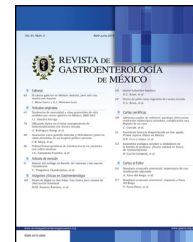




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Sobreposición entre los trastornos funcionales de dolor abdominal y enfermedades orgánicas en niños



A.H. Langshaw^a, J.M. Rosen^{b,*}, L. Pensabene^c, O. Borrelli^d, S. Salvatore^e,
N. Thapar^d, D. Concolino^c y M. Saps^f

^a Departamento de Pediatría, División de Gastroenterología Pediátrica, University of Miami Jackson Memorial Hospital, Miami, Estados Unidos

^b División de Gastroenterología Pediátrica, The Children's Mercy Hospital, Kansas City, MO, Estados Unidos

^c Unidad Pediátrica, Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas, University Magna Graecia of Catanzaro, Catanzaro, Italia

^d Unidad de Neurogastroenterología y Motilidad, Departamento de Gastroenterología, Great Ormond Street Hospital for Children, Londres, Reino Unido

^e Departamento de Medicina Clínica y Experimental, Pediatría, University of Insubria, Varese, Italia

^f División de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH, Estados Unidos

Recibido el 31 de agosto de 2017; aceptado el 5 de febrero de 2018

Disponible en Internet el 3 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Dolor abdominal;
Enfermedad celíaca;
Enfermedad
inflamatoria
intestinal;
Niños;
Inflamación
gastrointestinal

Resumen Los trastornos funcionales de dolor abdominal tienen una alta prevalencia en los niños. Estos trastornos pueden estar presentes por sí solos o en combinación con enfermedades orgánicas, tales como la enfermedad celíaca y las enfermedades inflamatorias intestinales. La inflamación intestinal (infecciosa y no infecciosa) predispone a los niños al desarrollo de hipersensibilidad visceral que puede manifestarse como trastornos funcionales de dolor abdominal, entre ellos el síndrome de intestino irritable. La aparición de síntomas de síndrome de intestino irritable en un paciente con una enfermedad orgánica subyacente, como la enfermedad inflamatoria intestinal, es un reto clínico, dado que la misma sintomatología puede representar un periodo de exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal o un trastorno de dolor abdominal funcional sobrepuesto. Así mismo, puede ser que los síntomas del síndrome de intestino irritable en un niño con diagnóstico de enfermedad celíaca ocurran por un inadecuado control de la enfermedad celíaca o por la sobreposición con un trastorno de dolor abdominal funcional. Existe poca investigación acerca de la sobreposición de los trastornos funcionales abdominales y las enfermedades orgánicas en niños. Los estudios sugieren que la sobreposición entre los trastornos funcionales de dolor abdominal y la enfermedad inflamatoria intestinal es más común en adultos que en niños. Las causas de estas diferencias de prevalencia son aún desconocidas.

* Autor para correspondencia. Children's Mercy Hospital, Adele Hall Campus, 2401 Gillham Rd, Kansas City, MO 64108, Estados Unidos. Teléfono: +1-816-234-3066; Fax: +1-816-234-1553.

Correo electrónico: jmrosen@cmh.edu (J.M. Rosen).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.02.002>

0375-0906/© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Solo se han publicado unos cuantos estudios que tratan el tema de la sobreposición entre la enfermedad celíaca y los trastornos funcionales abdominales en niños. El presente artículo proporciona una revisión de la literatura acerca de la sobreposición entre la enfermedad celíaca, la enfermedad inflamatoria intestinal, y los trastornos funcionales de dolor abdominal en niños, además de establecer comparaciones con estudios realizados en adultos.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Abdominal pain;
Celiac disease;
Inflammatory bowel
disease;
Children;
Gastrointestinal
inflammation

Overlap between functional abdominal pain disorders and organic diseases in children

