0	39 (81.2%)		
S1*	9 (18.8%)		
Enfermedad de Crohn(n=97)			
L3	37 (38.1%)		
L3L4a	20 (20.6%)		
L1	17 (17.5%)		
L2	7 (7.2%)		
L1L4a	4 (4.1%)		
L4b	3 (3.1%)		
L2L4a	3 (3.1%)		
L4a	2 (2.1%)		
L3L4ab	2 (2.1%)		
L3L4b	1 (1.0%)		
L4ab	1 (1.0%)		
B1	88 (90.7%)		
B2	5 (5.2%)		
B3	4 (4.1%)		
Afectación perianal (p)	18 (18.5%)		
Retraso de crecimiento (G1)	17 (17.5%)		
<b>Gravedad del brote</b>			
Gravedad del brote CU (PUCAI) <sup>A</sup> , mediana (RIC)	40 (25-50)		
Leve	18 (37.5%)		
Moderado	23 (47.9%)		
Grave	7 (14.6%)		
Gravedad del brote EC (wPCDAI) <sup>B</sup> , mediana (RIC)	47.5 (39-60)		
Remisión	3 (3.1%)		
Leve	33 (34%)		
Moderado	30 (30.9%)		
Grave	31 (32%)		
<b>Manifestaciones extraintestinales</b>	<b>23 (15,4%)</b>		
<sup>R</sup> Valores de referencia. <sup>81</sup> Clasificación de París, adaptado de referencia <sup>58</sup> . <sup>A</sup> PUCAI: Índice de Colitis Ulcerosa Pediátrica: Remisión < 10, Leve 10-34; Moderado 35-64; Grave≥ 65 puntos. Adaptado de referencia <sup>51</sup> . <sup>B</sup> wPCDAI: Índice ponderado de Actividad de la Enfermedad de Crohn Pediátrica: Remisión < 12.5; Leve 12.5-40; Moderado >40; Grave> 57.5 puntos. Adaptado de referencia <sup>53</sup> ; EC: Enfermedad de Crohn. CU: Colitis Ulcerosa. RIC: Rango Intercuartílico. Los 4 pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal no clasificada han sido excluidos del análisis			



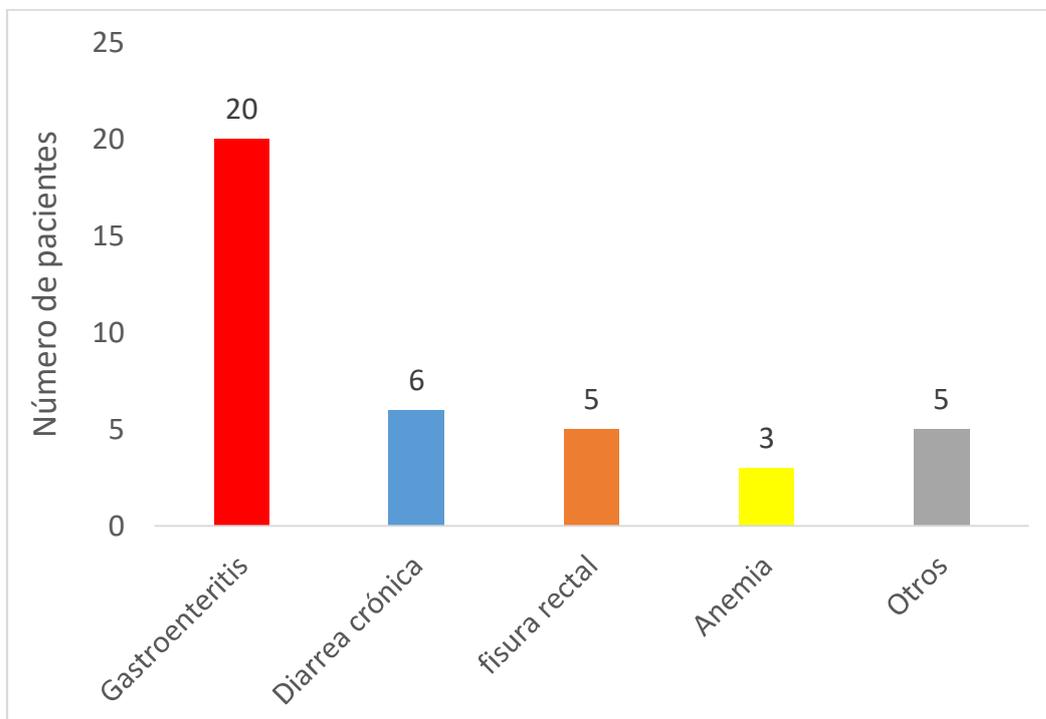
**Figura 4.** Síntomas y signos guía en la Enfermedad de Crohn. MEI: manifestaciones extraintestinales. Enf. perianal: enfermedad perianal. Retraso crec.: retraso en el crecimiento.



**Figura 5.** Síntomas y signos guía en la Colitis Ulcerosa.



**Figura 6.** Diagnósticos previos en la Enfermedad de Crohn. En “Otros” se incluyen: anorexia nerviosa(n=2), reumatismo (n=2), infección no Gastrointestinal(n=2), talla baja(n=1), vulvitis (n=1). DAR: dolor abdominal recurrente.



**Figura 7.** Diagnósticos previos en la colitis ulcerosa. En “Otros” se incluyen: hemorroides (n=1), rectorragia (n=1) y celiaquía (n=1) y dolor abdominal recurrente(n=1). Los distintos parámetros analíticos se reflejan en la tabla VII, siendo significativamente mayores

los valores de VSG y de plaquetas en la EC que en la CU.

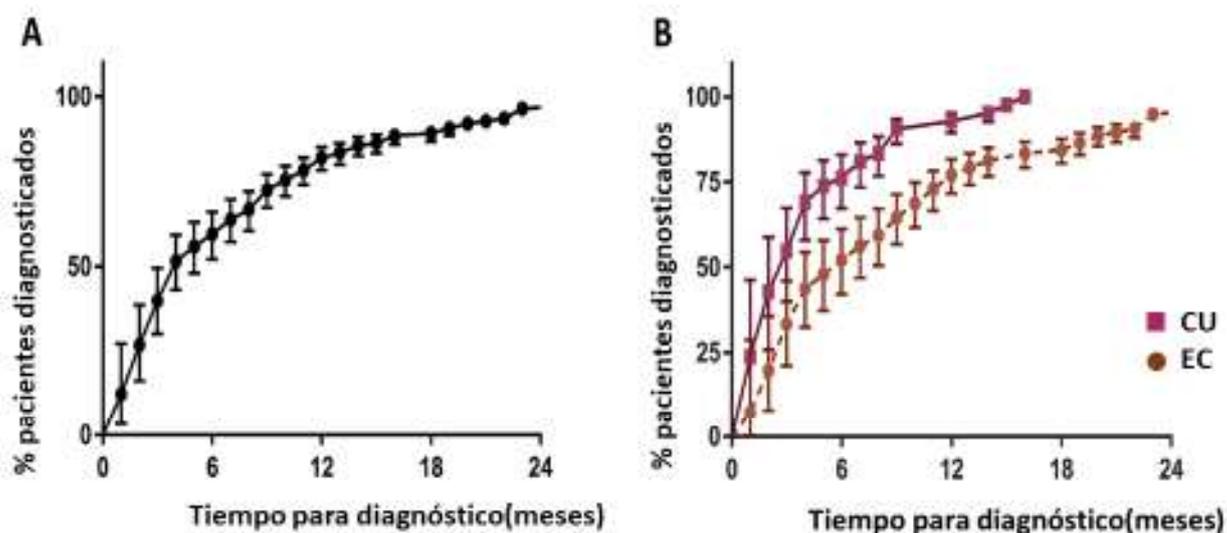
<b>Tabla VII. Valores de laboratorio al diagnóstico.</b>			
	<b>EC</b>	<b>CU</b>	<b>p</b>
	Mediana(RIC)	Mediana(RIC)	
Calprotectina fecal ( $\mu\text{g/g}$ )	500 (291-880)	500 (304-1450)	0.405
PCR (mg/dL)	2.31 (0.8-7.0)	0.5 (0.2-1.7)	0.0001
VSG (mm/h)	36 (22-62)	24 (8-41)	0.004
Hb (g/dl)	11.5 (10.6-12.2)	11.8 (9.6-13.1)	0.818
Htc (%)	35.4 (33.0-38.0)	34.5 (30.1-40.7)	0.877
Plaquetas ( $\times 10^9/\text{L}$ )	477 (376-573)	379 (298-481)	0.001
Orosomucoide (mg/L)	234 (145-304)	105 (78-124)	0.13
EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; PCR: proteína C reactiva; Hb: hemoglobina; Hct: hematocrito; VSG: velocidad de sedimentación globular; RIC: rango intercuartílico.			

## 4.2. Intervalos de tiempo para el diagnóstico

El tiempo para el diagnóstico (desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico) fue de 4.4 meses (RIC 2.6-10.4), siendo significativamente mayor en la EC que en la CU [6.3 (RIC 3.3-12.3) vs. 3 meses (1.6-5.6),  $p=0.001$ ] (tabla VIII y figura 8).

El tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta la visita a primer médico (intervalo 1) fue de una mediana de 13.8 días (RIC 6.9-32.4), sin hallarse diferencias entre los pacientes con EC y CU (tabla VIII). No se hallaron asociaciones significativas con las variables estudiadas en el contraste de hipótesis (tabla IX)

El intervalo 2 es el tiempo desde que el paciente es valorado por el primer médico hasta el diagnóstico de la enfermedad. La mediana fue de 3.6 meses (RIC 1.8-8.7), siendo significativamente más largo en la EC que en la CU [4.7 meses (RIC 2.4-9.8) vs. 2 (RIC 1-4.9),  $p=0.001$ ] (tabla VIII)



**Figura 8.** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier. A: Toda la muestra. B: Enfermedad de Crohn (EC) vs Colitis ulcerosa (CU);  $p=0.0001$ .

**Tabla VIII. Intervalos de tiempo para el diagnóstico de la EIIP**

	<b>Toda la muestra</b>	<b>EC</b>	<b>CU</b>	<b>p</b>
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	
Intervalo 1(días)	14(6.9-32.4)	14(6.9-57.9)	14(7.2-30.6)	0.273
Intervalo 2 (meses)	3.6(1.8-8.7)	4.7(2.4-9.8)	2(1-4.9)	0.0001
Intervalo 2a(meses)	1.8(0.66-5.06)	2.4 (1.03-7.17)	0.83 (0.30-2.50)	0.0001
Intervalo 2b (días)	7 (1-31)	7.5 (1-31)	7 (1-29)	$p=0.607$
Intervalo 2c (días)	14 (6-34)	14 (6-49)	14 (5-29)	$p=0.457$
Tiempo diagnóstico (meses)	4.4 (2.6-10.4)	6.3 (3.3-12.3)	3 (1.6-5.6)	$p=0.0001$

EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; RIC: rango intercuartílico; EIIP: enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica.

Tabla IX. Intervalo I. Contraste de hipótesis

Variable	Total				EC				CU			
	DD	nDD	P	RD	nRD	p	RD	nRD	p	RD	nRD	p
Género (Mujer), %	42.9	40.0	0.457	30.4	33.8	0.448	66.7	52.8	0.448	66.7	52.8	0.310
Antecedentes familiares, %	23.5	16.4	0.239	30.4	16.2	0.117	9.1	16.7	0.117	9.1	16.7	0.473
Zona rural, %	14.3	11.8	0.448	13.0	10.8	0.511	16.7	13.9	0.511	16.7	13.9	0.569
Diarrea, %	37.1	37.3	0.577	39.1	41.9	0.506	33.3	27.8	0.506	33.3	27.8	0.489
Dolor abdominal, %	20.0	35.5	0.064	30.4	40.5	0.268	0.0	25.0	0.268	0.0	25.0	0.056
Rectorragia, %	22.9	17.3	0.305	4.3	5.4	0.661	41.7	58.3	0.661	41.7	58.3	0.251
Afectación perianal, %	-	-	-	4.3	8.1	0.472	-	-	0.472	-	-	-
Manifestaciones extraintestinales, %	17.1	15.9	0.523	17.4	18.1	0.607	16.7	11.4	0.607	16.7	11.4	0.486
Brote grave al diagnóstico (wPCDAI/PUCAI), %	33.3	27.9	0.347	31.8	36.3	0.443	34.6	9.1	0.443	34.6	9.1	0.054
Z score peso, mediana RIC	-0.53 (-1.1- -0.06)	-0.33 (-0.93- 0.62)	0.303	-0.58 (-1.1- -0.12)	-0.47 (-0.99- 0.16)	0.495	-0.49 (-1.2- 0.6)	-0.05 (-0.91- 0.83)	0.495	-0.49 (-1.2- 0.6)	-0.05 (-0.91- 0.83)	0.446
Z score talla, mediana RIC	-0.17 (-1.38- 0.95)	0.03 (-0.64- 0.82)	0.197	-0.34 (-1.4- 0.95)	-0.13 (-0.79- 0.59)	0.481	-0.06 (-1.4- 1.03)	0.46 (-0.36- 1.3)	0.481	-0.06 (-1.4- 1.03)	0.46 (-0.36- 1.3)	0.243

Se definió RD como el tiempo superior al P75. RD: Total: 32 días; EC: 58 días; CU: 30 días. RD: retraso diagnóstico nRD: no retraso diagnóstico. EC: Enfermedad de Crohn. CU: Colitis ulcerosa. PCR: Proteína C reactiva; Hb: hemoglobina; Hct: hematocrito; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular; RIC: Rango Intercuartílico. Los 4 pacientes con EInC han sido excluidos del análisis

El intervalo 2 se subdivide a su vez en otros 3 intervalos: 2a,2b y 2c:

El intervalo 2a corresponde al tiempo desde la visita al primer médico y la derivación al GI. La mediana fue de 1.8 meses (RIC 0.66-5.06), siendo significativamente más largo en la EC que en la CU [2.4 meses (RIC 1.03-7.17) vs.0.83 (RIC 0.3-2.5),  $p=0.001$ ] (tabla VIII)

En este intervalo suceden las visitas a los diferentes médicos y las OPD. El número de médicos distintos visitados antes de ser valorados por el GI fue de una mediana de 2 (RIC 1-3), no existiendo diferencias significativas entre los pacientes con EC y los que padecían CU.

El primer médico al que acudieron los pacientes fue a su pediatra de Atención primaria (74,5%), seguido del pediatra de Urgencias (12,8%) y el pediatra privado (8,7%)(tabla X).

<b>Tabla X: Primer facultativo al que acude el paciente</b>		
<b>Facultativo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Pediatra de AP	111	74,5
Médico urgencias	19	12,8
Pediatra privado	13	8,7
Pediatra de hospital no digestivo	2	1,3
Gastroenterólogo adultos	2	1,3
Gastroenterólogo Infantil	1	0,7
Atención primaria (adultos)	1	0,7
Total	149	100,0

De los pacientes que acudieron a un segundo médico; la mayoría fue a un médico de urgencias (43%) (tabla XI).

<b>Tabla XI. Segundo facultativo visitado antes de derivación al gastroenterólogo infantil</b>		
<b>Facultativo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Médico urgencias	64	43,0
Pediatra de Atención Primaria	11	7,4
Pediatra de hospital no digestivo	11	7,4
Pediatra privado	9	6,0
Cirujano	5	3,4
Gastroenterólogo adultos	2	1,3
Especialidad no pediátrica	2	1,3
Total	107	71,8

El número de visitas al mismo médico antes de ser remitido fue de una mediana de 2 (RIC 1-3). Agrupando las visitas, el 20,7 % de los pacientes acudieron al mismo médico 6 o más veces, siendo significativa la diferencia entre EC (27,8%) y CU (6,2%)

<b>Tabla XII. Número de visitas al mismo médico antes de ser derivado al gastroenterólogo infantil</b>			
<b>Nº de visitas</b>	<b>Toda la muestra</b>	<b>EC</b>	<b>CU</b>
0-5	79,3%	72,2%	93,8%
≥6	20,7%	27,8%	6,2%*
*X <sup>2</sup> p=0.03. EC: Enfermedad de Crohn; CU: Colitis ulcerosa.			

El número de visitas a Urgencias fue de una mediana de 1 (RIC 0-2) sin hallarse diferencias entre EC y CU.

El facultativo que derivó al paciente al GI fue mayoritariamente el pediatra de AP (tabla XIII)

Tabla XIII. Facultativo que deriva al gastroenterólogo infantil		
Facultativo	Frecuencia	Porcentaje
Pediatra de AP	60	40,3
Pediatra privado	14	9,4
Médico urgencias	22	14,8
Pediatra de hospital no digestivo	40	26,8
Gastroenterólogo adultos	4	2,7
Cirujano	5	3,4
Especialidad no pediátrica	1	,7
Padres	3	2,0
Total	149	100,0

El 68,9 % de los pacientes acudieron a un Servicios de Urgencias.

El 18,1% requirieron ingreso durante el proceso diagnóstico, y en el 30,4% de los pacientes la derivación al GI se produjo estando el paciente ingresado en el Hospital.

