



Máster Oficial en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del Crecimiento y Desarrollo

Universidad coordinadora: Universidad de Granada

Centro responsable del título: Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina.

Universidades participantes:

- Universidad de Granada. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría.
- Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física.
- Universidad de Santiago de Compostela. Facultad de Medicina y Odontología. Departamento de Pediatría.
- Universidad de Cantabria. Facultad de Medicina. Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas.
- Universidad Rovira i Virgili. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Departamento de Medicina y Cirugía.

Trabajo fin de máster

CRECIMIENTO Y DESARROLLO ANTROPOMÉTRICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD CELIACA RESPECTO A LA POBLACIÓN DE REFERENCIA

AUTOR: José Mario Romero de Ávila Montoya

TUTORES: Dra. Laura Escartín Madurga y Dr. Gerardo Rodríguez Martínez

FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA



Septiembre 2018

ÍNDICE ABREVIATURAS

DE: Desviación estándar.

DGP: Anticuerpos antigliadina

EC: Enfermedad celiaca.

EMA: Anticuerpos antiendomiso

ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition

GH: Hormona de crecimiento.

IC: Intervalo de Confianza

IgA: Inmunoglobulina de clase A.

IGF1: Factor de crecimiento relacionado con la insulina tipo 1

IGFBP3s: proteína de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina

IGFs: Factores de crecimiento relacionados con la insulina

IL-15: Interleuquina 15

IMC: Índice de Masa Corporal

LME: Lactancia materna exclusiva

MMSS: Ministerio de Sanidad.

OMS: Organización Mundial de la salud.

TG2: Anticuerpos antigtranslutaminasa tisular

Índice

Índice	4
Introducción	6
Enfermedad celiaca.....	6
Concepto	6
Epidemiología	6
Etiopatogenia.....	7
Signos y sintomatología asociada.	8
Diagnóstico y seguimiento.....	11
Tratamiento.....	14
Crecimiento durante la infancia	16
Definición y etapas de crecimiento postnatal.....	16
Regulación de crecimiento postnatal	18
Valoración del crecimiento postnatal.	20
Crecimiento y su relación con la enfermedad celiaca.	23
Justificación del trabajo	26
Objetivos	28
Objetivo principal.....	28
Objetivos específicos	28
Material y métodos	29
Diseño del estudio.....	29
Sujetos a estudio.....	29

Criterios de inclusión	29
Criterios de exclusión	29
Tamaño muestral	29
Variabes de estudio	29
Análisis estadístico	34
Aspectos éticos.....	34
Limitaciones del estudio	35
Resultados	36
Características de la muestra.....	36
Características de los pacientes con enfermedad celíaca al diagnóstico.	37
Resultados analíticos al diagnóstico y en revisiones posteriores.	41
Antropometría al diagnóstico y en revisiones posteriores en los pacientes celíacos. .	45
Antropometría en revisiones periódicas pediátricas	55
Análisis por subgrupos	62
Discusión	70
Conclusiones	75
Bibliografía	76

Introducción

Enfermedad celiaca

Concepto

La enfermedad celiaca (EC) es una enfermedad sistémica inmunomediada, provocada por el gluten y prolaminas relacionadas, que afecta a individuos genéticamente susceptibles y que se caracteriza por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes de la ingesta de gluten, anticuerpos específicos de la enfermedad, haplotipos HLA DQ2 o DQ8 y diferentes grados de enteropatía ¹.

Epidemiología

Desde los primeros estudios de prevalencia de mediados de 1990 ² la EC se ha puesto de manifiesto como una enfermedad de distribución mundial, que afecta a la población pediátrica y adulta, con un gran abanico clínico, que, en ocasiones, dificulta su diagnóstico. De los primeros estudios de EC en población pediátrica en Europa, Catassi C, et al ³ en el año 1995 mostraban una prevalencia de 1:184 con un gran infradiagnóstico, ya que la relación de casos conocidos frente a los diagnosticados por cribado se estimaba de 1:5. Posteriores estudios europeos mostraron resultados similares ⁴⁻⁶, objetivando además una diferencia de prevalencias entre los distintos países ⁷, lo cual probablemente está relacionado con la prevalencia de los haplotipos condicionantes de la enfermedad (DQ2 y DQ8) en las diferentes poblaciones ⁸. Las publicaciones más recientes, estiman que, a nivel global, la prevalencia de la enfermedad celiaca gira entorno al 1% (0,5-1,25% según las diferentes series) ⁹.

En España Cilleruelo Pascual M. et al, detectaron en una muestra de 3.378 pacientes pediátricos una incidencia global de 1:220, teniendo en cuenta un infradiagnóstico de 1:3,5 ya que se encontró una incidencia de enfermedad celíaca silente en 1:281 estudiados ¹¹. Castaño L et al, realizaron un estudio de cribado de pacientes asintomáticos menores de 3 años, con determinación inicial de anticuerpos antitransglutaminasa (TG2) y posterior confirmación con biopsia intestinal, valorando que a la edad de 2,5 años existía una prevalencia estimada de 1:118 sobre una muestra de 830 pacientes ¹². Uno de los últimos estudios de prevalencia realizados en España, analizó 4.230 pacientes de todas las edades mediante

cribado realizando anticuerpos TG2 y antiendomiso (EMA) y con confirmación posterior histológica, En este se observó una prevalencia global de 1:204, siendo en niños (1:71) mayor que en adultos (1:257) ¹⁴.

Etiopatogenia

Según la definición actual la enfermedad celiaca es una “enfermedad sistémica inmunomediada, provocada por el gluten y prolaminas relacionadas, que afecta a individuos genéticamente susceptibles” ¹, por lo tanto, al hablar de la patogenia de esta enfermedad deberemos tener en cuenta principalmente las proteínas involucradas y los factores genéticos, además de multitud de factores ambientales externos que se creen involucrados en la misma.

El principal factor precipitante de la enfermedad es la ingesta de gluten que se encuentra en diversos cereales, principalmente en el trigo. La proteína del gluten se subdivide en dos proteínas: las gliadinas y las gluteninas o prolaminas (denominadas así por su alto contenido en prolina y glutamina). Estas proteínas también se encuentran en otros cereales, como son el centeno, la cebada y la avena principalmente, aunque en menor porcentaje ^{15,16}.

La predisposición genética de la enfermedad celiaca se ha asociado a los genes de HLA-II localizados en el cromosoma 6p21, región HLA-DQ ¹⁷. La mayoría de los pacientes expresan HLA-DQ2, codificado por los alelos DQA1* y DQB1*02, siendo mayor el riesgo de padecer la enfermedad en éstos ^{18,19}. El resto de los pacientes puede presentar haplotipo HLA-DQ8, codificado por los alelos DQA1*03 y DQB1*0302 ²⁰. Los pacientes que no presentan DQ2 ni DQ8 suelen ser portadores de uno de los alelos DQA1* y DQB1*02, siendo extremadamente infrecuente que un enfermo, no presente ningún alelo de riesgo ²¹⁻²⁴.

La hipótesis de inmunopatogenia se basa actualmente en la explicación de que la inflamación de la mucosa intestinal y la atrofia vellositaria se produce por medio de una disfunción en la respuesta inmunitaria innata en el epitelio y la disfunción de la respuesta adaptativa a través de los linfocitos T CD4 de la lámina propia. ^{25,26}

Los péptidos tóxicos provenientes del gluten activan una respuesta inmune innata en el epitelio intestinal, aumentando la producción de interleucina 15 (IL-15) que es liberada por los enterocitos tanto en la lámina propia como en el epitelio intestinal. La IL-15 conduce

a la destrucción de los enterocitos produciéndose un aumento de la permeabilidad intestinal^{27,28}. Así los péptidos inmunogénicos atraviesan la pared intestinal llegando a la lámina propia, donde son deamidados por la transglutaminasa 2, que se expresa en el borde en cepillo y en la región subepitelial y se une a las moléculas HLADQ2 o HLADQ8 desencadenando una respuesta inmune adaptativa al ser reconocidas por los linfocitos T específicos de gluten²⁹⁻³². Esta respuesta se caracteriza fundamentalmente por la producción de Interferón, que induce a la liberación y activación de metaloproteasas y miofibroblastos que darán lugar a la lesión de la mucosa intestinal. Este doble mecanismo, innato y adaptativo, desencadena distintos tipos de lesiones con citotoxicidad epitelial y reestructuración de las células de la mucosa.

Signos y sintomatología asociada.

El espectro de manifestaciones clínicas de la enfermedad celiaca se caracteriza por ser muy heterogéneo. El cuadro clásico de aparición en la primera infancia y caracterizado principalmente por manifestaciones digestivas, se alterna en el diagnóstico con otras manifestaciones atípicas que amplían la incidencia a otros rangos de edad³³⁻³⁹. El cuadro clásico completo de malabsorción o síndrome celiaco⁴⁰, es cada vez menos frecuente por el diagnóstico más precoz. Las diferentes formas de presentación de la enfermedad celiaca se han clasificado anteriormente como: clásica, atípica, silente, latente y potencial⁴¹. En el último documento de consenso de la ESPGHAN¹ las dos primeras formas de presentación de la enfermedad celiaca (clásica y atípica) han pasado a diferenciarse como enfermedad celiaca con clínica gastrointestinal o extraintestinal, manteniéndose el resto de las formas de celiaquía.

Enfermedad celiaca con clínica gastrointestinal:

Habitualmente los síntomas predominantes en esta categoría se englobaban en la clasificación de enfermedad celiaca clásica. En esta forma de enfermedad se incluiría la que se presenta con diarrea crónica o intermitente, síntoma inicial más frecuente y de inicio insidioso, habitualmente caracterizada por un número variable de deposiciones pastosas, malolientes, de tonalidad pálida que pueden alternarse con despeño, o heces más líquidas. De igual forma, la enfermedad celiaca también puede ser causa estreñimiento crónico, aun-

que es menos habitual. La distensión abdominal es otro de los signos físicos más característicos. El dolor abdominal difuso, las flatulencias, así como las náuseas y los vómitos también pueden presentarse asociados o de forma independiente.

Enfermedad celiaca con clínica extra gastrointestinal:

En este conjunto de síntomas y signos encontraríamos algunos de los anteriormente englobados en la forma de presentación clásica de la enfermedad celiaca como: palidez cutánea, fragilidad del pelo, anorexia y carácter irritable ⁴². Se puede distinguir entre clínica secundaria a la malabsorción propia de la enfermedad celiaca producida por la atrofia intestinal y otra no claramente relacionada con la misma.

De esta forma, secundaria a la malabsorción y a la propia anorexia, se puede producir malnutrición selectiva o generalizada, con estancamiento ponderal o retraso de crecimiento. El fallo de medro es con frecuencia el signo de presentación de la enfermedad, consiguiéndose un crecimiento recuperador en gran parte de los pacientes, una vez se establece la dieta exenta de gluten ^{43,44}.

La anemia también se encuentra en un considerable porcentaje de enfermos y en ocasiones es un signo guía fundamental para el diagnóstico. La mayoría de las ocasiones es de tipo ferropénico, pero también se describe la aparición de anemia macrocítica secundaria a déficit de vitamina B12 o ácido fólico ⁴⁵.

Derivada de la malabsorción se puede producir deficiencia de vitaminas liposolubles (Complejo A, D, E y K). La deficiencia de vitamina A se relaciona con sequedad ocular, disminución de visión nocturna y queratomalacia. El déficit de vitamina E se relaciona con alteraciones neurosensoriales y procesos hemolíticos. El déficit de vitamina K, puede alterar los factores de coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX y X), alargando los tiempos de protombina y provocando alteraciones de la coagulación ⁴⁶. El déficit de vitamina D dará lugar a la disminución de la masa ósea. Se ha establecido relación entre la osteopenia y la osteoporosis y la EC ⁴⁶, debida no sólo a la malabsorción de vitamina D, sino también por la aparición de hiperparatiroidismo secundario a la malabsorción cálcica con un recambio óseo excesivo y al incremento de interleucinas inflamatorias propias de la enfermedad ósea que, por si mismas, afectan negativamente a la masa ósea ⁴⁷.

Otros síntomas inespecíficos como las aftas recurrentes, la astenia y las alteraciones en el esmalte dentario, pueden orientar a procesos carenciales y también han de tenerse en cuenta a la hora de pensar en una EC.

Además, en la EC se puede producir clínica no relacionada directamente con la absorción. Dentro de este grupo, se encontrarían las diversas alteraciones hepáticas descritas y que englobarían desde el fallo hepático (forma muy infrecuente de presentación) hasta una elevación asintomática de las enzimas hepáticas que se puede observar hasta en un 50 % de los pacientes al diagnóstico y que se resuelve al establecer la dieta exenta de gluten. La EC también se ha relacionado con hepatopatía colestática, hígado graso no alcohólico, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria ⁴⁸.

A nivel neurológico se ha relacionado con diferentes tipos de ataxia y neuropatía, sobre todo en pacientes en la edad adulta ^{40,50}. La epilepsia, también ha mostrado ser más prevalente en pacientes con celiaquía, según algunas publicaciones ⁵¹, así como el trastorno de déficit de atención e hiperactividad ⁵² y otras reacciones neuróticas como la cefalea, las cuales parecen mejorar con la dieta exenta de gluten ⁵³.

La dermatitis herpetiforme, caracterizada por lesiones papulovesiculosas de predominio en regiones extensoras, es una entidad de origen autoinmune que también puede asociar lesiones intestinales y que mejoran con la dieta exenta de gluten, considerándose, así como una entidad tan vinculada a la enfermedad celiaca, que se considera una manifestación extraintestinal de la misma ⁵⁴.

La enfermedad celiaca también se ha relacionado como causa de infertilidad, abortos, menopausia precoz, así como factor de riesgo para el nacimiento de niños con bajo peso al nacimiento y con crecimiento intrauterino retardado ⁵⁵⁻⁵⁷.

Enfermedad celiaca silente, latente y potencial

Según criterios del último consenso de la ESPGHAN ¹, en este grupo se englobarían aquellos que no tienen una clínica clara de enteropatía, distinguiendo de esta forma:

- Enfermedad celiaca silente: Caracterizada por la presencia de anticuerpos de celiaquía específicos, HLA característico y biopsia intestinal compatible con enfermedad celiaca, en un individuo que habitualmente lleva una dieta con consumo de gluten, pero que el cual no presenta clínica sugestiva.

- Enfermedad celiaca latente: Caracterizada por ser pacientes con HLA de riesgo sin enteropatía en la biopsia intestinal en el momento actual, pudiendo tener o no anticuerpos específicos de la enfermedad.
- Enfermedad celiaca potencial: Se define como la presencia de anticuerpos específicos sumados a un haplotipo HLA de riesgo, pero sin alteraciones histológicas en la biopsia intestinal en el momento actual, no pudiéndose descartar el desarrollo de la enfermedad en un futuro.

Diagnóstico y seguimiento.

Los criterios diagnósticos de la E.C han ido variando a lo largo de los años, siendo actualmente aceptados los establecidos por el documento de consenso de la ESPGHAN de 2012 ¹, que se fundamenta en pilares clínicos, serológicos, en la determinación de alelos de riesgo y la biopsia intestinal.

El diagnóstico serológico se basa en la presencia de anticuerpos específicos antiendomiso (EMA) IgA, anticuerpos antitransglutaminasa tisular (TG2) y/o anticuerpos antigliadina deaminada (DGP). A la hora de determinarlos es necesario tener en cuenta que un 0,2 % de la población general presenta un déficit de IgA, lo que podría suponer la aparición de falsos negativos en pacientes con sospecha clínica, por ello en estos casos se determinan anticuerpos de tipo Ig G (IgG-TG2 o IgG-DGP).

El diagnóstico histopatológico, se basa en las alteraciones macroscópicas de la mucosa duodenal, como cuarteamiento, disminución de los pliegues o nodularidad y principalmente en los hallazgos microscópicos de las muestras obtenidas mediante biopsias duodenales ⁵⁸⁻⁶³. Estos hallazgos histológicos quedan clasificados según Marsh en ⁶⁴:

- Tipo 0: Mucosa normal, sin signos de la enfermedad
- Tipo 1: Lesión infiltrativa. Se observa mucosa normal con infiltración de linfocitos intraepiteliales (LIE).
- Tipo 2: Lesión hiperplásica. Existe una arquitectura normal con un incremento de los LIE y aparece una hiperplasia de las criptas.
- Tipo 3: Lesión destructiva. Son lesiones diagnósticas de la enfermedad celíaca. Se divide en tres grupos en función del grado de atrofia vellositaria:

- Tipo 3a: atrofia leve
- Tipo 3b: atrofia marcada
- Tipo 3c: mucosa plana o atrofia total.
- Tipo 4: Lesión hipoplásica. Se observa mucosa plana, pero con criptas normales y sin incremento de los linfocitos intraepiteliales.