Abstract Functional abdominal pain disorders are highly prevalent in children. These disorders can be present in isolation or combined with organic diseases, such as celiac disease and inflammatory bowel diseases. Intestinal inflammation (infectious and non-infectious) predisposes children to the development of visceral hypersensitivity that can manifest as functional abdominal pain disorders, including irritable bowel syndrome. The new onset of irritable bowel syndrome symptoms in a patient with an underlying organic disease, such as inflammatory bowel disease, is clinically challenging, given that the same symptomatology may represent a flare-up of the inflammatory bowel disease or an overlapping functional abdominal pain disorder. Similarly, irritable bowel syndrome symptoms in a child previously diagnosed with celiac disease may occur due to poorly controlled celiac disease or the overlap with a functional abdominal pain disorder. There is little research on the overlap of functional abdominal disorders with organic diseases in children. Studies suggest that the overlap between functional abdominal pain disorders and inflammatory bowel disease is more common in adults than in children. The causes for these differences in prevalence are unknown. Only a handful of studies have been published on the overlap between celiac disease and functional abdominal pain disorders in children. The present article provides a review of the literature on the overlap between celiac disease, inflammatory bowel disease, and functional abdominal pain disorders in children and establish comparisons with studies conducted on adults.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Epidemiología y definición. El dolor abdominal es común en los niños. En un estudio de cohorte prospectivo, se encontró que el 90% de niños escolares en los Estados Unidos tuvieron dolor abdominal a lo largo de un periodo de 6 meses y que un promedio del 38% de los niños tuvieron dolor abdominal semanalmente¹. Los niños que reportaron tener dolor abdominal tuvieron mayor probabilidad de faltar a la escuela y a actividades físicas y sociales, y tuvieron grados de ansiedad y depresión significativamente más altos, al igual que una calidad de vida más baja. El 52% de los niños en el estudio tuvieron dolor abdominal durante 4 semanas y el 24% de ellos lo tuvieron durante más de 8 semanas. Entre los niños que reportaron dolor abdominal durante 8 semanas, hubo un grupo que cumplió los criterios de Roma para un trastorno funcional de dolor abdominal; un grupo de trastornos funcionales gastrointestinales crónicos, caracterizados por el dolor abdominal como el síntoma predominante. Los criterios de Roma IV definen los trastornos funcionales de dolor abdominal como la presencia de dolor abdominal que ocurre al menos 4 veces al mes, durante 2 o más meses, con alteración de la función diaria del niño²⁻⁵. Los criterios indican que no debería haber «evidencia de un proceso

inflamatorio, anatómico, metabólico o neoplásico que explique los síntomas del sujeto», pero reconocen el potencial de coexistencia de trastornos inflamatorios y dolor abdominal funcional. Estos trastornos tienen una alta prevalencia, con un acumulado global del 13%. Algunos estudios han encontrado una prevalencia de hasta el 40% en algunas partes del mundo⁴. Los criterios de Roma IV definen 4 trastornos funcionales de dolor abdominal distintos con patrones de diagnóstico específicos: síndrome de intestino irritable (SII), dispepsia funcional, dolor abdominal funcional no especificado, y migraña abdominal, con mayor prevalencia de las 3 primeras categorías que de la última. La calidad de vida de los niños con estos trastornos se ve altamente comprometida. Por ejemplo, los síntomas relacionados con el dolor abdominal funcional y SII representan del 40 al 60% de la varianza en la calidad de vida relacionada con la salud general en esos niños⁶.

Factores de riesgo. La inflamación gastrointestinal es un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos funcionales de dolor abdominal. Más del 10% de los adultos y aproximadamente el 36% de los niños con enteritis infecciosa aguda desarrollan trastornos funcionales de dolor abdominal que pueden durar varios años^{7,8}. Los adultos con enteritis infecciosa tienen arriba de 4 veces más probabilidades

de desarrollar SII dentro del año después de la infección⁷. De manera similar, los niños que contraen una gastroenteritis aguda tienen un riesgo 3 veces mayor de desarrollar un trastorno funcional de dolor abdominal al menos 6 meses después de la infección^{8,9}. Otras fuentes de inflamación gastrointestinal, incluidos los trastornos autoinmunes, también se han asociado con el desarrollo de trastornos funcionales de dolor abdominal¹⁰. A diferencia de la gastroenteritis aguda que se resuelve clínicamente para cuando el trastorno funcional de dolor abdominal se desarrolla, los síntomas de una enfermedad autoinmune crónica pueden coexistir con los trastornos funcionales de dolor abdominal, a pesar del tratamiento.

La coexistencia de 2 condiciones que se pueden presentar con síntomas similares representa un reto diagnóstico y terapéutico para el clínico, quien debe decidir si los síntomas del paciente están relacionados con un trastorno funcional de dolor abdominal o con una recaída de la enfermedad orgánica subyacente^{11,12}. La enfermedad celíaca y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) son 2 enfermedades gastrointestinales autoinmunes comunes en los niños. Estas enfermedades se encuentran en todo el mundo; la enfermedad celíaca afecta hasta el 1% y la EII hasta el 0.4%. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con EII son diagnosticados en la niñez y puede ser que se llegue a la realización de diagnósticos más tempranos con el creciente reconocimiento de la enfermedad celíaca. La inflamación activa en cualquiera de las 2 enfermedades puede ser asociada con dolor abdominal, náuseas, vómito, cambios en los hábitos intestinales, y otros síntomas sistémicos que incluyen la fatiga, debilidad, y pérdida de peso. Sin embargo, existen estudios en pacientes adultos que muestran que pacientes con enfermedad celíaca se quejan frecuentemente de síntomas gastrointestinales, incluyendo dolor abdominal y diarrea, a pesar de mantener una dieta libre de gluten. También, se ha mostrado en múltiples estudios que un amplio porcentaje de pacientes adultos con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn tienen sobreposición de trastornos funcionales de dolor abdominal como el SII¹³.