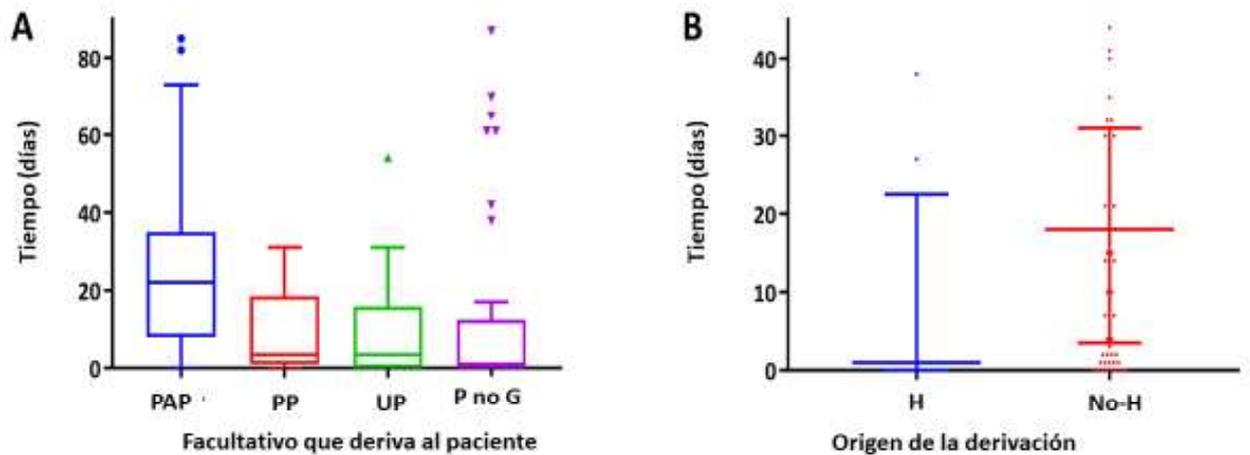
El intervalo 2 b corresponde al tiempo desde la derivación hasta la visita al GI. La mediana fue de 7 días, no hallándose diferencias significativas entre EC (7.5) y CU (7) (tabla VIII). Analizando sólo a los pacientes que no habían sido derivados durante un ingreso hospitalario, se observó que la mediana del intervalo 2b aumenta a 19 días (RIC 12 28),siendo significativas las diferencias entre la derivación en función de si ésta fue durante un ingreso o no (figura 9).

Los pacientes hospitalizados tenían significativamente mayor gravedad en los scores de actividad que los no hospitalizados [wPCDAI: 62.5 (RIC 47-78) vs 45 (RIC 36-56),  $p = 0.003$ ; PUCAI: 45 (RIC 42-70) vs 30 (RIC 20-45),  $p = 0.003$ ].

También se hallaron diferencias significativas en relación al facultativo que realiza la derivación (figura 9), siendo significativamente mayor el intervalo en aquellos derivados por el pediatra de Atención Primaria (PAP), seguido por el pediatra privado (PP),

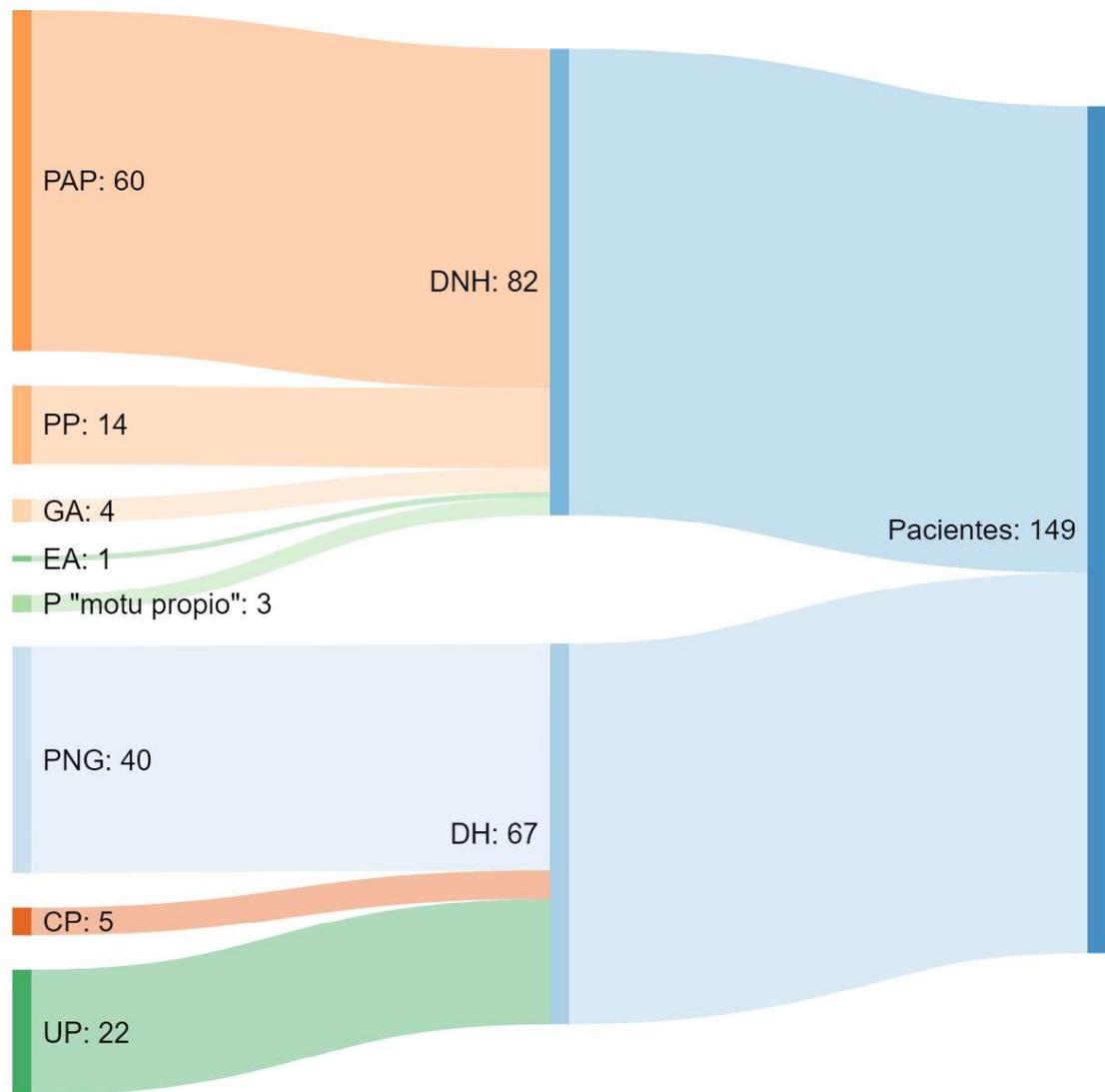
urgencias pediátricas(UP) y pediatras hospitalarios no gastroenterólogos [22 días ( RIC 8-35) vs 3.5 días (RIC 1-18.5) vs 3.5 días (RIC 0-15.75) vs 1 día (RIC 0-6);  $p = 0.0001$ ].

Consecuentemente, se observó que la derivación por facultativos del hospital (PAP y UP) comparada con facultativos no hospitalarios (PAP y PP) supuso un diagnóstico de EII más precoz [OR 3.2 (IC 95% 1.1-8.9),  $p = 0.025$ ].



**Figura 9:** Intervalo 2b, tiempo (días) desde la derivación al GI hasta la visita al GI. A: Diferencias según el facultativo que realiza la derivación ( $p=0.0001$ ). Sólo han sido incluidos los tipos de facultativos que han hecho 5 o más derivaciones. PAP: pediatra de atención primaria. PP: pediatra privado. UP: Urgencias pediátricas. P no G: pediatra no gastroenterólogo. B: Diferencias según el paciente ha sido derivado o no desde el hospital ( $p=0.0001$ ). H: hospitalizado. No-H: no hospitalizado

Las vías por las que los pacientes llegaron hasta el Gastroenterólogo infantil están representadas en la figura 10.



**Figura 10.** Diagrama de Sankey mostrando las vías de derivación de los pacientes al Gastroenterólogo Infantil. PAP: pediatra de atención primaria. PP: pediatra privado; UP: urgencias pediátricas; EA: especialista de adultos; GA: gastroenterólogo de adultos; P: padres “motu proprio”; PNG: pediatra no gastroenterólogo; CP: cirujano pediátrico; DH: derivación hospitalizado; DNH: derivación no hospitalizado.

<http://sankeymatic.com/build/>

El intervalo 2c corresponde al tiempo desde la visita al GI y el diagnóstico. La mediana fue de 14 días, no hallándose diferencias significativas entre EC (14) y CU (14) (tabla VIII).

La endoscopia para el diagnóstico fue realizada en el 70.3% de los casos por un GI, en el 15.2% por un cirujano pediátrico y el 14.5% por un gastroenterólogo de adultos.

No hubo diferencias significativas en la duración del intervalo 3 según el facultativo que realizó el procedimiento endoscópico [14 días (RIC 6-43) vs 14.5 (RIC 4-36) vs 12 (RIC 4-28),  $p = 0.651$ ].

### 4.3. Retraso diagnóstico

Considerando que el tiempo diagnóstico era prolongado si superaba el P75 en cada uno de los intervalos, en la tabla podemos observar los tiempos considerados “retraso” para cada uno de los intervalos.

<b>Tabla XIV. Retraso diagnóstico en cada uno de los intervalos del tiempo diagnóstico</b>			
<b>Retrasos en intervalos</b>	<b>Toda la muestra</b>	<b>EC</b>	<b>CU</b>
Intervalo 1(días)	32,5	58	30,75
Intervalo 2 (meses)	8,77	9,88	4,94
Intervalo 2a(meses)	5,07	7,17	2,5
Intervalo 2b (días)	31	31	29
Intervalo 2c (días)	34,25	49	29
Retraso diagnóstico (meses)	10,47	12,3	5,6
Se definió RD como el tiempo superior al P75. EC: Enfermedad de Crohn; CU: Colitis ulcerosa.			

A continuación se muestran los contrastes de hipótesis de los diferentes intervalos y las variables predictivas de “no retraso” en los que se detectó significación estadística en el contraste de hipótesis

**Tabla XV. Intervalo 1. Contraste de hipótesis**

Variable	Total			EC			CU		
	DD	nDD	P	RD	nRD	p	RD	nRD	p
Género (Mujer), %	42.9	40.0	0.457	30.4	33.8	0.448	66.7	52.8	0.310
Antecedentes familiares, %	23.5	16.4	0.239	30.4	16.2	0.117	9.1	16.7	0.473
Zona rural, %	14.3	11.8	0.448	13.0	10.8	0.511	16.7	13.9	0.569
Diarrea, %	37.1	37.3	0.577	39.1	41.9	0.506	33.3	27.8	0.489
Dolor abdominal, %	20.0	35.5	0.064	30.4	40.5	0.268	0.0	25.0	0.056
Rectorragia, %	22.9	17.3	0.305	4.3	5.4	0.661	41.7	58.3	0.251
Afectación perianal, %	-	-	-	4.3	8.1	0.472	-	-	-
Manifestaciones extraintestinales, %	17.1	15.9	0.523	17.4	18.1	0.607	16.7	11.4	0.486
Brote grave al diagnóstico (wPCDAI/PUCAI), %	33.3	27.9	0.347	31.8	36.3	0.443	34.6	9.1	0.054
Z score peso, mediana RIC	-0.53 (-1.1- -0.06)	-0.33 (-0.93-0.62)	0.303	-0.58 (-1.1- -0.12)	-0.47 (-0.99-0.16)	0.495	-0.49 (-1.2-0.6)	-0.05 (-0.91-0.83)	0.446
Z score talla, mediana RIC	-0.17 (-1.38-0.95)	0.03 (-0.64-0.82)	0.197	-0.34 (-1.4-0.95)	-0.13 (-0.79-0.59)	0.481	-0.06 (-1.4-1.03)	0.46 (-0.36-1.3)	0.243

Se definió RD como el tiempo superior al P75. RD: Total: 32 días; EC: 58 días; CU: 30 días. RD: retraso diagnóstico nRD: no retraso diagnóstico. EC: Enfermedad de Crohn. CU: Colitis ulcerosa. PCR: Proteína C reactiva; Hb: hemoglobina; Hct: hematocrito; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular; RIC: Rango Intercuartílico. Los 4 pacientes con EInC han sido excluidos del análisis

Tabla XVI. Intervalo 2. Contraste de hipótesis

Variable	Total				EC				CU			
	RD	nRD	P		RD	nRD	P		RD	nRD	P	
	Género (Mujer), %	36.1	42.2	0.329		37.5	31.5	0.380		33.3	63.9	0.066
Antecedentes familiares, %	13.9	19.4	0.316		12.5	21.9	0.244		16.7	14.3	0.583	
Zona rural, %	8.3	13.8	0.296		4.2	13.7	0.186		16.7	13.9	0.569	
OPD > P50*	55.6	41.3	0.097		58.3	38.4	0.070		50.0	47.2	0.565	
OPD > P75**	36.1	14.7	0.007		41.7	16.4	0.014		25.0	11.1	0.231	
OPD, mediana, RIC	4 (2-9)	3 (1-5)	0.012		7 (2-13)	3 (1-6)	0.007		2 (1-5)	2 (1-4)	0.397	
Derivación desde AP	60.7	46.2	0.129		56.3	48.4	0.390		66.7	41.4	0.129	
Derivación desde durante ingreso	16.7	35.2	0.027		16.7	35.6	0.065		16.7	34.3	0.220	
Diarrea, %	33.3	38.5	0.362		29.2	45.2	0.125		41.7	25.0	0.228	
Dolor abdominal, %	30.6	32.1	0.518		37.5	38.4	0.570		16.7	19.4	0.601	
Rectorragia, %	13.9	20.2	0.283		4.2	5.5	0.638		33.3	50.0	0.253	
Afectación perianal, %	-	-	-		16.7	4.1	0.061		-	-	-	
Manifestaciones extraintestinales, %	11.8	17.6	0.304		9.1	20.5	0.183		16.7	11.4	0.486	
Brote grave al diagnóstico (wPCDAI/PUCAI), %	18.2	32.7	0.081		17.4	41.1	0.030		20.0	14.7	0.509	
Z score peso, mediana RIC	-0.31 (-1.03-0.75)	-0.48 (-0.92-0.33)	0.930		-0.36 (-1.13- -0.12)	-0.53 (-0.95-0.06)	0.755		0.14 (-0.9-1.4)	-0.16 (-0.91-0.67)	0.505	
Z score talla, mediana RIC	0.11 (-0.81-0.82)	-0.11 (-0.8-0.84)	0.713		-0.17 (-1.2-0.59)	-0.14 (-0.83-0.76)	0.827		0.67 (-0.26-1.38)	0.13 (-0.5-1.2)	0.372	
Calprotectina fécal (µg/g)	413 (246-785)	507 (309-1060)	0.124		585 (257-967)	500 (300-871)	0.900		369 (158-491)	770 (437-2100)	0.005	
Calprotectina fécal > 500 µg/g, %	38.7	51.0	0.162		52.4	46.2	0.403		10.0	61.3	0.006	
PCR(mg/dL)	0.81 (0.3-1.8)	2.15 (0.56-6.09)	0.008		1.14 (0.8-3.5)	2.8 (1.2-7.3)	0.049		0.18 (0.12-0.5)	0.58 (0.22-3.18)	0.012	
PCR > 3 mg/dl	67.6	77.5	0.179		91.3	91.0	0.668		18.2	51.4	0.053	
VSG (mm/h)	26 (11-41)	35 (20-60)	0.023		26 (15-47)	40 (22-67)	0.021		23 (6-39)	24 (9-47)	0.396	
Hb (g/dl)	11.5 (10.3-12.9)	11.8 (10.2-12.2)	0.570		11.3 (10.3-12.2)	11.7 (10.6-12.1)	0.795		13.3 (8.3-14.2)	11.6 (9.7-12.9)	0.268	
Htc (%)	35.6 (32.7-39.5)	35.1 (32.2-38.3)	0.619		35.2 (33.3-37.0)	35.7 (33-38.3)	0.781		40.8 (26.8-42.5)	34.3 (30.3-38.9)	0.408	
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	412 (314-532)	460 (370-560)	0.274		469 (371-584)	478 (389-570)	0.759		333 (286-405)	387 (316-487)	0.225	
Orosomucoide (mg/L)	228 (123-289)	110 (93-110)	0.229		-	-	-		110 (93-110)	95 (73-95)	0.667	
Orosomucoide > 150 mg/L	0	61.5	0.200		-	-	-		-	-	-	

Se definió RD como el tiempo superior al P75. DD: Total: 8.7 meses; CD: 9.8 meses; UC: 4.9 meses. RD: retraso diagnóstico nRD: no retraso diagnóstico. EC: Enfermedad de Crohn. CU: Colitis ulcerosa. OPD: Oportunidades perdidas de diagnóstico. PCR: Proteína C reactiva; Hb: hemoglobina; Hct: hematocrito; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular; RIC: Rango Intercuartílico. Los 4 pacientes con EIIInC han sido excluidos del análisis

**Tabla XVII. Variables predictivas de un intervalo 2 menor del P75**

<b>Variable</b>	<b>Univariante OR (CI 95%)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>Multivariante OR (CI 95%)</b>	<b><i>p</i></b>
Enfermedad grave	0.47 (0.17-1.21)	0.116		
Enfermedad perianal (EC)	0.214 (0.044-1.038)	0.056		
Calprotectina fecal (CU)	14.2 (1.59-127)	0.017		
Derivación hospitalizado	2.3 (1.03-7.09)	0.042	2.78 (1.032-7.501)	0.043
OPD	0.87 (0.79-0.84)	0.002	0.86 (0.79-0.94)	0.002

Test de Hosmer y Lemeshow  $p = 0.421$ ; Cox-Snell  $R^2: 0.104$ . Nagelkerke  $R^2: 0.155$ ; Sensibilidad: 13 (2.5-25); Especificidad 96 (92-98); VPP: 55 (23-88); VPN: 77 (69-84). Nota: Esta tabla sólo muestra los resultados del análisis univariante de las variables que finalmente fueron incluidas en el análisis multivariante. EC: enfermedad de Crohn. CU: colitis ulcerosa. OPD: oportunidades perdidas de diagnóstico. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo

**Tabla XVIII. Intervalo 2a. Contraste de hipótesis**

Variable	Total			EC			CU		
	RD	nRD	p	RD	nRD	p	RD	nRD	p
Género (Mujer), %	34.3	42.6	0.252	29.2	33.3	0.456	45.5	61.1	0.283
Antecedentes familiares, %	11.4	20.6	0.169	12.5	22.2	0.235	9.1	17.1	0.459
Zona rural, %	5.7	14.8	0.129	0.0	15.3	0.034	18.2	13.9	0.527
Diarrea, %	31.4	38.9	0.279	33.3	44.4	0.238	27.3	27.8	0.647
Dolor abdominal, %	25.7	33.3	0.266	33.3	38.9	0.408	9.1	22.2	0.313
Rectorragia, %	8.6	3.7	0.229	4.2	5.6	0.633	45.5	47.2	0.597
Afectación perianal, %	17.1	19.4	0.489	12.5	5.6	0.238	-	-	-
Manifestaciones extraintestinales, %	15.2	16.8	0.530	13.6	19.4	0.395	18.2	11.4	0.445
Brote grave al diagnóstico (wPCDAI/PUCAI), %	24.2	31.4	0.292	26.1	39.1	0.191	20.0	15.2	0.524
Z score peso, mediana RIC	-0.34 (-0.9-0.4)	-0.41 (-0.98-0.54)	0.767	-0.49 (-0.99- -1.014)	-0.53 (-1.04-0.12)	0.692	0.16 (-0.71-0.87)	-0.05 (-0.92-0.71)	0.911
Z score talla, mediana RIC	-0.19 (-0.89-0.59)	-0.03 (-0.81-0.85)	0.666	-0.26 (-0.81-0.59)	-0.13 (-0.86-0.70)	0.705	0.49 (-1.15-1.32)	0.15 (-0.37-1.29)	0.970
PAP primer médico	82.9	74.1	0.205	95.8	77.8	0.036	54.5	66.7	0.349

Se definió RD como el tiempo superior al P75. DD: Total: 5 meses; EC: 7 meses; CU: 2,5 meses. RD: retraso diagnóstico nRD: no retraso diagnóstico. EC: Enfermedad de Crohn. CU: Colitis ulcerosa. PCR: Proteína C reactiva; Hb: hemoglobina; Hct: hematocrito; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular; RIC: Rango Intercuartilico. Los 4 pacientes con EIIInC han sido excluidos del análisis

**Tabla XIX. Intervalo 2c. Contraste de hipótesis**

Variable	Total			EC			CU		
	RD	nRD	p	RD	nRD	p	RD	nRD	p
Género (Mujer), %	33.3	43.5	0.190	33.3	32.9	0.577	33.3	65.7	0.053
Antecedentes familiares, %	25	15.9	0.164	16.7	20.5	0.465	41.7	5.9	0.009
Zona rural, %	11.1	13.0	0.515	12.5	11.0	0.545	8.3	17.1	0.417
Diarrea, %	36.1	37.0	0.543	33.3	43.8	0.254	41.7	22.9	0.187
Dolor abdominal, %	36.1	30.6	0.336	37.5	38.4	0.570	33.3	14.3	0.153
Rectorragia, %	16.7	19.4	0.461	12.5	2.7	0.095	25.0	54.3	0.077
Afectación perianal, %	-	-	-	16.7	4.1	0.061	-	-	-
Manifestaciones extraintestinales, %	2.9	20.8	0.008	0	23.6	0.005	8.3	14.7	0.5
Brote grave al diagnóstico (wPCDAI/PUCAD), %	9.1	35.9	0.002	8.7	44.3	0.001	10.0	18.2	0.476
Z score peso, mediana RIC	-0.35 (-0.67-0.62)	-0.47 (-0.99-0.33)	0.504	-0.54 (-1.03- -0.3)	-0.5 (-1.0-0.06)	0.738	0.49 (-0.46-1.1)	-0.31 (-0.93-0.68)	0.130
Z score talla, mediana RIC	0.08 (-0.43-0.8)	-0.13 (-0.87-0.85)	0.475	-0.08 (-0.63-0.57)	-0.2 (-0.8-0.7)	0.682	0.66 (-0.32-1.2)	0.15 (-0.83-1.31)	0.558
Calprotectina fecal(µg/g)	313 (216-500)	599 (353-1217)	0.003	300 (226-680)	595 (344-901)	0.048	422 (192-500)	770 (361-2396)	0.017
Calprotectina fecal > 500 µg/g, %	21.9	56.4	0.001	28.6	53.8	0.038	9.1	62.1	0.03
PCR(mg/dL)	0.9 (0.4-2.9)	1.9 (0.5-5.5)	0.075	1.7 (0.6-7.0)	2.4 (1.0-6.4)	0.327	0.18 (0.1-0.7)	0.5 (0.2-3.1)	0.028
VSG(mm/h)	25 (12-48)	35 (21-56)	0.079	32 (13-57)	37 (24-62)	0.134	18 (8-39)	25 (9-45)	0.480
Hb (g/dl)	12 (10.4-13.0)	11.7 (10.3-12.2)	0.262	11.6 (10.2-12.2)	11.5 (10.6-12.1)	0.935	13 (10.5-14.2)	11.7 (9.7-13.0)	0.119
Htc (%)	37 (32-40)	35 (32-38)	0.045	37.3 (32.8-38.7)	25.1 (33.0-37.0)	0.123	40 (31-42)	34 (29-40)	0.170
Plaquetas(x10 <sup>9</sup> /L)	400 (330-511)	472 (369-560)	0.195	451 (359-627)	479 (397-567)	0.549	366 (321-409)	385 (290-553)	0.435
Orosomucoide (mg/L)	118 (83-177)	252 (141-308)	0.028	228 (228-228)	252 (141-308)	0.909	105 (78-124)	-	-

Se definió RD como el tiempo superior al P75. RD: Total: 34 días; EC: 49 días; CU: 29 días. RD: retraso diagnóstico nRD: no retraso diagnóstico. EC: Enfermedad de Crohn. CU: Colitis ulcerosa. PCR: Proteína C reactiva; Hb: hemoglobina; Hct: hematocrito; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular; RIC: Rango Intercuartílico. Los 4 pacientes con EInnC han sido excluidos del análisis

**Tabla XX. Variables predictivas de un intervalo 2c menor al P75**

<b>Variable</b>	<b>Univariante OR (CI 95%)</b>	<b><i>P</i></b>	<b>Multivariante OR (CI 95%)</b>	<b><i>P</i></b>
MEI	8.9 (1.1-68)	0.036		
PCR > 2 mg/dl	2.35 (1.02-5.4)	0.044		
Enfermedad grave	5.6 (1.6-19.6)	0.007	5.8 (2.1-15.9)	0.003
Calprotectina fecal > 500 mcg/g	4.6 (1.8-11.7)	0.049	12.2 (2.6-56.8)	0.003

Test de Hosmer y Lemeshow:  $p = 0.875$ ; Cox-Snell  $R^2$ : 0.197. Nagelkerke  $R^2$ : 0.294; Sensibilidad: 51 (35-66); Especificidad: 88 (82-95); VPP: 70 (53-86); VPN: 78 (69-86). MEI: manifestaciones extraintestinales. PCR: proteína C reactiva. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo

**Tabla XXI. Tiempo diagnóstico. Contraste de hipótesis**

Variable	Total			EC			CU		
	RD	nRD	P	RD	nRD	P	RD	nRD	P
Género (Mujer), %	35.1	42.6	0.426	32	33.3	0.903	41.7	61.1	0.340
Antecedentes familiares, %	19.4	17.6	0.802	20	19.4	1.0	18.2	13.9	0.659
Zona rural, %	8.1	13.9	0.564	4.0	13.9	0.279	16.7	13.9	1.0
OPD > P50*	45.9	44.4	0.874	40.0	44.4	0.699	58.3	44.4	0.404
OPD > P75**	29.7	16.7	0.086	32.9	19.4	0.197	25.0	11.1	0.345
OPD, mediana, RIC	3 (2-7)	3 (1-6)	0.016	3(2-9)	4 (2-7)	0.638	3 (2-5.5)	2 (1-4)	0.218
Derivación desde AP	56.7	47.2	0.369	50.0	50.0	1.0	66.7	41.4	0.141
Derivación desde ingreso	24.3	32.7	0.340	24.0	33.3	0.384	25.0	31.4	1.0
Diarrea, %	37.8	37	0.931	32	44.4	0.276	50	22.2	0.139
Dolor abdominal, %	29.7	32.4	0.763	36.0	38.9	0.798	16.7	19.4	1.0
Rectorragia, %	8.1	22.2	0.057	0.0	6.9	0.323	25.0	52.8	0.194
Afectación perianal, %	10.8	2.8	0.07	16.0	4.2	0.07	-	-	-
Manifestaciones extraintestinales, %	2.7	0.9	0.447	4	1.4	0.451	-	-	-
Brote grave al diagnóstico (wPCDAI/PUCAI), %	22.6	31.1	0.357	22.7	39.4	0.152	22.2	14.3	0.619
Z score peso, mediana RIC	-0.35 (-1.03-0.37)	-0.45 (-0.90-0.40)	0.370	-0.42 (-1.11 -0.28)	-0.53 (-0.93-0.12)	0.524	0.14 (-0.84-1.3)	-0.16 (-0.9-0.66)	0.552
Z score talla, mediana RIC	0.175 (-0.81-0.59)	-0.1 (-0.76-0.87)	0.658	-0.8 (-0.12-0.53)	-0.14 (-0.84-0.77)	0.878	0.67 (-1.1-1.3)	0.13 (-0.36-1.22)	0.677
Calprotectina fecal(µg/g)	374 (240-595)	528 (315-1094)	0.059	405 (243-739)	501.0 (310-879)	0.413	374 (185-500)	770 (425-2060)	0.014
Calprotectina fecal > 500 µg/g, %	33.3	52.6	0.065	40.0	50.0	0.433	20.0	58.1	0.067
PCR(mg/dL)	0.82 (0.3-1.7)	2.2 (0.56-5.55)	0.173	1.2 (0.7-7)	2.8 (1.2-6.7)	0.139	0.18 (0.11-0.4)	0.58 (0.3-3.01)	0.003
PCR > 3 mg/dl	69.7	76.7	0.419	95.5	89.7	0.674	18.2	51.4	0.082
VSG (mm/h)	29 (12-39)	35 (21-62)	0.010	27.5 (13-42)	40 (25-65)	0.009	30(7-38.5)	23.5 (9.5-46.5)	0.549
Hb (g/dl)	11.3 (10.3-13)	11.7 (10.3-12.2)	0.620	11.2 (10.4-12.4)	11.7 (10.7-12.1)	0.918	13.3 (10.2-14.1)	11.6 (9.5-12.9)	0.128
Htc (%)	36 (32.6-40.6)	35.1 (32.6-38)	0.529	35.5 (33-37.6)	35.4 (33-38.)	0.995	40.8 (29.5-42.4)	34.3 (30.4-38.7)	0.288
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	403.5 (294-532)	459.5 (373-556)	0.919	474.5 (314-632)	477 (401-564)	0.844	326 (264-398)	387 (334-485)	0.153
Orosomucoide (mg/L)	228 (127-271)	167.5 (118-275)	0.839	271(249-287)	212(133-308)	0.540	110 (93-107.5)	95.5 (73-118)	0.439
Orosomucoide > 150 mg/L	50	60	1.0	100	-62.5	0.491	-	-	-

Se definió RD como el tiempo superior al P75. RD: Total: 10.47 meses; EC: 12.3 meses; UC: 5.6 meses. RD: retraso diagnóstico nRD: no retraso diagnóstico. EC: Enfermedad de Crohn. CU: Colitis ulcerosa. OPD: Oportunidades perdidas de diagnóstico. PCR: Proteína C reactiva; Hb: hemoglobina; Hct: hematocrito; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular; RIC: Rango Intercuartílico. Los 4 pacientes con EIIInC han sido excluidos del análisis

#### **4.4. Oportunidades perdidas de diagnóstico**

La mediana de OPD fue de 3(RIC 1-7) siendo significativamente mayor en los pacientes con EC que en aquellos con CU [4(RIC 2-7) vs. 2(RIC 1-5) p=0.003]



## **DISCUSIÓN**



## 5. DISCUSIÓN

Este trabajo confirma que el tiempo hasta el diagnóstico en la EII pediátrica en España es mayor en la Enfermedad de Crohn que en la Colitis Ulcerosa de forma similar a lo que se refiere en las series de otros países (pediátricas y de adultos) <sup>60,61,64,71-75,79,82-87</sup>.

Nuestro estudio, a diferencia de los anteriormente publicados, estratifica en 6 intervalos diferentes el TD de forma que se consigue identificar aquel intervalo donde se genera mayor RD, que es desde que el paciente acude a su primer médico (que suele ser el Pediatra de Atención Primaria) hasta que es derivado al Gastroenterólogo Infantil.

### 5.1. Características de los pacientes

Se ofreció participar a todos los centros del territorio nacional, obteniéndose una muestra representativa del territorio nacional, abarcando pacientes de 12 de las 17 comunidades autónomas.

Las características epidemiológicas de los pacientes fueron comparadas principalmente con dos estudios: el estudio *SPIRIT*, estudio epidemiológico más importante realizado hasta la fecha de EII pediátrica en España<sup>15</sup>, y el registro europeo EUROKIDS <sup>85</sup>.

Se observó que al igual que en el *SPIRIT* y *EUROKIDS*, nuestra muestra tiene una mayor proporción de casos de EC que de CU (casi el doble), mayor proporción de varones en toda la serie, y la diferencia es mayor entre varones y mujeres si separamos por tipo de enfermedad, de forma que en el Crohn el predominio de varones es más acusado. (tabla XXII)

<b>Tabla XXII. Distribución de la muestra por sexo en distintos estudios</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>Estudio SPIDER</b>	<b>Estudio SPIRIT<sup>15</sup></b>	<b>Estudio EUROKIDS<sup>85</sup></b>
EC vs CU	65,1% vs 32,2%	55,3% vs 37,4%	59% vs 32%
Varones EII	61,3%	56,4%	56%
Varones EC	66,3%	59,3%	59,2%
Varones CU	46%	52,8%	49,6%
EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa			

Esto ocurre en la población pediátrica más frecuentemente que en las series de adultos, mostrando la EC en Pediatría un claro predominio de varones<sup>89-91</sup>, cuando en adultos en la EC predominan las mujeres<sup>89</sup>. En nuestra serie, en la CU se invierte el predominio de varones por una mayor presencia de mujeres (54%), aunque en general en la CU en la edad pediátrica no hay un predominio claro de un sexo sobre el otro<sup>89,90</sup>.

La edad media de la muestra (11,2 años), es similar a la mayoría de series pediátricas, aunque lógicamente en aquellas que incluyen pacientes hasta los 18 años la edad media es mayor<sup>15,71,76,86,92,93</sup>. Se decidió limitar la edad a los 14 porque ése es el límite de la edad pediátrica en la mayoría de las Comunidades Autónomas en España.

Respecto al fenotipo de la EII, centrándonos en la CU observamos que la gran mayoría de los pacientes presentaban una forma extensa (71,1% E3+E4): esta forma de extensión es característica de la CU pediátrica y la diferencia de la CU de los adultos, donde se observa mucho mayor número de proctitis y colitis izquierdas<sup>39,91</sup>. De la misma forma también es más frecuente que a pesar de ser formas extensas, predominan los pacientes con formas S0 de la clasificación de París<sup>15,85</sup>, es decir, no debutan con brote grave. Hay que tener en cuenta que este estudio está hecho al diagnóstico, y es muy

probable que el porcentaje de los pacientes con algún brote grave (S1) aumente con el tiempo.

En la EC (tabla XXIII) observamos que al igual que en el SPIRIT y en la mayoría de las series pediátricas la localización ileocolónica es con mucho la más frecuente, seguido de la ileal/ileocecal y la colónica. El patrón de la enfermedad fue como en todas las series pediátricas mayoritariamente el inflamatorio (B1). Respecto a la afectación perianal, en nuestra serie afecta a menos del 20%, dato que es más variable en las series: en los principales registros europeos<sup>71,85</sup> ronda el 10% frente al 34% en la serie japonesa<sup>94</sup>

<b>Tabla XXIII. Comparativa de los fenotipos de la EC en distintos estudios</b>			
<b>Fenotipo EC</b>	<b>Estudio SPIDER</b>	<b>Estudio SPIRIT<sup>15</sup></b>	<b>EUROKIDS<sup>85</sup></b>
L3 (ileocolónica)	61,8 %	56,9%	53%
L1 (ileal/ileocecal)	21,6%	26,5%	16%
L2 (colónico)	10,3%	16,6%	26%
B1 (inflamatorio)	90,7%	* 95,1%	82%
P (afectación perianal)	18,5%	*11,5%	8,2%
* Se incluyen datos del registro alemán CEDATA <sup>71</sup> en aquellos apartados en los que el estudio SPIRIT no ofrece los datos. EC: enfermedad de Crohn			

## 5.2. Intervalos de tiempo para el diagnóstico

Este trabajo, a diferencia de los anteriormente publicados, identifica hasta 6 intervalos diferentes de tiempo para el diagnóstico, de forma que se consigue identificar con mayor precisión aquel intervalo donde se genera mayor RD.