Respecto a los marcadores de riesgo genéticos cabe destacar, como se ha expuesto, la relación de la enfermedad celiaca con el HLA DQ2 o DQ8. Estos alelos se encuentran en un 20% de la población general, no necesariamente celiaca (lo que les confiere un valor predictivo positivo muy bajo, pero presentan un valor predictivo negativo elevado, ya que es improbable que una persona celiaca no presente alguno de estos marcadores).

En función de estos pilares diagnósticos y según el algoritmo de la ESPGHAN ¹ podemos encontrarnos ante diversas situaciones diagnósticas:

- 1) Pacientes con síntomas sugerentes de enfermedad celiaca: En estos pacientes se realizarán en primer lugar, anticuerpos anti-TG2 IgA, determinando los anti-TG2 IgG en caso de déficit de IgA.
 - a) Si el resultado de la serología es negativo, la posibilidad de padecer la enfermedad es escasa y se deberían considerar otros diagnósticos. No obstante, habrá que tener en cuenta ciertas situaciones que pueden condicionar un falso negativo como: pacientes menores de 2 años, escasa ingesta de gluten, enteropatía pierde proteínas y tratamiento con inmunosupresores. En niños pequeños pueden utilizarse como test adicionales los anticuerpos anti-DGP IgA e IgG, y si son también negativos, pero existe una alta sospecha de la enfermedad, debe efectuarse una biopsia intestinal.
 - b) Si el resultado de la serología es positivo se establecen dos posibilidades:
 - i) El valor de los anticuerpos anti-TG2 es superior a 10 veces el valor de referencia: Se realizan EMA y estudio de HLA. Si los EMA son positivos y el estudio genético es compatible, se podrá diagnosticar la enfermedad sin necesidad de biopsia intestinal y se comenzará una dieta exenta de gluten. Se comprobará la desaparición de clínica y negativización de anticuerpos en estos pacientes mediante un

seguimiento estrecho, lo cual corroborará la sospecha diagnóstica. En estos pacientes no será necesario realizar una prueba de provocación con gluten. Si los EMA o el estudio de HLA son negativos será preciso realizar biopsia intestinal para el diagnóstico de la E.C.

ii) El valor de los anticuerpos anti-TG2 es positivo pero inferior a 10 veces el valor de referencia será necesaria la realización de biopsia intestinal.

c) En los casos en los que los síntomas sean graves debe considerarse la realización de biopsia intestinal y estudio de HLA independientemente del resultado de la serología. Si las biopsias intestinales son compatibles con la enfermedad, pero el estudio genético es negativo, debe considerarse otras posibilidades diagnósticas.

2) Pacientes asintomáticos que pertenecen a los grupos de riesgo dentro de los cuales encontraríamos a los familiares de primer grado y pacientes de enfermedades con alta asociación con la E.C como: Síndrome de Down, enfermedades tiroideas autoinmunes, Síndrome de Turner, Síndrome de Williams, déficit de IgA, enfermedad hepática autoinmune, artritis crónica juvenil y nefropatía IgA¹. En estos pacientes, se den realizar en primer lugar se debe realizar el estudio de HLA, y si este compatible o no puede realizarse, se procederá a la determinación de los anti-TG2 y la IgA sérica total:

a) Si los anti-TG2 son negativos y no existe déficit de IgA, el paciente debe realizar una dieta normal. Se efectuará seguimiento serológico cada 2-3 años ante la posibilidad de desarrollo tardío de la enfermedad.

b) Si los anti-TG2 son positivos y superiores a 3 veces el valor de referencia se realizará biopsia intestinal, salvo que exista alguna clínica, en cuyo caso se seguiría la pauta de actuación descrita en el punto anterior.

c) Si los anti-TG2 son positivos pero inferiores a 3 veces el valor de referencia se determinarán los EMA. Si estos son positivos, se realizará biopsia intestinal. Si son negativos y el paciente se mantiene asintomático, se efectuará seguimiento serológico cada 3-6 meses bajo dieta normal hasta que los anticuerpos se negativicen o asciendan a valores en los que está indicada la biopsia.

Por tanto, en los niños asintomáticos de los grupos de riesgo con anti-TG2 positivos y HLA compatible siempre se efectuará biopsia para comprobar el daño de la mucosa intestinal, ya que presentan con mayor frecuencia resultados falsos positivos de los anti-TG2⁶⁵.

Respecto al seguimiento de estos pacientes y una vez instaurado el tratamiento que como veremos a continuación se fundamenta en la dieta exenta de gluten, se basa en la evolución clínica del paciente y un control serológico del mismo. A la hora de realizar este seguimiento utilizamos los anticuerpos DGP, ya que experimentan un rápido descenso con la dieta y son más sensibles a las transgresiones dietéticas ocasionales. Los EMA, tienen mayor relación con la lesión intestinal, no detectan transgresiones ocasionales y la negativización suele ser más lenta, pudiendo tardar entre 6 y 12 meses. Los anticuerpos anti-TG2 poseen un comportamiento similar a los EMA⁶⁶.

En los pacientes con déficit de IgA, el seguimiento serológico se realiza con anticuerpos de tipo IgG. Estos suelen presentar una negativización lenta o incluso no negativizarse en algunos pacientes, a pesar de una mucosa intestinal sin alteraciones⁶⁶.

Tratamiento

Actualmente, el tratamiento de la EC se fundamenta en la eliminación de la dieta de los alimentos que contienen gluten de forma estricta y permanente⁶⁷. La supresión del gluten logra la remisión completa de la clínica, la negativización de la serología y la normalización de la mucosa intestinal, con una recuperación histológica que puede tardar en torno a un año o más en dependencia de las características del paciente.

La dieta exenta de gluten consiste en la retirada completa de trigo, cebada, centeno y avena y todos los productos que los contengan, así como de los productos que hayan podido tener contacto con estos, por la posible contaminación cruzada. El consumo de estos cereales es muy frecuente en nuestro entorno, por lo que la dieta suele conllevar dificultades de adherencia, especialmente influenciada por la edad al diagnóstico y edad actual del paciente, el conocimiento de la enfermedad por parte del enfermo y su entorno familiar, la facilidad de acceso a los productos sin gluten, la gravedad de los síntomas cuando se producen transgresiones dietéticas y a factores económicos, ya que estos productos por norma general suponen un sobrecoste añadido^{68,69}.

Para considerar un producto exento de gluten, el Codex Alimentario Internacional permite un contenido máximo de 20 ppm (equivalente a 6 mg o 20 mg de gluten/kg) en alimentos naturalmente exentos de gluten y de 200 ppm (equivalente a 60 mg o 200 mg de gluten/kg) en los elaborados con almidón de trigo ⁷⁰.

No se conoce la cantidad máxima de gluten que el celíaco puede ingerir de forma segura. Estudios aislados parecen indicar que la ingesta diaria de 50 mg da lugar a lesión intestinal, aunque con una amplia variabilidad individual, por lo que debería mantenerse por debajo de esta cantidad según el sistema ELISA-R5 creado por el Centro Nacional de Biotecnología del CESIC132 ⁷¹.

Crecimiento durante la infancia

Definición y etapas de crecimiento postnatal.

El crecimiento se puede definir como un proceso dinámico cuantitativo caracterizado por el incremento de masa corporal del individuo. Es un proceso basado en una hipertrofia e hiperplasia celular, con influencia reguladora de múltiples genes, factores de transcripción, hormonas, factores de crecimiento, la homeostasis celular y el aporte de nutrientes. El crecimiento es además un fenómeno cualitativo que implica la diferenciación de la forma corporal, la organización y la complejidad de las estructuras, así como la adquisición de funciones cada vez más específicas por parte órganos, tejidos y sistemas del organismo, condicionando un creciente grado de maduración y perfeccionamiento funcional.⁷²

La alimentación es la encargada de aportar la energía y los nutrientes necesarios para el crecimiento óptimo durante la infancia y la adolescencia y puede conllevar la aparición de alteraciones, cuando el aporte nutricional es inadecuado, ya sea por exceso o por defecto.⁵³

Los periodos de crecimiento ya sean prenatales o postnatales, están caracterizados por su vulnerabilidad a estímulos como teratógenos, infecciones o alteraciones en la nutrición. Una agresión durante estos momentos, especialmente en etapa prenatal, primera infancia o pubertad en las que la velocidad de crecimiento es más elevada, puede tener consecuencias en el tamaño y la función final de los órganos y tejidos en la edad adulta⁵².

El crecimiento postnatal se caracteriza porque la velocidad de crecimiento y el avance madurativo no siguen un patrón uniforme, sino que son dinámicos e intermitentes, con periodos de aceleración y desaceleración. Se distinguen 3 etapas:

- 1) Primera infancia, que comprende el periodo desde el nacimiento a los 24 meses de vida, caracterizada por tener la máxima velocidad de crecimiento postnatal. La velocidad de crecimiento es muy superior en los primeros seis meses de vida y disminuye progresivamente hasta el final de esta etapa. Se estima que la velocidad de crecimiento longitudinal en el primer trimestre es de unos 40 cm/año y en el cuarto desciende a 14 cm/año. En cifras, esto se podría aproximar en el incremento de unos 7 kg, respecto al peso del recién nacido durante el primer año, un aumento el perímetro craneal en 11 cm y una longitud en 25 cm, desde el nacimiento. Durante el segundo año, el peso aumenta 2,5

kg, el perímetro craneal 2-2,5 cm y el crecimiento longitudinal disminuye su velocidad a 10-12 cm/año. Globalmente durante la primera infancia, el peso se cuadruplica, la circunferencia del cráneo se incrementa en un 45% y la longitud experimenta un incremento de un 75-80%, representando aproximadamente la mitad de la talla adulta.

Durante esta etapa, el patrón de crecimiento, que en el periodo intrauterino estaba ampliamente influenciado por el entorno materno se adecua al genotipo del niño; por lo que, al contrario de lo que sucede posteriormente, en esta edad es frecuente que en las curvas de longitud o talla se crucen las líneas de percentiles en sentido ascendente (catch up) en los niños con buen potencial de crecimiento y en sentido descendente (lagging down), en aquellos que nacieron más grandes que lo predeterminado genéticamente. Estos cambios finalizarán aproximadamente entre los 4 y 18 meses ⁷⁴.

- 2) Etapa preescolar y escolar, se caracteriza por ser una fase lentificada de crecimiento más o menos estable desde el tercer año hasta el estirón puberal. La edad preescolar (3-5 años) representa el final de la desaceleración, el incremento medio de peso es de 2 kg/año y el de la talla de 6-8 cm/año, principalmente a expensas de extremidades inferiores, duplicándose la longitud al nacimiento alrededor de los 4 años. Posteriormente, durante la edad escolar y hasta la pubertad, se mantiene un crecimiento lento y regular con un incremento de 3-3,5 kg/año y de la talla en 5-6 cm/año. Entre los 6 y los 9 años, se produce un brote de crecimiento prepuberal, caracterizado por el aumento transitorio y no muy marcado de la velocidad de crecimiento longitudinal que afecta principalmente a las extremidades, el aumento del peso y de la grasa subcutánea, debido al incremento de las hormonas sexuales suprarrenales.
- 3) Pubertad, en la que de nuevo se produce un incremento considerable de la velocidad del crecimiento. Este periodo dura de 24 a 36 meses y es más precoz en las mujeres. Se produce un crecimiento progresivamente acelerado que conllevará aumentar la talla en los varones 28 cm y en las mujeres 25 cm de media. El crecimiento en esta fase varía según los segmentos corporales, iniciándose a nivel distal (manos, pies), seguido de antebrazos y piernas y por último el tronco. La pubertad finaliza, con el cierre de las epífisis de los huesos largos que se produce a los 16 años en mujeres y a los 18 años en varones, aunque el crecimiento continuará hasta alrededor de los 25 años a expensas de la columna vertebral, pero con variaciones que no superan el 2% (1-2 cm) ⁷⁴. La

talla y peso final será mayor en varones, debido principalmente a que en ellos la pubertad comienza de forma más tardía por lo que presentan en su inicio una talla superior, además de porque el pico máximo de crecimiento es unos 3 cm mayor en varones ⁷⁵.

Regulación de crecimiento postnatal

La regulación del crecimiento también irá variando a lo largo de la infancia. Durante el primer semestre de la vida existe una escasez de receptores de la hormona de crecimiento, así como una baja sensibilidad de los tejidos a su acción, lo que hace que los aspectos nutricionales persistan como el principal regulador del crecimiento y que se hayan objetivado diferencias en el mismo, según el tipo de lactancia establecida durante los primeros meses de vida ⁷⁶. La insulina y los factores de crecimiento, si intervienen en este periodo, de forma similar a lo que ocurre en el periodo intrauterino ⁷⁷. El exceso en el aporte de energía y proteínas implica diferencias en la secreción de insulina, e IGF-I, modula los depósitos grasos y el desarrollo de adipocitos ^{78,79}, influyendo en la “programación metabólica”, de forma que explica la predisposición de los lactantes alimentados con fórmula y que reciben un mayor aporte calórico-proteico, a acumular más tejido adiposo durante etapas posteriores de la infancia que aquellos alimentados con lactancia materna ^{80,81}.

La nutrición tiene un papel determinante durante todas las etapas del crecimiento. Influye directamente sobre la expresión de genes que controlan el metabolismo y el crecimiento y sobre los factores reguladores hormonales, muy sensibles a las variaciones nutricionales. Es imprescindible un adecuado aporte calórico-proteico, pero también evitar las deficiencias selectivas de nutrientes como el zinc, el calcio o el hierro. Los hábitos alimenticios y de ejercicio físico, determinantes culturales y socioeconómicos o la ausencia de enfermedad contribuyen además a mantener un estado nutricional adecuado que nos permita conseguir un crecimiento óptimo ⁸².

Existe una compleja interacción entre las hormonas tiroideas, gonadales, pancreáticas, suprarrenales y del eje hipotálamo-hipofisario, aunque su influencia es distinta en cada periodo. La modificación en la secreción de estas hormonas provoca alteraciones en el crecimiento más o menos destacadas, siendo crucial en el crecimiento longitudinal la hormona de crecimiento y los factores de crecimiento derivados de ella.

La hormona de crecimiento (GH) tiene un papel fundamental a partir del segundo semestre de la vida. Se produce de forma intermitente y pulsátil y está regulada a nivel hipotalámico, por la hormona liberadora de GH que estimula su síntesis y secreción y la somatostatina que las inhiben, manteniendo los niveles basales y regulando la frecuencia y duración de los pulsos de secreción. Además, distintos neuropéptidos (galanina, péptido vasoactivo intestinal), factores metabólicos (hipoglucemia, déficit de ácidos grasos, aminoácidos), incluso el patrón de sueño y de ejercicio físico, modulan su secreción⁷³. Sus efectos promotores del crecimiento longitudinal son directos sobre el cartílago de crecimiento, induciendo la maduración de los condrocitos, pero principalmente actúa sobre los receptores hepáticos específicos, facilitando la producción de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-I, IGF-II), que a su vez estimulan la maduración y multiplicación de los condrocitos. Los niveles de IGF-I se verán además influidos por los esteroides sexuales, la insulina, los glucocorticoides y serán especialmente sensibles al estado nutricional, precisando un aporte energético-proteico adecuado. También la presencia de enfermedad crónica puede producir la inhibición de su síntesis o actividad, al disminuir el índice mitótico en las células cartilaginosas de la placa epifisaria. El IGF-II, a diferencia de lo que ocurre durante el periodo fetal tiene menor efecto mitogénico que el IGF-I, alcanza su nivel máximo al año y medio de edad y no se modifica durante la pubertad. La proteína transportadora IGFBP-3, es dependiente de la GH y modula las acciones biológicas de los IGFs^{77,82}.