Se han realizado pocos estudios sobre la sobreposición de la enfermedad celíaca y la EII con trastornos funcionales de dolor abdominal en niños. Aquí presentamos una revisión de la literatura actual en población pediátrica y la contrastamos con los hallazgos en adultos.

Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca es una enteropatía autoinmune asociada a una inflamación en la mucosa del intestino delgado mediada por los linfocitos T. Los síntomas de los trastornos funcionales de dolor abdominal pueden en ocasiones simular a los de la enfermedad celíaca. El dolor abdominal y la diarrea están presentes frecuentemente en pacientes con ambas condiciones^{14,15}. La similitud de los síntomas puede llevar a confusión en pacientes que no han sido diagnosticados con enfermedad celíaca, igual que en pacientes diagnosticados con enfermedad celíaca en tratamiento. Como resultado, los criterios de Roma IV recomiendan llevar a cabo pruebas para hacer diagnóstico de enfermedad celíaca en niños que presentan síntomas de SII con diarrea, particularmente cuando hay una historia familiar de

enfermedad celíaca¹⁴. A pesar de esas recomendaciones, no se ha logrado establecer definitivamente si los pacientes con SII tienen más probabilidades de tener enfermedad celíaca. En un metaanálisis se encontró que los pacientes adultos con SII tenían 3 veces más probabilidades de tener enfermedad celíaca que aquellos sin el diagnóstico de SII, y que las pruebas de cribado para detectar la enfermedad celíaca tienen buena relación de costo-beneficio¹⁶. Sin embargo, esto no fue así para la población en general o cuando solamente se consideraron los estudios norteamericanos.

Existen pocos estudios que hayan investigado la relación entre la enfermedad celíaca y los trastornos funcionales de dolor abdominal en niños. Un estudio en niños no encontró asociación entre el dolor abdominal recurrente y la enfermedad celíaca diagnosticada mediante la prueba de anticuerpos antiendomiso¹⁷. Sin embargo, otro estudio encontró que los niños con SII tenían 4 veces más probabilidad de ser diagnosticados con enfermedad celíaca que la población general¹⁸. La relación entre enfermedad celíaca y los trastornos funcionales de dolor abdominal no está limitada exclusivamente al momento del diagnóstico. Una proporción de pacientes con enfermedad celíaca con dieta libre de gluten continúa con síntomas gastrointestinales^{19,20}. Un estudio de seguimiento de una cohorte de adultos diagnosticados con enfermedad celíaca en los Estados Unidos encontró que el 48% de los pacientes cumplían con los criterios de SII al momento del diagnóstico, mientras que solo el 2% continuó cumpliendo con los criterios 6 meses después, y el 95% de los pacientes tuvieron alivio o desaparición del dolor abdominal poco después de la introducción de una dieta libre de gluten²¹. Sin embargo, los hallazgos de un estudio canadiense contradijeron aquellos resultados, indicando que los síntomas persisten frecuentemente, a pesar de llevar un tratamiento adecuado¹⁹. En el estudio se encontró que una gran proporción de los pacientes continuó reportando síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal (65%), diarrea (78%), y estreñimiento (54%), 5 años después de haber iniciado una dieta libre de gluten para el tratamiento de la enfermedad celíaca. Los autores del estudio propusieron que el trastorno funcional de dolor abdominal postinflamatorio era un factor que podía explicar estos síntomas.

