

MESA REDONDA. NOVEDADES EN PEDIATRÍA

¿QUÉ HAY DE NUEVO EN GASTROENTEROLOGÍA PEDIÁTRICA?

L. Ortigosa y M.J. García Mérida

Unidad de Gastroenterología Infantil. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria (HUNSC). Tenerife

INTRODUCCIÓN

A lo largo de los últimos cuarenta años la Pediatría ha ido experimentando notables cambios, extendiendo y ampliando sus contenidos. A medida que han ido surgiendo nuevas especialidades médicas ha ido evolucionando, adaptándose a las nuevas necesidades de la población pediátrica, modificando el antiguo modelo de Pediatría (enfocado prácticamente en tareas de auxología y puericultura) hacia una auténtica Medicina Interna de la Infancia y Adolescencia, favoreciendo el desarrollo de las subespecialidades pediátricas (o mejor aún, las «hiper-especialidades», en palabras de S. Cadranel, presidente en la década de los 90 de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, ESPGHAN).

Entre todas las especialidades pediátricas, quizá la Gastroenterología Pediátrica sea la que más se aproxime a la Pediatría General, y por ello en los últimos años ha conocido un mayor desarrollo, tanto en lo referente a la implementación de modernas técnicas diagnósticas y terapéuticas (que están facilitando un mejor manejo de los trastornos digestivos en niños), como en los importantes y esperanzadores avances en la investigación de los mecanismos íntimos de las enfermedades gastro-intestinales, lo que está permitiendo un mejor conocimiento de la fisiopatología, etiopatogenia e inmunogenética de las mismas, abriendo horizontes de curación a medio y largo plazo para algunas de estas enfermedades, y alcanzando cotas en la calidad y esperanza de vida de los niños y adolescentes con enfermedades digestivas graves, inimaginables hace tan sólo unas décadas.

Un aspecto fundamental para el desarrollo de la Gastroenterología Pediátrica en nuestro país fue la constitución de la ESPGHAN a principio de los años 60, y posteriormente la creación de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), el inicio del Programa de Formación MIR, y la puesta en funcionamiento en los Hospitales de Unidades Monográficas de Referencia dedicadas a la Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas, facilitando en el terreno de la gastroenterología infantil la especialización en estas tres subespecialidades digestivas. En nuestra presentación, por falta de tiempo y espacio, haremos un recorrido breve por los principales avances diagnósticos y terapéuticos en Enfermedad Celíaca, Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Fibrosis Quística

1. AVANCES EN ENFERMEDAD CELÍACA

En el año 1888 Samuel J Gee publicó en la revista del Hospital St Bartholomew de Londres un trabajo en el que describía por primera vez una enfermedad que denominó «*coeliac affection*». En su publicación, Gee describía una «*indigestión crónica que se observa en personas de toda edad, aunque parece afectar en especial a los niños de edad comprendida entre uno y cinco años*»¹.

Históricamente, y hasta mediados de los años 50 del siglo XX, el diagnóstico de la Enfermedad Celíaca (EC) se basaba exclusivamente en las manifestaciones clínicas, pensándose además que era una enfermedad que se presentaba solo en niños con diarrea crónica y un hábito muy peculiar, el característico *hábito celíaco* de un niño entre 1 y 4 años.

Hoy día, sabemos que el espectro clínico de presentación de la EC es muy amplio, pudiendo manifestarse a cualquier edad, tanto en niños y adolescentes como en personas adultas, con sintomatología casi exclusivamente gastrointestinal o con manifestaciones extradiigestivas y afectación de distintos aparatos y sistemas.

Cambios en el Concepto de Enfermedad Celíaca

La Enfermedad Celíaca (EC) se define en la actualidad como una enfermedad crónica sistémica autoinmune, que se manifiesta en individuos genéticamente susceptibles, y que es causada por una sensibilidad al gluten de carácter permanente, desarrollándose como resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales, siendo el gluten el principal «factor disparador» medioambiental, y los alelos HLA de clase II (DQ2 y DQ8) los factores genéticos de susceptibilidad.

Dentro de los factores ambientales también se han implicado ciertas partículas víricas (adenovirus humanos), que presentan secuencias de aminoácidos similares a los péptidos tóxicos de la gliadina², y más recientemente se está investigando la posible relación de otros virus (rotavirus) con el desarrollo de EC en sujetos genéticamente susceptibles³.

Entre los años 1950 y 1970 se produjeron notables descubrimientos relacionados con la EC que cambiaron radicalmente el concepto, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad: la relación entre la ingesta de *gluten* y la enfermedad, la demostración de la afectación intestinal (atrofia intestinal) en los sujetos que la padecían mediante la práctica de *biopsias intestinales*, y el desarrollo de técnicas que evidencian la existencia de *marcadores serológicos de actividad* en los pacientes celíacos que consumen gluten (anticuerpos antigliadina, antireticulina, antiendomiso y antitransglutaminasa tisular)

A lo largo de las últimas décadas se ha ido avanzando de forma espectacular en la investigación de los mecanismos etiopatogénicos, genéticos e inmunológicos de la EC, habiéndose demostrado una estrecha relación entre una serie de factores inmunogenéticos y ambientales en la patogenia de la EC. El reconocimiento de la enzima *transglutaminasa tisular* como principal autoantígeno para la EC, y su importancia en la modificación de las mo-

léculas de las prolaminas tóxicas para el celíaco, modificando estos péptidos para incrementar su afinidad por las moléculas DQ2/DQ8, y la posterior activación de la cascada inmunológica en el intestino de los sujetos celíacos, ha supuesto un notable avance en el conocimiento del mecanismo íntimo de la destrucción de la mucosa intestinal, abriendo al mismo tiempo novedosas perspectivas para futuras terapias alternativas en la Enfermedad Celíaca, (Figura 1)⁴.

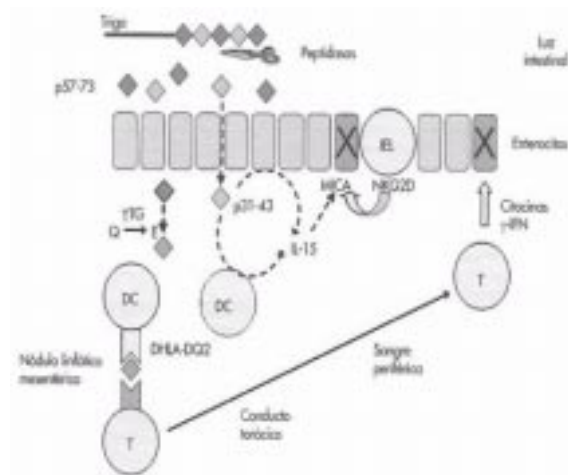


Figura 1. Mecanismos subyacentes a la patología de la Enfermedad Celíaca. Modificado de Van Heel et al, 2007⁴.

Avances en los Criterios Diagnósticos de la Enfermedad Celíaca

En 1969, en una reunión de expertos de la ESPGHAN se establecieron unos Criterios Diagnósticos para la EC, basados en manifestaciones estrictamente histológicas y clínicas, con objeto de diferenciar la Celiaquía de otras enfermedades infantiles que cursaban con diarrea crónica y síntomas que podían confundirse con la EC⁵.