El primer estudio que divide el TD en intervalos es del grupo suizo (Vavricka y colaboradores), inicialmente con una muestra de adultos y niños<sup>60</sup> y posteriormente analizando sólo la parte pediátrica de su serie<sup>61</sup>. Nuestro trabajo usó el primer estudio de este grupo como idea para subdividir el TD en múltiples intervalos. El grupo de Vavricka sólo dividía en dos intervalos: el primero, desde el inicio de la clínica hasta la consulta al primer médico, que medía el retraso achacable al paciente (en el caso pediátrico al paciente y su familia), y el segundo intervalo desde la visita al primer médico hasta el diagnóstico, representando este intervalo el achacable al sistema sanitario.

Nuestro grupo decidió dividir este segundo intervalo, dado que hay varias partes implicadas claramente diferenciables, para tratar de detectar con más precisión dónde se acumulaba el RD. De esta forma tenemos el tiempo desde que el médico (habitualmente el de atención Primaria) recibe al paciente hasta que lo deriva al GI, que representa la parte del TD achacable a ese primer escalón sanitario. Posteriormente se analizó cuánto tarda en ser recibido ese paciente por el GI una vez derivado, siendo este un intervalo puramente administrativo, que depende fundamentalmente de las listas de espera del GI, de si la derivación se ha hecho o no desde el Hospital y de si el médico que remite a paciente ha tratado de acelerar el proceso (bien solicitando la consulta como preferente, contactando telefónicamente con el GI, derivándolo al Servicio de urgencias...).

El siguiente paso es saber cuánto tarda el GI en diagnosticar al paciente desde que lo recibe. El retraso en este intervalo será fundamentalmente achacable al GI (dependiendo del grado de sospecha que tenga de EII programará la colonoscopia de

forma más o menos precoz), aunque también puede haber una parte de retraso administrativo por la espera para la colonoscopia.

Se analiza a continuación cada intervalo por separado

### 5.2.1. Intervalo 1

Este intervalo es el que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta que el paciente (en el caso de Pediatría su familia) acude al primer médico.

En este intervalo el retraso que se genere es fundamentalmente achacable al paciente, aunque hay una pequeña parte achacable al Sistema Sanitario (dado que puede haber un pequeño tiempo de espera desde que se solicita la cita con el primer médico hasta que éste valora al paciente).

En la edad pediátrica, además, tenemos una particularidad que puede retrasar este intervalo, y es, sobre todo en los niños mayores, que el niño tarde en contárselo a sus padres. Los motivos que puede tener el paciente pueden ser varios: vergüenza por el tipo de sintomatología, no identificar los síntomas como importantes, no querer preocupar a sus padres, o tener miedo de que le lleven al médico y éste le haga pruebas<sup>68</sup> Una vez en manos de los padres los motivos de no acudir son también variados y similares: la creencia de que es algo pasajero, pensar que es una enfermedad banal o leve, no identificación de los síntomas (retraso de crecimiento), dificultades de acceso al sistema sanitario, falta de confianza en la medicina clásica en detrimento de terapias alternativas más naturales, creencias religiosas....<sup>68</sup>

El intervalo 1 en nuestra serie es de una mediana de 13 días, sin haber diferencias entre EC y CU. Comparando con otras series, este dato sólo lo encontramos en la cohorte Suiza<sup>60,61</sup>, que presentaba un tiempo ligeramente superior (mediana de 1 mes). En las

series de Arabia Saudí<sup>79</sup> y canadiense<sup>72</sup> el intervalo 1 incluye el tiempo hasta que el paciente es derivado al GI, razón por la que dicho intervalo en estas series es mucho más prolongado y mayor que el intervalo 2. Llama la atención que el grupo Saudí denomina además a su intervalo 1 “*patient related delay*” (retraso relacionado con el paciente), considerando parte del intervalo “achacable al paciente” el tiempo desde que el paciente acude al primer médico hasta que éste lo deriva al GI. Ese segmento, que en nuestra serie es el que más contribuye al RD, es claramente imputable al Sistema Sanitario, dado que una vez el paciente ha entrado en contacto con el primer médico, la responsabilidad del retraso es del médico. Además, en nuestro estudio observamos que un porcentaje no desdeñable de pacientes acuden varias veces al mismo médico antes de ser remitidos finalmente al GI.

### 5.2.2. Intervalo 2

**El intervalo 2a**, desde la primera consulta al médico hasta la derivación al pediatra gastroenterólogo, es de suma importancia y es sobre el que quizás se deba incidir más. Este intervalo se cuantifica generalmente en meses y es de especial relevancia, ya que se ha objetivado en este trabajo como el que influye más en el TD. Los factores determinantes de este intervalo son:

- 1- El índice de sospecha de EII por parte del pediatra de AP: la EII pediátrica, aunque ya hemos comentado anteriormente que su incidencia está en aumento, es una enfermedad infrecuente. Debido a la baja incidencia de la enfermedad y a la excelente cobertura de la red de Atención primaria en nuestro país, un pediatra de AP es posible que no vea en toda su carrera profesional a ningún niño con EII, o a lo sumo a 1. Un pediatra de atención primaria suele tener un cupo de unos 1000 niños aproximadamente, y la incidencia de EII en España es de 3 casos por cada

100000 hab/año. En una vida profesional de 40 años ( $40 \times 3 = 120/100000$ , o lo que es lo mismo, 1,2 de cada 1000) podría tener 1 paciente

Debido a ello lógicamente el índice de sospecha por su parte es bajo, y es muy probable que se piense antes en otras patologías más frecuentes y menos graves. Revisando en este trabajo los diagnósticos previos que tenían estos pacientes, la mayoría corresponde a patología infecciosa o funcional, mucho más frecuente en la práctica clínica habitual.

- 2- La experiencia previa del médico, dado que si ha atendido algún otro paciente con EII anteriormente, es más fácil que piense antes en ello
- 3- Las vías de comunicación con la unidad de referencia a la que se debe derivar al paciente: ante una sospecha clínica de EII sería ideal contactar de alguna forma (telefónica, correo electrónico) con la Unidad de referencia, lo que ayudará al médico de Primaria para orientarlo clínicamente, y en el caso de que se realizara una derivación, ésta fuera por una vía más rápida

En nuestra serie cabe destacar el papel que ejerce la afectación perianal y como su presencia constituye un elemento para el retraso diagnóstico aunque no de forma significativa. Curiosamente, la afectación perianal que sería la que nos debería dar una pista más de que nos encontramos con una EC, probablemente se interprete como la enfermedad principal y no se piensa que pueda ser un síntoma dentro de una enfermedad mayor. Este hallazgo coincide con el trabajo del grupo británico<sup>75</sup>, aunque en el resto de las series que analizan el RD la afectación perianal no se relaciona con el RD<sup>61,71,72,76</sup>

Mención especial merecen las reiteradas visitas al mismo médico por la misma sintomatología: el 20 % de los pacientes acudieron al mismo médico 6 o más veces, y en este grupo de los que visitaron en múltiples ocasiones se observa que es mucho más frecuente la EC que la CU. Este dato no está reflejado en la literatura hasta ahora, y se

relaciona claramente con la EC, probablemente debido a la sintomatología más similar a un trastorno funcional que la CU, en la que la rectorragia es un signo de alarma evidente y mucho más frecuente que en la EC.

En relación con las visitas al médico también se han calculado las OPD. Cabe destacar el elevado número de OPD de nuestra serie, aspecto que no ha sido valorado ni cuantificado en otras series publicadas de EII (ni pediátricas ni de adultos), por lo que no podemos comparar este resultado. La mayoría de los artículos en los que se analizan las OPD son relacionados con VIH, seguido de cáncer. Son enfermedades en las que un diagnóstico y tratamiento precoz puede significar un importante cambio en el pronóstico, razón por la que surgen estos estudios. Curiosamente sólo hemos hallado un artículo sobre OPD y EII<sup>95</sup>, y no busca las OPD de la propia EII, sino las del cáncer de colon en el paciente con EII.

**El intervalo 2b** es el tiempo que tarda en ser valorado el paciente por el GI desde que es derivado. Los tiempos del intervalo 2b de nuestra serie sólo son comparables con la serie de Canadá <sup>72</sup>, donde la mediana de este intervalo es de 6 días (vs. 2 semanas en nuestra serie) Aunque este intervalo es teóricamente puramente administrativo, el tiempo de este intervalo podría ser rebajado de algunas formas:

- 1- En el presente estudio hay una gran diferencia en este intervalo en función de que la derivación se realice desde el Hospital (1 día) o que se realice de forma ambulatoria (2 semanas). Es decir, una forma, aunque no es la ideal, de que el paciente sea valorado antes si la sospecha es alta es a través de los servicios de Urgencias Hospitalarias.
- 2- Tal y como se ha comentado previamente hablando del intervalo 2a, es clave la comunicación entre el médico de Atención primaria y la Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Este aspecto es de suma importancia ya que los

PAP, en la mayoría de las comunidades autónomas no disponen de ninguna otra vía para que el paciente sea atendido en atención hospitalaria que la derivación presencial, que además, en muchas comunidades están sometidas a plazos máximos de respuesta de hasta 60 días. Por ello es conveniente habilitar otras vías de comunicación con la unidad de referencia (telefónica, consulta virtual, etc.) para favorecer la derivación precoz. El contacto con la Unidad por parte del médico puede hacer que se salten trámites burocráticos o se realicen de forma más precoz, evitando de esta forma la canalización innecesaria a través de Urgencias, salvo que la gravedad manifiesta del cuadro precise de una atención hospitalaria urgente.

**El intervalo 2c**, que es el tiempo que tarda el GI en realizar el diagnóstico, fue en el presente trabajo de una mediana de 14 días sin haber diferencias entre EC y CU. Los resultados son similares a las pocas series publicadas que presentan este dato: en la serie canadiense<sup>72</sup> este intervalo fue de una mediana de 15 días, y en la saudita<sup>79</sup> de 18 días en la EC y 24 en la CU. Los datos de los 3 estudios confirman que los GI una vez reciben el paciente tardan en torno a 2 semanas en diagnosticarlo, por lo que contribuyen muy poco al RD.

Este intervalo tiene al igual que el 2b una gran parte administrativa. Podríamos dividirlo en el tiempo desde que el GI ve al paciente hasta que decide solicitar la colonoscopia, y desde que se solicita hasta que finalmente se realiza: Viendo los pocos días que dura este intervalo en los 3 estudios, es razonable pensar que casi todo el intervalo depende de la espera por la colonoscopia, y los tiempos parecen prudentes para una prueba que no se puede considerar urgente sino preferente.

En este intervalo no hubo diferencias significativas en relación ni al diagnóstico final (EC vs CU) ni tampoco dependió del médico responsable en realizar la exploración endoscópica. Sí tuvo un papel relevante en el diagnóstico precoz la gravedad del brote (wPCDAI/PUCAI) y los valores más elevados de CF que contribuyeron, muy probablemente, a incrementar el índice de sospecha por parte del GI.

**El intervalo 2** (suma de  $2a+2b+2c$ ), que transcurre desde que el paciente acude por primera vez al médico hasta el diagnóstico, y que representa el tiempo achacable al sistema sanitario, se vio claramente influenciado en nuestra serie por dos variables: las OPD y la derivación desde el ingreso hospitalario. No es infrecuente en nuestro medio que la falta de respuesta en relación al diagnóstico en atención primaria condicione que el paciente acuda o el MAP derive al paciente a los servicios de urgencia tratando de agilizar el proceso diagnóstico mediante el ingreso hospitalario, como ya se ha comentado previamente.

Respecto a otras publicaciones, este intervalo sólo es referido en las series del grupo suizo. En la serie pediátrica el intervalo 2 fue más corto en la EC que en nuestra serie (3 meses vs. 4,7 meses), y de 2 meses en ambas series para la CU.

En nuestro trabajo, el resumen en comparación con el grupo suizo es que los pacientes tardan menos en España en acudir al médico y el sistema sanitario español tarda más en diagnosticarlos.

### 5.3. Tiempo diagnóstico

El TD, como se ha definido previamente, es el tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico de la EII.

En la mayoría de las publicaciones viene definido como retraso diagnóstico, pero al referirse al mismo intervalo de tiempo podemos comparar con las demás series.

El TD en el presente estudio fue significativamente mayor en la EC que en la CU. No hay ningún trabajo en la literatura consultada en el que no ocurra esto, en todas las series consultadas tanto pediátricas como de adultos la EC se tarda más en diagnosticar que la CU<sup>60,61,64,70-72,75,76,79,85-87</sup>.

Como ya se ha comentado anteriormente, esto es debido a que la sintomatología en la EC se confunde más fácilmente con trastornos funcionales, y normalmente la sospecha de la organicidad en la EC la da la persistencia en el tiempo de dichos síntomas. Además, los signos y síntomas que nos pueden indicar organicidad pueden aparecer de forma tardía (desnutrición, retraso de crecimiento, astenia, anemia...) lo que no beneficia el diagnóstico precoz. En la CU, sin embargo, el síntoma más frecuente en nuestro estudio es la rectorragia, y es un síntoma que obliga a descartar organicidad en un corto periodo de tiempo.

En el presente estudio las medianas de los tiempos diagnósticos de EC y CU fueron de 6,3 y 3 meses respectivamente.

En la tabla XXIV se puede apreciar la comparativa con otros trabajos.

Se puede observar que el tiempo diagnóstico en nuestro trabajo es superior a la mayoría de las otras series, y sin embargo el TD de la CU es similar a lo previamente publicado. La comparativa con estos trabajos hay que hacerla con precaución, debido a la gran heterogeneidad entre todos ellos respecto a la recogida de datos, y por las grandes diferencias entre los sistemas de salud de cada país. Destaca por sus cortos TD el trabajo del grupo francés<sup>64</sup>, y por sus largos TD el estudio saudita<sup>79</sup>, que sorprende además al ser el más reciente (con 14 años de diferencia dobla las cifras del estudio francés).

<b>Tabla XXIV. Comparativa del tiempo diagnóstico en los diferentes estudios</b>		
<b>Estudio</b>	<b>TD en EC (mediana y RIC)</b>	<b>TD en CU( mediana y RIC)</b>
SPIDER	6.3 (RIC 3.3-12.3)	3 (RIC 1.6-5.6)
Spray 2001 <sup>76</sup>	10,8 m (rango 1-84)	4,6 m (rango 0,5-36)
Sawczenko 2003 <sup>75</sup>	6 m (RIC 3,6-12)	4,8 m (RIC 2,4-8,4)
EPIMAD 2005 <sup>64</sup>	4 m(RIC 2-9)	2 m(RIC 1-4)
Castro 2008 <sup>86</sup>	4 m	2 m
CEDATA 2011 <sup>71</sup>	5 m(RIC 2-10)	3 m(RIC 1-6)
Schoepfer 2017 <sup>61</sup>	4 m(RIC 2-8)	2 m (RIC 1-7)
Ricciuto 2017 <sup>72</sup>	6,8 m(RIC 2,9-12,5)	2,4 (RIC 1,3-5,3)
Mouzan 2019 <sup>79</sup>	8 m(RIC 4-24)	5m (RIC 2,1-8,8)
TD: tiempo diagnóstico; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; RIC: rango intercuartílico; m: meses		

En este trabajo no hemos hallado ningún factor de los estudiados que se relacione directamente con el RD. Los antecedentes familiares de EII no conllevaron un TD menor: aunque parecería lógico pensar que si algún familiar del paciente padece la enfermedad se pensará antes en ella, ni en este estudio ni en los otros estudios pediátricos en los que se investigó<sup>61,71,72,75,76</sup> se encuentra esa relación. En la experiencia del autor incluso hemos tenido algún caso en el que la familia insistía al PAP en que los síntomas del niño eran similares a los de su familiar afecto, y el PAP no inició los estudios pertinentes aduciendo que la EII “no existe en niños”.

En Pediatría no hay estudios que demuestren una relación entre un mayor TD y el patrón de la EC, aunque esta relación sí se aprecia en algunos trabajos de adultos<sup>78,82</sup>, donde curiosamente el patrón penetrante, o la EC más grave, se relaciona con mayor RD. . Cabe pensar si el RD es el que ha generado que el patrón se haya transformado en penetrante, o si el propio patrón penetrante genera un mayor RD.

Al igual que en la serie canadiense<sup>72</sup>, en este trabajo no hemos encontrado un mayor RD en los pacientes de menos edad como sí observan algunas otras series<sup>71,74,75</sup>, en las que se especula que en los niños pequeños el diagnóstico se retrasa porque la escasa incidencia de la enfermedad en los primeros años de vida hacen poco probable que se piense en ella.

#### 5.4. Fortalezas y debilidades del estudio

La aportación más significativa de nuestro trabajo, aparte de conocer la situación del RD en España, es lograr identificar en qué eslabón de la cadena existe mayor RD, para de esta forma poder trabajar en mejorar específicamente las debilidades de ese eslabón. Ningún trabajo divide el retraso en tantos intervalos como éste, lo que permite valorar más detenidamente el peso de cada uno de ellos. Además también se analizó qué médicos atienden a estos pacientes, y nos muestra también la gran cantidad de visitas médicas que puede sufrir un paciente con EIIp antes de ser diagnosticado, dato que ningún otro estudio ha analizado antes. El diseño prospectivo hace que los datos sean más fiables.

Las limitaciones del presente estudio son claras: la primera, aunque es una serie amplia para ser pediátrica, su tamaño muestral puede ser pequeño, lo que resta potencia al estudio. Por otra parte, aunque se realiza de forma prospectiva nada más ser diagnosticados los pacientes, el hecho de que los TD sean amplios hace que la fiabilidad de los datos que dependen de la memoria de los padres no sea tan precisa. Tampoco se han contrastado los datos aportados por la familia con las historias clínicas de los pacientes, por lo que al usar sólo los referidos por la familia podríamos tener un sesgo de recogida al poder los familiares magnificar el TD culpando de esta forma al médico.