Las hormonas sexuales, tienen un papel fundamental en la etapa puberal que se inicia con la activación del eje hipotálamo-pituitario-gonadal, con la acción combinada de las hormonas sexuales, la elevación de la GH y los factores de crecimiento. Regulan el crecimiento longitudinal, el cambio de las proporciones corporales, la distribución grasa y el desarrollo muscular característicos de esta edad. Son responsables, además, de la aparición de caracteres sexuales secundarios y del cierre de los cartílagos de crecimiento. El aumento de testosterona y estrógenos ejerce una acción anabólica directa, potenciando la secreción de la GH y la acción de IGF-1 en el cartílago de crecimiento. Sin embargo, en concentraciones elevadas, disminuyen los niveles de IGF-1 e inducen un cierre epifisario rápido, situación que se observa en pacientes con pubertad precoz⁷³.

Las hormonas tiroideas intervienen en la maduración ósea, en el metabolismo y en el desarrollo del sistema nervioso central. Son imprescindibles tanto para el metabolismo oxidativo celular como para el crecimiento, estimulando la síntesis de ARN y proteínas. Son

necesarias para la producción de GH y para la acción de IGF-I sobre los condrocitos, por lo que su ausencia provoca un retraso severo de crecimiento ⁸².

Otras hormonas como la paratiroidea, la vitamina D y la calcitonina, juegan su papel en estos procesos al participar en la regulación del metabolismo y desarrollo óseo, fundamental para el crecimiento longitudinal del hueso, y por lo tanto de la talla. La insulina actúa sobre el metabolismo celular, favorece la síntesis proteica, el glucógeno hepático y la lipogénesis. Además, ejerce una función promotora del crecimiento mitogénico mediada por diversos factores de crecimiento. Por último, existen factores peptídicos de crecimiento, que inducen la proliferación y la diferenciación celular, tienen una acción más local, ejercida sobre una amplia variedad de tipos celulares o en tejidos específicos ^{73,82}.

Además del estado nutricional, la presencia de enfermedad puede afectar al crecimiento, lo que hace que su evaluación sea un buen indicador de la salud de un individuo o de una población. El estado emocional y las carencias afectivas son factores controvertidos, pero parece que un adecuado soporte afectivo familiar facilita el crecimiento ⁷⁴. El nivel socioeconómico y educacional familiar bajo es otro de los factores exógenos modificables descritos, engloban un determinado régimen de vida, alimentación, prevención y tratamiento de enfermedades, higiene, hábitos de actividad física, que conlleva según trabajos publicados un mayor riesgo de malnutrición tanto por exceso como por defecto, de forma independiente a otros factores como la etnicidad de los progenitores que también contribuirán a la variación del patrón de crecimiento ⁸³.

Los factores permisivos o ambientales irán modulando el crecimiento, siendo especialmente vulnerables los periodos críticos. Se ha demostrado que la talla es un buen indicador del estado nutricional y por ello la mejora en las condiciones socioeconómicas, higiénicas, sanitarias y nutricionales muestran una tendencia progresiva a aumentar la talla adulta. Este fenómeno se conoce con el nombre de “aceleración secular del crecimiento” ⁷³.

Valoración del crecimiento postnatal.

El patrón de crecimiento de un sujeto se valora en función de cómo crecen la mayoría de los niños y adolescentes de una población de referencia representativa, mediante el uso de gráficas o curvas poblacionales mediante los cuales comparamos a un sujeto con su

población de referencia. Los estándares de crecimiento representan la distribución de una medida antropométrica en una población y reflejan el estado de nutrición de la misma.

Estos estándares de crecimiento se pueden elaborar en función de diferentes tipos de muestreos. Se pueden realizar en un momento determinado, dando lugar a un muestreo transversal, el cual tiene como ventaja el mayor tamaño muestral y como principal inconveniente, el detrimento de la precisión de evaluación de la población seleccionada. De otra parte tendríamos los muestreos longitudinales que se realizan a través de la selección de una cohorte y se observa la evolución de la misma, permitiendo que aunque la muestra obtenida sea menor y por tanto, con mayor riesgo de sesgos o menor extrapolabilidad, en esta se pueda llevar a cabo un seguimiento de la población y su desarrollo. Por último, tendríamos un muestreo mixto en los que sobre un estudio longitudinal se van incorporando datos transversales ⁸³.

Las tablas de crecimiento utilizadas en la práctica clínica habitual se subdividen en centiles, los cuales se utilizan para controlar individualmente del desarrollo y crecimiento de un individuo de forma comparativa con la población de referencia. Este patrón es el considerado normal y, excepto en algunas variaciones fisiológicas, la desviación de ese centil por defecto o por exceso implica la posible existencia de un estado de malnutrición.

Es muy importante valorar los cambios de una medida a lo largo del tiempo, ya que una medida aislada tiene poco valor a la hora de evaluar el crecimiento de un paciente. Las mediciones seriadas nos van a proporcionar el cálculo de su velocidad de crecimiento y construir un perfil de desarrollo del niño, además de detectar cuándo se desvía de su percentil habitual. Así comprobaremos que hay niños constitucionalmente pequeños (en percentiles bajos), que no deben causar preocupación siempre que la velocidad de crecimiento esté conservada; por el contrario, un peso y/o talla estacionarios debe de ser motivo de alarma, aunque el niño aún se encuentre en percentiles altos.

En la actualidad se disponen de diferentes gráficas de crecimiento, tanto nacionales como internacionales, que se utilizan como estándares para la monitorización de este. Las publicadas por la OMS (Organización Mundial de la Salud)⁸⁴ fueron elaboradas a partir de un estudio longitudinal en 1737 niños y niñas de 0-5 años alimentados con lactancia materna exclusiva, nacidos durante el periodo 1997-2003 en Ghana, Brasil, India, Noruega, Omán y Estados Unidos. A nivel europeo, las del estudio longitudinal Euro-Growth 14, con

los datos de 2245 niños y niñas nacidos durante el periodo 1990-1996 en diferentes países europeos: España, Austria, Alemania, Francia, Grecia, Reino Unido, Hungría, Italia, Irlanda, Croacia, Portugal y Suecia ⁸⁵.

En España, ha habido siempre una larga tradición de realizar estudios de crecimiento y así se dispone de: 1) Hernández-Sobradillo et al. (Fundación Orbegozo) ^{86,87}, a partir de un estudio longitudinal de 600 niños y niñas, nacidos en el área metropolitana de Bilbao durante el periodo 1978-1980; y otro más reciente transversal en 6443 niños y niñas de la misma área durante 2000-2001, con edades entre 0 y 18 años. 2) Ferrández et al. (Fundación Andrea Prader) ⁸⁸, elaboradas longitudinalmente con 332 niños y niñas nacidos en el área metropolitana de Zaragoza durante el periodo 1980-1986. 3) Carrascosa et al. ⁸⁹, también longitudinales, con los datos de 511 niños y niñas del área metropolitana de Barcelona nacidos durante el periodo 1998-2000, y 6) Carrascosa-Ferrández ⁹⁰ estudio transversal en 32064 sujetos con edades comprendidas entre el nacimiento y la edad adulta nacidos en Andalucía, Barcelona, Bilbao y Zaragoza, realizado entre 2000 y 2004. A partir de estos trabajos se han publicado los Estudios españoles de crecimiento 2010 ⁹¹. El estudio realizado en 2000-2010 en Andalucía, Aragón, Cataluña, Madrid y País Vasco, incluye datos de estudios transversales y longitudinales elaborados en estas Comunidades Autónomas. Su análisis por separado y la comparación de los datos procedentes de los mismos han permitido comprobar que no existen diferencias entre ellas, con relevancia clínica, por lo que han sido analizados conjuntamente.

Entre todas ellas existen una serie de diferencias originando que un valor antropométrico, a una edad determinada, pueda ser interpretado teóricamente como normal o anormal, en dependencia del estándar seleccionado. Estas diferencias se hacen más evidentes en los valores extremos, como han demostrado algunos autores ⁹². Los estándares de crecimiento internacionales como los realizados por la OMS ⁸⁴, están calculadas en condiciones nutricionales ideales y pueden ser consideradas como normativas. Los estudios locales o nacionales son muy útiles para conocer la situación de un entorno determinado, sin embargo, su uso como patrón comparativo puede que no sea el más deseable, ya que los datos estadísticos obtenidos dependen de la situación y tendencia nutricional de la población. Así, en los países con gran prevalencia de desnutrición, ésta se infravalorará y el

sobrepeso se sobrevalorará, y en los países con gran número de niños con sobrepeso u obesidad, ocurrirá lo contrario.

En nuestro país, las gráficas más recientes, muestran la tendencia creciente a la obesidad, normalizando estos patrones y haciendo que niños pequeños constitucionalmente sanos puedan ser etiquetados como malnutridos y que reciban un soporte nutricional innecesario. Por todo ello, es importante seleccionar adecuadamente los estándares de referencia empleados, así como actualizarlos periódicamente dado los cambios poblacionales que se producen.

Crecimiento y su relación con la enfermedad celiaca.

La enfermedad celiaca tiene un amplio abanico de manifestaciones clínicas y entre ellas destaca la alteración del crecimiento, por ser una de las que más repercusión tiene durante la edad pediátrica. Además de la anorexia que puede encontrarse en estos pacientes, y que favorece la aparición de malnutrición, la influencia de la EC sobre el patrón de crecimiento suele ser secundaria a la malabsorción que se produce por la atrofia intestinal. Otras alteraciones relacionadas con la malabsorción y que pueden condicionar el crecimiento del paciente celiaco son la presencia de anemia, por malabsorción del hierro, y en ocasiones debidas a déficit de vitamina B12 o ácido fólico, así como el déficit de vitaminas liposolubles, especialmente el de vitamina D, por afectar a la regulación del metabolismo óseo que es fundamental para el crecimiento longitudinal del hueso. ^{43,44}

Contradictoriamente, diversos autores en series de casos como Conti S et al ⁹³ y Franzese et al ⁹⁴ han descrito el sobrepeso u obesidad como presentación inusual de la EC. Otros autores, también han descrito como el exceso de peso puede estar presente al diagnóstico, sin normalizarse e incluso produciéndose un aumento del mismo tras la retirada del gluten de la dieta ^{95,96}.

Hay que tener en cuenta a la hora definir el sobrepeso/obesidad como signo de la EC, el estado nutricional de la población subyacente, ya que la prevalencia mundial de población pediátrica con sobrepeso y obesidad ha aumentado en las últimas 2 décadas, estimándose que 60 millones de niños tendrán sobrepeso u obesidad para 2020. ⁹⁷

La relación entre obesidad y enfermedad celiaca se explicaría con la hipótesis de compensación del intestino sano en el paciente con EC. Según Semeraro et al ⁹⁸, la atrofia

duodeno-yeyunal en pacientes celíacos podría ser compensada por una mayor absorción los segmentos intestinales distales. De la misma forma, al instaurarse la dieta exenta de gluten y recuperarse la mucosa, se normalizaría la absorción de nutrientes y de forma secundaria el IMC.

Sin embargo, este autor plantea que el proceso compensatorio en ocasiones puede ser excesivo y no desaparecer al iniciar el tratamiento dietético, lo que conllevaría una absorción energética superior y excesiva en el paciente celíaco y un aumento del riesgo de sobrepeso y obesidad. Otros trabajos han mostrado también esta asociación. Entre ellos, Valletta et al ⁹⁹ informaron sobre una muestra de 149 pacientes pediátricos diagnosticados de enfermedad celíaca entre 1991 y 2007 con una prevalencia de sobrepeso (IMC en Z-score >1) y obesidad (IMC en Z-score >2) del 11% y 3% respectivamente. Los autores encontraron que una vez iniciada la dieta sin gluten la puntuación típica para el IMC aumentó significativamente y el porcentaje de sobrepeso de los sujetos casi se duplicó. En otro estudio retrospectivo de Reilly et al ¹⁰⁰ se observó que casi el 19% de los pacientes tenía exceso de peso (sobrepeso y obesidad) al diagnóstico, observándose al final de su estudio como el sobrepeso pasaba de un 16% a un 19% de la muestra.

El incremento de puntuación típica de peso e IMC que se observa en estos estudios una vez instaurada la dieta exenta de gluten puede deberse también a un viraje dietético de los enfermos, los cuales según algunas publicaciones tienden a realizar una dieta con un mayor contenido proteico y lipídico, con una mayor ingesta calórica total ^{101,102}. Mariani et al ¹⁰³ compararon los hábitos alimenticios y composición dietética de 47 adolescentes sin celiaquía con 47 adolescentes celíacos, subdividiendo estos en celíacos con buena y mala adherencia a la dieta sin gluten. Se observó que la ingesta de lípidos, proteínas y carbohidratos fue menor en los pacientes no celíacos y en los celíacos que seguían con buen cumplimiento dietético en comparación con los celíacos con transgresiones dietéticas.

Sin embargo, Salazar Quero et al ¹⁰⁴, realizó un estudio observacional llevado a cabo en España de 2011 a 2013 sobre una población pediátrica celíaca en el que no observaron diferencias en el aporte calórico y de los principales principios inmediatos al retirar el gluten de la dieta a excepción de la fibra, vitamina D y Zinc que era menor respecto a los valores recomendados. Si observaron diferencias en la ingesta de los diferentes tipos de ácidos grasos, con un aumento de los ácidos grasos monoinsaturados en la dieta sin gluten y una

disminución de la ingesta de los ácidos grasos saturados. En la evolución de los parámetros antropométricos no se observó aumento del sobrepeso ni al diagnóstico ni al año de la dieta sin gluten respecto a los datos de la población de referencia, al igual que en otros estudios 105,106.

Por tanto, por el momento existen datos contradictorios sobre cuál es la evolución del patrón de crecimiento en los pacientes celíacos. Son necesarios estudios que incluyan cohortes amplias y actualizadas y que valoren qué papel juega la EC y la dieta sin gluten en el riesgo de desarrollar exceso de peso en etapas posteriores en nuestro medio.

Justificación del trabajo.

Como ya se ha documentado en la introducción del presente estudio, el crecimiento es un proceso dinámico influenciado por múltiples factores, entre los que la nutrición y la presencia de enfermedad juegan un importante papel. Por ello, la enfermedad celiaca condiciona doblemente el patrón de crecimiento, por un lado, como noxa debido a la malabsorción intestinal que se produce, y por otro lado por las modificaciones dietéticas que realizan los pacientes tras iniciar el tratamiento. La exención del gluten de la dieta podría conllevar, no simplemente la recuperación del crecimiento adecuado del individuo sino también propiciar una mayor tendencia al sobrepeso y obesidad, si se aumenta el contenido calórico de la ingesta y el aporte proteico y lipídico de la misma.

La elevada prevalencia de enfermedad celiaca, especialmente en la edad pediátrica, hace necesaria la elaboración de estudios epidemiológicos completos y actualizados en nuestro medio que valoren el patrón de crecimiento de estos pacientes nutricionalmente vulnerables. Conocer la evolución, no sólo previo al diagnóstico sino una vez iniciada la dieta sin gluten y a largo plazo, comparándolo además con poblaciones de referencia, permitiría realizar un mejor manejo de los mismos. Además, analizar la influencia de factores relacionados con la enfermedad, como la edad, la clínica o alteraciones analíticas al diagnóstico, así como si el crecimiento recuperador rápido influye en la evolución del patrón de crecimiento a largo plazo permitiría establecer medidas de intervención en los pacientes más susceptibles.

Por el momento, son escasos los trabajos publicados en España que valoran la relación de la enfermedad celiaca pediátrica sobre desarrollo de exceso en etapas posteriores. Se necesitan trabajos controlados y bien diseñados que evalúen longitudinalmente todos los aspectos mencionados, en una muestra significativa y representativa de niños, cuyos resultados sirvan para conocer la situación actual global.

De esta manera, en este estudio, se pretende demostrar las variaciones en el patrón de crecimiento de una cohorte de pacientes pediátricos con enfermedad celiaca, previo y posterior a su diagnóstico, comparándolo con la población de referencia y además analizar distintos parámetros clínicos y analíticos que podrían influir sobre el mismo. Cabe esperar que los pacientes celíacos presenten valores antropométricos por debajo de las medias

poblacionales previo al diagnóstico, mostrando una recuperación progresiva al iniciar el tratamiento. Por otro lado, se comprobará si posteriormente los pacientes celíacos tienen mayor riesgo de desarrollar exceso de peso y si algún factor clínico o analítico puede relacionarse con esta tendencia. Conocer si los pacientes con enfermedad celíaca son un grupo poblacional de riesgo para desarrollar sobrepeso u obesidad a largo plazo permitirá incidir en estrategias preventivas específicas, para evitar una patología crónica, cuya repercusión sanitaria y social es muy importante en la actualidad.