Estos Criterios Diagnósticos para la EC fueron aceptados universalmente, y requerían la realización de al menos tres biopsias intestinales secuenciales:

1. Una primera biopsia, en el momento del diagnóstico, mientras el niño mantenía una dieta con gluten, mostrando atrofia severa de las vellosidades de la mucosa del intestino delgado, y con evidencia de datos clínicos y analíticos de malabsorción.

2. Una segunda biopsia, tras haber retirado el gluten de la dieta, en la que se producía una recuperación histológica de la mucosa, con normalización de las vellosidades intestinales, junto con una mejoría clínica evidente.
3. Y una tercera biopsia, tras haber realizado una sobrecarga controlada con gluten, apreciándose una recaída histológica del intestino.

Veinte años mas tarde, y gracias a un mejor conocimiento de las distintas formas clínicas, y de los aspectos inmunológicos de la EC, la propia ESPGHAN planteó una revisión de los criterios de 1969, proponiendo una reducción en el número de biopsias necesarias para establecer el diagnóstico definitivo de la EC⁶.

Siguiendo esos Criterios Revisados de la ESPGHAN, los requisitos actuales mínimos para poder establecer el diagnóstico de Enfermedad Celíaca son los siguientes:

1. Demostración de lesión de la mucosa intestinal, mientras el paciente consume dieta con gluten.
2. Remisión clínica de la sintomatología, una vez que el gluten es retirado de la dieta.
3. Sólo se precisa una 2ª biopsia de control, para confirmar la recuperación de las vellosidades intestinales en casos muy concretos (pacientes asintomáticos al diagnóstico, o con primera biopsia no definitiva).

En el momento actual, el test de provocación (sobrecarga) con gluten, para confirmar la recaída histológica está en discusión, siendo un procedimiento controvertido, y siguiendo las recomendaciones del Comité de Expertos de la ESPGHAN, no necesitarían provocación con gluten los niños mayores de 2 años (en el momento de haber sido diagnosticados), que hubiesen presentado manifestaciones clínicas características de la enfermedad, con atrofia de vellosidades, y respuesta clínica evidente a la retirada del gluten.

Se podría plantear la sobrecarga con gluten en los siguientes casos:

- Niños menores de 2 años en el momento de la 1ª Biopsia intestinal.

- Pacientes en los que se excluyó el gluten de la dieta antes de efectuar la primera biopsia intestinal, y/o en los que en la biopsia no se manifesten lesiones histológicas características (atrofia de vellosidades con hiperplasia de las criptas).
- Niños con mala respuesta clínica tras la retirada inicial del gluten de su dieta, y siempre que se mantengan dudas respecto a la sospecha diagnóstica inicial de enfermedad celíaca.

Avances en el estudio de Marcadores de Actividad de la Enfermedad Celíaca

En los últimos años se vienen utilizando una serie de marcadores de actividad (anticuerpos antigliadina, antireticulina, antiendomiso y antitransglutaminasa tisular), que nos permiten identificar a los sujetos candidatos de ser biopsiados^{7,8}.

Dentro de todos estos marcadores, los **anticuerpos antitransglutaminasa tisular (tTG)** fueron los últimos en ser descritos como marcadores de gran utilidad en el diagnóstico de la Enfermedad Celíaca, desde que Dieterich y cols. identificasen la transglutaminasa tisular como el autoantígeno de la EC. Son anticuerpos con una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la enfermedad celíaca, determinándose por técnicas de ELISA, siendo por tanto mas rápidas, sencillas y económicas que la determinación de los anticuerpos antiendomiso, siendo el método de elección en la actualidad.

Durante los últimos años se están desarrollando y perfeccionando nuevas técnicas que pueden servir para el screening inicial de enfermos celíacos, basadas en tiras inmunocromatográficas reactivas, que se pueden realizar en suero o en gotas de sangre, con unos resultados inicialmente muy esperanzadores en cuanto a sensibilidad y especificidad, a tenor de los primeros resultados publicados, habiendo demostrado ser técnicas sencillas de utilizar, fiables y económicas, que cuando estén internacionalmente validadas representarán un importante paso para el diagnóstico de la EC^{9,10}.

Avances en el estudio histológico de la EC

El estudio histopatológico de la mucosa del intestino delgado en la enfermedad celíaca muestra

unas características muy significativas: atrofia de las vellosidades, hiperplasia de las criptas, y aumento de linfocitos intraepiteliales (LIE), con cifras superiores a 40 LIE/ 100 células epiteliales.

Se han propuesto distintas Clasificaciones para describir el grado de afectación de la mucosa intestinal, siendo la más utilizada universalmente la Clasificación de Marsh¹¹, o alguna de sus modificaciones¹², de manera que podemos distinguir distintos grados de afectación histológica:

- **Marsh tipo 0:** Mucosa Normal.
- **Marsh tipo I:** Lesión *Infiltrativa*, con vellosidades normales, pero existe un aumento en el número de LIE (>40 LIE/ 100 enterocitos). Se puede utilizar tinciones para CD3, para facilitar el recuento de LIE.
- **Marsh tipo II:** Lesión *Hiperplásica*, en la que además del aumento en el número de LIE ya existe una hiperplasia de las criptas y un incremento de la actividad mitótica. El índice longitud vellosidades/profundidad de las criptas está disminuído.
- **Marsh tipo III:** Lesión *Destructiva*, existiendo atrofia de las vellosidades en distintos grados:
 - o Marsh III a: atrofia parcial
 - o Marsh III b: atrofia subtotal, apreciándose aún algunas vellosidades.
 - o Marsh III c: atrofia total, con desaparición de todas las vellosidades.

También se ha descrito una Lesión *Hipoplásica*, **Marsh tipo IV**, que describe unos hallazgos histopatológicos de mucosa plana, casi irreversible, debido a una inflamación crónica relacionada con Enfermedad Celíaca Refractaria, y en el desarrollo de Linfoma de células T (en estos casos se puede apreciar poblaciones de linfocitos T monoclonales de fenotipo aberrante). Este tipo de lesiones hipoplásicas se ve con rara frecuencia, nunca en la infancia, y siempre en pacientes celíacos adultos sin diagnosticar, con larga evolución de su enfermedad, con enfermedad celíaca refractaria, o celíacos con transgresiones continuas de la dieta.

Cambios en las Formas Clínicas de presentación

La EC puede presentar una gran expresividad en sus manifestaciones, tanto desde el punto de vista clínico, como bioquímico, inmunológico y con distintos grados de afectación de la mucosa intestinal, como acabamos de ver. Actualmente el espectro clínico de presentación de la EC ha cambiado notablemente, hablándose de formas *activas*, *silentes*, *latentes* y *potenciales*, siendo estas manifestaciones distintas, según la edad del paciente:

- o *Enfermedad Celíaca Activa:* incluye sujetos con sintomatología clínica evidente, marcadores serológicos de actividad positivos, afectación de la mucosa intestinal y susceptibilidad genética.
- o *Enfermedad Celíaca Silente:* bajo este término se incluyen a personas asintomáticas, o con manifestaciones clínicas mínimas, y que sin embargo presentan una atrofia vellositaria, en presencia de marcadores serológicos positivos y HLA-DQ2/DQ8 (como sucede con familiares de niños con EC, o diabetes mellitus tipo I, o los casos de EC que se diagnostican mediante screening en población general o en grupos de riesgo).
- o *Enfermedad Celíaca Latente.* Este grupo característico de enfermos celíacos tiene una susceptibilidad genética (HLA DQ2/DQ8), y sin embargo pueden tener una biopsia intestinal normal consumiendo gluten, y bien previamente o posteriormente pueden presentar una lesión histológica intestinal característica de EC.
- o *Enfermedad Celíaca Potencial.* Son individuos con susceptibilidad genética a padecer la EC, pero sin datos serológicos ni histológicos en el momento de realizar el estudio que confirme la sospecha diagnóstica de EC

Las manifestaciones clínicas de la EC en niños mayores, adolescentes y adultos varían enormemente de un paciente a otro, y oscilan entre personas con sintomatología clínica evidente hasta individuos que nunca han sentido la necesidad de acudir al médico, y que pueden ser identificados gracias a la utilización de marcadores de actividad de la enfermedad.