Finalmente, y una vez identificado que en manos del Pediatra de AP se encuentra el intervalo donde mayor RD se genera, cabe valorar distintas estrategias para mejorar este RD. La primera, y que ya estamos implementando desde que analizamos estos resultados, es aportar una información a los pediatras de AP sobre la EII. Al ser una entidad infrecuente en la edad pediátrica, muchos pediatras no piensan en esta entidad. Por otra parte, establecer unos protocolos de peticiones de pruebas sanguíneas (analíticas con reactantes de fase aguda, albúmina, perfil férrico) y marcadores fecales (calprotectina o

lactoferrina) que aumenten la sospecha de una posible EII. Y finalmente, unos canales de derivación rápidos y específicos para este tipo de pacientes<sup>68</sup>.



## **CONCLUSIONES**



## 6. CONCLUSIONES

- 1- El tiempo diagnóstico en la EII pediátrica en España es de una mediana de 4,4 meses (RIC 2.6-10.4)
- 2- El tiempo diagnóstico en la EII pediátrica en España es significativamente mayor en la EC que en la CU (6,3 meses [RIC 3.3-12.3] vs. 3 meses [RIC 1.6-5.6]);  $p=0.0001$ ).
- 3- Consideramos Retraso diagnóstico cuando el TD es superior a 12.3 meses en la EC y a 5,6 meses en a CU.
- 4- El intervalo donde más retraso se genera es desde que el paciente acude al primer médico, que suele ser el Pediatra de Atención Primaria, hasta que es derivado al GI (intervalo 2a).
- 5- El primer médico al que más acude el paciente y al que acude en varias ocasiones es el Pediatra de Atención Primaria (74,5%).
- 6- La derivación por facultativos del hospital comparada con facultativos no hospitalarios (Pediatra de atención primaria y pediatra privado) supuso un diagnóstico de EII más precoz [OR 3.2 (IC 95% 1.1-8.9),  $p = 0.025$ ].
- 7- La edad del paciente, sexo, el fenotipo o localización de la enfermedad, la presencia de antecedentes familiares no se relacionaron con el TD
- 8- Los pacientes con RD presentaban valores de reactantes de fase aguda más elevados



## **BIBLIOGRAFÍA**



## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Conrad MA, Rosh JR. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Clin North Am* 2017;64(3):577–91.
2. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2014;8(5):341–8.
3. Allchin WH. A Discussion on “Ulcerative Colitis.”: Introductory Address. *Proc R Soc Med* 1909;2(Med Sect):59–75.
4. Morgagni G. Seat and causes of diseases. New York: Hafner publishing; 1960.
5. Dalziel TK. Thomas Kennedy Dalziel 1861-1924. Chronic interstitial enteritis. *Dis Colon Rectum* 1989;32(12):1076–8.
6. CROHN BB, GINZBURG L, OPPENHEIMER GD. Regional ileitis; a pathologic and clinical entity. *Am J Med* 1952;13(5):583–90.
7. 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* 2011;17(1):423–39.
8. Cucchiara S, Stronati L. Incidence in pediatric IBD is rising: help from health administrative data. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(4):1048–9.
9. Urlep D, Trop TK, Blagus R, Orel R. Incidence and phenotypic characteristics of pediatric IBD in northeastern Slovenia, 2002-2010. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(3):325–32.
10. Turunen P, Kolho K-L, Auvinen A, Iltanen S, Huhtala H, Ashorn M. Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987-2003. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(8):677–83.
11. Malaty HM, Fan X, Opekun AR, Thibodeaux C, Ferry GD. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(1):27–31.
12. Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, Rabeneck L, Mack DR, Brill H, et al.

- Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut* 2009;58(11):1490–7.
13. Orel R, Kamhi T, Vidmar G, Mamula P. Epidemiology of pediatric chronic inflammatory bowel disease in central and western Slovenia, 1994-2005. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(5):579–86.
  14. Martin-de-Carpi J, Rodriguez A, Ramos E, Jimenez S, Martinez-Gomez MJ, Medina E, et al. The complete picture of changing pediatric inflammatory bowel disease incidence in Spain in 25years (1985-2009): The EXPERIENCE registry. *J Crohn's Colitis* 2014;8(8):763–9.
  15. Martin-de-Carpi J, Rodriguez A, Ramos E, Jimenez S, Martinez-Gomez MJ, Medina 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.
  16. Cosgrove M, Al-Atia RF, Jenkins HR. The epidemiology of paediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 1996;74(S 3.):460–1.
  17. Barton JR, Gillon S, Ferguson A. Incidence of inflammatory bowel disease in Scottish children between 1968 and 1983; marginal fall in ulcerative colitis, three-fold rise in Crohn's disease. *Gut* 1989;30(5):618–22.
  18. Cottone M, Martorana G, Di Mitri R, Gammà C, Caprilli R. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Italy. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31(6): 503–7.
  19. Lehtinen P, Ashorn M, Iltanen S, Jauhola R, Jauhonen P, Kolho KL, et al. Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987-2003, a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(8):1778–83.
  20. Brullet E, Bonfill X, Urrútia G, Ochoa VR, Cueto M, Clofent J, et al. Estudio epidemiológico sobre la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en cuatro áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1998;110(17):651–6.
  21. Lopez-Serrano P, Perez-Calle JL, Carrera-Alonso E, Perez-Fernandez T, Rodriguez-Caravaca G, Boixeda-de-Miguel D, et al. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101(11):768–72.

22. Anton Martinez J, Ortega Gomez A, Arranz Carrero A, Molina Sanchez A, Alvarez Garcia JF, Moreiras Jimenez JL, et al. [Incidence of inflammatory bowel disease in the health area of Navalmoral de la Mata (Caceres, Spain) between 2000 and 2009]. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33(10):694–9.
23. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep* 2019;21(8): 40.
24. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc* 2019;94(1):155–65.
25. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol* 2015;110(4):564–71.
26. Orholm M, Fonager K, Sorensen HT. Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94(11):3236–8.
27. Zhao M, Burisch J. Impact of Genes and the Environment on the Pathogenesis and Disease Course of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2019;64(7):1759–69.
28. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014;146(6):1489–99.
29. Cholapranee A, Ananthakrishnan AN. Environmental Hygiene and Risk of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(9):2191–9.
30. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg* 2017;26(6):349–55.
31. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr* 2015;169(11):1053–60.
32. Martin-de-Carpi J, Pujol Muncunill G, Navas-López VM. Enfermedad de Crohn. En: Sociedad Española de Gastroenterología Hepatología y Nutrición pediátrica, editor. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Madrid: ERGON;

2016. p 287–302.
33. Freeman HJ. Comparison of longstanding pediatric-onset and adult-onset Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(2):183–6.
  34. Ishige T. Growth failure in pediatric onset inflammatory bowel disease: mechanisms, epidemiology, and management. *Transl Pediatr* 2019;8(1):16–22.
  35. 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(6):839–49.
  36. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976;63(1):1–12.
  37. Rodríguez A, Jiménez-Treviño S. Enfermedad inflamatoria intestinal: colitis ulcerosa y no clasificada. In: Sociedad Española de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica, editor. *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. 4th ed. Madrid: ERGON; 2016. p. 303–16.
  38. 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*. 2017;65(2):200–6.
  39. Guariso G, Gasparetto M, Visonà Dalla Pozza L, Dincà R, Zancan L, Sturniolo G, et al. Inflammatory bowel disease developing in paediatric and adult age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(6):698–707.
  40. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008 ;135(4):1114–22.
  41. Jang HJ, Kang B, Choe BH. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Transl Pediatr*. 2019;8(1):4–15.
  42. 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 Jun;58(6):795–806.

43. IBD Working Group of the European Society for Paediatric 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.
44. 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(5):637–45.
45. Ayling RM, Kok K. Fecal Calprotectin. *Adv Clin Chem* 2018;87:161–90.
46. Akobeng AK. Clinical usefulness of the faecal calprotectin test in suspected paediatric inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr* 2018;107(11):2019–23.
47. Egea Valenzuela J, Antón Ródenas G, Sánchez Martínez A. Use of biomarkers in inflammatory bowel disease. Vol. 152, *Medicina Clinica*. Ediciones Doyma, S.L.; 2019. p. 310–6.
48. Herrera OR, Christensen ML, Helms RA. Calprotectin: Clinical Applications in Pediatrics. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016 ;21(4):308–21.
49. Zhou G, Song Y, Yang W, Guo Y, Fang L, Chen Y, et al. ASCA, ANCA, ALCA and Many More: Are They Useful in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease? *Dig Dis*. 2016;34(1–2):90–7.
50. Horn MP, Peter AM, Righini Grunder F, Leichtle AB, Spalinger J, Schibli S, et al. PR3-ANCA and panel diagnostics in pediatric inflammatory bowel disease to distinguish ulcerative colitis from Crohn's disease. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208974.
51. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, Validation, and Evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: A Prospective Multicenter Study. *Gastroenterology* 2007;133(2):423–32.
52. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12(4):439–47.
53. Turner D, Griffiths AM, Walters TD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M, et al. Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and

- comparison with its other short versions. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(1):55–62.
54. Ruemmele FM, Hyams JS, Otley A, Griffiths A, Kolho KL, Dias JA, et al. Outcome measures for clinical trials in paediatric IBD: An evidence-based, expert-driven practical statement paper of the paediatric ECCO committee. *Gut* 2015;64(3):438–46.
  55. Truelove SC. Cortisone in Ulcerative Colitis Final Report on a Therapeutic Trial. *Br Med J* 1955;2(4947):1041–8.
  56. Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis. *Lancet*. 1990;336(8706):16–9.
  57. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, 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*. 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A.
  58. 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(6):1314–21.
  59. Nahon S, Lahmek P, Paupard T, Lesgourgues B, Chaussade S, Peyrin-Biroulet L, et al. Diagnostic Delay Is Associated with a Greater Risk of Early Surgery in a French Cohort of Crohn’s Disease Patients. *Dig Dis Sci*. 2016;61(11):3278–84.
  60. Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, Pittet V, Michetti P, Felley C, et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(3):496–505.
  61. 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(2):245–7.
  62. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn’s disease. *J Crohn’s Colitis* 2014;8(10):1179–207.
  63. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European

- evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohn's Colitis* 2017;11(1):3–25.
64. Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: A prospective population-based study in Northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(1):49–55.
  65. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362(15):1383–95.
  66. Solitano V, D'Amico F, Zacharopoulou E, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Early Intervention in Ulcerative Colitis: Ready for Prime Time? *J Clin Med* 2020;9(8):2646.
  67. Danese S, Fiorino G, Fernandes C, Peyrin-Biroulet L. Catching the Therapeutic Window of Opportunity in Early Crohn's Disease. *Curr Drug Targets* 2014;15(11):1056–63.
  68. Martín-de-Carpi J, Jiménez-Treviño S, Pujol-Muncunill G, Martín-Masot R, Navas-López VM. Tiempo hasta el diagnóstico en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica: claves para un diagnóstico precoz. *An Pediatr (Barc)*. 2020;92:242
  69. Lee DW, Koo JS, Choe JW, Suh SJ, Kim SY, Hyun JJ, et al. Diagnostic delay in inflammatory bowel disease increases the risk of intestinal surgery. *World J Gastroenterol*. 2017;23(35):6474–81.
  70. Nguyen VQ, Jiang D, Hoffman SN, Guntaka S, Mays JL, Wang A, et al. Impact of Diagnostic Delay and Associated Factors on Clinical Outcomes in a U.S. Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(10):1825–31.
  71. 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(3):467-473.e2.
  72. 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(4):319–26.
73. Wagener M, Pais AB, Orsi M. One-year prospective registry of inflammatory bowel disease in the Argentine pediatric population. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(6):533–40.
  74. Arcos-Machancoses J V., Donat-Aliaga E, Polo-Miquel B, Masip-Simo E, Ribes-Koninckx C, Pereda-Perez A. Retraso diagnostico en la enfermedad inflamatoria intestinal pediatrica. Descripcion y estudio de los factores de riesgo. *An Pediatr* 2015;82(4):247–54.
  75. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. Vol. 88, *Archives of Disease in Childhood*. 2003. p. 995–1000.
  76. Spray C, Debelle G, Murphy M. Current diagnosis, management and morbidity in paediatric inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr*. 2007;90(4):400–5.
  77. Nahon S, Ramtohul T, Paupard T, Belhassan M, Clair E, Abitbol V. Evolution in clinical presentation of inflammatory bowel disease over time at diagnosis: A multicenter cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(10):1125–9.
  78. Cantoro L, Di Sabatino A, Papi C, Margagnoni G, Ardizzone S, Giuffrida P, et al. The time course of diagnostic delay in inflammatory bowel disease over the last sixty years: An Italian multicentre study. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(8):975–80.
  79. 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 Jul 1;25(4):257–61.
  80. Lyratzopoulos G, Vedsted P, Singh H. Understanding missed opportunities for more timely diagnosis of cancer in symptomatic patients after presentation. *Br J Cancer*. 2015;112(Suppl 1):S84–91.
  81. Estudios Españoles de Crecimiento - Estudio Transversal 2010 Available from: <https://www.estudiosdecrecimiento.es/estudio-transversal-publicaciones.html>
  82. 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(2):175–81.

83. Nahon S, Lahmek P, Lesgourgues B, Poupardin C, Chaussade S, Peyrin-Biroulet L, et al. Diagnostic delay in a French cohort of Crohn's disease patients. *J Crohn's Colitis* 2014;8(9):964–9.
84. Li Y, Ren J, Wang G, Gu G, Wu X, Ren H, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with increased rate of abdominal surgery: A retrospective study in Chinese patients. *Dig Liver Dis* 2015;47(7):544–8.
85. De Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, De Ridder L, Paerregaard A, Veres G, et al. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: Results of a 5-year audit of the EUOKIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(3):374–80.
86. Castro M, Papadatou B, Baldassare M, Balli F, Barabino A, Barbera C, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: Data from the pediatric national IBD register (1996-2003). *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(9):1246–52.
87. 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(12):1–13.
88. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, De Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 2: Acute severe colitis - An evidence-based consensus guideline from the european Crohn's and colitis organization and the european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(2):292–310.
89. Rustgi SD, Kayal M, Shah SC. Sex-based differences in inflammatory bowel diseases: a review. *Therap. Adv. Gastroenterol.*2020;13: 1756284820915043.
90. Herzog D, Buehr P, Koller R, Rueger V, Heyland K, Nydegger A, et al. Gender differences in paediatric patients of the swiss inflammatory bowel disease cohort study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2014;17(3):147–54.
91. Sauer CG, Kugathasan S. Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Highlighting Pediatric Differences in IBD. *Med. Clin. North Am.*2010;94(1):35–52.
92. De Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JME, et al. Disease

Phenotype at Diagnosis in Pediatric Crohn's Disease: 5-year Analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Feb;19(2):378-85.

93. 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(11):1744–53.
94. Arai K, Kunisaki R, Kakuta F, Hagiwara S, Murakoshi T, Yanagi T, et al. Phenotypic characteristics of pediatric inflammatory bowel disease in Japan: results from a multicenter registry. *Intest Res* 2020 ;18(4):412–20.
95. Gordon C, Chee D, Hamilton B, Heerasing NM, Hendy P, Chanchlani N, et al. Root-cause analyses of missed opportunities for the diagnosis of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53(2):291–301.