Objetivos

Objetivo principal

Analizar el patrón de crecimiento de los pacientes con enfermedad celiaca en seguimiento en la Unidad de Gastroenterología pediátrica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa en el periodo comprendido de 2010 a 2018.

Objetivos específicos

- 1) Analizar los datos clínicos y auxológicos de las revisiones periódicas pediátricas establecidas en los centros de salud desde el nacimiento hasta los 14 años, así como dichos datos al diagnóstico de la enfermedad y en las revisiones posteriores al diagnóstico.
- 2) Comparar si existen diferencias en el patrón de crecimiento en los pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca antes o después de los 3 años.
- 3) Evaluar la diferencia de crecimiento en los pacientes que realizaron o no un aumento rápido de peso tras instauración de dieta sin gluten.
- 4) Valorar los marcadores analíticos e histológicos al diagnóstico de la enfermedad celiaca y su evolución posterior. Ver la relación de tales con el crecimiento de nuestra muestra.

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo de los pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca en seguimiento en la Unidad de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa durante los años 2010 a 2018.

Sujetos a estudio

Criterios de inclusión

Se incluyeron aquellos pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca que cumplieran los criterios diagnósticos vigentes en el momento de presentación y que hubieran estado en seguimiento en la Unidad de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Clínico Lozano Blesa en el periodo comprendido entre Enero de 2010 a Mayo de 2018, independientemente de su edad o la asociación con otras comorbilidades.

Criterios de exclusión

Fueron excluidos aquellos pacientes que no cumplían los criterios diagnósticos de enfermedad celiaca según protocolo vigente en el momento de presentación, los que abandonaron el seguimiento en la unidad, ya fuera por decisión propia o por seguimiento en otro centro y los que carecían del 50% o más de las variables antropométricos incluidas en las revisiones periódicas pediátricas.

Tamaño muestral

A partir de los datos anteriores se obtuvo una muestra de 156 pacientes con enfermedad celiaca, de los que 13 fueron excluidos según los criterios mencionados, incluyendo una muestra final de 143 sujetos para el presente estudio.

Variables de estudio

Las variables incluidas en el estudio se recogieron del registro de la historia clínica electrónica de las visitas programadas para el seguimiento del niño sano en Atención Primaria a los 6, 12, 24 meses y posteriormente a los 4, 6, 8,10 y 14 años. Las variables

referentes al diagnóstico y seguimiento de la enfermedad celiaca se recogieron del registro en las historias clínicas hospitalarias en soporte papel o en formato electrónico.

Las variables seleccionadas fueron las siguientes:

Datos sociodemográficos y familiares: Recogidos de la historia clínica hospitalaria. Sexo del paciente (varón/mujer). Etnia del paciente: según el origen de materno, clasificándose en: español caucásico, Europa del este, latinoamericanos, africano, etnia gitana, asiáticos o de etnia desconocida. Antecedentes familiares de enfermedad celiaca en familiares de primer o segundo grado.

Datos obstétricos y perinatales: Recogidos de la historia obstétrica y perinatal hospitalaria. Fecha de nacimiento. Edad gestacional (semanas), clasificándolos como recién nacido pretérmino (<37 semanas) o a término (>37 semanas). Peso (kg) y longitud (cm) al nacimiento. Se consideraron *recién nacidos de bajo peso* a aquellos con un peso al nacimiento inferior al percentil 10 según los estándares de crecimiento españoles ⁸⁹. Se codificaron las incidencias e ingresos hospitalarios durante el periodo perinatal.

Alimentación postnatal: Recogida de las historias clínicas electrónicas. Tipo de lactancia durante los 6 primeros meses. Se clasificaron como presencia o ausencia de lactancia materna exclusiva (LME) entre los 0-6 meses. De los datos recogidos en las historias en papel, se registró el momento de la introducción de gluten en la dieta. Se clasificó a los pacientes en 3 grupos: Introducción antes de los 4 meses, entre los 4 y los 6 meses y posterior a los 6 meses.

Datos antropométricos: Se recogieron datos de las historias clínicas electrónicas de las revisiones rutinarias en la consulta de Pediatría de Atención Primaria a los 6,12 y 24 meses y posteriormente a los 4, 6, 8 y 14 años, así como los datos antropométricos recogidos de la historia clínica hospitalaria en papel o registro electrónico al diagnóstico de la enfermedad celiaca y en cada una de las revisiones: en los primeros 10 meses, 10-20 meses y 20-30 meses. Se excluyeron del análisis aquellas determinaciones que no se ajustaran a los periodos de control en al menos +/- 2 meses. Se excluyeron los datos antropométricos en la revisión pediátrica del niño sano de los 10 años debido a la amplia variabilidad en la realización de esta revisión en los centros de salud.

Las medidas antropométricas que se registraron fueron: Peso (kg), longitud/talla (cm) e índice de masa corporal (IMC) ($\text{peso}/(\text{longitud})^2=\text{kg}/\text{m}^2$). El peso se valoró hasta los 2 años mediante báscula modelo SECA (peso mínimo 10g), acostando al niño sobre la plataforma de la báscula sin tocar fuera de ella con ninguna extremidad sin moverse. A partir de los 2 años, se valoró mediante una báscula modelo AMGI-IMSA (peso mínimo 100 g), colocando al paciente en el punto medio de la plataforma. La longitud se valoró mediante un infantómetro modelo Holtain con el niño en posición horizontal apoyando el vértex en el tope fijo, deslizándose el tope móvil hasta tocar en el talón del pie izquierdo con la extremidad totalmente extendida. La talla en los pacientes mayores de 2 años se valoró mediante el tallímetro modelo Harpenden, colocando al paciente de pie en posición erecta sobre el tallímetro con el cuerpo alineado y la cabeza con el plano de Frankfurt paralelo al suelo. La pieza horizontal del tallímetro se deslizó verticalmente hasta tocar la cabeza del niño.

Se calcularon los valores de Z-Score para las variables antropométricas en cada una de las revisiones según edad decimal y sexo a partir de los datos de las tablas de crecimiento de la OMS ⁸⁴. Para ello, se utilizó la aplicación validada por la OMS “WHO Anthro 3.2.2v” hasta la edad de los 5 años y para edades posteriores se utilizó el programa igualmente validado por la OMS “WHO Anthroplus v.1.0.4”.

Se calculó la ganancia pondoestatural en las revisiones de Gastroenterología a los 1-10 meses, a los 10-20 meses y a los 20-30 meses tras el diagnóstico. Se consideraron *recuperadores rápidos* aquellos que aumentaron 1 DE de Z-Score de peso desde el diagnóstico a la primera revisión. En cada una de las revisiones post-diagnóstico de enfermedad celiaca, se clasificaron a los pacientes como *malnutrición grave* (IMC<-2DE), *malnutrición leve* (IMC de -2 a -1 DE), *normonutrición* (IMC DE -1 a +1 DE), *sobrepeso* (IMC de +1 A +2 DE), *obesidad* (IMC>+2 DE).

Datos de diagnóstico de enfermedad celiaca: Se recogieron de las historias clínicas hospitalarias en papel o registro electrónico. Se incluyeron: fecha de consulta en Centro de Salud por la sospecha clínica, fecha de la primera visita en la Unidad de Gastroenterología Pediátrica, fecha de diagnóstico, así como la de cada una de las revisiones programadas en el protocolo de del enfermo celiaco de la Unidad a los 1-10 meses, 11-20 meses y 21-30 meses.

Datos clínicos: En el momento del diagnóstico agrupados en *Clínica digestiva*: diarrea crónica o intermitente, despeños diarreicos, estreñimiento crónico, dolor abdominal difuso, distensión abdominal, flatulencias, náuseas y/o vómitos. *Clínica extradigestiva*: palidez cutánea, astenia, fragilidad del pelo, anorexia y carácter irritable. Anemia ferropénica, déficit de vitamina B12 o ácido fólico. Osteopenia/osteoporosis (definida por puntuación Z-Score L1-L4 para la edad de las mediciones mediante densitometría de rayos X de energía dual (DEXA) inferior a -1 y -2 DE respectivamente) ¹⁰⁷, deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), alteraciones de coagulación, aftas recurrentes, alteraciones en el esmalte dentario, ataxia y dermatitis herpetiforme. Fallo de medro o retraso de crecimiento/hipocrecimiento: Fallo de medro definido como la aparición en niño menor de 2 años de alguno de los siguientes criterios: 1) Niño menor de 2 años de edad con peso por debajo de los percentiles 3 o 5 para la edad, en más de una ocasión, 2). Niño menor de 2 años de edad con peso inferior al 80% del peso ideal para la edad, 3) Niño menor de 2 años de edad cuyo peso cae dos percentiles, a lo largo del tiempo, en una gráfica de crecimiento estandarizada. 4) Ganancia de peso menor de lo esperado para la edad: 26-31 g/día entre 0 y 3 meses; 17-18 g/día entre 3 y 6 meses; 12-13 g/día entre 6 y 9 meses; 9-13 g/día entre 9 y 12 meses.; 7-9 g/día entre 1 y 3 años ¹⁰⁸. Hipocrecimiento definido como la aparición de alguno de los siguientes criterios: 1) Talla por debajo de -2 DE para edad y sexo del paciente. 2) Tallas que aun estando entre ± 2 DE para la población general, se sitúan más de 2 DE por debajo del carril de crecimiento correspondiente a su talla diana ± 5 cm [talla diana: talla media de los padres +6,5 cm en caso de los varones y -6,5 en caso de mujeres]. 3) Una predicción de talla adulta más de 2 DE por debajo de la talla diana. 4) Una velocidad de crecimiento que independientemente de la talla, se mantiene más de 2 años por debajo de -1 DE para su edad y sexo ¹⁰⁹.

En función de la clínica al diagnóstico los pacientes fueron clasificados como asintomáticos diagnosticados por cribado (por ser familiar de primer grado de paciente celiaco, por presentar enfermedades con gran asociación con enfermedad celiaca o por motivos no especificados) o sintomáticos con clínica de uno, dos o de los 3 grupos descritos. Se constató además la clínica referida en cada una de las revisiones.

Se constató si presentaban comorbilidades asociadas a la enfermedad celiaca y que pudieran influir en el patrón de crecimiento, tanto al diagnóstico como durante el seguimiento. Se incluyeron: Enfermedades tiroideas, diabetes mellitus tipo 1, Síndrome de Turner, Síndrome de Down, déficit de IgA total (definido como cifras de IgA séricas <7 mg/dl).

Datos analíticos: Al diagnóstico y en cada una de las revisiones posteriores: Marcadores serológicos relacionados con enfermedad celiaca: Cuantificados y catalogados como positivos según valores de referencia del laboratorio del centro. Se incluyeron: Anticuerpos anti-transglutaminasa Ig A (positivo > 10 U/ml), anticuerpos contra péptidos deaminados de gliadina Ig A e IG G (positivo >20 U/ml), Anticuerpos anti-endomisio tipo Ig A (Positivo >1/10). Hemograma: Presencia de anemia ferropénica, definida como: anemia microcítica con hemoglobina/ hematocrito < 2 DE para edad y sexo con un volumen corpuscular medio < 2 DE para su edad, normalmente hipocrómica (CHCM < 2 DE) e hiporregenerativa (reticulocitos < 1%), además de una amplitud de distribución eritrocitaria elevada (ADE), índice de saturación de transferrina (IST), ferritina y sideremia disminuidas y una transferrina elevada según valores de referencia ¹¹⁰. Proteínas totales (g/dl), albúmina (g/dl), Ig A sérica (mg/dl) y cuantificación del IST.

- *Estudio de HLA:* Se clasificaron como pacientes HLA-DQ2 positivo aquellos que con la presencia de alguno de los alelos DQB1*02 y HLA DQAQ*05 y como pacientes HLA-DQ8 positivo los que tuvieran algún alelo HLA DQA1*03 y HLA DQB1*03 (positividad para ambos haplotipos, o si HLA desconocido).
- *Datos endoscópicos e histológicos:* Se registró si fue necesario realizar endoscopia para toma de biopsias duodenales de confirmación, los hallazgos endoscópicos (Normal, disminución de pliegues u otros hallazgos, así como los resultados anatomopatológicos de las biopsias de bulbo y segunda porción duodenal. En función de estos se clasificaron en 5 grupos: Infiltrado linfocitos intraepiteliales (Marsh 1); Hiperplasia + linfocitos intraepiteliales (Marsh 2); Atrofia leve-moderada (Marsh 3a); Atrofia subtotal (Marsh 3b); Atrofia total (Marsh 3c).
- *Tratamiento:* Fecha de inicio de dieta sin gluten. Adherencia al tratamiento en las revisiones posteriores (sí/no).

Análisis estadístico

Se diseñó *ad hoc* una base de datos en Excel (Microsoft ®) en la que se archivaron todos los datos recogidos y los datos identificativos de los participantes que se protegieron y encriptaron. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS ® (Statistical Package for Social Sciences) en su versión 23.0.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés en el que se observó su distribución para así poder definir puntos de corte en función preferentemente de las puntuaciones típicas y para detectar valores anormales o erróneos. Las variables cualitativas se presentaron mediante la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría mientras que en las variables cuantitativas se exploró si seguían o no una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y se dieron indicadores de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o percentiles).

La asociación entre estos factores se investigó mediante pruebas de contraste de hipótesis, con comparación de proporciones cuando ambas fueron cualitativas (chi cuadrado, prueba exacta de Fisher); comparaciones de medias cuando una de ellas fue cuantitativa (t de Student, ANOVA), y si no seguían distribución normal el test de la U de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis y Friedman en el caso de medidas repetidas (las he tomada todas como normales de momento). Se realizaron pruebas de regresión lineal cuando la variable dependiente fue cuantitativa. En el caso de las variables cualitativas, se calculó el riesgo relativo (RR) para las diferentes proporciones y sus intervalos de confianza (IC). El análisis se complementó con representaciones gráficas. El nivel de significación estadística para este estudio fue $p \leq 0,05$.

Aspectos éticos

El estudio se llevó a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas y las Normas de Buena Práctica Clínica. Los datos fueron protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y se respetó la confidencialidad sobre la Protección de Datos de Carácter Personal y la ley 41/2002, de 14 de noviembre, ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Por tanto, la información generada en este estudio ha sido considerada estrictamente confidencial, entre las partes participantes.

Limitaciones del estudio

Las limitaciones de este estudio, como en otros estudios observacionales retrospectivos, se fundamentan en los posibles sesgos que se intentaron minimizar en la mayor medida.

En primer lugar, la mayor limitación del estudio es la ausencia de registro de determinados datos en las historias clínicas tanto en formato en papel como electrónico. Especialmente de datos anteriores al 2010, cuando no existían historias clínicas electrónicas, lo que supone un porcentaje de datos perdidos en cada punto de corte analizado, principalmente en parámetros analíticos y datos antropométricos de las revisiones del Centro de Salud anteriores al 2008. Además, existía una gran variabilidad en el momento de realización de la revisión realizadas de Atención Primaria programada a los 10 años, por lo que se decidió descartar estos datos del análisis.

Otros sesgos que podían aparecer son los provocados por las influencias externas sociales, personales y factores ambientales a lo largo del seguimiento. Se registró todos los factores que pudieran interferir en el patrón de crecimiento, aunque no pudo valorarse registro dietético completo de los pacientes al tratarse de un estudio retrospectivo. Respecto a la medición y registro de las variables, sobre todo las antropométricas, podían estar sujetas a variabilidad. Otra limitación del trabajo podría ser que los criterios diagnósticos de enfermedad celiaca se han considerado los vigentes en el momento del diagnóstico. Éstos se han modificado en la última década, por lo que varían dentro de los pacientes incluidos en el estudio, pudiendo mostrar mayor en el tiempo transcurrido desde la aparición de la clínica al diagnóstico en los casos más antiguos.