Contrariamente a lo que se creía hasta hace poco, se puede considerar que la Enfermedad Celíaca es un trastorno sistémico más que una enfermedad localizada exclusivamente en el tubo digestivo, de manera que los individuos genéticamente susceptibles pueden desarrollar lesiones autoinmunes en el intestino, hígado, páncreas, tiroides, articulaciones, útero, corazón y otros órganos¹³.

La gravedad de los síntomas parece estar más en relación con la extensión de la lesión que con la intensidad de la misma. Así, un paciente con afectación de toda la mucosa intestinal, desde duodeno proximal hasta íleon distal, presentará unos síntomas de malabsorción completa, mientras que si la lesión de la mucosa está limitada a duodeno y yeyuno proximal, puede que sus únicos síntomas sean una anemia ferropénica u osteopenia, o cualquiera de las otras formas pauci/monosintomáticas de presentarse la enfermedad, que podemos distribuir en varios grupos¹⁴:

• Pacientes con sintomatología digestiva mínima

Muchos celíacos presentan episodios de diarrea recurrente o dolor abdominal y flatulencia. Recientemente se ha demostrado que un 5% de pacientes que cumplían los Criterios Roma II para colon irritable, en realidad eran pacientes celíacos con afectación de la mucosa intestinal característica, por lo que se sugiere que en todos los pacientes con diagnóstico de colon irritable debería descartarse la existencia de una EC. Otros síntomas digestivos podrían ser la presentación de estomatitis aftosa de repetición, déficit de hierro, folatos o vit B₁₂, hipertransaminasemia.

• Pacientes con manifestaciones extradigestivas

Se han comunicado numerosas formas de presentación extradigestiva: dermatitis herpetiforme, talla baja, artritis, osteopenia, infertilidad y abortos de repetición, alopecia, síndromes psiquiátricos, trastornos del esmalte dental, manifestaciones neurológicas (cefaleas, ataxia, epilepsia con calcificaciones), etc..

• Pacientes asintomáticos diagnosticados por screening

En los distintos grupos de riesgo cada vez se diagnostican mas pacientes celíacos, con formas silentes de expresión de la enfermedad: el ries-

go de EC en familiares en primer grado es de un 6-10%¹⁵, y las enfermedades autoinmunes se desarrollan con mayor frecuencia en pacientes con EC y a la inversa, como sucede con la tiroiditis autoinmune y la diabetes mellitus tipo I.

Avances en el Tratamiento de la EC

El único tratamiento que se ha mostrado eficaz para controlar la Enfermedad Celíaca es la instauración de una DIETA SIN GLUTEN con carácter permanente.

A lo largo de los últimos años se vienen desarrollando interesantes líneas de investigación con objeto de buscar nuevas estrategias terapéuticas en la EC, entre las que cabría citar^{16,17}:

- **Modificación o detoxificación** del gluten de la dieta : mediante la producción de cereales que no contengan epítomos tóxicos (utilizando métodos tradicionales, como la selección de semillas, o mediante ingeniería genética, produciendo cereales transgénicos), o administrando suplementos enzimáticos (endopeptidasas) capaces de destruir o hidrolizar esos péptidos tóxicos para los celíacos.
- **Modulación** de la respuesta inmune frente al gluten:
 - a. Por inhibición o bloqueo de la función de presentación del antígeno: ya sea inhibiendo la actividad de la enzima transglutaminasa (TG2), o bloqueando las moléculas HLA DQ2/DQ8
 - b. Eliminando o bloqueando los Linfocitos T reactivos al gluten, por reinducción de tolerancia oral al gluten, ya que los mecanismos de tolerancia parecen estar intactos frente al gluten normal, y alterados frente a los péptidos deaminados o modificados por la transglutaminasa.
 - c. Inhibiendo o controlando los Linfocitos T reactivos al gluten.

2. AVANCES EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Bajo el término Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) se incluyen dos entidades clínicas distintas, pero relacionadas, como son la *Colitis Ulcerosa*

(CU) y la **Enfermedad de Crohn** (EC). Estas dos enfermedades están actualmente bien caracterizadas en la infancia y adolescencia, definiéndose la CU como una inflamación difusa del colon, con afectación del recto, y que se extiende frecuentemente de manera proximal y continua, localizándose el proceso inflamatorio habitualmente en mucosa y submucosa. La lesión histológica característica es la presencia de abscesos en las criptas, produciéndose un infiltrado inflamatorio en la lámina propia de neutrófilos, células plasmáticas y eosinófilos. La EC es una inflamación crónica y transmural que, a diferencia de la CU, puede afectar a uno o varios segmentos del tracto digestivo, localizándose predominantemente en íleon terminal, colon y región perianal, siendo los tramos entre zonas afectadas histológicamente normales. En la mayoría de los casos se puede diferenciar la CU de la EC, reservándose el término de **Colitis Indeterminada** para las situaciones de colitis en las cuales no se pueden reunir criterios que permitan una diferenciación clara entre CU y EC¹⁸.

Tanto la CU como la EC en la infancia y adolescencia presentan unas peculiaridades que la diferencian de la presentación clínica en el adulto¹⁹:

- Trastornos en el crecimiento, debidos a la propia enfermedad, o asociados al tratamiento farmacológico, siendo este aspecto único e importante en estas edades.
- El curso evolutivo de una enfermedad diagnosticada en la infancia tiene el riesgo potencial de complicaciones a largo plazo, incluyendo: malignización, cirugía, problemas con la calidad de vida, enfermedad hepatobiliar y efectos secundarios con la medicación.
- La realización de ensayos clínicos en Fase III con medicamentos, en los que estén implicados niños, conlleva una dificultad y unas consideraciones éticas, por lo que la información acerca de las dosis óptimas de estos medicamentos y sus efectos secundarios en la infancia, a veces son difíciles de obtener.

A lo largo de las dos últimas décadas se han realizado importantes avances en el estudio de los mecanismos etiopatogénicos, fisiopatológicos, inmunológicos y genéticos de la EII, así como en la epi-

demología de la CU y EC, lo que nos ha permitido un mejor conocimiento de estas dos enfermedades, pero hasta el momento, tanto la causa etiológica como la patogénica, están por identificar²⁰.

En base a numerosos estudios realizados, tanto en diferentes grupos étnicos, como en grupos familiares (familiares en primer grado, hermanos, gemelos), a lo largo de los últimos años se ha sugerido que una serie de factores genéticos pueden jugar un papel importante en la susceptibilidad a padecer CU o EC, habiéndose analizado una serie de genes candidatos, mediante el estudio de genes encargados de codificar distintas proteínas relacionadas con la respuesta inmune: alelos HLA, proteínas estructurales, citoquinas (factor de necrosis tumoral alfa, antagonistas de receptores de la interleuquina 1, proteínas de adhesión celular...), pero en el momento actual podemos decir que la EII es un trastorno complejo y poligénico que no se puede explicar por un simple modelo de genética mendeliana²¹.