Pocos estudios han investigado la prevalencia de los trastornos funcionales gastrointestinales en niños con enfermedad celíaca siguiendo una dieta libre de gluten. Esto es un problema clínico relevante para los gastroenterólogos pediátricos, ya que los niños que siguen una dieta libre de gluten, y que todavía tienen síntomas gastrointestinales, representan un dilema de manejo. Se puede evitar la realización innecesaria de pruebas o el innecesario énfasis en la mejora de la adherencia a la dieta si existe el conocimiento de que hay un subgrupo de niños que, a pesar de apegarse a una estricta dieta libre de gluten, pueden continuar reportando síntomas gastrointestinales. Estas situaciones a menudo frustran a las familias que ya cumplen con la dieta libre de gluten y el repetido cuestionamiento respecto a la adherencia a la dieta que puede causar tensión en la relación entre familias, niños y proveedores de servicios médicos. En 2011, Turco et al. realizaron un estudio prospectivo para evaluar la asociación de la enfermedad celíaca y los trastornos funcionales gastrointestinales en niños²². Observaron que los pacientes con enfermedad celíaca con dieta libre de gluten tenían

significativamente más trastornos funcionales gastrointestinales que los controles. Sin embargo, la mayoría de esos niños tenía estreñimiento funcional que podía ser explicado por los cambios en la dieta, incluyendo una menor ingesta de fibra. En un estudio de cohorte de niños con enfermedad celíaca que seguían una dieta libre de gluten se encontró que los niños con enfermedad celíaca tenían una prevalencia de dolor abdominal y de trastornos funcionales de dolor abdominal similar a la de sus hermanos sin enfermedad celíaca²³. Aunque la cohorte era relativamente pequeña, el que los hermanos fueran el grupo control en el estudio ayudó a ajustar las variables de confusión. En un estudio se encontró que los niños con enfermedad celíaca y dieta libre de gluten tenían un riesgo similar de dolor abdominal y de trastornos funcionales de dolor abdominal, en comparación con sus hermanos sin enfermedad celíaca y con otros controles con quienes no tenían parentesco²⁴. A pesar de que las tasas de prevalencia de dolor abdominal crónico fueron más altas en la cohorte italiana que en la cohorte americana, las comparaciones entre las tasas de dolor en los grupos celíacos y los grupos control no se vieron afectadas. Estos resultados sugieren que los trastornos funcionales de dolor abdominal postinflamatorio podrían no ocurrir frecuentemente en niños, e implican que no todo tipo de inflamación, incluso cuando se presenta por periodos de tiempo largos, predispone a los trastornos funcionales de dolor. La patogénesis de los trastornos funcionales de dolor postinflamatorio puede diferir entre niños y adultos. Aún no se comprende por qué una gastroenteritis aguda breve, con duración de unos cuantos días, a menudo lleva a trastornos funcionales de dolor postinflamatorio, mientras que la inflamación crónica debida a la enfermedad celíaca, presente durante meses o años antes del diagnóstico, no lo hace^{8,25}.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La EII es una condición crónica de desregulación inmune que se presenta en la infancia y en la adolescencia el 25% de las veces^{26,27}. Durante la remisión, la inflamación se reduce y se espera la resolución de los síntomas gastrointestinales. Como en el caso de la enfermedad celíaca, la nueva aparición de dolor abdominal y diarrea pueden ser síntomas preocupantes en los pacientes con EII considerados en etapa de remisión. Algunos de esos pacientes, a pesar de estar en remisión, cumplen los criterios para una enfermedad funcional de dolor abdominal que se sobrepone con su enfermedad orgánica subyacente. Varios estudios han investigado la prevalencia de síntomas parecidos a los de SII en pacientes adultos con EII en remisión. Todos estos estudios concluyeron que dicha sobreposición era común. Una revisión sistemática de 11 estudios encontró que el 25-46% de adultos en remisión de EII tuvieron síntomas similares a los de SII¹³. Se encontraron tasas más altas de SII en adultos con EII comparados con controles saludables, y las tasas fueron más altas en pacientes con EII activa en comparación con la enfermedad inactiva. Un estudio más reciente que no estaba incluido en la revisión sistemática llegó a conclusiones similares en adultos, encontrando que los pacientes con EII en remisión tenían tasas más altas de SII que los controles saludables²⁸. También se encontró que hubo una menor calidad de vida y mayor ansiedad en pacientes con EII con

SII concurrente, en comparación con los que solo tenían EII. Existen menos estudios sobre la sobreposición de EII y los trastornos funcionales de dolor abdominal en niños. En 2013, Zimmerman et al. evaluaron la prevalencia y el impacto de los trastornos funcionales de dolor abdominal en pacientes con enfermedad de Crohn en remisión. Los autores encontraron que el 6% de los niños con EII en remisión tuvieron dolor abdominal funcional²⁹. Otro estudio realizado en Holanda encontró que el 6.4% de los niños con EII en remisión clínica tuvieron síntomas similares al SII (enfermedad de Crohn: 4.5%; colitis ulcerosa: 10.8%)³⁰. No existió diferencia en los marcadores de inflamación (calprotectina fecal y PCR) entre pacientes con o sin síntomas similares al SII. En ese estudio, los pacientes con EII en remisión que presentaron síntomas similares a SII eran más jóvenes y usaban menos medicamentos, en comparación con aquellos sin síntomas similares a SII. La prevalencia de sobreposición de trastornos funcionales de dolor abdominal en ambos estudios fue muy similar a la prevalencia general del dolor abdominal funcional y SII en la población total, y mucho menor que la prevalencia de sobreposición encontrada en pacientes adultos.