## **ANEXOS**



## 8. ANEXOS

### ANEXO I

Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI) <sup>52</sup>				
Historia de una semana de duración				
<b>DOLOR ABDOMINAL</b>				
0= No		5= Leve, de corta duración, no interfiere con actividades		10= Intenso, diario, de larga evolución, interfiere con actividades, nocturno
<b>ESTADO GENERAL, FUNCIONAMIENTO DEL PACIENTE</b>				
0= No limitaciones en las actividades normales		5= Dificultad ocasional para mantener las actividades de sus pares		10= Limitaciones muy frecuentes para mantener las actividades de sus pares
<b>DEPOSICIONES POR DÍA</b>				
0= 0-1, líquidas sin sangre o no líquidas		5= Hasta 2 deposiciones al día semiformadas con pequeña cantidad de sangre o de 2-5 líquidas sin sangre		10= Sangrado evidente en las deposiciones o $\geq 6$ deposiciones líquidas o deposiciones nocturnas
<b>LABORATORIO</b>				
<b>VSG (mm/h)</b>				
0= <20		5= 20-50		10= >50
<b>Albúmina (g/dl)</b>				
0= $\geq 3.5$		5= 3.1-3.4		10= $\leq 3$
<b>Hematocrito(%)</b>				
<10 años	<b>Varón 11-14 años</b>	<b>Varón 15-19 años</b>	<b>Mujer 11-19 años</b>	<b>Puntos</b>
>33	>35	>37	>34	0
28-32	30-34	32-36	29-33	2.5
<28	<30	<32	<29	5
<b>EXPLORACIÓN FÍSICA</b>				
<b>Peso</b>				
0= Ganancia ponderal; peso estable, mantenido o perdido de forma voluntaria		5= Peso mantenido o pérdida de peso involuntaria del 1-9%		10= Pérdida de peso involuntaria $\geq 10\%$
<b>Abdomen</b>				
0= No se observan masas abdominales ni dolor con la palpación		5= Dolor con la palpación o masas abdominales sin dolor con la palpación		10= Dolor con la palpación, contractura abdominal o masa abdominal definida
<b>Talla</b>				
0= Disminución de menos de 1 escala		5= Disminución de 1 a 2 escalas		10= Disminución de más de 2 escalas
<b>Enfermedad perianal</b>				
0= Ninguna o tags indoloros		5= 1 o 2 fistulas indoloras, con drenaje escaso y sin inflamación		10= Fístulas activas, drenaje evidente, inflamación o abscesos
<b>Manifestaciones extraintestinales: Fiebre <math>\geq 38.5^{\circ}\text{C}</math> durante 3 días en la última semana, artritis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso o uveítis</b>				
0= Ninguno		5= 1		10= 2 o más
Puntos: 0-100. Remisión <10; Leve: 10-27.5; Moderado: 27.5-37.5; Grave: $\geq 37.5$ . Adaptado de referencia 76				

## ANEXO II

Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (wPCDAI) <sup>53</sup>		
Historia de una semana de duración		
<b>DOLOR ABDOMINAL</b>		
0= No	10= Leve, no interfiere con actividades	20= Moderado/grave: diario, de larga evolución, interfiere con actividades, nocturno
<b>ESTADO GENERAL, FUNCIONAMIENTO DEL PACIENTE</b>		
0= No limitaciones en las actividades normales	10= Dificultad ocasional para mantener las actividades de sus pares	20= Limitaciones muy frecuentes para mantener las actividades de sus pares
<b>DEPOSICIONES POR DÍA</b>		
0= 0-1, líquidas sin sangre o no líquidas	7.5= Hasta 2 deposiciones al día semiformadas con pequeña cantidad de sangre o de 2-5 líquidas sin sangre	15= Sangrado evidente en las deposiciones o $\geq 6$ deposiciones líquidas o deposiciones nocturnas
<b>LABORATORIO</b>		
<b>VSG (mm/h)</b>		
0= $<20$	7.5= 20-50	15= $>50$
<b>Albúmina (g/dl)</b>		
0= $\geq 3.5$	10= 3.1-3.4	20= $\leq 3$
<b>EXPLORACIÓN FÍSICA</b>		
<b>Peso</b>		
0= Ganancia ponderal; peso estable, mantenido o perdido de forma voluntaria	5= Peso mantenido o pérdida de peso involuntaria del 1-9%	10= Pérdida de peso involuntaria $\geq 10\%$
<b>Enfermedad perianal</b>		
0= Ninguna o <i>tags</i> indoloros	7.5= 1 o 2 fístulas indoloras, con drenaje escaso y sin inflamación	15= Fístulas activas, drenaje evidente, inflamación o abscesos
<b>Manifestaciones extraintestinales: Fiebre <math>\geq 38.5^{\circ}\text{C}</math> durante 3 días en la última semana, artritis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso o uveítis</b>		
0= Ninguno	10= 1 o más de los anteriores	
Puntos: 0-125. Remisión $<12.5$ ; Leve: 12.5-40; Moderado: $>40-57.5$ ; Grave: $\geq 57.5$ . Adaptado de referencia 77		

## ANEXO III

<b>Índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI)<sup>51</sup></b>	
<b>VARIABLE</b>	<b>PUNTUACIÓN</b>
<b>Dolor abdominal</b>	
No	0
Puede ser ignorado	5
No puede ser ignorado	10
<b>Rectorragia</b>	
No	0
Pequeña cantidad en menos del 50% de las deposiciones	10
Pequeña cantidad en todas las deposiciones	20
Gran cantidad(>50% del contenido de las heces)	30
<b>Consistencia de la mayoría de las deposiciones</b>	
Formadas	0
Parcialmente formadas	5
Completamente sin formar	10
<b>Número de deposiciones en 24 h</b>	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
<b>Deposiciones nocturnas(cualquier episodio que despierte al paciente)</b>	
No	0
Si	10
<b>Nivel de actividad</b>	
Sin limitación en la actividad	0
Limitación ocasional en la actividad	5
Gran limitación en la actividad	10
Puntos: 0-85. Remisión <10; Leve: 10-34; Moderado: 35-64; Grave: ≥65. Adaptado de referencia 52	

## ANEXO IV

### CUESTIONARIO A RELLENAR POR EL MÉDICO

- Identificación del paciente:

-Tipo de centro/especialista:

-Hospital terciario con Unidad de referencia en EII-P

-Hospital secundario

-Hospital comarcal

-Gastroenterólogo pediátrico de práctica privada

- Fecha aproximada de inicio de los síntomas:

- Fecha aproximada de la visita al primer médico:

-¿quién es el primer médico que recibe al paciente con sus primeros síntomas?

1- Pediatra de Atención Primaria

2- Pediatra privado

3-Atención primaria de adultos (médico de cabecera)

4- Servicio de Urgencias

5- Pediatra de Hospital no especialista en Digestivo Infantil (especificar tipo: pediatra de planta, consulta de pediatría General, etc...):

6-. Pediatra especialista en Digestivo Infantil

7. Gastroenterólogo de adultos

- Nº de médicos visitados antes de llegar al especialista en Digestivo Infantil y tipos de especialistas

-Nº de visitas a un mismo médico de cabecera por los síntomas guía hasta ser enviado a un especialista en Digestivo Infantil?

-Nº de visitas a servicios de urgencias por los síntomas-guía hasta el diagnóstico?

-¿Algún ingreso previo por dichos síntomas-guía?

- Qué médico envió al paciente al Especialista de Digestivo Infantil?

1- Pediatra de Atención Primaria

2- Pediatra privado

3- Atención primaria de adultos (médico de cabecera)

4- Servicio de Urgencias

5- Pediatra de Hospital no especialista en Digestivo Infantil

6- Pediatra especialista en Digestivo Infantil

7. Gastroenterólogo de adultos

- Fecha de derivación al especialista en Digestivo Infantil:

- La derivación es durante un ingreso?

- Fecha de la primera visita en el especialista en Digestivo infantil:

- Fecha de la endoscopia:

- Fecha del diagnóstico (si es distinto de la endoscopia):

-¿Quién realiza la endoscopia diagnóstica en el centro?

- Diagnósticos previos recibidos:

## ANEXO V

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### HOJA DE INFORMACIÓN PARA SOLICITAR LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

**Título del estudio: Retraso en el Diagnóstico en Enfermedad Inflamatoria Intestinal Pediátrica.**

**Nombre del paciente:** \_\_\_\_\_

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

#### 1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Diagnosticar la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) puede ser un reto considerable, sobre todo en casos con actividad leve debido al solapamiento de síntomas con trastornos más banales. El retraso en el diagnóstico de esta entidad representa un problema importante, debido por una parte a la presencia de sintomatología en ocasiones limitante para la actividad diaria, y por otra parte a que existen evidencias avalando que el tratamiento precoz de la enfermedad consigue una mayor efectividad.

En estos momentos carecemos de datos para saber qué retraso en el diagnóstico en esta enfermedad hay en España, por lo que se va a realizar un estudio en Hospitales de toda España para conocer estos datos y posteriormente poder intentar disminuir el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo.

#### 2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

Analizar el retraso en el diagnóstico de los pacientes pediátricos españoles afectados de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

#### 3. BENEFICIOS Y RIESGOS DEL ESTUDIO

La participación en este estudio implica simplemente la realización por parte de su médico de un cuestionario con preguntas relativas al tiempo que se ha tardado en diagnosticar la Enfermedad Inflamatoria Intestinal que padece su hijo. Los datos de su hijo serán anónimos, y será imposible identificarlo por parte de ningún profesional que no sea su propio médico.

Aunque directamente a su hijo/a no le suponga ningún beneficio, los conocimientos derivados de los resultados del estudio pueden ser útiles en el futuro para el diagnóstico más precoz de esta enfermedad.

#### 4. ACLARACIONES

- 1 Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- 2 No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- 3 Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- 4 No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- 5 No recibirá pago por su participación.
- 6 Los investigadores no perciben ninguna compensación económica directa o indirecta por su participación en el estudio

7 En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

8 La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

#### **5. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
**Firma del participante o del padre o tutor**                      **Fecha**

#### **Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_  
**Firma del investigador**    **Fecha**

## ANEXO VI

### CERTIFICADO DE APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR EL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

CONSEJERÍA DE SALUD

Dirección General de Calidad,  
Transformación y Gestión del  
Conocimiento

Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias

Hospital Universitario Central de Asturias

N-1, S3.19

Avda. de Roma, s/n

33011 Oviedo

Tfno: 9851079 27 (ext. 37927/38028),

ceim.asturias@asturias.org

Oviedo, 05 de Junio de 2019

El Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación nº106 /2012, titulado: RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO EN EII PEDIÁTRICA". Investigador Principal: Dr. Santiago Jiménez Treviño de la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del HUCA

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

NOTA: Este Proyecto fue autorizado con fecha de 2012

Fdo: Mauricio Telenti Asensio  
Secretario del Comité de Ética de la Investigación  
del Principado de Asturias



## **ANEXO VII**

### **COMUNICACIONES A CONGRESOS DEL PRESENTE ESTUDIO**

1-Diagnostic delay in paediatric Inflammatory Bowel Disease in Spain: The SPIDER registry preliminary results. 10th Congress of ECCO. Barcelona, 18 al 21 de 2015.

En:[https://www.eccoibd.eu/images/2\\_Congresses\\_Events/2015/Discover\\_the\\_programme/MAS TER\\_ECCO'15%20Final%20programme\\_WEB.pdf](https://www.eccoibd.eu/images/2_Congresses_Events/2015/Discover_the_programme/MAS TER_ECCO'15%20Final%20programme_WEB.pdf)

2-Retraso en el diagnóstico en enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica en España: resultados definitivos del estudio SPIDER. XXIV Congreso de la SEGHN. San Sebastián, 25 al 27 de mayo de 2017. En: RevEsp Pediatr 2017; 73(3): 163.

3-Diagnostic Delay in Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Spain: The SPIDER Registry. 4<sup>th</sup> International Symposium on Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Barcelona, 13-16 de Septiembre de 2017. En: JPGN 2017; 65 (S1): S28.

## **ANEXO VIII**

### **ARTÍCULO DERIVADO DEL PRESENTE ESTUDIO**

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.* 2020 Oct 15;8:584278



# Spanish Pediatric Inflammatory Bowel Disease Diagnostic Delay Registry: SPIDER Study From Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Consolato Sergi,  
University of Alberta Hospital, Canada

### Reviewed by:

Francesco Valitutti,  
Ospedali Riuniti San Giovanni di Dio e  
Ruggi d'Aragona, Italy  
Matjaž I Jomen,  
University Medical Centre  
Ljubljana, Slovenia

### \*Correspondence:

Victor Manuel Navas-López  
victor.navas@gmail.com

† These authors share  
senior authorship

### Specialty section:

This article was submitted to  
Pediatric Gastroenterology,  
Hepatology and Nutrition,  
a section of the journal  
Frontiers in Pediatrics

Received: 16 July 2020

Accepted: 31 August 2020

Published: 15 October 2020

### Citation:

Jiménez Treviño S, Pujol Muncunill G,  
Martín-Masot R, Rodríguez  
Martínez A, Segarra Cantón O, Peña  
Quintana L, Armas Ramos H,  
Eizaguirre Arocena FJ, Barrio Torres J,  
García Burriel JI, Ortigosa Castillo L,  
Donat Aliaga E, Crujeiras Martínez V,  
Barros García P, Botija Arcos G,  
Bartolomé Porro JM, Juste Ruiz M,  
Ochoa Sangrador C, García  
Casales Z, Galicia Poblet G, Oliver  
Goicolea P, Lorenzo Garrido H, García  
Romero R, La Orden Izquierdo E,  
Pérez Solís D, Navas-López VM, Díaz  
Martín JJ and Martín de Carpi J (2020)  
Spanish Pediatric Inflammatory Bowel  
Disease Diagnostic Delay Registry:  
SPIDER Study From Sociedad  
Española de Gastroenterología,  
Hepatología y Nutrición Pediátrica.  
*Front. Pediatr.* 8:584278.  
doi: 10.3389/fped.2020.584278

Santiago Jiménez Treviño<sup>1</sup>, Gemma Pujol Muncunill<sup>2</sup>, Rafael Martín-Masot<sup>3</sup>,  
Alejandro Rodríguez Martínez<sup>4</sup>, Oscar Segarra Cantón<sup>5</sup>, Luis Peña Quintana<sup>6</sup>,  
Honorio Armas Ramos<sup>7</sup>, Francisco Javier Eizaguirre Arocena<sup>8</sup>, Josefa Barrio Torres<sup>9</sup>,  
José Ignacio García Burriel<sup>10</sup>, Luis Ortigosa Castillo<sup>11</sup>, Ester Donat Aliaga<sup>12</sup>,  
Vanessa Crujeiras Martínez<sup>13</sup>, Patricia Barros García<sup>14</sup>, Gonzalo Botija Arcos<sup>15</sup>,  
Juan Manuel Bartolomé Porro<sup>16</sup>, Mercedes Juste Ruiz<sup>17</sup>, Carlos Ochoa Sangrador<sup>18</sup>,  
Zuriñe García Casales<sup>19</sup>, Gonzalo Galicia Poblet<sup>20</sup>, Pablo Oliver Goicolea<sup>21</sup>,  
Helena Lorenzo Garrido<sup>22</sup>, Ruth García Romero<sup>23</sup>, Enrique La Orden Izquierdo<sup>24</sup>,  
David Pérez Solís<sup>25</sup>, Victor Manuel Navas-López<sup>3\*</sup>, Juan José Díaz Martín<sup>†</sup> and  
Javier Martín de Carpi<sup>†</sup>

<sup>1</sup> Pediatrics Oviedo, Hospital Universitario Central de Asturias, Asturias, Spain, <sup>2</sup> Unit for the Comprehensive Care of Paediatric Inflammatory Bowel Disease, Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona, Spain, <sup>3</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Spain, <sup>4</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain, <sup>5</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain, <sup>6</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias, Las Palmas Gran Canaria, Spain, <sup>7</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Spain, <sup>8</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián, Spain, <sup>9</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Spain, <sup>10</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Spain, <sup>11</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Spain, <sup>12</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital La Fe, Valencia, Spain, <sup>13</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, <sup>14</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, Spain, <sup>15</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, San Rafael Hospital, Madrid, Spain, <sup>16</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital Río Carrion, Palencia, Spain, <sup>17</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital Universitari San Juan de Alicante, Sant Joan d'Alacant, Spain, <sup>18</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, Spain, <sup>19</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital Universitario Araba Sede Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz, Spain, <sup>20</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital General Universitario de Guadalajara, Guadalajara, Spain, <sup>21</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital de Mendaró, Mendaró, Spain, <sup>22</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital de Basurto, Basurto, Spain, <sup>23</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain, <sup>24</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Spain, <sup>25</sup> Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital San Agustín de Avilés, Avilés, Spain

**Background and Aims:** Diagnostic delay (DD) is especially relevant in children with inflammatory bowel disease, leading to potential complications. We examined the intervals and factors for DD in the pediatric population of Spain.

**Methods:** We conducted a multicentric prospective study, including 149 pediatric inflammatory bowel disease patients, obtaining clinical, anthropometric, and biochemical data. Time to diagnosis (TD) was divided into several intervals to identify those where the

DD was longer and find the variables that prolonged those intervals. Missed opportunities for diagnosis (MODs) were also identified.

**Results:** Overall TD was 4.4 months (interquartile range [IQR] 2.6–10.4), being significantly higher in Crohn's disease (CD) than in ulcerative colitis (UC) (6.3 [IQR 3.3–12.3] vs. 3 [IQR 1.6–5.6] months,  $p = 0.0001$ ). Time from the visit to the first physician until referral to a pediatric gastroenterologist was the main contributor to TD (2.4 months [IQR 1.03–7.17] in CD vs. 0.83 months [IQR 0.30–2.50] in UC,  $p = 0.0001$ ). One hundred and ten patients (78.3%) visited more than one physician (29.9% to 4 or more), and 16.3% visited the same physician more than six times before being assessed by the pediatric gastroenterologist. The number of MODs was significantly higher in CD than that in UC patients: 4 MODs (IQR 2–7) vs. 2 MODs (IQR 1–5),  $p = 0.003$ . Referral by pediatricians from hospital care allowed earlier IBD diagnosis (odds ratio 3.2 [95% confidence interval 1.1–8.9],  $p = 0.025$ ).

**Conclusions:** TD and DD were significantly higher in CD than those in UC. IBD patients (especially those with CD) undergo a large number of medical visits until the final diagnosis.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, diagnostic delay, time to diagnosis, children

## INTRODUCTION

Pediatric inflammatory bowel disease (PIBD) groups together a number of chronic disorders with poorly understood etiology, including Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC), and inflammatory bowel disease unclassified (IBD-U) (1). Although its incidence has increased in recent years (2), PIBD remains infrequent in primary care clinics (3). Primary care pediatricians (PCPs) visit patients with diseases that display IBD symptoms but with a much higher prevalence (functional gastrointestinal disorders, infectious gastroenteritis, celiac disease, etc.), which it should be noted, account for a high number of visits they must face daily. These three factors, low prevalence of PIBD, attention to more prevalent diseases, and heavy caseloads, might condition a lack of diagnostic suspicion and, therefore, a delay in the diagnosis of inflammatory bowel disease (IBD) (4).

Time to diagnosis (TD) is defined as the time interval from the patient's onset of symptoms to the final diagnosis of IBD (5) and is especially relevant in children. Missing school days and social isolation secondary to the disease and the undue prolongation of the diagnostic process are some of the potential consequences of prolonged TD (4). Diagnosis delay (DD) in PIBD is associated with an increased risk of complications (6, 7), growth failure and delayed puberty (8), more extensive disease (3, 9, 10), worse response to medical treatment (9), greater need for surgery (6), and lower health-related quality of life (11). The objectives of the present study were to describe the total duration of the PIBD diagnosis in Spain and the duration of the different subintervals that could build total TD and to identify factors associated with DD.