Avances en los cambios de las Manifestaciones Clínicas

La mayor parte de los casos de EII presentan una triada clínica característica: *dolor abdominal, pérdida de peso y diarrea*.

Tanto en la CU como en la EC podemos encontrar síntomas digestivos y síntomas extraintestinales, siendo la mayoría de ellos comunes para ambas enfermedades, sobre todo cuando la EC se limita al colon. En el niño, además de los síntomas clínicos comunes para otras edades de la vida, debemos destacar que con frecuencia el retraso del crecimiento puede ser el primer signo de enfermedad, y en los adolescentes el retraso en la aparición de signos puberales²².

Enfermedad de Crohn. Tal como hemos comentado anteriormente, las lesiones de la EC pueden llegar a afectar a todas las capas del intestino, siendo profundas, y pudiendo abarcar desde la mucosa hasta la serosa. Es característico que queden partes de mucosa sana entre la mucosa afectada, pudiendo existir úlceras en todo el tracto digestivo (desde la boca hasta el ano, aunque en la infancia las manifestaciones orales y esofagogástricas puras son raras). Los síntomas clínicos de la EC en la infancia y adolescencia varían enormemente, en

función de la extensión y localización del proceso inflamatorio:

- El retraso pondero estatural es un signo muy frecuente, pudiendo pasar incluso años entre el comienzo de la sintomatología gastrointestinal y la pérdida de peso o el estacionamiento de la talla, acompañándose en muchas ocasiones de anemia como otro signo importante. En estos casos habría que saber hacer un preciso diagnóstico diferencial con la Enfermedad Celíaca.
- El retraso de la maduración sexual es otro signo que nos debe hacer sospechar que un adolescente o un preadolescente puede estar afecto de EII.
- Dolor abdominal recurrente, que puede localizarse periumbilicalmente, y ser de tipo cólico, y en ocasiones se localiza a nivel de íleon terminal, no siendo raro que la EC debute remediando una apendicitis aguda, y que sea tras haber practicado la apendicectomía cuando se realice el diagnóstico de EC.
- Diarrea, frecuentemente de tipo postprandial, pudiendo acompañarse de malestar abdominal y urgencia rectal con frecuencia.
- Masa abdominal, de forma que cuando se palpa una masa abdominal, y se acompaña de fiebre prolongada de origen poco claro, nos debe hacer sospechar que nos encontramos ante una EC.
- Enfermedad perianal/fístulas, en otras ocasiones, la presencia de lesiones perianales (fisuras, fistulas, abscesos) también nos puede sugerir la existencia de una EC, presentándose de esta forma en un 15% a 25 % de niños y adolescentes.

Colitis Ulcerosa. Muchos de los síntomas y signos clínicos señalados anteriormente son superponibles a la CU (aunque no es habitual encontrar lesiones perianales y masas abdominales palpables). La CU tiende a una evolución clínica más complicada en la infancia que en la edad adulta, con una mayor posibilidad de pancolitis que de afectación limitada del colon, con mayores posibilidades de extensión proximal de enfermedad localizada ini-

cialmente y una mayor cifra de colectomía. Debemos insistir nuevamente en la importancia de sospechar una CU ante un niño con retraso en el crecimiento o en la aparición de signos puberales que no pueden ser atribuidos a otras causas; además de estos signos, los datos clínicos más relevantes de la CU en la infancia son los siguientes:

- Diarrea mucosanguinolenta, acompañada generalmente de tenesmo y urgencia al defecar.
- Dolor abdominal, de predominio hipogástrico, aunque su localización puede reflejar el segmento de colon que se encuentra afectado.
- Anorexia, fiebre y pérdida de peso, con disminución de la velocidad normal de crecimiento.
- Megacolon tóxico.

Manifestaciones extraintestinales de la EEI.

En muchas ocasiones, los niños y adolescentes con EII pueden presentar una serie de manifestaciones extradigestivas, que a veces coinciden en el tiempo con los síntomas digestivos, y otras veces pueden preceder a los mismos, siendo las más frecuentes las manifestaciones mucocutáneas, oculares, articulares, óseas y hepáticas²³:

- Manifestaciones mucocutáneas: el eritema nudoso (más frecuente en la EC que en la CU), especialmente en cara anterior de las piernas, y el pioderma gangrenoso, aunque infrecuente en niños y adolescentes, puede aparecer en forma de úlcera crónica e indolora. En un 3% a 15% de niños puede haber estomatitis aftosa.
- Manifestaciones oculares: a menudo acompañando a otras manifestaciones extradigestivas, generalmente en forma de uveítis, que en un 25% a 30% de los casos son transitorias y asintomáticas, y sólo en un 1% a 2% van a presentar una uveítis aguda.
- Manifestaciones osteo-articulares: con predominio de la afectación de grandes articulaciones (rodillas, tobillos, sacro), pudiendo presentarse como artralgiyas y artritis no destructivas, siendo frecuentes la sinovitis y el derrame articular. En otras ocasiones hay trastornos de la densidad mineral ósea.

- Manifestaciones hepatobiliares: un 10% a 15% de los casos de niños con EII puede presentar hipertransaminasemia en el curso evolutivo de la misma (ya sea por la propia enfermedad, o secundaria al uso de medicamentos), y en ocasiones puede manifestar dos cuadros crónicos graves, como son la hepatitis crónica activa o la colangitis esclerosante. También hay que destacar la presentación de litiasis biliar en muchos niños con EII.

Avances en los exámenes complementarios de la EII

Al margen de la anamnesis y de una buena historia clínica, contamos con una serie de exámenes complementarios de gran utilidad para el manejo y seguimiento de niños y adolescentes con EC y CU, especialmente en las fases iniciales de sospecha de EII, con la incorporación de pruebas diagnósticas no invasivas²⁴:

- **Reactantes de Fase Aguda:** los reactantes clásicos para el estudio de EII reflejan inflamación tisular, inespecíficos en cuanto al proceso y localización, pero de gran ayuda para valorar la severidad de la enfermedad: velocidad de sedimentación globular aumentada, orosomucoide elevado, trombocitosis, aumento de ferritina plasmática, descenso de la hemoglobina plasmática, elevación de la Proteína C Reactiva (PCR), siendo frecuente la presentación de ferropenia e hipoalbuminemia²⁵.
- **Marcadores serológicos:** pANCA y ASCA. Los pANCA (anticuerpos anticitoplasma perinuclear de los neutrófilos), son autoanticuerpos de clase IgG, que se detectan en un 50% a 60% de los casos de CU, mientras que los ASCA (anticuerpos anti *Saccharomyces cerevisiae*) son marcadores asociados a la EC. La utilidad de estos marcadores serológicos es que nos pueden facilitar la diferencia entre la EII y otros procesos no EII, permitiéndonos discriminar entre EC y CU, y en muchas ocasiones nos van a permitir también una predicción de la evolución de la colitis indeterminada, de forma que existe una alta especificidad para CU cuando tenemos una prueba pANCA

+/ASCA-, y alta especificidad para colitis de EC con prueba ASCA+/pANCA-^{26,27}.