Un estudio transversal realizado en Estados Unidos usando los criterios de Roma III encontró que hasta el 26% de los niños y adolescentes con EII en remisión tenían trastornos funcionales de dolor abdominal (enfermedad de Crohn: 27.4%; colitis ulcerosa: 22%)³¹. Los estudios pediátricos típicamente usan el índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI, por sus siglas en inglés) para evaluar la gravedad de la enfermedad en los niños con enfermedad de Crohn. Una limitación de utilizar el PCDAI en niños con EII en remisión y trastornos funcionales de dolor abdominal sobrepuestos es que se puede sobreestimar la actividad de la enfermedad. Aunque dicho índice ayuda a categorizar la gravedad de la enfermedad, su resultado puede ser afectado por síntomas que tienen características en común con trastornos funcionales de dolor abdominal, tales como el dolor abdominal y la sensibilidad abdominal²⁹. De forma similar, el índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI, por sus siglas en inglés), utilizado comúnmente en niños con esa patología, podría producir resultados elevados en niños con trastornos funcionales de dolor abdominal.

El dolor abdominal, las deposiciones frecuentes, y la interferencia con la actividad cotidiana pueden estar presentes en pacientes con colitis ulcerosa con dolor abdominal funcional, independientemente del grado de actividad de la enfermedad orgánica subyacente. Sin embargo, los marcadores de inflamación, como la calprotectina fecal, están elevados de forma anormal en pacientes con EII activa, mientras que generalmente están normales en pacientes con EII en remisión y trastornos funcionales de dolor abdominal sobrepuestos^{30,32}. El criterio de interferencia con la actividad en el PUCAI también puede ser afectado por perturbaciones psicológicas que frecuentemente están presentes en pacientes con EII, ya sea que tengan trastornos funcionales de dolor abdominal sobrepuestos, o no. Gold et al. encontraron que pacientes con SII tenían más depresión y menor calidad de vida en comparación con los pacientes con EII³³. La depresión también fue mayor en niños con EII y dolor abdominal crónico, independientemente de que el dolor fuera atribuido a inflamación o a trastorno funcional²⁹. En concordancia con esos hallazgos, se encontró que pacientes con EII y trastornos funcionales

de dolor abdominal sobrepuestos mostraron mayores trastornos psicológicos de internalización que pacientes con EII en remisión solamente. También, la comunicación de los pacientes sobre la salud parece estar ligada a la preocupación gastrointestinal y síntomas de EII³⁴. En su estudio comparando pacientes con EII con y sin sobreposición de trastornos de dolor abdominal funcional, Watson et al. encontraron que los pacientes con EII y trastornos de dolor funcional tenían más síntomas de ansiedad, significativamente más síntomas depresivos y peor calidad de vida³¹. Los estudios en pacientes adultos sugieren que los trastornos psicológicos son también más comunes en pacientes con EII y trastornos de dolor abdominal sobrepuestos. Comúnmente, adultos con colitis ulcerosa en remisión profunda tienen síntomas similares al SII, y la frecuencia de dichos síntomas fue asociada con un bajo bienestar psicológico que incluía depresión, ansiedad y estrés percibido³⁵.