## PATIENTS AND METHODS

We conducted a multicentric prospective cohort study that included pediatric patients diagnosed with IBD between 2014 and 2015, based on clinical, laboratory, endoscopic, radiological, and histological criteria, according to European Society for Pediatric Gastroenterology Revised Porto Criteria for the diagnosis of IBD in children and adolescents (12). The participating centers were invited through the distribution list of the Spanish Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica). A case report form (CRF) was designed and distributed by email to the participating centers. Written informed consent was obtained from parents and also from patients older than 12 years old before the inclusion in the study and before collecting the data on the CRF. The CRF was to be completed and sent to the coordinator within 1 month from diagnosis.

TD was defined as the time between symptom onset and IBD diagnosis. The following subintervals were also defined: Interval 1: time from the onset of symptoms to the first consultation with a physician; Interval 2: time from initial physician's visit until IBD diagnosis. Interval 2 was divided into three subintervals: Interval 2a, time from the first physician's visit until referral to a pediatric gastroenterologist (PG); Interval 2b: time from referral to the PG until the PG office visit; Interval 2c: time from the PG visit until IBD diagnosis.

DD was defined as an overall TD greater than the upper quartile. Subintervals were similarly defined as prolonged if they exceeded the upper quartile. Missed opportunities for diagnosis (MODs) were defined as those episodes of medical care where IBD diagnostic workup was not started despite the presence of

one or more signs/symptoms suggestive of IBD being reported during the interview.

Medical care episodes were defined as those situations of doctor–patient interaction either in primary care, emergency care departments (ERs), or hospital care (4). The exact dates of the onset of symptoms and the initial consultation and the type of physician were collected, as well as the number of visits to the same physician before being referred to the PG, number of physicians consulted until reaching an IBD diagnosis, number of visits to the ER and hospital admissions generated before the diagnosis, date of referral to the PG, date of the first visit to the PG, date of the endoscopic procedures, and the date of IBD diagnosis if they were not the same.

The IBD phenotype was recorded according to the Paris classification (13). Disease activity at diagnosis was calculated using the weighted Pediatric Crohn's Disease Activity Index (wPCDAI) (14) for CD. The Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (15) was used to calculate UC activity. We considered C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate, albumin, complete blood count, and fecal calprotectin, although orosomucoid levels do not have the sensitivity of CRP or calprotectin was used as a laboratory marker in some centers and was also collected (16). Anthropometric (17), epidemiological data (rural or urban environment; a population of over 10,000 inhabitants was considered urban), and smoking status (active or passive) were also collected. Both passive and active exposures to tobacco smoke in childhood affect the development of IBD, although the effects on it are more evident with active smoking than with passive smoking (18).

To consider the time of onset of symptoms, the following were considered signs or symptoms suggestive of IBD (4):

- Signs: recurrent mouth ulcers, recurrent perianal disease (abscesses, fistulae, fissures, or skin tags), prolonged fever, extraintestinal manifestations (episcleritis, scleritis, uveitis, erythema nodosum, gangrenous pyoderma, psoriasis, arthritis, or digital clubbing), delayed linear growth (at least 1 standard deviation below the target height), or delayed puberty.
- Symptoms: asthenia or anorexia, nocturnal bowel movements, urgency, diarrhea lasting  $\geq 2$ –4 weeks (Bristol stool chart type 5–7) or  $\geq 2$  episodes in the past 6 months with no other apparent cause, bloody diarrhea lasting  $> 1$  week, recurrent abdominal pain  $> 14$  days or  $\geq 2$  episodes of abdominal pain in the past 5 months (not meeting Rome IV criteria for a functional disorder), unintended weight loss  $> 1$  kg, or anal bleeding in the absence of constipation (based on Rome IV criteria).

## Statistical Analysis

Variables with normal distribution were expressed as mean  $\pm$  standard deviation, and those without normal distribution were expressed as median and interquartile range (IQR). Kolmogorov–Smirnov test was used to evaluate the normality of the distribution. Student's *t*-test and Wilcoxon signed-rank test were used for paired samples, and the Chi-square test was

used to compare proportions. To compare variables, the Kruskal–Wallis test was applied. If the hypothesis of equality was rejected, groups were compared using the Mann–Whitney's *U*-test with Bonferroni correction. Times to diagnosis were compared with Kaplan–Meier curves and the log-rank test. Predictive models were constructed using univariate and multivariate logistic regression tests. The variables that present statistically significant differences or a trend ( $p < 0.15$ ) in the univariate analyses, together with the variables that, due to theoretical or empirical knowledge, are considered to be related to the dependent variable, will be used for the construction of the model. The magnitude of the association between the predictive variables of the model and the dependent variable will be measured using the odds ratio and their corresponding 95% confidence interval. Statistical analysis was performed using SPSS (IBM SPSS Statistics for Mac, version 22.0) and GraphPad Prism Version 7.04. A two-sided *p*-value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## Ethical Issues

The study and protocols for recruitment were approved by the Ethics Committee of the Principado de Asturias, reference number 106/2012.

## RESULTS

Study sample comprised a total of 149 patients from 24 hospitals, 97 (65.1%) with CD, 48 (32.2%) UC, and 4 (2.7%) IBD-U. One hundred and thirty-one patients (87.9%) lived in an urban area, 27 (18.1%) had a family history of IBD, and 19 (12.8%) were passive smokers. Only one patient previously had an appendectomy. Clinical characteristics of CD and UC patients are summarized in Table 1.

Time from symptom onset to first physician consultation (interval 1) was 13.8 days (6.9–32.4), without differences between CD and UC (13.8 days [IQR 6.9–57.9] vs. 13.8 [IQR 7.2–30.6],  $p = 0.273$ ) (Figure 1). No significant association with the studied variables was observed (Supplementary Table 1).

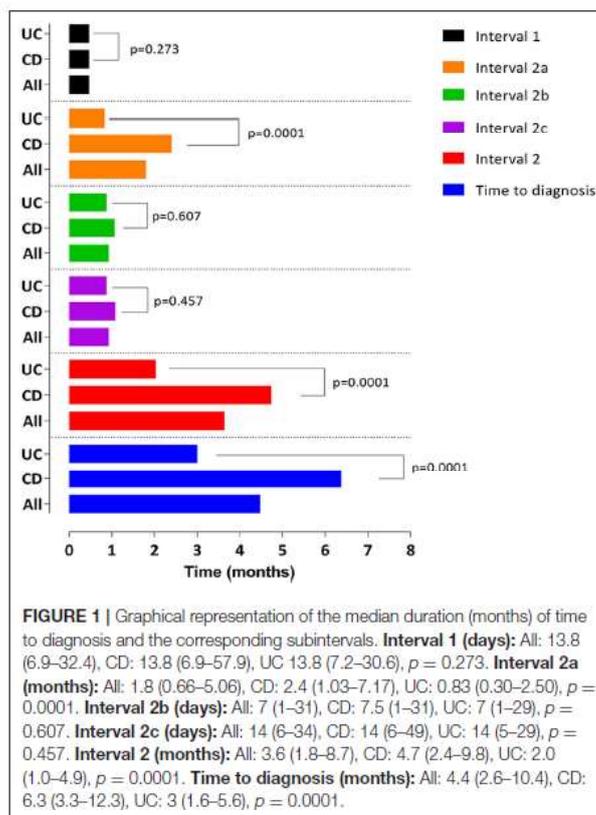
Regarding interval 2a (time from the first physician's visit until referral to a PG), and in considering the first physician visited, 74.5% of the patients went to their PCP, 12.8% to the ER, 8.7% to a private pediatrician, and the remaining 4% to other types of physicians (adult PG, general practitioner, surgeon, etc.). Of the 149 patients, 110 (73.8%) visited more than one physician (43.5% to two, 20.1% to three, and 29.9% to four or more) before being assessed by the PG. Considering those patients who were seen by a second physician, more than half (59.8%) went to ER, 10.3% went to a PCP, the same percentage was seen by a pediatrician in an outpatient hospital clinic (10.3%), an additional 8.4% went to a pediatrician working in private practice, and the remaining 11.2% went to another type of physician. The way the patients reached the PG clinic is depicted in Figure 2. Patients' diagnoses previous to IBD are shown in Table 2.

The number of visits to the same physician before referral was one in 20.4%, two to three (47.7%), and four to six (16.3%). An additional 16.4% attended more than six times. There were no significant differences in relation to presenting signs and

**TABLE 1 |** Clinical characteristics of study subjects (n = 145).

Variable	n (%)		
Male	89 (61.3%)		
Age at diagnosis (years)	11.2 ± 2.9		
<b>Anthropometry at diagnosis<sup>2</sup>, median IQR</b>	<b>CD</b>	<b>UC</b>	<b>p</b>
Weight (kg)	38.4 (30.2–45.8)	42.8 (31.8–53.0)	0.053
Weight z score	-0.5 (-1.03–0.01)	-0.12 (-0.91–0.71)	0.096
Height (cm)	150 (137–158)	154 (139.2–161.7)	0.229
Height z score	-0.14 (-0.84–0.6)	0.21 (-0.37–1.29)	0.039
<b>Paris classification</b>			
Ulcerative colitis (n = 48)			
E1	7 (15.6%)		
E2	6 (13.3%)		
E3	9 (20%)		
E4	23 (51.1%)		
S0	39 (81.2%)		
S1 <sup>1</sup>	9 (18.8%)		
Crohn's disease (n = 97)			
L3	37 (38.1%)		
L3L4a	20 (20.6%)		
L1	17 (17.5%)		
L2	7 (7.2%)		
L1L4a	4 (4.1%)		
L4b	3 (3.1%)		
L2L4a	3 (3.1%)		
L4a	2 (2.1%)		
L3L4ab	2 (2.1%)		
L3L4b	1 (1.0%)		
L4ab	1 (1.0%)		
B1	88 (90.7%)		
B2	5 (5.2%)		
B3	4 (4.1%)		
Perianal disease (p)	18 (18.5%)		
Growth retardation (G1)	17 (17.5%)		
<b>Disease activity at diagnosis</b>			
Disease activity UC	40 (25–50)		
(PUCAI) <sup>3</sup> , median (IQR)	18 (37.5%)		
Mild	23 (47.9%)		
Moderate	7 (14.6%)		
Severe			
Disease activity CD	47.5 (39–60)		
(wPCDAI) <sup>4</sup> , median (IQR)	3 (3.1%)		
Remission	33 (34%)		
Mild	30 (30.9%)		
Moderate	31 (32%)		
Severe			
<b>EIM</b>	23 (15, 4%)		
<b>Laboratory parameters at diagnosis</b>	<b>CD</b>	<b>UC</b>	<b>P</b>
Faecal calprotectin (µg/g)	500 (291–880)	500 (304–1,450)	0.405
CRP (mg/dl)	2.31 (0.8–7.0)	0.5 (0.2–1.7)	0.0001
ESR (mm/h)	36 (22–62)	24 (8–41)	0.004
Hb (g/dl)	11.5 (10.6–12.2)	11.8 (9.6–13.1)	0.818
Htc (%)	35.4 (33.0–38.0)	34.5 (30.1–40.7)	0.877
Platelets (× 10 <sup>9</sup> /L)	477 (376–573)	379 (298–481)	0.001
Orosomucoid (mg/L)	234 (145–304)	105 (78–124)	0.13

<sup>1</sup>PUCAI ≥65 points. <sup>2</sup>Reference values (16). Paris classification was adapted from Levine et al. (13). EIM, extraintestinal manifestations. <sup>3</sup>PUCAI, Paediatric Ulcerative Colitis Index; Remission <10; Mild 10–34; Moderate 35–64; Severe ≥65 points. From reference (15). <sup>4</sup>wPCDAI, weighted Pediatric Crohn's Disease Activity Index; Remission <12.5; Mild 12.5–40; Moderate >40; Severe >57.5 points. From reference (14); CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; CRP, C-reactive protein; Hb, hemoglobin; Htc, hematocrit; ESR, Erythrocyte sedimentation rate; EIM, extraintestinal manifestations; IQR, Interquartile range. The four patients with inflammatory bowel disease unclassified were excluded from the analysis.



**FIGURE 1 |** Graphical representation of the median duration (months) of time to diagnosis and the corresponding subintervals. **Interval 1 (days):** All: 13.8 (6.9–32.4), CD: 13.8 (6.9–57.9), UC 13.8 (7.2–30.6),  $p = 0.273$ . **Interval 2a (months):** All: 1.8 (0.66–5.06), CD: 2.4 (1.03–7.17), UC: 0.83 (0.30–2.50),  $p = 0.0001$ . **Interval 2b (days):** All: 7 (1–31), CD: 7.5 (1–31), UC: 7 (1–29),  $p = 0.607$ . **Interval 2c (days):** All: 14 (6–34), CD: 14 (6–49), UC: 14 (6–29),  $p = 0.457$ . **Interval 2 (months):** All: 3.6 (1.8–8.7), CD: 4.7 (2.4–9.8), UC: 2.0 (1.0–4.9),  $p = 0.0001$ . **Time to diagnosis (months):** All: 4.4 (2.6–10.4), CD: 6.3 (3.3–12.3), UC: 3 (1.6–5.6),  $p = 0.0001$ .

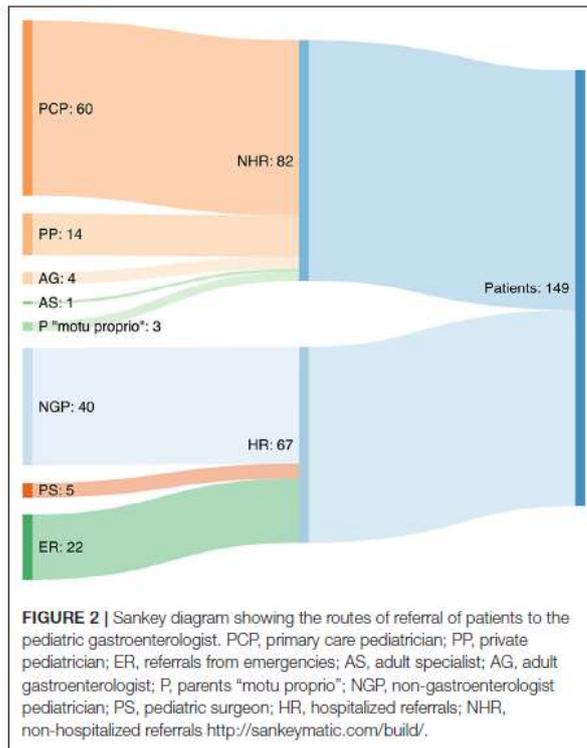
symptoms and a greater number of visits to the PCP or more doctors, except for weight loss (Supplementary Table 2).

Referral to PG was performed by PCP in 40.3% of cases, by non-PG pediatricians (NGP) (26.8%), by ER pediatricians (14.8%), by pediatricians in private practice (9.4%), and by other doctors in the remaining 8.7%. Regarding hospital admissions before diagnosis, 22 (14.7%) patients required one admission and five (3.3%) patients two or more (Supplementary Table 3).

In relation to interval 2b, there were significant differences in relation to the doctor who referred the patient (Figure 3) being significantly higher in those referred by a PCP followed by a pediatrician in private practice, pediatricians from ER, and, lastly, by NGP working at a hospital (22 days [RIQ 8–35] vs. 3.5 days [RIQ 1–18.5] vs. 3.5 days [RIQ 0–15.75] vs. 1 day [RIQ 0–6];  $p = 0.0001$ ). There were also differences if the referral was made while the patient was hospitalized or on an outpatient basis (0 days [RIQ 0–1] vs. 21 days [RIQ 7–34],  $p = 0.001$ ), although admitted patients had higher scores in the activity indices (wPCDAI: 62.5 [RIQ 47–78] vs. 45 [RIQ 36–56],  $p = 0.003$ ; PUCAI: 45 [RIQ 42–70] vs. 30 [RIQ 20–45],  $p = 0.003$ ). In this sense, referral by pediatricians from hospital care (NGP and ER) compared with referral from primary care or private practice pediatricians allowed earlier IBD diagnosis (odds ratio 3.2 [95% confidence interval 1.1–8.9],  $p = 0.025$ ).

Interval 2c duration did not change depending on the final diagnosis (Supplementary Table 4). Endoscopy for diagnosis

was carried out in 70.3% of cases by a PG, in 15.2% by the pediatric surgeon, and by an adult gastroenterologist in the remaining 14.5%. There were no differences in the duration of interval 3 regarding the professional who performed the endoscopic procedure (14 days [IQR 6–43] vs. 14.5 [IQR 4–36] vs. 12 days [IQR 4–28],  $p = 0.651$ ). Predictors of interval 3 duration below the 75th percentile are shown in Table 3.



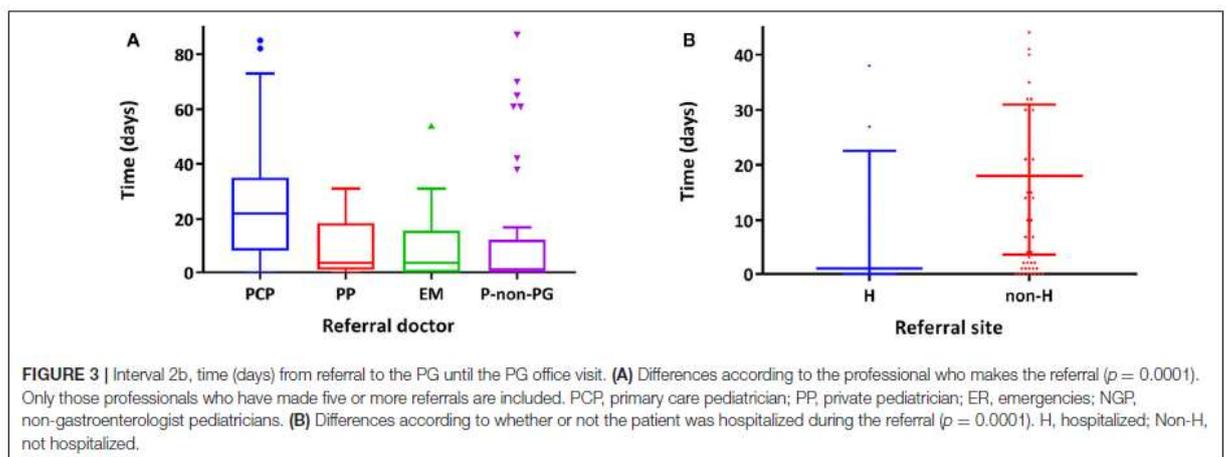
There were 661 MODs in 145 patients, corresponding to a median of 3 MODs (IQR 1–7) per patient. The number of MODs was significantly higher in CD than that in UC patients: 4 MODs (RIQ 2–7) vs. 2 MODs [RIQ (1–5),  $p = 0.003$ ] (Table 4).