- **Calprotectina fecal:** es un marcador inespecífico de inflamación y/o aumento de la permeabilidad intestinal pudiendo encontrar niveles aumentados en infecciones gastrointestinales, cáncer colorectal, enteropatía por AINES y en la EII, reflejando la migración de neutrófilos a través de la mucosa intestinal inflamada hacia la luz. Durante los últimos años se ha venido preconizando su utilización como un nuevo marcador de EII, de manera que los niveles de calprotectina fecal se correlacionan tanto con la severidad de la inflamación intestinal, como con la extensión, sugiriéndose que la calprotectina fecal es un marcador que se altera tanto por la longitud del intestino afectado, como por la severidad de la inflamación²⁸.

Avances en las técnicas de imagen

Actualmente existen numerosas técnicas de diagnóstico por la imagen para el estudio de la EII, desde las técnicas más sencillas, como la radiografía simple de abdomen, hasta técnicas más novedosas, como la gammagrafía con isótopos marcados, pasando por el estudio radiológico con papilla baritada, que permite el estudio de los cambios que se producen en la mucosa de la CU o EC, y más aún con la mejoría en la calidad de imágenes con la utilización de técnicas de doble contraste. Asimismo, existen otras técnicas, que sin conseguir un estudio adecuado de la mucosa, ayudan al diagnóstico de estas enfermedades, como son la ecografía, la tomografía axial computarizada y la resonancia nuclear magnética, técnicas que bien utilizadas por radiólogos expertos proporcionan una útil información de las alteraciones que acontecen en la vecindad del intestino inflamado²⁹⁻³⁴.

Avances en el estudio endoscópico

El mejor método diagnóstico, y que sigue constituyendo el patrón oro en las pruebas diagnósticas en la EII, lo constituye la endoscopia digestiva, ya que además de permitir la observación directa de la afectación de la mucosa intestinal, se pueden obtener las muestras biópsicas necesarias para realizar el estudio histopatológico de las lesiones observadas.

La endoscopia digestiva en niños y adolescentes debe ser realizada por un endoscopista experto, para poder aprovechar al máximo las posibilidades que da la visualización directa del intestino. Al ser una prueba invasiva, no exenta de molestias para el paciente, en los últimos años se ha venido investigando en la posibilidad de utilización de cápsulas endoscópicas de fácil manejo, sin necesidad de tubo unido a la óptica, que conocemos como CÁPSULA ENDOSCÓPICA^{35,36}. Esta técnica endoscópica permite realizar video-endoscopia en todo el intestino delgado de forma no invasiva. La cápsula mide 26.4 mm de longitud, por 11 mm de diámetro, y se ingiere por la mañana tras ayuno, transmitiendo imágenes a través de un canal de radiofrecuencia a un receptor que es colocado en un cinturón de la persona que está siendo explorada. La cápsula transmite unas 50.000 imágenes a lo largo de unas 6-8 horas, siendo eliminada por las heces y desechada. Esta cápsula ya ha sido aprobada por las autoridades sanitarias de los Estados Unidos y Canadá para su utilización en adultos, habiendo sido empleada en numerosos pacientes adultos con EII, y ya está siendo utilizada ampliamente en niños mayores y adolescentes³⁷⁻³⁹. Las limitaciones para la utilización de la cápsula endoscópica incluyen la imposibilidad de tomar muestras para biopsia, y controlar la velocidad y dirección durante su paso por intestino, además de que debido a su tamaño no es utilizable en niños pequeños, generalmente por debajo de los 10 años de edad. No obstante, cuando se perfeccione su utilización, y se reduzcan sus dimensiones, puede representar un gran avance para la visualización de las zonas intestinales adonde no se puede llegar con el endoscopio convencional.

Avances en el tratamiento de la EII

El tratamiento de la EC y de la CU debe estar orientado a mejorar y suprimir la sintomatología digestiva y extraintestinal, asegurar un aporte nutricional óptimo para conseguir un crecimiento pondero-estatural adecuado y mejorar la calidad de vida del niño y del adolescente, y si bien actualmente no existe tratamiento curativo para la EII, durante los últimos años se han realizado importantes progresos en el tratamiento de la CU y EC en la infancia y adolescencia, relacionados con: nutrición enteral, terapia antiinflamatoria, terapia inmunomo-

duladora, terapia antibiótica y probiótica, y avances en las técnicas quirúrgicas de los casos que la necesiten.

Habitualmente el tratamiento médico de la EC y de la CU es semejante, y en la mayoría de los casos la utilización de corticoides y aminosalicilatos es suficiente para controlar adecuadamente la enfermedad, con un mínimo de efectos secundarios. En otras ocasiones, cuando la enfermedad es corticodependiente, o existe refractariedad para el tratamiento, habrá que utilizar medicamentos alternativos: 6-mercaptopurina, azatioprina, ciclosporina, methotrexate, y más recientemente se está generalizando el uso de modernos y novedosos agentes biológicos como el Infliximab.

El tratamiento clásico de la EC incluye la utilización de corticoides (prednisona o metilprednisona) con dosis de 0.5, 1 y 1.5 mgrs/Kgr/día (hasta un máximo de 40-60 mgrs), según se trate de un brote leve, moderado o grave, manteniendo dicho tratamiento durante unas 4 a 6 semanas, hasta alcanzar la remisión del brote, para ir disminuyendo progresivamente esta dosis a lo largo de 3 a 4 meses y suspenderlos lo antes posible. Aproximadamente el 90% de los pacientes pediátricos responden rápidamente al tratamiento con corticoides. Debemos tener presentes que hay un grupo de niños y adolescentes en los que el tratamiento con esteroides debe ser limitado, e incluso evitado, como son los niños con retraso de crecimiento severo, especialmente los preadolescentes que se encuentran en estadios de Maduración Puberal 2-3 de Tanner⁴⁰.

Existen numerosas publicaciones en las que utilizan 5-ASA o mesalazina (20 mgrs/Kgr/día), como tratamiento de mantenimiento, con buen resultado. En casos de corticodependencia se puede utilizar azatioprina (2 mgrs/Kgr/día) ó 6-mercaptopurina (1-2 mgrs/Kgr/día), debiendo monitorizar la aparición de efectos secundarios adversos como pancreatitis, neutropenia, trombocitopenia, anemia y disfunción hepática⁴¹. La ciclosporina (4 a 5 mgrs/kg/día endovenoso o 5 a 7.5 mgrs/kg/día oral) se utiliza en casos de refractariedad o corticodependencia, debiendo regular sus niveles séricos por la posibilidad de nefrotoxicidad. En la enfermedad perianal severa se utiliza el metronidazol (15 mgrs/Kgr/día), sólo o asociado a antibióticos de amplio espectro.

También puede utilizarse terapia nutricional enteral como primera elección en EC, basada en dietas poliméricas exclusivas, habiéndose publicado numerosos trabajos en comparación con el uso de corticoides, con buenos resultados, y aunque es un tratamiento sujeto a controversias, es una alternativa a considerar. Si bien estas dietas líquidas poliméricas no suelen ser toleradas por mucho tiempo, y no se han demostrado eficaces para el mantenimiento de la remisión clínica, su empleo como alimentación exclusiva durante 6 a 8 semanas como terapia de inducción a la remisión se ha mostrado casi tan efectiva como el uso de prednisona, con la ventaja añadida de evitar los efectos secundarios de los esteroides, además de mejorar no sólo los parámetros clínicos y analíticos sino la afectación de la mucosa a nivel endoscópico e histológico⁴².