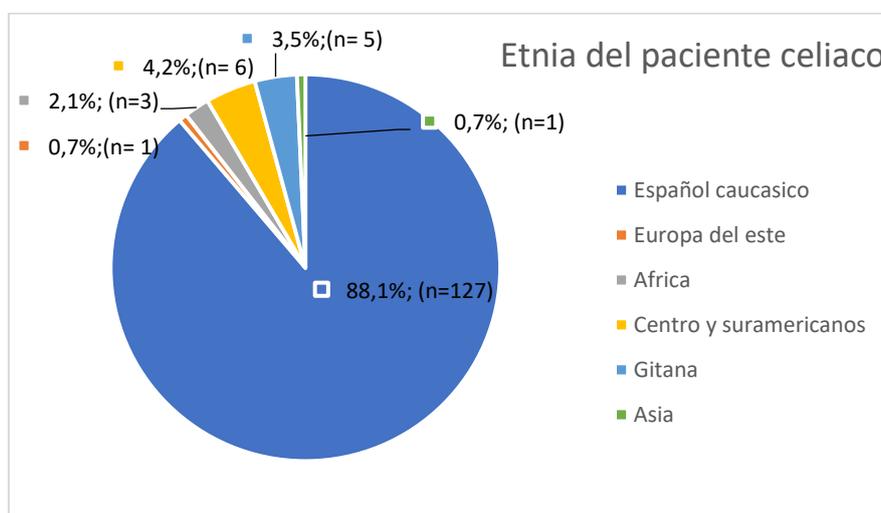
Al tratarse de un estudio retrospectivo con una cohorte reducida la cual tiene un seguimiento limitado en el tiempo los resultados obtenidos se verán condicionados, al igual que la extrapolación de los mismos al resto de población celiaca pediátrica.

Resultados

Características de la muestra.

La cohorte inicial seleccionada de 156 pacientes según el periodo de seguimiento y los criterios de inclusión se redujo a un total de 143 pacientes una vez aplicados los criterios de exclusión. Se observó una distribución ligeramente superior en el sexo femenino, un 59,44% (85 pacientes) frente al 40,6% (58 pacientes) de sexo masculino. Respecto al origen de las madres se observa que la mayoría son españolas caucásicas (88,1%=127 pacientes), no superando el resto el 5% (origen latinoamericano 4,2%=6 pacientes, etnia gitana 3,5%= 5 pacientes, origen africano 2,1%= 3 pacientes, de origen asiático y europeo del este se observaron un 0,7% respectivamente, un paciente cada grupo) (Figura 1).

Figura 1. Etnia de procedencia del paciente celiaco.



En el periodo neonatal, el 87,2 % (123 pacientes) de la muestra no presentó ninguna incidencia reseñable. El 5,7% (8 pacientes) fueron prematuros (<37 SG). La antropometría al nacimiento mostró: el PRN (kg) medio fue de 3,11 kg (+/- 0,46 DE) con un valor mínimo de 1,87 kg y un máximo de 4,15 kg. La Z-Score fue de -0,43 (IC 95% -0,605; -0,256). La LRN (cm) media fue de 49,20 cm (+/- 4,03 DE) con un mínimo de 47,7 cm y un máximo de 51,50 cm, con una Z-Score de 0,05 (IC 95% -0,278; 0,193) (Tabla 1).

En cuanto a las variables de alimentación analizadas, la lactancia materna exclusiva hasta el 6º mes de vida se dio en un 27,7% (40 pacientes). La introducción del gluten conforme a las recomendaciones actuales se produjo en la totalidad de la muestra entre los 4 y los 7 meses.

Tabla 1. Antropometría perinatal de los pacientes con EC

	Media	DE/ IC 95*	Mínimo	Máximo
PRN (kg)	3,110	0,46	1,87	4,15
PRN (Z-Score)	-0,427	(-0.605; -0.256)	-3,45	1,72
LRN (cm)	49,20	4,03	47,7	51,50
LRN (Z-Score)	0,042	(-0.278; 0,193)	-4,37	4,01

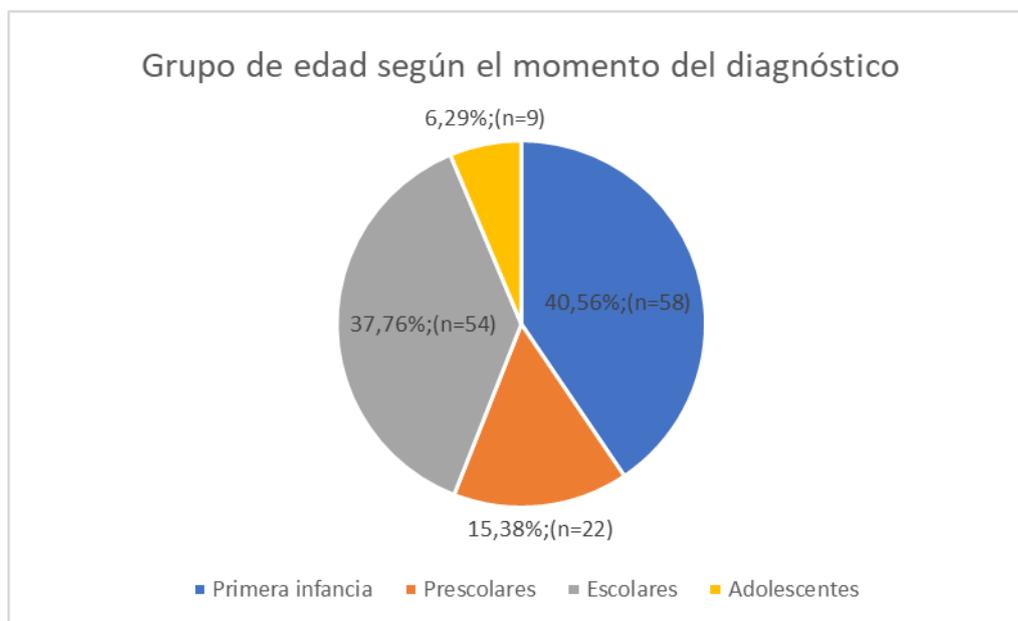
* Para variables cuantitativas en valor absoluto, la medida de dispersión será la DE y para las variables cuantitativas expresadas en Z-Score se empleará un IC 95%.

Características de los pacientes con enfermedad celiaca al diagnóstico.

La edad media de diagnóstico fue de 5,19 años (+/- 3,79 DE), con un valor mínimo de 8,52 meses y un máximo de 14,5 años. El tiempo medio desde el inicio de la clínica hasta el diagnóstico fue de 0,88 años (+/- 1,56 DE), siendo el mínimo de tiempo de 0,02 años y el máximo 10,4 años.

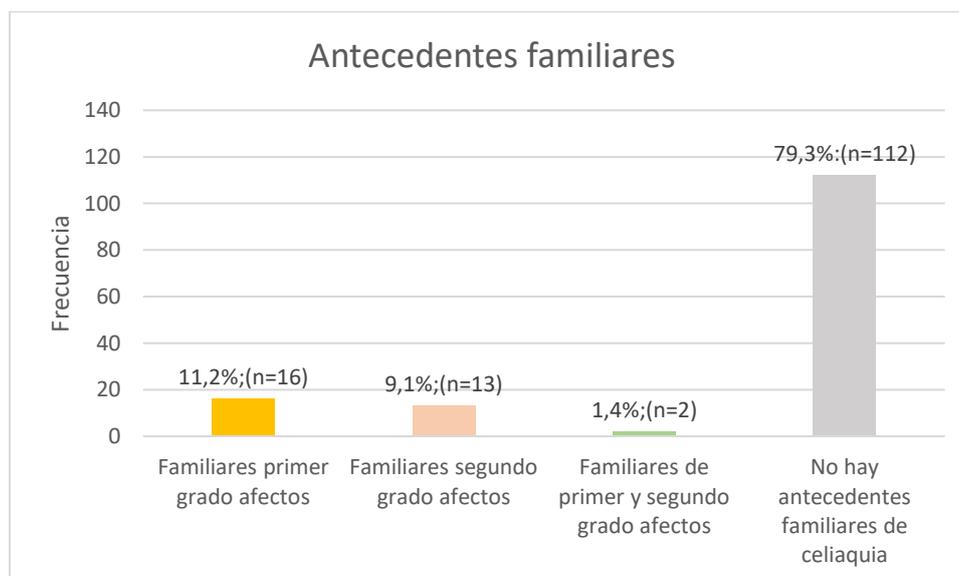
El diagnóstico se realizó por orden de frecuencia: primera infancia (<3 años) en el 40,56% (58 pacientes), en edad escolar (5,1-12 años) en el 37,76% (54 pacientes), edad preescolar (3-5 años) en el 15,38% (22 pacientes) y en adolescentes (>12 años) en el 6,29% (9 pacientes) (Figura 2).

Figura 2. Clasificación por grupo de edad en función del diagnóstico.



Presentaron antecedentes familiares de enfermedad celiaca el 21,7% (31 pacientes), dividiéndose en: antecedentes de 1º grado el 11,2% (16 pacientes), de 2º grado el 9,1% (13 pacientes) y ambos el 1,4% (2 pacientes).

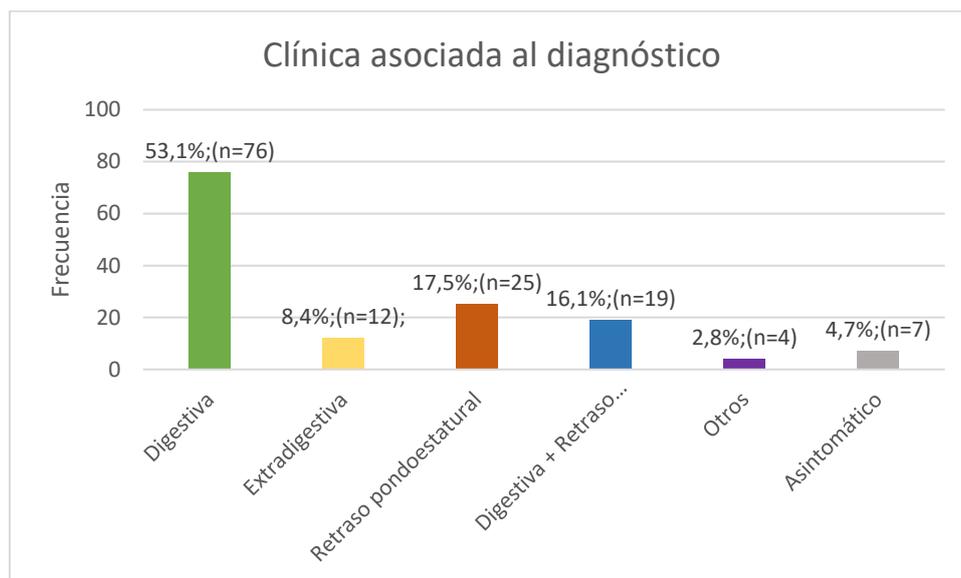
Figura 3. Antecedentes familiares de celiacía.



Respecto a la clínica al diagnóstico, el 53,1% (76 pacientes) de los pacientes presentó clínica exclusivamente digestiva al diagnóstico, el 17,5% (25 pacientes) retraso ponderoestatural y el 16,1% una combinación de las anteriores. El 8,4% (12 pacientes) presentó

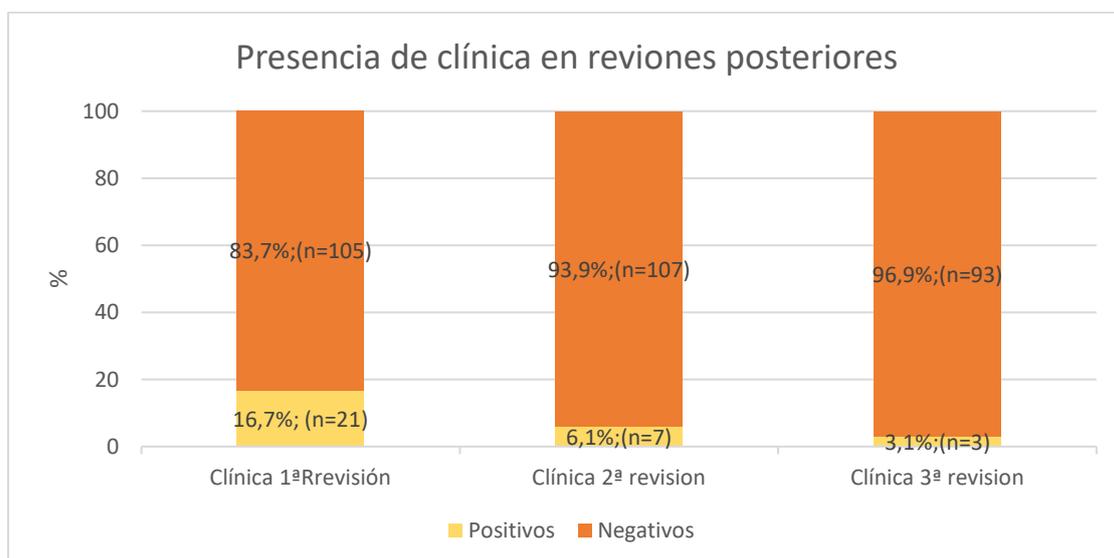
clínica extradigestiva, y en el 4,7% (7 pacientes) restante se detectó la EC a través de patologías relacionadas, estando asintomáticos al diagnóstico. Las comorbilidades detectadas en estas pacientes relacionadas con la EC fueron: patología tiroidea (5,6%= 8 pacientes), Diabetes Mellitus (0,7%=1 paciente), sin presentar en el resto de los pacientes patología relacionada con la EC.

Figura 4. Clínica de presentación de la enfermedad celiaca.



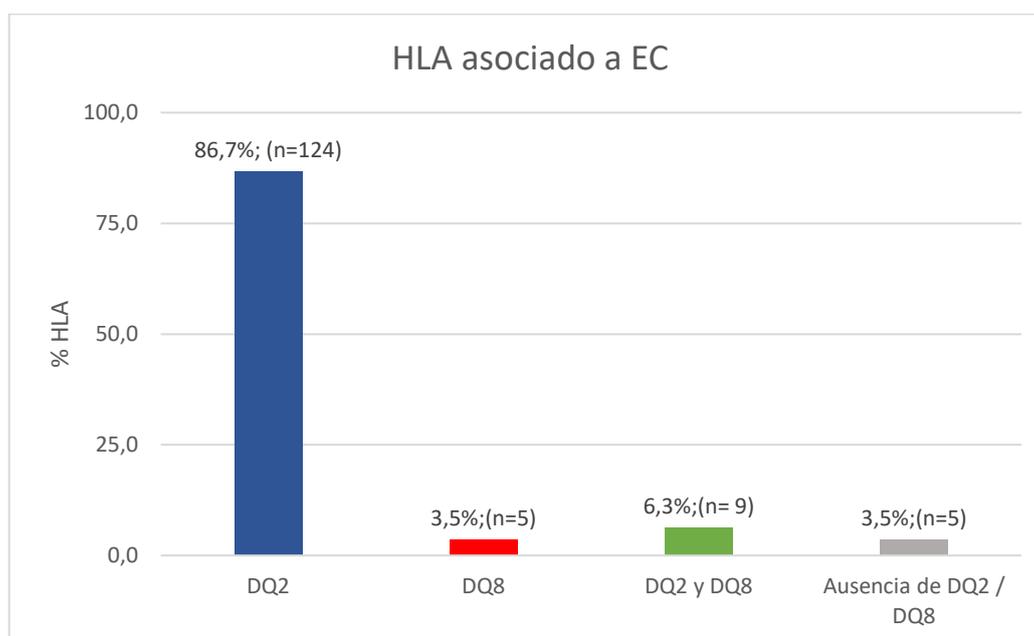
La presencia o ausencia de clínica en las revisiones posteriores al diagnóstico una vez establecido el tratamiento, queda reflejada en la Figura 5.

Figura 5. Presencia de clínica en revisiones posteriores al diagnóstico de enfermedad celiaca.