La fisiopatología de la sobreposición de EII con los trastornos funcionales de dolor abdominal no es completamente comprendida. Un estudio realizado por Akbar et al. encontró un incremento de fibras nerviosas de TRVP1 (un receptor que se sabe juega un papel en la hipersensibilidad visceral) en EII en remisión con síntomas similares a SII, y que el incremento se correlacionó significativamente con la gravedad del dolor abdominal³⁶. De esta manera, el TRVP1, u otros mediadores de la hipersensibilidad visceral presentes en condiciones inflamatorias, proporciona objetivos terapéuticos potenciales, además de los tratamientos típicos para los trastornos funcionales de dolor abdominal. La identificación de pacientes con EII con mayor probabilidad de desarrollar trastornos funcionales de dolor abdominal al tiempo que están en remisión podría también ayudar a establecer medidas preventivas. Un estudio realizado en Suecia, en pacientes con colitis ulcerosa sin diagnóstico previo de SII, encontró que la gravedad de la inflamación al momento del diagnóstico, evaluada por medio de la calprotectina fecal, PCR y la expresión de ARNm de citocinas en la mucosa (IFN- γ , IL-17A and IL-8), no determinó cuáles pacientes desarrollarían síntomas similares a SII en etapa de remisión³⁷. Es posible que los factores psicológicos estén involucrados en el desarrollo de trastornos funcionales de dolor abdominal en pacientes con EII. El estrés y la ansiedad pueden incrementar la permeabilidad intestinal, alterar la inmunidad de la mucosa intestinal, e inducir inflamación intestinal de bajo grado con la liberación de mediadores inflamatorios, lo que a su vez, lleva a diarrea y dolor abdominal que se manifiestan como síntomas de SII³⁸.

Orientaciones futuras

La sobreposición entre la EII y el dolor abdominal funcional es claramente ejemplificada por la enfermedad celíaca y las enfermedades inflamatorias intestinales. Aunque la conciencia y la educación respecto a dicha sobreposición son de la máxima importancia para mejorar la práctica clínica, también se deben comprender de mejor manera las relaciones y mecanismos involucrados. Aún quedan preguntas que ameritan investigación por medio de rigurosos estudios clínicos y la probable necesidad de modelos de laboratorio. Cohortes más amplias de niños analizados prospectivamente (es decir, comenzando al momento del diagnóstico de EII y

enfermedad celíaca) expandiría de forma importante nuestro conocimiento y entendimiento de la relación de estas enfermedades con los trastornos funcionales de dolor abdominal, y nos ayudaría a comprender los factores de riesgo involucrados en el desarrollo de la forma sobrepuesta. Algunas de las preguntas interesantes a explorar son si la predisposición genética, el contenido microbiano intestinal, los patrones dietéticos, el tiempo del diagnóstico, el tipo de tratamiento, los factores psicosociales; incluyendo los estresores, factores hormonales, y eventos de vida adversos a temprana edad incrementan el riesgo de desarrollar trastornos funcionales de dolor abdominal en pacientes con enfermedad celíaca y EII.

Delinear el rol de la ansiedad y la depresión, las preocupaciones de padres y pacientes, y los mediadores de esas relaciones pueden ayudar a establecer intervenciones más tempranas. Se deben diseñar estudios controlados con placebo que se enfoquen no solo en el tratamiento de la forma sobrepuesta, sino también en su prevención. Sin embargo, se requiere más información para que nos permita proponer estudios bien diseñados con dicha finalidad. Entre la información que debe ser investigada están los mecanismos involucrados en el desarrollo de la forma sobrepuesta de enfermedades orgánicas y trastornos funcionales de dolor abdominal. Aunque se han realizado pocos estudios con resonancia magnética funcional en adultos con EII y SII^{39,40}, no existen estudios publicados sobre niños. Con base en la información anterior que muestra las diferencias entre niños y adultos, los hallazgos de los estudios de imagen funcional realizados en adultos podrían o no ser aplicables en niños.

El grado en el cual la aparición de la inflamación intestinal autoinmune modula el procesamiento de dolor central o periférico, altera la función electromecánica intestinal, o afecta los comportamientos que incrementan la probabilidad de desarrollar trastornos funcionales de dolor en niños, incluso después de que la inflamación activa se resuelve o se vuelve quiescente, debería ser investigado con mayor profundidad. Incrementar la literatura relacionada con la sobreposición entre los trastornos funcionales y orgánicos podría facilitar el desarrollo de nuevos criterios de diagnóstico para los mismos, lo cual es una tarea que puede ser considerada en la siguiente edición de los criterios de Roma. Incrementar el conocimiento podría llevar a la adecuada y temprana identificación de la sobreposición entre los trastornos funcionales de dolor abdominal y las enfermedades orgánicas, lo cual resultaría en un mejor cuidado para nuestros pacientes y una consiguiente mejora en su calidad de vida. Además, las preguntas sin responder de por qué parece haber diferencias entre la población adulta e infantil no son triviales. Al contrario, nos pueden ayudar a comprender la patogénesis de dichos trastornos en ambos grupos de pacientes. Al momento, podemos formular las hipótesis de que el tiempo prolongado del curso de EII puede incrementar el riesgo de desarrollar trastornos funcionales de dolor abdominal, pero no existen datos en población pediátrica para darle sustento. Esto solo puede ser resuelto a través de estudios comparativos en pacientes adultos y pediátricos. La adherencia al tratamiento, los mecanismos de afrontamiento, la percepción de la enfermedad y comorbilidades psicológicas relacionadas, y la dieta son otras diferencias entre los pacientes pediátricos y adultos con EII que pueden contribuir al desarrollo de los trastornos funcionales

de dolor, pero no han sido específicamente evaluados en niños.