Interval 2 was significantly higher in CD patients: 4.7 months (IQR 2.4–9.8) vs. 2.0 (1.0–4.9),  $p = 0.0001$ . Referral during admission and lower number of MODs contributed significantly to the reduction of this interval (Table 4, Supplementary Table 5).

Overall TD was 4.4 months (IQR 2.6–10.4) (Figure 1) being significantly higher in CD than in UC patients (6.3 [RIQ 3.3–12.3] vs. 3 [RIQ 1.6–5.6] months,  $p = 0.0001$ ). Interval 2a was the main contributor to TD (2.4 months [IQR 1.03–7.17] in CD vs. 0.83 months [IQR 0.30–2.50] in UC,  $p = 0.0001$ ). A graphical representation of the percentage of patients diagnosed in the 2 years after the onset of symptoms is shown in Figure 4.

**TABLE 2 |** Diagnoses before the IBD diagnosis.

Diagnoses	Episodes
Acute gastroenteritis	62
Chronic diarrhea	23
Perianal abscess/Anal fissure	16
Recurrent abdominal pain	12
Gastritis	7
Hemorrhoids	6
Lactose intolerance	5
Irritable bowel syndrome	5
Food allergy/intolerance	4
Celiac Disease	4
Anemia	4
Anorexia nervosa	3
Rheumatism	2
Non-gastrointestinal infection	2
Short stature	1
Rectal bleeding	1
Rectal prolapse	1



## DISCUSSION

Our study shows that TD in pediatric IBD in Spain is longer for CD than for UC, as it has been observed in pediatric and adult series from other countries (3, 5, 9–11, 17–28). It has also been demonstrated that the majority of this delay is generated

in the timespan from the first consultation with a physician, who is usually the PCP, to the referral to PG. Our study, unlike those previously published, identifies six different intervals allowing the identification of the interval where the highest DD is generated.

Interval 1, in which responsibility lies with the patient and/or family, is usually unknown and is divided into two subintervals: one from the moment that the disease is established until the patient is aware of the symptoms and shares them with their parents and, subsequently, from that moment until they seek medical advice. Factors contributing to delay in this interval are lack of parent/patient recognition of signs/symptoms (e.g., growth failure, fatigue, mild abdominal pain, etc.), shame due to digestive symptoms (diarrhea, perianal discomfort, etc.), or anxiety caused by fear of receiving bad news. Other factors could be the patient's social environment, accessibility to health care facilities, self-medication, the belief that it may be a transitory condition, personal beliefs, and the use of alternative medicines to mitigate/alleviate the symptoms.

In our series, there were no differences between CD and UC, with a median interval 1 for both entities of 13 days. There were no differences either regarding the positive family history of IBD. Factors contributing to the delay in the consultation could not be identified through our analysis. Our data can be compared with a Swiss cohort (3, 5), where patients took a little longer to visit a physician than in our series (median 1 month) and with a study conducted in Saudi Arabia (22) where, curiously, interval 1 was higher than interval 2, the one attributable to the health system.

Interval 2a, from the first consultation with the doctor to the referral to the PG, is of utmost importance and is the one on which actions should be focused. This interval is generally quantified in months and is of special relevance, as it has been identified as the main contributor to TD. The three determining factors of this interval are the index of suspicion of IBD, communication routes with the reference unit to which the patient should be referred, and the physician's previous experiences with the disease. In the univariate analysis, perianal involvement was associated with

**TABLE 3** | Variables predicting an interval 2c lower than P75.

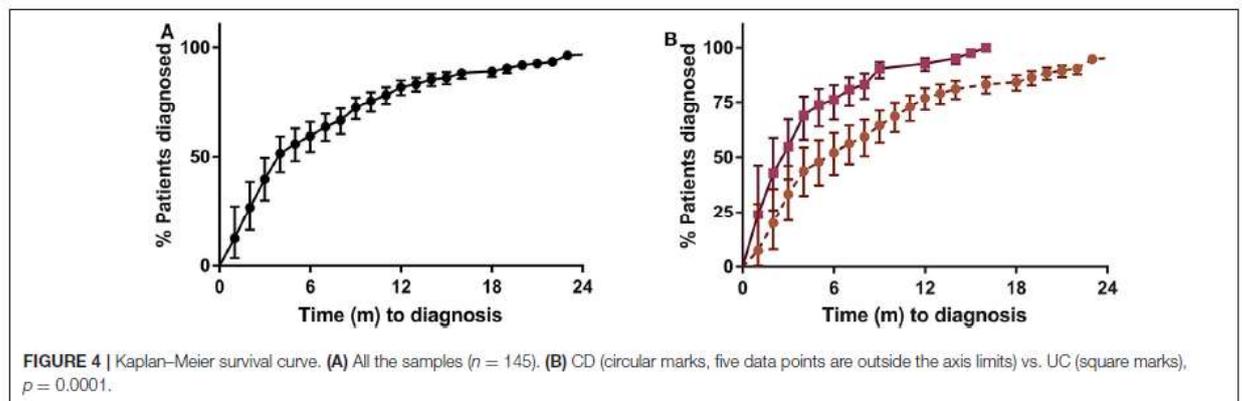
Variable	Univariate OR (CI 95%)	p	Multivariate OR (CI 95%)	p
EIM	8.9 (1.1–68)	0.036		
CRP > 2 mg/dl	2.35 (1.02–5.4)	0.044		
Severe disease	5.6 (1.6–19.6)	0.007	5.8 (2.1–15.9)	0.003
Faecal calprotectin > 500 mcg/g	4.6 (1.8–11.7)	0.049	12.2 (2.6–56.8)	0.003

Hosmer and Lemeshow test:  $p = 0.875$ ; Cox–Snell  $R^2: 0.197$ . Nagelkerke  $R^2: 0.294$ ; Sensitivity: 51 (35–66); Specificity 88 (82–95); PPV: 70 (53–86); NPV: 78 (69–86). The model displayed here is significant, explains between 0.197 and 0.294 of the dependent variable, and correctly classifies 88.9% of cases. IBD, inflammatory bowel disease; EIM, extraintestinal manifestations; CRP, C-reactive protein.

**TABLE 4** | Variables predicting an interval 2 lower than P75.

Variable	Univariate OR (CI 95%)	p	Multivariate OR (CI 95%)	p
Severe disease	0.47 (0.17–1.21)	0.116		
Perianal disease (EC)	0.214 (0.044–1.038)	0.056		
Faecal calprotectin (UC)	14.2 (1.59–127)	0.017		
Referral during admission	2.3 (1.03–7.09)	0.042	2.78 (1.032–7.501)	0.043
MODs	0.87 (0.79–0.84)	0.002	0.86 (0.79–0.94)	0.002

Hosmer and Lemeshow test:  $p = 0.421$ ; Cox–Snell  $R^2: 0.104$ . Nagelkerke  $R^2: 0.155$ ; Sensitivity: 13 (2.5–25); Specificity 96 (92–98); PPV: 55 (23–88); NPV: 77 (69–84). This table only shows the results of the univariate analysis of the variables that were finally included in the multivariate analysis. The model displayed here is significant, explains between 0.104 and 0.155 of the dependent variable, and correctly classifies 75.7% of cases. IBD, inflammatory bowel disease; MODs, missed opportunities for diagnosis.



diagnostic delay, although it was not statistically significant. This may be due to various reasons such as embarrassment, lack of relationship with IBD, or that anal inspection is not a common practice in primary care unless the patient reports specific symptoms.

Repeated visits to the same doctor and to different doctors for the same symptoms deserve special mention. Perhaps, the most successful approach in these situations is to know the periods of usual evolution of the different diagnosed entities and transmit this to families and, in case the symptoms persist beyond the established period, start the differential diagnosis (4). It is worth noting the high number of MODs in our series, an aspect that has not been assessed or quantified in other published series (4). MODs are instances in which *post-hoc* judgment indicates that alternative decisions or actions could have led to a more timely diagnosis. It should be emphasized that not all missed opportunities or delays necessarily result in harm or poor patient outcomes and not all instances of delayed diagnosis are associated with missed opportunities. MODs may occur with any disease, but in the literature, most papers where MODs are analyzed are about cancer (29). This is an aspect that has not been assessed or quantified in other published series of pediatric IBD.

In relation to interval 2b, a purely administrative interval, we have observed that those patients referred by professionals other than PCPs and patients referred to the pediatric gastroenterology clinic during admission were assessed earlier by the PG. This aspect is of utmost importance, as PCPs, in the majority of regions in Spain, do not have a way to accelerate the visit with the PG after the referral, which in addition, in many regions, is subject to a maximum time of response of 60 days. Other routes of contact with the referral unit should be promoted to speed up the assessment by PG.

Regarding interval 2c (time from the PG visit until IBD diagnosis), there were no significant differences related to the final diagnosis (CD vs. UC). No differences were observed regarding the type of physician responsible for performing the endoscopic procedure. Severity of the flare (wPCDAI/PUCAI) and higher fecal calprotectin values played a relevant role in early diagnosis, maybe through increasing the index of suspicion by the PG. Hospital access to perform endoscopy did not play any relevant role in the duration of this interval, as it is not an obstacle in our country. Interval 2c values in our series are comparable with a series from Canada (10), where the time between the PG receiving the patient and performing the endoscopy is, as in our study, 2 weeks.

Interval 2 length (from the patient's first visit to the physician until diagnosis) is mainly dependent on the health system. It was clearly influenced by two variables: the MODs and referral from hospital admission. We found no study about pediatric IBD analyzing MODs, so we cannot compare our results.

It is not uncommon in our country that, in the absence of a diagnosis from PCPs in a situation of persisting symptoms, a patient goes to the emergency services trying to speed up the diagnostic process through hospital admission. It

should be highlighted that to reduce the time to reach an adequate IBD diagnosis, work must also be done in the hospital setting (emergencies, hospitalization wards, and outpatient clinics).

The most significant contribution of our work, besides knowing the situation of the TD in Spain, is to identify the link in the chain where the greatest delay is located, to be able to work specifically on improving the weaknesses of that link. No previous published studies divide the TD into six intervals. This division allowed a more careful assessment of the weight of each in the diagnostic delay. We have demonstrated the large number of medical visits that an IBD patient undergoes before being diagnosed, a fact that no other study has analyzed before. Although the prospective design makes the data more reliable, our study has several limitations. One of the limitations of the present study could be the number of patients included. However, we consider that the number and geographic distribution of the hospitals allow us to make valid conclusions, and the results of the present study can be extrapolated. Although it was performed prospectively as soon as patients are diagnosed, the fact that the TD is long implies that the reliability of the data depending on parents' recollection might not be accurate. Data provided by the family have not been contrasted with patients' medical records, so when using only those reported by the family, we could have a collection bias, as relatives might magnify the TD, thus blaming the physician. Finally, and now that we have identified that the interval where the highest TD is generated is in the hands of the PCP, it is worth evaluating different strategies to improve this. The first, and the one which we have been implementing since we analyzed these results, is to provide information to PCP about IBD. Due to its infrequent nature at the pediatric age, many pediatricians do not take this entity into account in their differential diagnosis. On the other hand, the establishment of protocols for blood tests (CRP, albumin, iron profile, etc.) and fecal markers (calprotectin being the most available test in general practice) increases the suspicion of a possible IBD. And finally, fast and specific referral channels for this type of patient (4) are needed.

Our study confirms that TD in pediatric IBD in Spain is greater for CD than for UC, as was observed in series from other countries, and identifies that the interval where the highest delay is generated (interval 2a) starts when the patient comes to his first doctor visit, who is usually a PCP, until he is referred to the PG.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethics Committee of the Principado de Asturias, reference number 106/2012. Written informed consent to

participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

SJ designed the data collection instruments, coordinated and supervised data collection, conducted the analyses, drafted the initial manuscript, and reviewed and edited the manuscript. VMN-L, JM, GP, JD, and RM-M conducted the analyses, drafted the initial manuscript, and reviewed and edited the manuscript. AR, OS, LP, HA, FE, JB, JG, LO, ED, VC, PB, GB, JB, MJ, CO, ZG, GG, PO, HL, RG, EL, and DP reviewed and edited the manuscript and all authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

## CONFERENCE PRESENTATION

This paper was presented as a poster at the 4th International Symposium on Pediatric Inflammatory Bowel Disease, 13th–16th September 2017, Barcelona, Spain.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.584278/full#supplementary-material>

## REFERENCES

- Conrad MA, Rosh JR. Pediatric inflammatory bowel disease. *Pediatr Clin North Am.* (2017) 64:577–91. doi: 10.1016/j.pcl.2017.01.005
- Martin-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.* (2013) 19:73–80. doi: 10.1002/ibd.22980
- 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. doi: 10.1097/MPG.00000000000001238
- Martin-de-Carpi J, Jiménez Treviño S, Pujol Muncunill G, Martín-Masot R, Navas-López VM. Time to diagnosis in paediatric inflammatory bowel disease: key points for an early diagnosis. *An Pediatr.* (2020) 92:242e1–9. doi: 10.1016/j.anpede.2019.11.004
- Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, Pittet V, Michetti P, Felley C, et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* (2012) 18:496–505. doi: 10.1002/ibd.21719
- 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. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv215
- Schoepfer AM, Dohlavi MA, Fournier N, Safroneeva F, 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. doi: 10.1038/ajg.2013.248
- 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. doi: 10.1542/peds.2005-2931
- 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. doi: 10.1371/journal.pone.0144390
- 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. doi: 10.1136/archdischild-2017-313060
- 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. doi: 10.1097/MEG.0000000000000244
- 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. doi: 10.1097/MPG.0000000000000239
- 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. doi: 10.1002/ibd.21493
- Turner D, Levine A, Walters TD, Focht G, Otley A, Lopez VN, et al. Which PCDAI version best reflects intestinal inflammation in pediatric Crohn disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* (2017) 64:254–60. doi: 10.1097/MPG.0000000000001227
- Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology.* (2007) 133:423–32. doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.029
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* (2006) 55:426–31. doi: 10.1136/gut.2005.069476
- Carrascosa A, Fernández J, Fernández M, López-Siguero J, López D, Sánchez E, et al. *Estudios españoles de crecimiento 2010.* (2010) Available online at: <http://www.estudiosdecrecimiento.es/estudio-transversal.html> (accessed September 28, 2020).
- Mahid SS, Minor KS, Stromberg AI, Galanduk S. Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* (2007) 13:431–8. doi: 10.1002/ibd.20070
- 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. doi: 10.4103/sjg.SJG\_457\_18
- Wagener M, Pais AB, Orsi M. One-year prospective registry of inflammatory bowel disease in the Argentine pediatric population. *Arch Argent Pediatr.* (2017) 115:533–40. doi: 10.5546/aap.2017.eng.533
- 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. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.05.024
- 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. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.09.014
- Nahon S, Lahmek P, Lesgourges B, Poupardin C, Chaussade S, Peyrin-Biroulet L, et al. Diagnostic delay in a French cohort of Crohn's disease patients. *J Crohn's Colitis.* (2014) 8:964–9. doi: 10.1016/j.crohns.2014.01.023
- Li Y, Ren J, Wang G, Gu G, Wu X, Ren H, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with increased rate of abdominal surgery: a retrospective study in Chinese patients. *Dig Liver Dis.* (2015) 47:544–8. doi: 10.1016/j.dld.2015.03.004
- De Bie CJ, Buderus S, Sandhu BK, De Ridder L, Paerregaard A, Veres G, et al. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* (2012) 54:374–80. doi: 10.1097/MPG.0b013e318231d984

26. Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in Northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* (2005) 41:49–55. doi: 10.1097/01.MPG.0000162479.74277.86
27. Castro M, Papadatou B, Baldassare M, Balli F, Barabino A, Barbera C, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996-2003). *Inflamm Bowel Dis.* (2008) 14:1246–52. doi: 10.1002/ibd.20470
28. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child.* (2003) 88:995–1000. doi: 10.1136/adc.88.11.995
29. Lyratzopoulos G, Vedsted P, Singh H. Understanding missed opportunities for more timely diagnosis of cancer in symptomatic patients after presentation. *Br J Cancer.* (2015) 112:84–91. doi: 10.1038/bjc.2015.47

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Jiménez Treviño, Pujol Muncunill, Martín-Masot, Rodríguez Martínez, Segarra Cantón, Peña Quintana, Armas Ramos, Eizaguirre Arocena, Barrio Torres, García Burriel, Ortigosa Castillo, Donat Aliaga, Crujeiras Martínez, Barros García, Botija Arcos, Bartolomé Porro, Juste Ruiz, Ochoa Sangrador, García Casales, Galicia Poblet, Oliver Goicolea, Lorenzo Garrido, García Romero, La Orden Izquierdo, Pérez Solís, Navas-López, Díaz Martín and Martín de Carpi. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