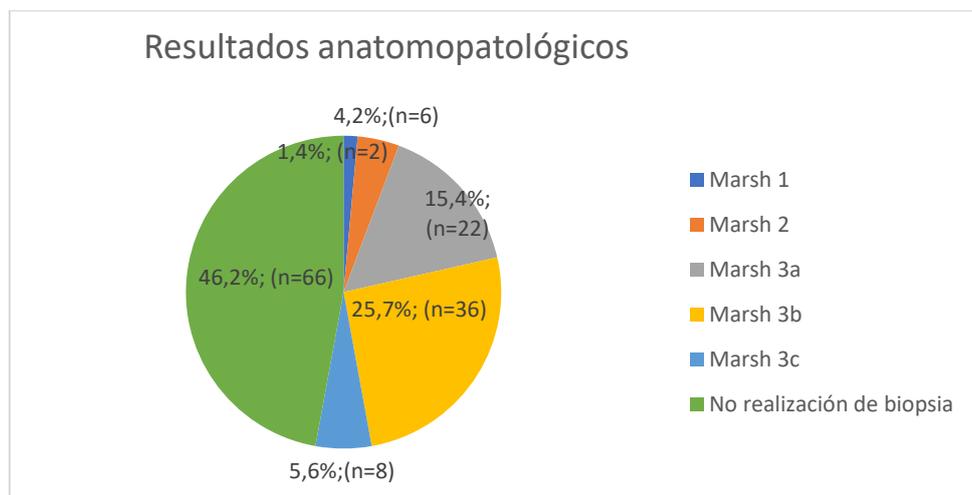
Al analizar los resultados del estudio realizado al diagnóstico, se encontró que los pacientes con HLA-DQ2 constituyeron el 86,7% de la muestra (124 pacientes), aquellos con HLA-DQ8 un 3,5% (5 pacientes) y ambos haplotipos un 6,3% (9 pacientes). La presencia de anticuerpos al diagnóstico fue positiva en el 85,2% para TG2 (121 pacientes), 92,6% frente DGP (126 pacientes) y 88,6% frente a EMA (124 pacientes) (Figura 6).

Figura 6. HLA asociado en el paciente celiaco.



Respecto a los resultados anatomopatológicos de las biopsias realizadas mediante endoscopia (realizada en un 53,1% de la muestra), el resultado más visto es la atrofia subtotal (25,7%; 36 pacientes), seguido de atrofia leve-moderada (15,71%; 22 pacientes), atrofia total (5,71%; 8 pacientes) e hiperplasia con infiltrado linfocitario (4,29%; 6 pacientes) (Figura 7).

Figura 7. Resultados histológicos de endoscopia gástrica en los pacientes celíacos



Resultados analíticos al diagnóstico y en revisiones posteriores.

Los valores analíticos registrados al diagnóstico de la EC quedan registrados en la Tabla 2.

Tabla 2. Valores analíticos al diagnóstico en los pacientes con EC.

	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
<i>IgA sérica (mg/dl)</i>	111,9	75,26	2	567
<i>Albúmina (g/dl)</i>	4,65	4,37	2,70	44
<i>Proteínas totales (g/dl)</i>	6,81	0,55	5,11	7,83
<i>Índice de Saturación de Transferrina (%)</i>	23,43	11,55	2	53,41

Los resultados analíticos registrados en las posteriores revisiones se muestran en las Tablas 3 a 5. En la evolución de estos marcadores se puede observar como se mantienen estables, sin efectuar grandes variaciones en los niveles respecto al diagnóstico (Figuras 8 a 10). Se observa que los valores séricos de proteínas totales se incrementan levemente desde el diagnóstico hasta la 3ª revisión (Figura 10).

Tabla 3. Valores analíticos en la primera revisión en los pacientes con EC.

	Media	DE	Mínimo	Máximo
IgA sérica (mg/dl)	92,50	67,25	15,60	417
Albúmina (g/dl)	4,21	0,52	3,32	7,21
Proteínas totales (g/dl)	7,01	0,57	4,24	8,21

Tabla 4. Valores analíticos en la segunda revisión en los pacientes con EC.

	Media	DE	Mínimo	Máximo
IgA sérica (mg/dl)	98,61	60,52	19	296
Albúmina (g/dl)	4,21	0,44	3,33	6,68
Proteínas totales (g/dl)	7,06	0,55	3,76	8,35

Tabla 5. Valores analíticos en la tercera revisión en los pacientes con EC.

	Media	DE	Mínimo	Máximo
IgA sérica (mg/dl)	106,07	60,99	3,59	264
Albúmina (g/dl)	5,79	10,61	3,29	6,80
Proteínas totales (g/dl)	7,78	6,53	3,75	8,36

Figura 8. Valores de IgA al diagnóstico y en revisiones posteriores.

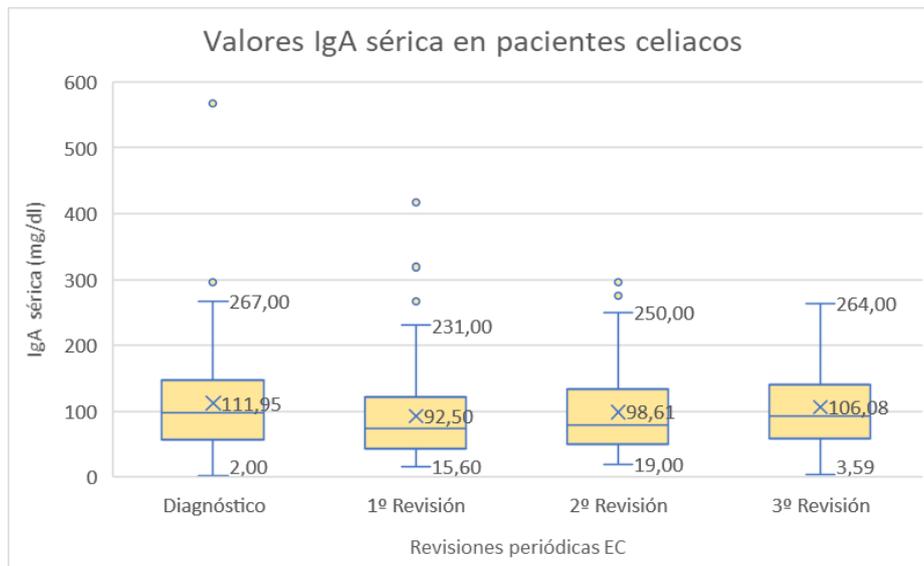


Figura 9. Valores de Albúmina al diagnóstico y en revisiones posteriores.

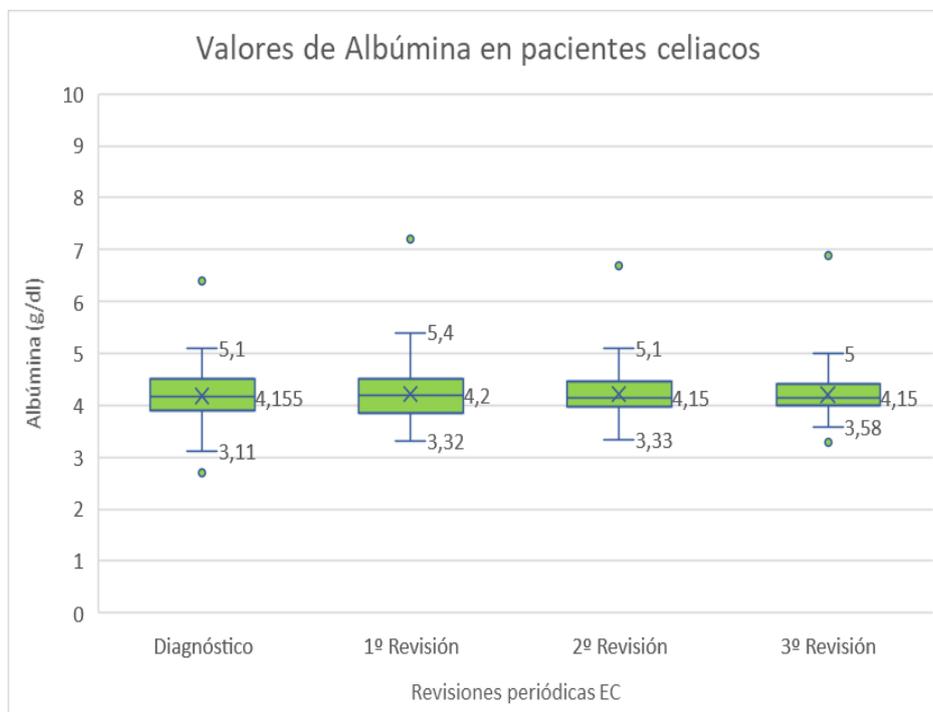
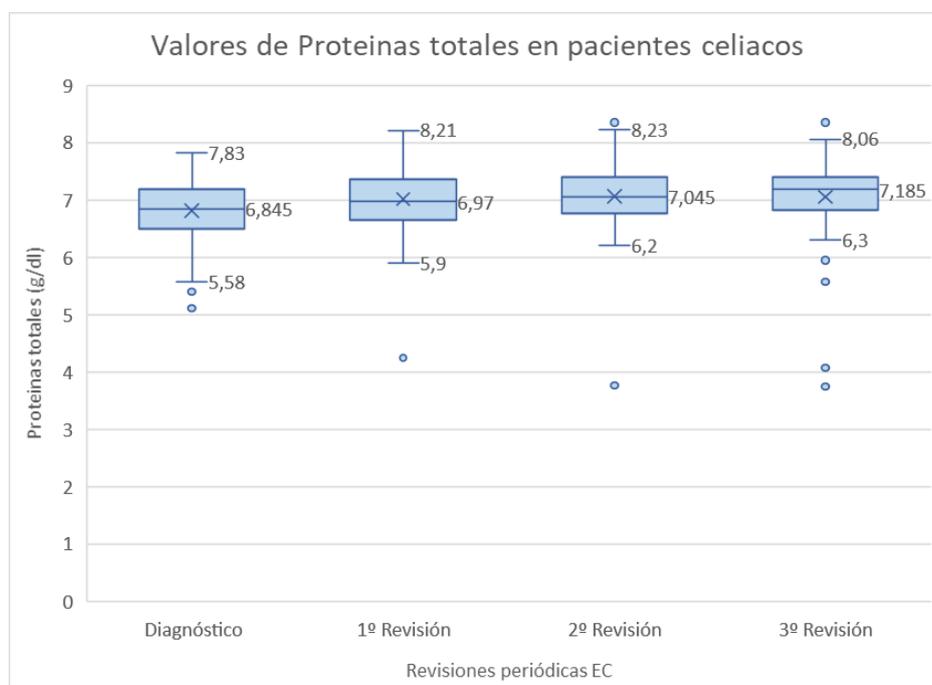


Figura 10. Valores de Proteínas totales al diagnóstico y en revisiones posteriores.

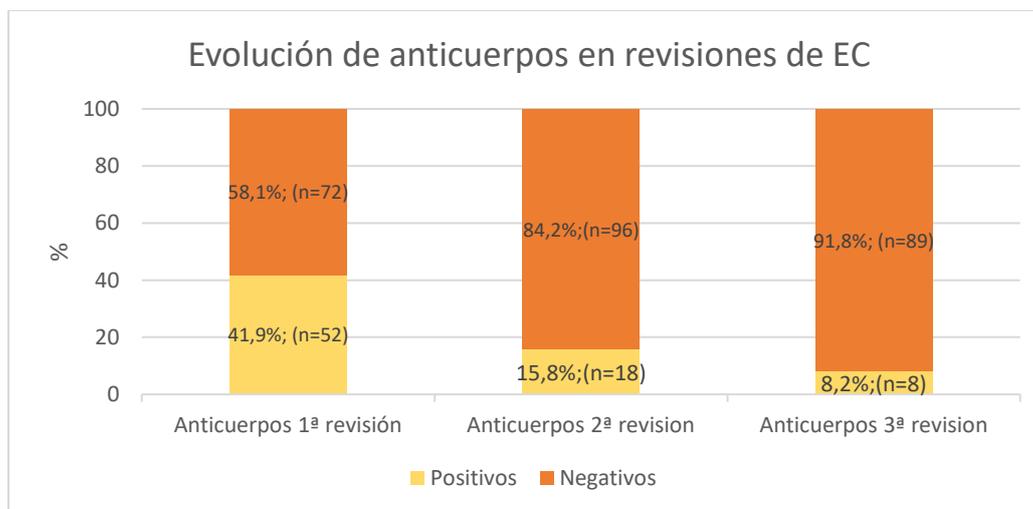


Los valores de los anticuerpos TG2 y GDP IgG al diagnóstico se pueden visualizar en la Tabla 6. En revisiones posteriores la positividad a estos anticuerpos va disminuyendo progresivamente hasta la 3ª revisión donde se observa en un 8,2% (8 pacientes) (Figura 11). Los anticuerpos antiendomiso mostraron una moda de 1/320.

Tabla 6. Valores anticuerpos transglutaminasa y anti gliadina IgG al diagnóstico en los pacientes con EC.

	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
<i>Ac. Antitransglutaminasa (U/ml)</i>	92,25	52,93	0,05	274
<i>Ac. anti gliadina IgG (U/ml)</i>	107,04	56,52	0,62	250

Figura 11. Positividad de anticuerpos en revisiones posteriores al diagnóstico de enfermedad celiaca.



Antropometría al diagnóstico y en revisiones posteriores en los pacientes celiacos.

Los datos antropométricos referentes al diagnóstico de la EC se muestran en la tabla 7. Se observa como la puntuación típica para el peso es de -0,231 (IC 95% -0,770; 0,091), para la talla -0,255 (IC 95% -0,616; 0,232) y para el IMC -0,182 (IC 95% -0,731; 0,108).

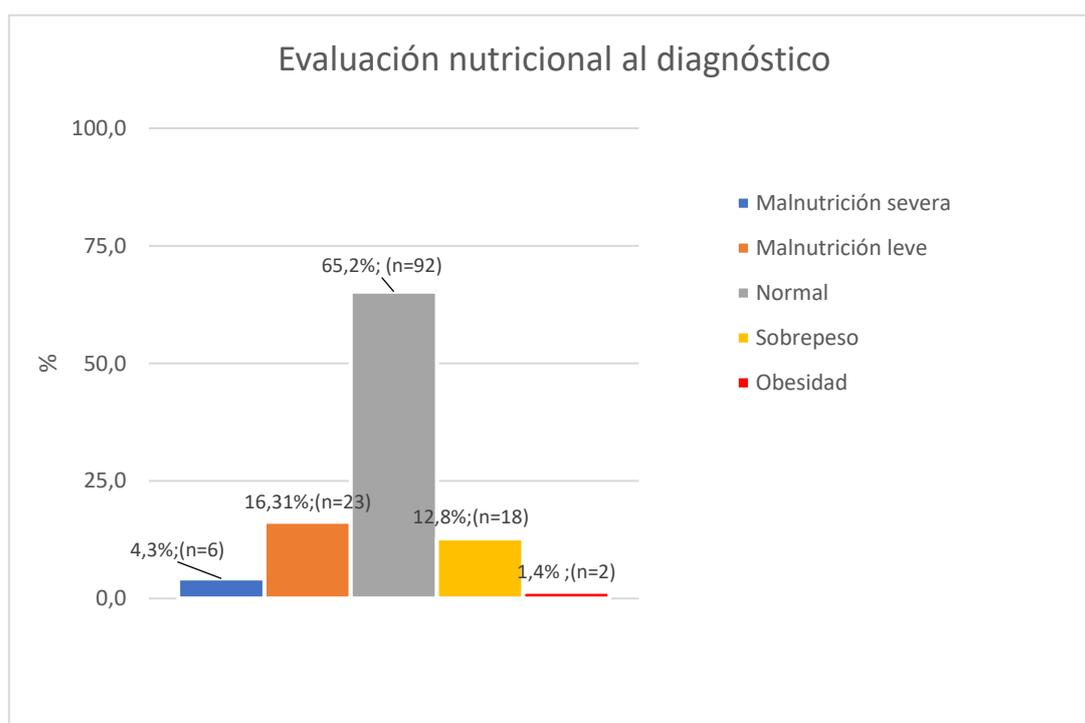
Tabla 7. Edad y antropometría al diagnóstico en los pacientes con EC

	Media	DE/ IC 95%*	Mínimo	Máximo
Edad (años)	5,19	3,80	0,71	14,59
Peso (kg)	19,20	10,99	6,36	58
Peso (Z-Score)	-0,231	(-0,770;0,091)	-3,691	2,605
Talla (cm)	105,9	24,7	70	175
Talla (Z-Score)	-0,255	(-0,616;0,232)	-3,062	3,833
IMC (kg/m²)	15,90	1,93	11,19	23,50
IMC (Z-Score)	-0,182	(-0,731;0,108)	-4,020	2,570

* Para variables cuantitativas en valor absoluto, la medida de dispersión será la DE y para las variables cuantitativas expresadas en Z-Score se empleará un IC 95%.

En la evaluación nutricional en función del IMC en el momento de diagnóstico se observa que un 65,2% (92 pacientes) presentan normo peso, sobrepeso el 12,77% (18 pacientes), obesidad el 1,42% (2 pacientes), malnutrición severa el 4,2% (6 pacientes) y malnutrición leve el 16,31% (23 pacientes) (Figura 12).