En conclusión, tenemos datos limitados sobre la prevalencia de los trastornos funcionales de dolor abdominal en pacientes pediátricos con enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, y colitis ulcerosa en remisión. Se encontró una menor prevalencia de trastornos funcionales de dolor abdominal en la mayoría de los estudios pediátricos, en comparación con estudios realizados en pacientes adultos, lo cual podría estar relacionado con una mayor duración de la enfermedad y una inflamación presente en los adultos al momento de la evaluación. Se justifica una mayor consciencia de la sobreposición, y es necesaria más investigación sobre los factores de riesgo potenciales y los mecanismos de sobreposición. Los gastroenterólogos pediátricos deberían estar conscientes de los factores de riesgo que predisponen a niños con EII a desarrollar síntomas sobrepuestos de un trastorno funcional de dolor abdominal. Es necesario un abordaje multidisciplinario a la enfermedad inflamatoria que se enfoque en los factores biopsicosociales de potencial contribución a los síntomas. Esto como parte de un amplio plan de tratamiento que podría también prevenir o tratar de forma concurrente los trastornos funcionales de dolor sobrepuestos. La evaluación de la ansiedad y la depresión, la discapacidad funcional, y las barreras para la asistencia escolar, al igual que enseñar estrategias de afrontamiento, son relevantes para los trastornos funcionales de dolor y las enfermedades inflamatorias sobrepuestas. Se recomienda la consideración de un diagnóstico de trastorno funcional de dolor abdominal y su evaluación utilizando el cuestionario Roma IV cuando no sea claro si los síntomas están relacionados con inflamación por enfermedad celíaca, colitis ulcerosa, o enfermedad de Crohn. El reconocimiento de la sobreposición entre los trastornos funcionales de dolor y la EII es de la mayor importancia para prevenir pruebas de diagnóstico innecesarias y comenzar con el tratamiento adecuado. Los pacientes, las familias, los proveedores de atención primaria, los especialistas pediátricos, y los proveedores de atención primaria para adultos a quienes los pacientes hacen la transición, deberían tener conocimiento del potencial de trastornos sobrepuestos y del hecho de que la prevalencia puede incrementar en la vida adulta.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Este trabajo no recibió ninguna forma de financiamiento.

Autoría

Todos los autores contribuyeron a la revisión crítica y edición del manuscrito y la aprobación de la versión final. Licia Pensabene colaboró en el concepto del estudio. Amber Langshaw, John Rosen y Miguel Saps estuvieron involucrados en todos los aspectos del estudio, incluido su diseño, la revisión de literatura, el análisis y la redacción.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Saps M, Seshadri R, Sztainberg M, et al. A prospective school-based study of abdominal pain and other common somatic complaints in children. *J Pediatr*. 2009;154:322–6.
2. Hyams JS, Burke G, Davis PM, et al. Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: A community-based study. *J Pediatr*. 1996;129:220–6.
3. Saps M, Sztainberg M, di Lorenzo C. A prospective community-based study of gastroenterological symptoms in school-age children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:477–82.
4. Korterink JJ, Dieren K, Benninga MA, et al. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: A meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0126982.
5. Giannetti E, de'Angelis G, Turco R, et al. Subtypes of irritable bowel syndrome in children: Prevalence at diagnosis and at follow-up. *J Pediatr*. 2014;164:1099–103.
6. Varni JW, Shulman RJ, Self MM, et al. Pediatric quality of life inventory™ gastrointestinal symptoms module testing study consortium Gastrointestinal symptoms predictors of health-related quality of life in pediatric patients with functional gastrointestinal disorders. *Qual Life Res*. 2017;26:1015–25.
7. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152:1042–54.
8. Saps M, Pensabene L, di Martino L, et al. Post-infectious functional gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr*. 2008;152:812–6.
9. Saps M, Pensabene L, Turco R, et al. Rotavirus gastroenteritis: Precursor of functional gastrointestinal disorders? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:580–3.
10. Saps M, Dhroove G, Chogle A. Henoch-Schönlein purpura leads to functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci*. 2011;56:1789–93.
11. Pensabene L, Sestito S, Nicoletti A, et al. Gastrointestinal symptoms of patients with fabry disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:1–7.
12. Sestito S, Ceravolo F, Concolino D. Anderson-Fabry disease in children. *Curr Pharm Des*. 2013;19:6037–45.
13. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1474–82.
14. Hyams JS, di Lorenzo C, Saps M, et al. Functional disorders: Children and adolescents. *Gastroenterology*. 2016;150:1456–68.
15. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al., ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition

- guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136–60.
16. Irvine AJ, Chey WD, Ford AC. Screening for celiac disease in irritable bowel syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:65–76.
 17. Fitzpatrick KP, Sherman PM, Ipp M, et al. Screening for celiac disease in children with recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33:250–2.
 18. Cristofori F, Fontana C, Magistà A, et al. Increased prevalence of celiac disease among pediatric patients with irritable bowel syndrome: a 6-year prospective cohort study. *JAMA Pediatr.* 2014;168:555–60.
 19. Pulido O, Zarkadas M, Dubois S, et al. Clinical features and symptom recovery on a gluten-free diet in Canadian adults with celiac disease. *Can J Gastroenterol.* 2013;27:449–53.
 20. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, et al. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1412–20.
 21. Murray JA, Watson T, Clearman B, et al. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:669–73.
 22. Turco R, Boccia G, Miele E, et al. The association of coeliac disease in childhood with functional gastrointestinal disorders: A prospective study in patients fulfilling Rome III criteria. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:783–9.
 23. Saps M, Adams P, Bonilla S, et al. Abdominal pain and functional gastrointestinal disorders in children with celiac disease. *J Pediatr.* 2013;162:505–9.
 24. Saps M, Sansotta N, Bingham S, et al. Abdominal papin-associated functional gastrointestinal disorder prevalence in children and adolescents with celiac disease on gluten-free diet: A multinational study. *J Pediatr.* 2017;182:150–4.
 25. Pensabene L, Talarico V, Concolino D, et al. Postinfectious functional gastrointestinal disorders in children: A multicenter prospective study. *J Pediatr.* 2015;166:903–7.
 26. Kim SC, Ferry GD. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: Clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology.* 2004;126:1550–60.
 27. Bousvaros A, Morley-Fletcher A, Pensabene L, et al. Research and clinical challenges in paediatric inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2008;40:32–8.
 28. Tomita T, Kato Y, Takimoto M, et al. Prevalence of irritable bowel syndrome-like symptoms in Japanese patients with inactive inflammatory bowel disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22:661–9.
 29. Zimmerman LA, Srinath AI, Goyal A, et al. The overlap of functional abdominal pain in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:826–31.
 30. Diederer K, Hoekman DR, Hummel TZ, et al. The prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in paediatric inflammatory bowel disease, and the relationship with biochemical markers of disease activity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44:181–8.
 31. Watson KL Jr, Kim SC, Boyle BM, et al. The prevalence and impact of functional abdominal pain disorders in children with inflammatory bowel diseases (IBD-FAPD). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65:212–7.
 32. Hoekman DR, Diederer K, Koot BG, et al. Relationship of clinical symptoms with biomarkers of inflammation in pediatric inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr.* 2016;175:1335–42.
 33. Gold N, Issenman R, Roberts J, et al. Well-adjusted children: An alternate view of children with inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal complaints. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6:1–7.
 34. Varni JW, Shulman RJ, Self MM, et al. Patient health communication mediating effects between gastrointestinal symptoms and gastrointestinal worry in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:704–11.
 35. Jonefjall B, Öhman L, Simrén M, et al. IBS-like symptoms in patients with ulcerative colitis in deep remission are associated with increased levels of serum cytokines and poor psychological well-being. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:2630–40.
 36. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, et al. Expression of the TRPV1 receptor differs in quiescent inflammatory bowel disease with or without abdominal pain. *Gut.* 2010;59:767–74.
 37. Jonefjall B, Simrén M, Öhman L, et al. The severity of inflammation at onset of ulcerative colitis is not associated with IBS-like symptoms during clinical remission. *J Crohns Colitis.* 2015;9:776–83.
 38. Long MD, Drossman DA. Inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, or what?: A challenge to the functional-organic dichotomy. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1796–8.
 39. Labus JS, Dinov ID, Jiang Z, et al. Irritable bowel syndrome in female patients is associated with alterations in structural brain networks. *Pain.* 2014;155:137–49.
 40. Hong JY, Labus JS, Jiang Z, et al. Regional neuroplastic brain changes in patients with chronic inflammatory and non-inflammatory visceral pain. *PLoS One.* 2014;9:e84564.