En los últimos años se han comenzado a utilizar nuevos agentes biológicos, como el Infliximab, no sólo como alternativa a los casos rebeldes a las terapias convencionales, sino como tratamiento de elección para inducir la remisión y el mantenimiento de la Enfermedad de Crohn⁴³. El Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG₁ anti TNF- α eficaz para controlar EC refractaria al tratamiento con corticoides, 5-ASA o inmunosupresores, y a pesar de ser un medicamento de uso novedoso, cada vez hay mayor experiencia de su utilización en niños y adolescentes. En la actualidad existen numerosos ensayos clínicos pediátricos multicéntricos, para evaluar su seguridad, farmacocinética y eficacia, y se sigue investigando con nuevos agentes biológicos para su uso en la EII, como el Adalimumab, otro anticuerpo monoclonal IgG1 anti-TNF- α , o el Natalizumab, anticuerpo monoclonal IgG4 antiintegrina α 4, existiendo distintos trabajos clínicos y líneas de investigación en los que se están utilizando diferentes agentes terapéuticos potenciales para la EII en niños y adolescentes, como el tacrolimus, micofenolato, Interleukina 10 y 11, anti-interleukina 12, etc⁴⁴.

El tratamiento de la CU es semejante al de la EC, siendo útil la utilización de 5-ASA o la mesalazina en las formas de afectación leve, y debiendo mantener el tratamiento hasta conseguir un período de remisión de 24 meses. En las proctitis y colitis izquierdas se utilizan los tratamientos tópicos con corticoides, con buena respuesta, pudiéndose tam-

bién utilizar enemas de 5-ASA o de budesonida. También se ha comenzado a utilizar el Infliximab en pacientes pediátricos y adolescentes con CU moderada y grave, con buena respuesta, y nuevas modalidades terapéuticas como la granulocitoféresis en el tratamiento de CU moderada y grave refractaria al tratamiento con corticoides, con unos primeros resultados alentadores, pero faltan estudios clínicos controlados en pacientes pediátricos que confirmen la utilidad de esta técnica de aféresis de leucocitos en el tratamiento de la EII^{45,46}.

3. AVANCES EN FIBROSIS QUÍSTICA

La **Fibrosis Quística** (FQ), es una de las enfermedades genéticas mortales más frecuentes en la raza caucásica, con una *incidencia* estimada entre 1 por cada 2.500 a 3.500 recién nacidos vivos. Es una enfermedad de transmisión autosómica recesiva, calculándose que 1 de cada 25 personas es portadora del gen defectuoso de la Fibrosis Quística.

Es una enfermedad que afecta a las células epiteliales exocrinas, produciendo las personas afectadas un moco espeso y viscoso, que provoca una obstrucción de los conductos de los órganos donde se localiza, siendo el **páncreas** y los **pulmones** los órganos más afectados, aunque se trata de una enfermedad de afectación multisistémica. De hecho, la *enfermedad pulmonar* y la *insuficiencia pancreática* determinan de una forma esencial la evolución, gravedad y mortalidad en la FQ.

La primera descripción científica de la FQ fue realizada por Fanconi y colaboradores en 1936, asociando la *fibrosis congénita del páncreas* con la aparición de *bronquiectasias*⁵⁰.

Dos años más tarde, la Dra. Dorothy Andersen⁵¹ describe los hallazgos clínicos y anatomopatológicos de los enfermos con FQ, denominando por primera vez con el nombre de *Fibrosis Quística de Páncreas* a esta enfermedad, dada la afectación con quistes y fibrosis del tejido pancreático que presentan estos enfermos.

Prácticamente hasta el año 1.953 el diagnóstico de FQ se hacía basándose en datos clínicos, ante la observación de neumopatía crónica + insuficiencia pancreática, no contándose con herramientas de laboratorio que apoyasen la sospecha clínica de FQ.

En ese año, Di Sant'Agnese⁵² demostró que la causa del shock hiponatémico que presentaban muchos de estos pacientes durante la ola de calor que sufrió la ciudad de Nueva York, era debido a la elevada concentración anormal de cloro eliminada por el sudor, constituyéndose posteriormente este descubrimiento en el test diagnóstico más importante de apoyo a la sospecha clínica de la enfermedad (**Test del Sudor**), mediante la determinación de electrolitos en sudor obtenido por iontoforesis con pilocarpina, test desarrollado por primera vez por Gibson y Cooke en 1959⁵³.

Finalizando este rápido recorrido histórico por los descubrimientos recientes sobre la Fibrosis Quística, tenemos que señalar la importancia del descubrimiento del *gen de la FQ*: en 1985 se identificó y localizó la mutación responsable de la Fibrosis Quística en el brazo largo del cromosoma 7 humano⁵⁴, concretamente en la región 7q31-32, y cuatro años más tarde, en Agosto de 1989, en un esfuerzo común entre dos grupos de investigadores, coordinados por Lap-Chee-Tsui en Toronto y Francis Collins en Michigan, se comunicó el descubrimiento del gen responsable de la enfermedad^{55,56} analizando la secuencia de cADN normal y de pacientes afectados de FQ, demostrando al mismo tiempo que la mutación más frecuente es la delección de tres pares de bases que codifican un único aminoácido (fenilalanina), *mutación ΔF508*⁵⁷.

Las mutaciones en el gen de la FQ se distribuyen a lo largo de todo el gen, aunque se producen con mayor frecuencia en algunas regiones del mismo, presentando considerables variaciones según el grupo étnico y/o el área geográfica estudiada⁵⁸.

La mutación $\Delta F508$ es la más frecuente, habiéndose descrito en la actualidad más de 1000 mutaciones del gen CFTR. La identificación del gen y de sus mutaciones han permitido el estudio de la correlación fenotipo/genotipo mediante el análisis de la relación de las diferentes mutaciones presentes con la expresión clínica de la enfermedad, tal como se refleja en la Figura 2⁵⁹:

- **Mutaciones de Clase I:** No producción de la proteína CFTR (la más común: G542X).
- **Mutaciones de Clase II:** Procesamiento defectuoso de la proteína ($\Delta F508$, NN1303K,).

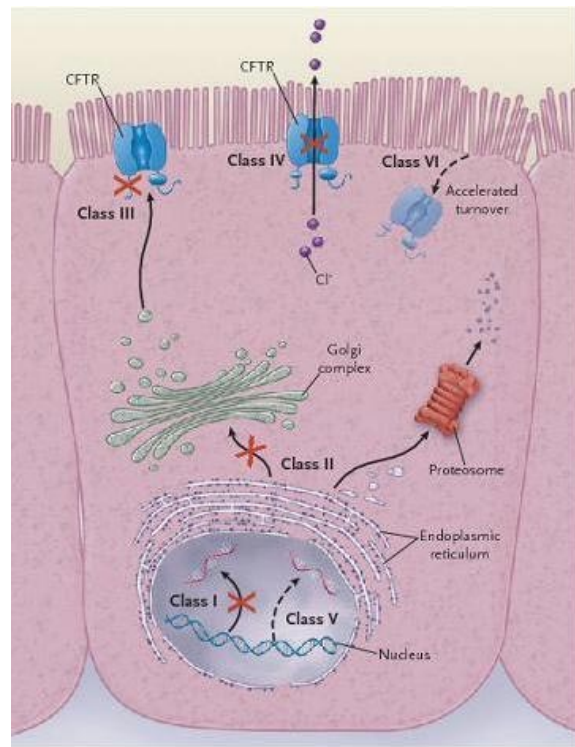


Figura 2. MUTACIONES EN EL GEN DE LA FIBROSIS QUISTICA. Modificado de Rowe et al, 2005⁵⁹.