Figura 12. Evaluación nutricional de los pacientes celíacos al diagnóstico.



La media de meses transcurridos desde el diagnóstico a la primera revisión fue 5,7 meses (+/- 2,17). La puntuación típica de peso es de 0,055 (IC 95% -0,473; 0,202), de talla -0,202 (IC 95% -0,646;0,033) y de IMC 0,125 (IC 95% -0,226; 0,373) (Tabla 8).

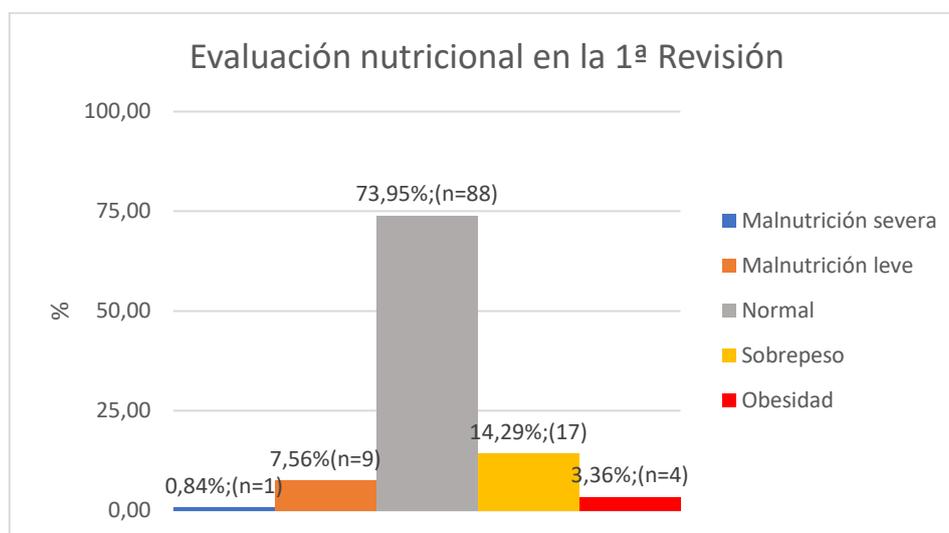
Tabla 8. Meses transcurridos desde el diagnóstico, edad y antropometría en 1ª Revisión en pacientes con EC.

	Media	DE/ IC 95%*	Mínimo	Máximo
<i>Meses desde el diagnóstico</i>	5,68	2,35	1	10
<i>Edad (años)</i>	5,55	3,75	1	15,35
<i>Peso (kg)</i>	21,17	11,40	6,70	58,60
<i>Peso (Z-Score)</i>	0,055	(-0,473;0,202)	-4,082	3,921
<i>Talla (cm)</i>	110,1	23,96	71	176
<i>Talla (Z-Score)</i>	-0,202	(-0,646;0,033)	-3,881	3,756
<i>IMC (kg/m²)</i>	16,31	1,83	13,29	23,30
<i>IMC (Z-Score)</i>	0,125	(-0,226;0,373)	-2,672	2,492

* Para variables cuantitativas en valor absoluto, la medida de dispersión será la DE y para las variables cuantitativas expresadas en Z-Score se empleará un IC 95%.

Según la evaluación nutricional en la primera revisión se observa que un 73,95% (88 pacientes) tienen normopeso, un 14,29% (17 pacientes) sobrepeso, 3,36% (4 pacientes) obesidad, malnutrición severa un 7,56% (9 pacientes) y malnutrición leve un 0,7% (1 paciente) (Figura 13).

Figura 13. Evaluación nutricional en la 1ª revisión del paciente celiaco.



La media de meses transcurridos desde el diagnóstico a la segunda revisión fue 15,33 meses (+/- 3,2 DE). La puntuación típica para el peso es 0,126 (IC 95% -0,147; 0,562), de talla -0,051 (IC 95% -0,486;0,246) y de IMC 0,165 (IC 95% 0,110;0,678) (Tabla 9).

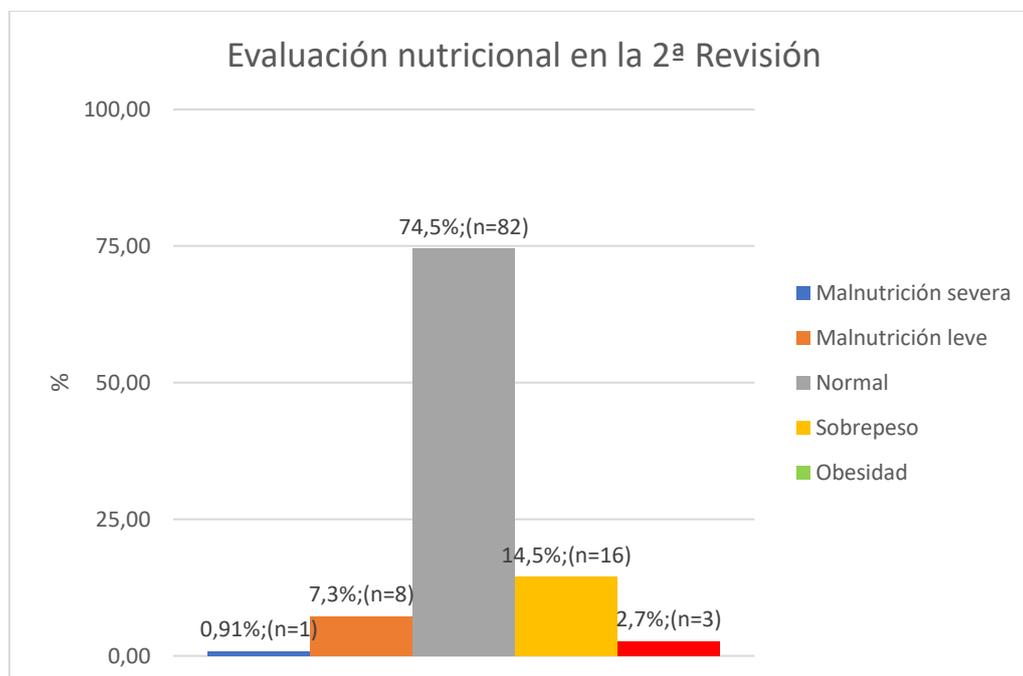
Tabla 9. Meses transcurridos desde el diagnóstico, edad y antropometría en 2ª Revisión en pacientes con EC.

	Media	DE/ IC 95%*	Mínimo	Máximo
<i>Meses desde el diagnóstico</i>	15,33	3,20	10	20
<i>Edad (años)</i>	6,26	3,60	2,14	15,73
<i>Peso (kg)</i>	23,24	11,61	11	60
<i>Peso (Z-Score)</i>	0,126	(-0,147;0,562)	-2,072	2,883
<i>Talla (cm)</i>	115,4	23,06	84	178,60
<i>Talla (Z-Score)</i>	-0,051	(-0,486;0,246)	-3,392	4,201
<i>IMC (kg/m²)</i>	16,34	1,76	13,28	21,42
<i>IMC (Z-Score)</i>	0,165	(0,110;0,678)	-2,031	2,504

* Para variables cuantitativas en valor absoluto, la medida de dispersión será la DE y para las variables cuantitativas expresadas en Z-Score se empleará un IC 95%.

Según la evaluación nutricional en este periodo (Figura 14), se observa que un 74,55% (82 pacientes) tienen normopeso, un 14,55% (16 pacientes) sobrepeso, 2,73% (3 pacientes) obesidad, un 0,91% (1 pacientes) malnutrición severa y malnutrición leve un 7,27% (8 pacientes).

Figura 14. Evaluación nutricional en la 2ª revisión del paciente celiaco.



La media de meses desde el diagnóstico a la tercera revisión fue de 25,93 meses (+/- 3,58 DE). En los datos de antropometría de la tercera revisión (Tabla 10) la puntuación típica para el peso fue de 0,39 (IC 95% -0,116; 0,667), para la talla 0,102 (IC 95% -0,397; 0,483) e IMC 0,430 (IC 95% 0,100; 0,667).

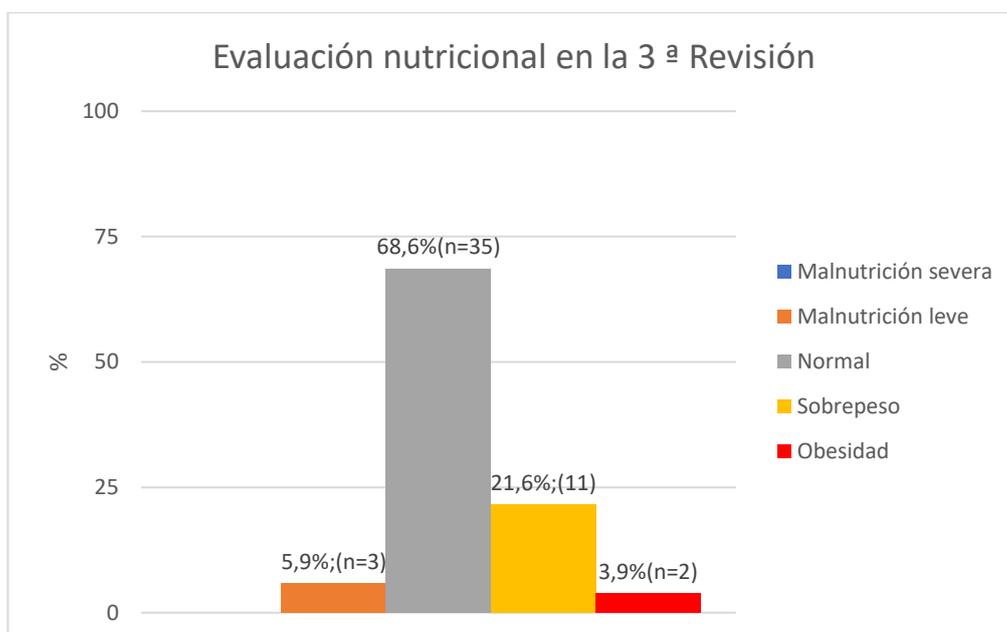
Tabla 10. Meses transcurridos desde el diagnóstico, edad y antropometría en 3ª Revisión en pacientes con EC.

	Media	DE/ IC 95%*	Mínimo	Máximo
Meses desde el diagnóstico	25,93	3,58	20,10	30
Edad (años)	6,99	3,62	2,88	16,52
Peso (kg)	25,76	12,40	12	63,1
Peso (Z-Score)	0,390	(-0,116;0,667)	-2,071	3,163
Talla (cm)	120,2	22,0	87,4	178,6
Talla (Z-Score)	0,102	(-0,397;0,483)	-3,542	4,22
IMC (kg/m²)	16,81	2,02	13,22	21,53
IMC (Z-Score)	0,430	(0,100;0,667)	-1,66	2,431

* Para variables cuantitativas en valor absoluto, la medida de dispersión será la DE y para las variables cuantitativas expresadas en Z-Score se empleará un IC 95%.

En la evaluación nutricional se observa que un 68.63% (35 pacientes) se encuentra con normopeso, un 21.57% (11 pacientes) con sobrepeso, un 3.92% (2 pacientes) obesidad y un 5.88% (3 pacientes) malnutrición leve, no encontrándose pacientes con malnutrición severa en esta revisión (Figura 15).

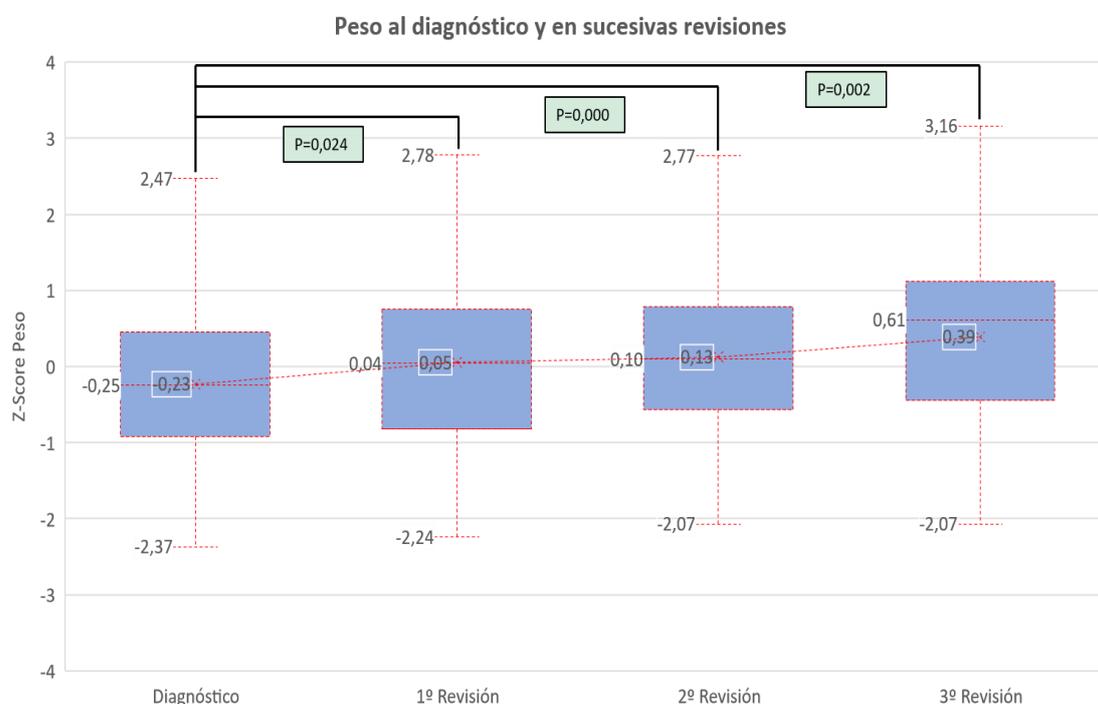
Figura 15. Evaluación nutricional en la 3ª revisión del paciente celiaco.



El conjunto de puntuaciones típicas para las medidas antropométricas de peso, talla e IMC al diagnóstico y en revisiones posteriores se puede observar en las Figuras de 16 a 19. La de tendencia tiene una progresión positiva para peso, talla e IMC.

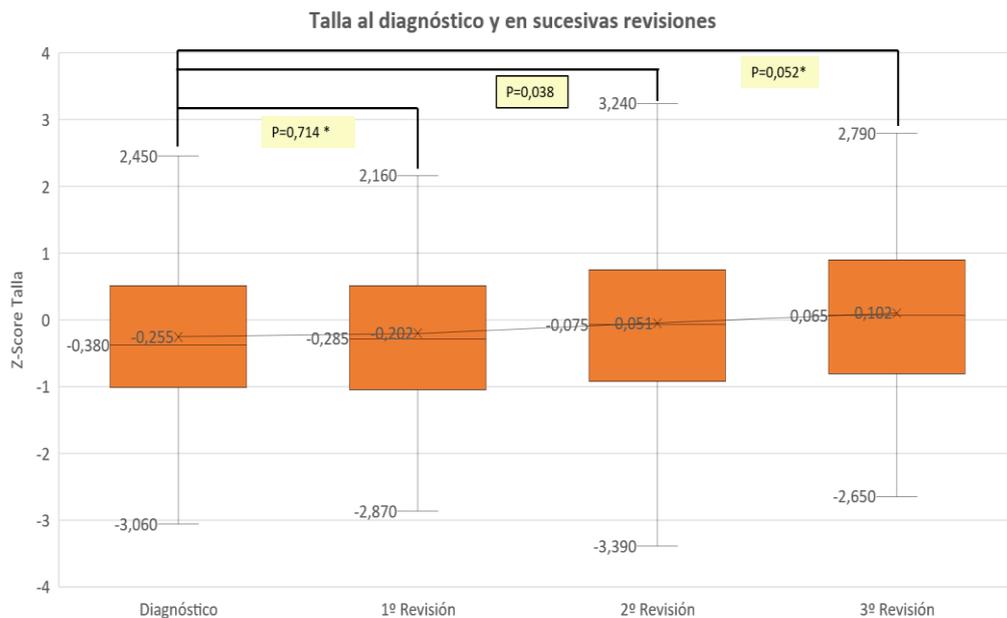
Para el peso se observa como en nuestra muestra se parte de una puntuación típica media inferior a la de la población de referencia y posteriormente se va incrementando hasta ser superior a la población en la tercera revisión (Figura 16). Este incremento de la línea de tendencia es más pronunciado entre el diagnóstico y la primera revisión como se observa en la Figura 16. Se observa diferencias significativas entre las puntuaciones típicas de peso al diagnóstico y primera revisión ($p=0,024$), diagnóstico y segunda revisión ($p=0,000$), y diagnóstico y tercera revisión ($p=0,002$) (Figura 16).