- **Mutaciones de Clase III:** Regulación defectuosa del canal de cloro (G551D).
- **Mutaciones de Clase IV:** Transporte defectuoso de la corriente de Cl^- (R117H, R334W,...).
- **Mutaciones de Clase V:** Reducción de la síntesis de ARNm.
- **Mutaciones de Clase VI:** «Turnover» acelerado desde la superficie celular.

Se han sugerido seis mecanismos moleculares por los que una mutación produciría una disfunción del canal CFTR: las mutaciones **Clase I y II** suelen asociarse con *insuficiencia pancreática* (las mutaciones de clase I conducen a una ausencia en la producción de CFTR, y las de Clase II no permiten que la proteína alcance la membrana epitelial), mientras que las otras cuatro clases de mutaciones (**III, IV, V y VI**) presentan una gran variabilidad en su expresión clínica.

CONCLUSIONES

Enfermedad Celíaca

En la última Reunión de la ESPGHAN, celebrada recientemente en Barcelona en Mayo de 2007, se ha creado un nuevo Grupo de Trabajo para la Revisión de los Criterios Diagnósticos de la EC, en base a los nuevos conocimientos en la etiopatogenia, genética, inmunología, cambios en el espectro clínico de presentación, y el espectro histológico de la lesión intestinal, estimándose que en un futuro próximo muchos de los enfermos celíacos podrán ser diagnosticados sin necesidad de Biopsia intestinal, basado exclusivamente en datos clínicos de sospecha, marcadores de actividad en suero o sangre total, marcadores genéticos de susceptibilidad para desarrollar la enfermedad y la respuesta clínica y analítica a la retirada del gluten de la dieta. Pero mientras llegue el momento de poder realizar el diagnóstico definitivo de EC sin Biopsia Intestinal, tenemos que mantener los Criterios actuales y continuar realizando una primera biopsia de confirmación, mientras el paciente está consumiendo una dieta con gluten.

Todas las estrategias terapéuticas para la Enfermedad Celíaca, actualmente en fase de investigación experimental, tienen como base los avances en el conocimiento de las bases moleculares y celulares de la EC, y en su mayoría tienen como fin evitar el inicio o detener el curso o las consecuencias de la respuesta inmune anormal frente al gluten de las personas celíacas, pero aún queda mucho tiempo de estudio e investigación en el laboratorio para que estos resultados puedan pasar a la clínica práctica, y por tanto, mientras llegue el momento de la curación de la Enfermedad Celíaca, el único tratamiento eficaz sigue siendo la instauración y mantenimiento de por vida de una dieta libre de gluten.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La prevalencia de EII está aumentando de manera considerable entre los niños y adolescentes, y cada vez contamos con nuevos y mejores agentes terapéuticos, por lo que es muy importante incluir a los pacientes pediátricos en ensayos clínicos multicéntricos, con objeto de alterar la historia natural del comienzo cada vez más precoz de la EII, reducir la frecuencia de las recaídas y quizá también disminuir las necesidades de tratamientos quirúrgicos.

Una de las complicaciones potenciales característica de la EII en niños y adolescentes es el retraso en el crecimiento y en la maduración sexual, de ahí que una adecuada prevención y tratamiento de estas complicaciones requiera tanto un apropiado aporte nutricional como un exhaustivo control de la inflamación intestinal, y un tratamiento óptimo de esta inflamación incluye la terapéutica inmunomoduladora, el uso juicioso de los nuevos agentes biológicos, la terapia nutricional, y en los casos en los que sea necesario, la resección quirúrgica del intestino enfermo.

El manejo de los niños y adolescentes con EII requiere en todos los casos una atención multidisciplinaria, en la que deben intervenir, además del gastroenterólogo infantil, el pediatra de atención primaria que atiende habitualmente al niño o adolescente, el dietista-nutricionista, el radiólogo, el patólogo, el cirujano experto en la cirugía de la EII, y en muchas ocasiones el equipo de salud mental, que preste apoyo tanto al niño como a la familia, de manera que con la colaboración de todo este equipo se conduzca al niño hacia la edad adulta con la mejor calidad de vida⁴⁷⁻⁴⁹.

Fibrosis Quística

Hasta mediados del siglo pasado, los niños enfermos de Fibrosis Quística morían en los primeros años de su vida, debido a una combinación fatal del cuadro de malabsorción intestinal con malnutrición y la enfermedad pulmonar grave.

Gracias a los espectaculares avances en el conocimiento de las bases genéticas y fisiopatológicas de la FQ producidas en las últimas décadas del Siglo XX y comienzos del XXI, al diagnóstico de la enfermedad cada vez más precoz, y a la puesta en funcionamiento de *Unidades Monográficas de Referencia de Fibrosis Quística*, donde los pacientes afectados de FQ son tratados de forma multidisciplinaria, se están alcanzando cotas de calidad y esperanza de vida para estos pacientes inimaginables tan sólo hace unos años⁶⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. Gee S. On the celiac affection. *St Bartholomews Hosp Rep* 1888;24:17-20.
2. Kagnoff MF, Austin RK, Hubert JJ. Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *J Exp Med* 1984;160:1544-47.
3. Troncone R, Auricchio S. Rotavirus and Celiac Disease: Clues to the Patogenesis and Perspectives on Prevention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:527-28
4. Van Heel DA, West J. Avances recientes en la Enfermedad Celíaca. *Gut (Ed Esp)* 2007;1(1):33-41.
5. Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in celiac disease. *Acta Paedriatr Scand* 1970; 59:461-3.
6. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for the diagnosis of celiac disease. Report of the working group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990;65:909-11.
7. Chorzerliski TP, Beutner EH, Sulej J. IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *BrJ Dermatol* 1984;111:395-402.
8. Peña L, Ramos JC, Armas H, Ortigosa L, Zurita A. Anticuerpos antitransglutaminasa: Nuevo Test diagnóstico de la Enfermedad Celíaca. *Canarias Pediátrica* 1999;23:17-9.
9. Ferre-López S, Ribes-Koninckx C, Genzor C, Gamen S, Peña L, Ortigosa L, et al. Immunochromatographic sticks for tissue transglutaminase and anti gliadin antibody screening in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;6:480-4.
10. Blesa L, Donat E, Ortigosa L, Litwin N, Peña-Quintana L, Mendez V, et al. Celiac Disease screening by immunochromatographic visual assays. Results of a multicentre study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007 (en prensa: Manuscript JPGN D 06-00354R2)
11. Marsh MN. Gluten, Major Histocompatibility Complex, and the Small Intestine. A Molecular and Immunobiologic Approach to the Spectrum of Gluten Sensitivity («Celiac Sprue»). *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
12. Oberhuber G, Grandtsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:1185-94.
13. Rewers M. Epidemiology of Celiac Disease: What are the Prevalence, Incidence and Progression of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S47-S51.
14. Green PHR. The many faces of Celiac Disease: Clinical Presentation of Celiac Disease in the Adult Population. *Gastroenterology* 2005; 128:S74-S78.
15. Ortigosa L. Anticuerpos antiendomiso: test screening para la detección de celíacos asintomáticos entre familiares en primer grado de niños afectados de enfermedad celíaca. Tesis Doctoral. Universidad de La Laguna, 1991.
16. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural Basis for Gluten Intolerance in Celiac Sprue. *Science* 2002; 297:2275-9.
17. Polanco I, Arranz E. Nuevos avances en el tratamiento de la enfermedad celíaca. *An Pediatr Contin* 2006; 4(1):46-9.
18. Bousvaros A, Antonioli DA, Coletti RB, Dubinsky MC, Glickman JN, Gold BD, et al. (NASPGHAN/CCFA Working Group). Differentiating Ulcerative Colitis from Crohn Disease in Children and Young Adults: Report of a Working Group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:663-74.
19. Oliva-Hemker M, Fiocchi C. Etiopathogenesis of Inflammatory Bowel Disease: The Importance of the Pediatric Perspective. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2002; 8:112-28.
20. Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. *N Eng J Med* 2002; 347:417-29.
21. Russell RK, Drummond HE, Nimmo EE, Anderson N, Smith L, Wilson DC et al. Genotype-phenotype Analysis in Childhood-onset Crohn's Disease: NOD2/CARD15 Variants Consistently Predict Phenotypic Characteristics of Severe Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:955-64.

22. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition >¿ESPGHAN?¿. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for Diagnosis. The Porto Criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:1-7.
23. Urlep D, Mamula P, Baldassano R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005; 51(2):147-63.
24. Canani RB, Tanturri de Horatio L, Terrin G, Romano MT, Miele E, Staiano A et al. Combined use of Noninvasive Tests is Useful in the Initial Diagnostic Approach to a Child with Suspected Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42:9-15.
25. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-Reactive Protein with Clinical Endoscopic, Histologic, and Radiographic Activity in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:707-12.
26. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic Testing with ANCA, ASCA, and Anti-OmpC in Children and Young Adults with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Diagnostic Value and Correlation with Disease Phenotype. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2235- 41.
27. Gupta A, Derbes C, Sellin J. Clinical Indications of the Use of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies and Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies in the Evaluation of Inflammatory Bowel Disease at an Academic Medical Center. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:898-902.
28. Fagerberg UL, Löf L, Myrdal U, Hansson LO, Finkel Y. Colorectal Inflammation is Well Predicted by Fecal Calprotectin in Children with Gastrointestinal Symptoms. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr* 2005; 40:450-55.
29. Doménech E, Sans M, Panés J, Cabré E. Diagnóstico por la imagen de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. Segunda Edición. Madrid; 2003. p. 303-13.
30. Scholbach Th, Herrero I, Scholbach J. Dynamic Color Doppler Sonography of Intestinal Wall in Patients with Crohn Disease Compared with Healthy Subjects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:524-28.
31. Zurita A, Ortigosa L, Sequera M, Allende A, Tracchia R, Alarcó R. Gammagrafía con Leucocitos Marcados con 99 MTc-HMPAO. *An Esp Pediatr* 1994; S57:53-54.
32. Grahnquist L, Chapman SC, Hvidsten S, Murphy MS. Evaluation of 99 mTc-HMPAO leukocyte scintigraphy in the investigation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2003;143:48-53.
33. Biancone L, Schillaci O, Capocchetti F, Bozzi RM, Fina D, Petruzzello C, et al. Technetium-99m-HMPAO Labeled Leukocyte Single Pho-ton Emission Computerized Tomography (SPECT) for Assessing Crohn's Disease Extent and Intestinal Infiltration. *Am J Gastroenterol* 2005;100:344-54.
34. Lemberg DA, Issenman RM, Cawdron R, Green T, Mernagh J, Skehan SJ et al. Positron Emission Tomography in the Investigation of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *In-flamm Bowel Dis* 2005; 11:733-38.
35. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000; 405:417.
36. Seidman EG. Wireless Capsule video-endoscopy: an odyssey beyond the end of the scope. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:333-4
37. Arguelles-Arias F, Caunedo A, Romero J, Sánchez A, Rodríguez-Tellez M, Pellicer FJ et al. The value of capsule endoscopy in pediatric patients with a suspicion of Crohn's disease. *Endoscopy* 2004; 36:869-73.
38. Guilhon de Araujo J, Sant'Anna AM, Dubois J, Miron MC, Seidman EG. Wireless capsule endoscopy for obscure small-bowel disorders: final results of the first pediatric controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:264-70.
39. Lewis BS, Rey JF, Seidman EG. Capsule endoscopy 2005: results of the international consensus conference- introduction. *Endoscopy* 2005; 10: 1038-39.

40. Hyams JS, Markowitz JF. Can We Alter The Natural History of Crohn Disease In Children?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:262-72.
41. Gupta PP, Gokhale R, Kirschner BS. 6-Mercaptopurine metabolite levels in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33:450-4.
42. Suárez L, Fuentes D. Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. En *Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica editores. Madrid; 2004. p.177-191.
43. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, et al. Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children. *Gastroenterology* 2007; 132:863-73.
44. Isaacs KL, Lewis JD, Sandborn WJ, Sands BE, Targan SR. State of the Art: IBD Therapy and Clinical Trials in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:S3-S12.
45. Cabriada JL, Domenech E, Gomollón F, González-Carro P, González-Lara V, Hinojosa J et al. Documento de consenso en el uso de la granulocitoaféresis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29(2):85-92.
46. Rutgeers P, Sandborn WJ, Feagan BG, Rienisch W, Olson A, Johans J et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2006; 353:2462-76.
47. Baldassano R, Ferry G, Griffiths A, Mack D, Markowitz J, Winter H. Transition of the patient with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:245-8.
48. Desir B, Seidman EG. Transitioning the paediatric IBD patient to adult care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17:192-212.
49. Otley A, Smith C, Nicholas D, Munk M, Avolio J, Sherman PM et al. The IMPACT Questionnaire: a valid measure of health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 557-63.
50. Fanconi G, Vehlinger E, Knauer C. Das Coeliakie-Syndrom bei angeborenem zystisch-chem Pancreas fibromatose und Bronchiektasien. *Wien Med Wschr.* 1936; 86:753-6.
51. Andersen DH. Cystic Fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: A clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 1938; 56:344-9.
52. Di Sant' Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas, its clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics* 1953; 12:549-63.
53. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in cystic fibrosis utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23:545-63.
54. Tsui LC, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schrumm JW, et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science* 1985; 23:1054-57.
55. Rommens J, Iannuzzi M, Kerem B, Drumm M, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Chromosome Walking and Jumping. *Science* 1989; 245:1059-65.
56. Riordan J, Rommens J, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245:1066-73.
57. Nunes V, Casals T. Análisis de las mutaciones del gen. *Relación Fenotipo/Genotipo*. En *Fibrosis Quística* (Salcedo Posadas A y García Novo MD editores). 1ª Edición 1997, p.35-44.
58. Estivill X, Ortigosa L, Pérez Frías J, Dapena J, Ferrer J, Peña J, et al. Clinical characteristics of 16 cystic fibrosis patients with the missense mutation R334W, a pancreatic insufficiency mutation with variable age of onset and interfamilial clinical differences. *Hum Genet* 1995; 95:331-36.
59. Rowe SM, Miller A, Sorscher EJ. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352:1992-2001.
60. Kabra SK, Kabra M, Shastri S, Lodha R. Diagnosing and managing cystic fibrosis in the developing world. *Paediatr Respir Rev.* 2006; 7(1):147-50.