Figura 16. Peso en las revisiones posteriores al diagnóstico de enfermedad celiaca.



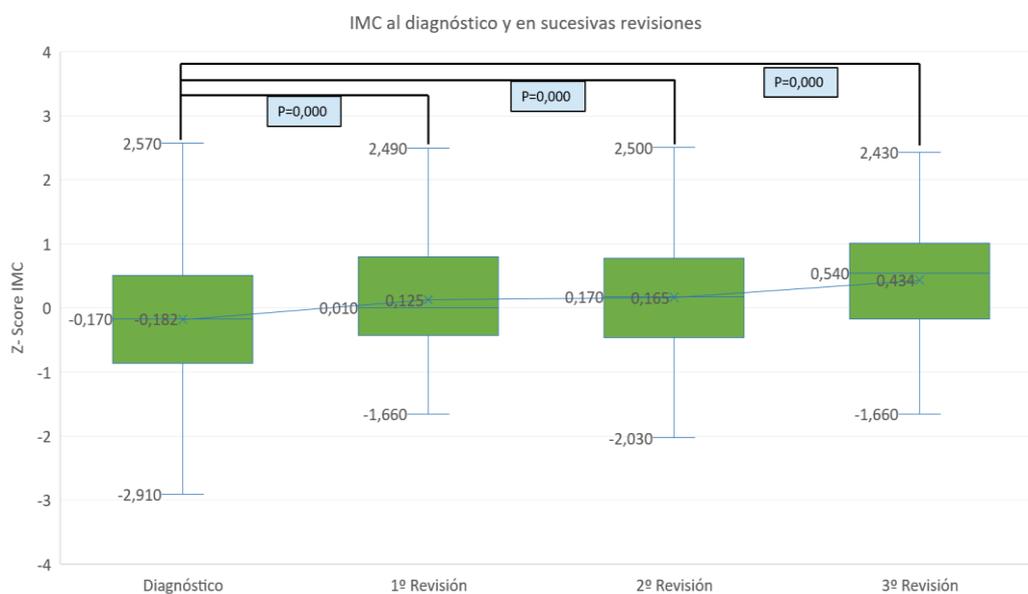
Respecto a la talla, la media al diagnóstico está por debajo de la media poblacional, aunque de forma menos marcada que el peso y lentamente evoluciona hasta situarse a un nivel próximo a la media poblacional. La línea de tendencia tiene una progresión positiva con diferencias significativas entre las puntuaciones típicas al diagnóstico y segunda revisión ($p=0,038$), según la gráfica nuestra muestra tardaría más en recuperar la talla que el peso una vez instaurada la dieta exenta de gluten y una vez se realiza esta recuperación, la talla media se equipara a la de la población (Figura 17).

Figura 17. Talla en las revisiones posteriores al diagnóstico de enfermedad celiaca.



El IMC también se incrementa a lo largo de las revisiones. Parte de unos valores ligeramente inferiores a la población de referencia y tras iniciar el tratamiento se recupera sobrepasando a la población de referencia en las sucesivas revisiones, observándose diferencias significativas entre el diagnóstico y las tres revisiones posteriores ($p=0,000$) (Figura 18).

Figura 18. IMC en las revisiones posteriores al diagnóstico de enfermedad celiaca.



En las Figuras 19 a 21 se catalogan a los pacientes según las puntuaciones típicas obtenidas para peso, talla e IMC en tres grupos: 1) valores <-1 DE, 2) valores entre -1 y +1 DE y 3) valores >+1 DE. Se puede observar como en el peso e IMC disminuye progresivamente aquellos que se encuentran con <-1DE incrementándose de igual forma los que se encuentran en los otros dos grupos. Respecto a la talla estas variaciones no se aprecian, siendo los valores más o menos estables a lo largo de las revisiones periódicas.

En la Figura 21 se observa como el porcentaje de pacientes con malnutrición (< -1DE), se encuentra en torno al 20% de la muestra, reduciéndose hasta valores cercanos al 5% en torno a la tercera revisión. Los pacientes con exceso de peso (sobrepeso + obesidad: IMC > 1DE) se encuentran con valores cercanos al 14% al diagnóstico, situándose en torno al 25 % al final del estudio.

Figura 19. Clasificación del peso en función de Z-Score al diagnóstico y en revisiones posteriores.

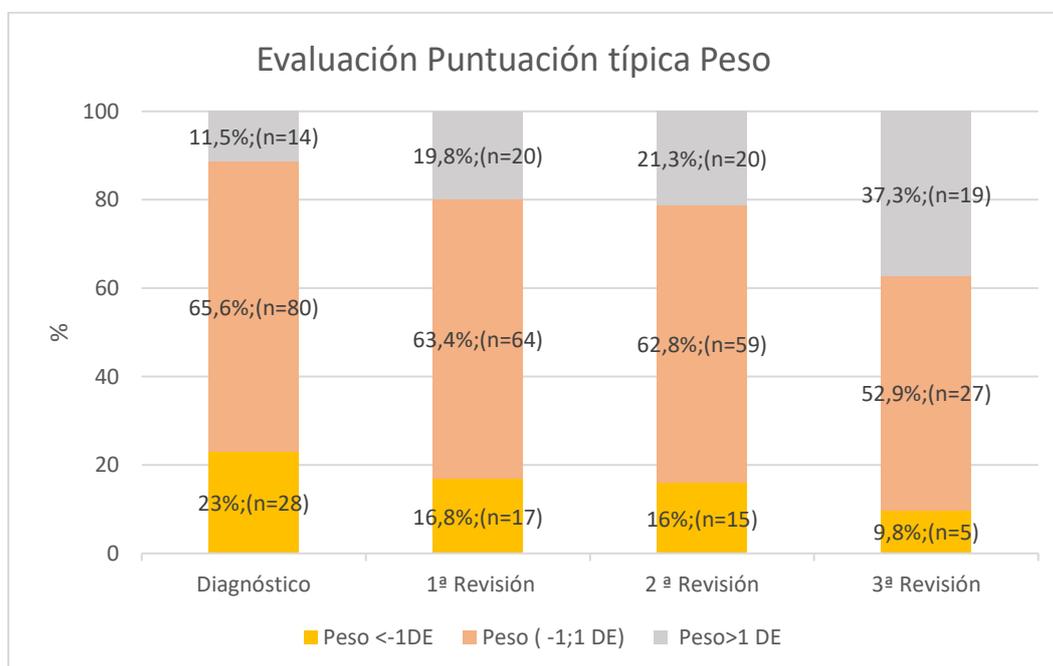


Figura 20. Clasificación de la talla en función de Z-Score al diagnóstico y en revisiones posteriores.

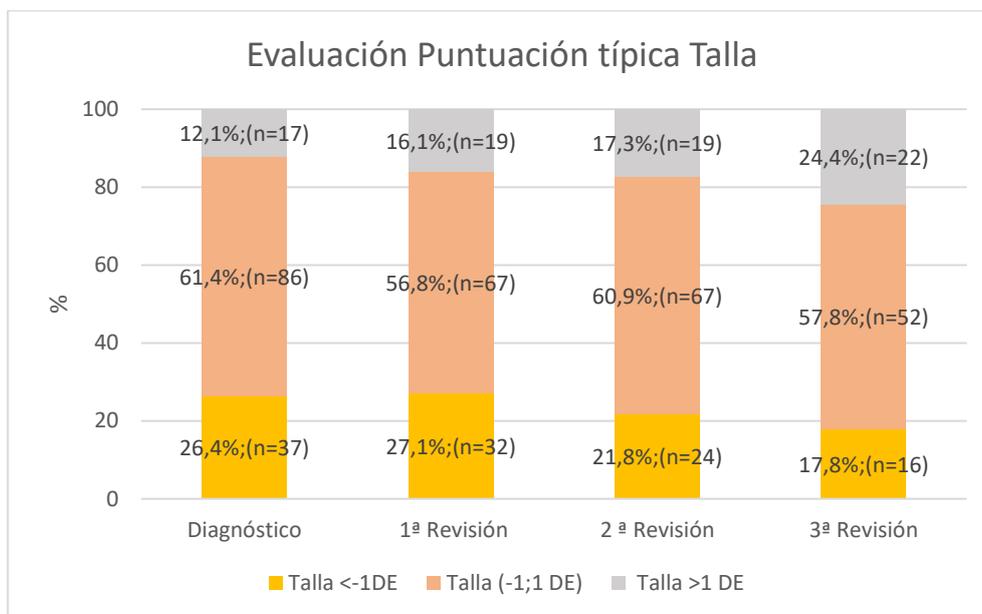
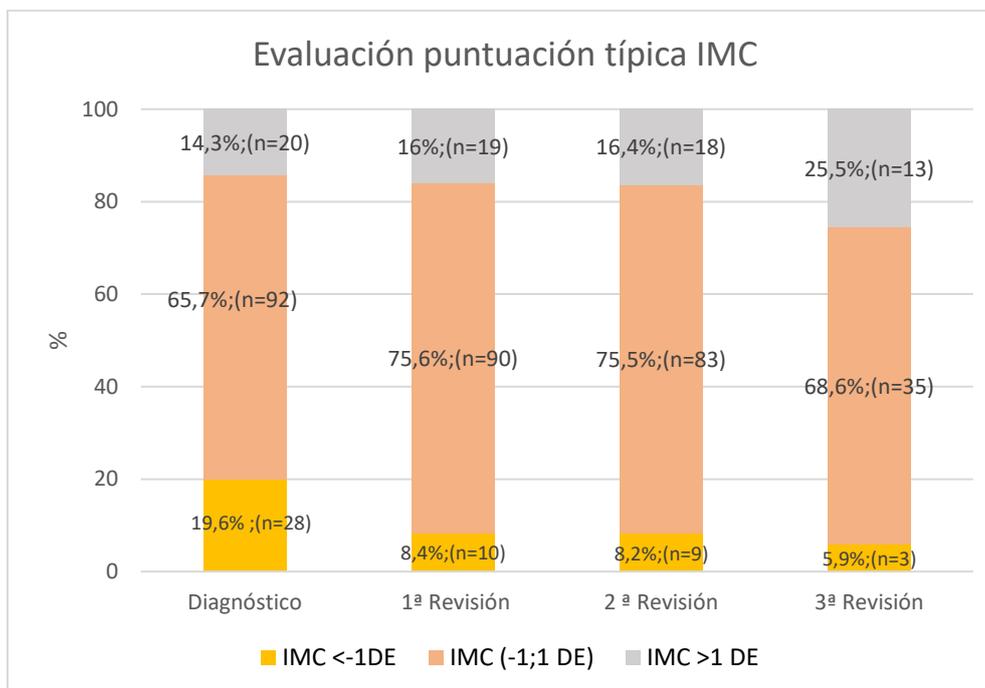


Figura 21. Clasificación del IMC en función de Z-Score al diagnóstico y en revisiones posteriores.



Antropometría en revisiones periódicas pediátricas

Los datos antropométricos derivados de las revisiones periódicas realizadas en los centros de salud se exponen de las Tablas 10 a 17.

Tabla 10. Antropometría en revisiones periódicas pediátricas. Datos revisión 6 meses.

	Media	DE / IC 95%*	Mínimo	Máximo
Peso 6 meses (kg)	7,37	1,05	4,20	10,13
Peso 6 meses (Z-Score)	-0,285	(-0,413;0,002)	-4,380	2,380
Longitud 6 meses (cm)	66,7	2,70	60	72,0
Longitud 6 meses(Z-Score)	0,101	(-0,111;0,350)	-3,570	2,760
IMC 6 meses (kg/m²)	16,63	1,68	13,54	21
IMC 6 meses (Z-Score)	-0,372	(-0,530;0,067)	-2,840	2,280

* Las variables cuantitativas en valor absoluto, la medida de dispersión es la DE y para las variables cuantitativas expresadas en Z-Score se empleará IC 95%.

Tabla 11. Antropometría en revisiones periódicas pediátricas. Datos revisión 12 meses.

	Media	DE / IC 95%*	Mínimo	Máximo
Peso 12 meses (kg)	9,32	1,45	3,41	13,19
Peso 12 meses (Z-Score)	0,060	(-0,142;0,275)	-3,85	3,041
Longitud 12 meses (cm)	74,9	3,80	52,5	87,5
Longitud 12 meses(Z-Score)	0,174	(-0,009;0,409)	-3,690	4,950
IMC 12 meses (kg/m²)	16,47	1,62	12,37	20,78
IMC 12 meses (Z-Score)	-0,122	(-0,295;0,141)	-3,960	2,600

* Las variables cuantitativas en valor absoluto, la medida de dispersión es la DE y para las variables cuantitativas expresadas en Z-Score se empleará IC 95%.

Tabla 12. Antropometría en revisiones periódicas pediátricas. Datos revisión 2 años

	Media	DE / IC 95%*	Mínimo	Máximo
Peso 2 años (kg)	11,95	1,54	8,53	16,60
Peso 2 años (Z-Score)	0,068	(-0,075;0,338)	-3,100	2,820
Longitud 2 años (cm)	86,3	4,15	74	97
Longitud 2 años (Z-Score)	0,111	(-0,101;0,388)	-3,640	3,490
IMC 2 años (kg/m²)	15,91	1,64	10,36	22,64
IMC 2 años (Z-Score)	0,022	(-0,173;0,258)	-2,460	2,430

* Las variables cuantitativas en valor absoluto, la medida de dispersión es la DE y para las variables cuantitativas expresadas en Z-Score se empleará IC 95%.

Tabla 13. Antropometría en revisiones periódicas pediátricas. Datos revisión 4 años

	Media	DE / IC 95%*	Mínimo	Máximo
Peso 4 años (kg)	16,57	2,20	12,41	23,50
Peso 4 años (Z-Score)	0,091	(-0,859;0,444)	-1,940	2,790
Talla 4 años (cm)	102,1	4,93	91	118
Talla 4 años (Z-Score)	-0,198	(-2,21;0,173)	-2,940	3,500
IMC 4 años (kg/m²)	15,83	1,25	13,13	20,02
IMC 4 años (Z-Score)	0,338	(-0,295;1,795)	-1,710	2,750

* Las variables cuantitativas en valor absoluto, la medida de dispersión es la DE y para las variables cuantitativas expresadas en Z-Score se empleará IC 95%.

Tabla 14. Antropometría en revisiones periódicas pediátricas. Datos revisión 6 años

	Media	DE / IC 95%*	Mínimo	Máximo
Peso 6 años (kg)	20,61	3,01	14,90	30
Peso 6 años (Z-Score)	0,002	(-1,442;1,707)	-2,520	2,680
Talla 6 años (cm)	115,2	5,23	101,0	127,5
Talla 6 años (Z-Score)	-0,040	(-2,076;0,211)	-3,030	2,420
IMC 6 años (kg/m²)	15,54	1,83	11,92	25
IMC 6 años (Z-Score)	-0,002	(-1,259;3,034)	-3,250	2,800

* Las variables cuantitativas en valor absoluto, la medida de dispersión es la DE y para las variables cuantitativas expresadas en Z-Score se empleará IC 95%.

Tabla 15. Antropometría en revisiones periódicas pediátricas. Datos revisión 8 años

	Media	DE / IC 95%*	Mínimo	Máximo
Peso 8 años (kg)	26,70	4,56	14,99	40,10
Peso 8 años (Z-Score)	0,240	(-1,197;0,312)	-3,570	2,620
Talla 8 años (cm)	126,6	6,72	107	142,3
Talla 8 años (Z-Score)	-0,032	(-2,584; -0,220)	-3,370	2,660
IMC 8 años (kg/m²)	16,58	2,11	9,99	22,67
IMC 8 años (Z-Score)	0,414	(-0,150;0,930)	-2,840	2,560

* Las variables cuantitativas en valor absoluto, la medida de dispersión es la DE y para las variables cuantitativas expresadas en Z-Score se empleará IC 95%.

Tabla 16. Antropometría en revisiones periódicas pediátricas. Datos revisión 10 años

	Media	DE / IC 95%*	Mínimo	Máximo
Peso 10 años (kg)	33,5	6,69	21,3	52,4
Peso 10 años (Z-Score)	0,183	(-1,709;0,819)	-2,640	2,690
Talla 10 años (cm)	138,8	7,66	123,5	164,4
Talla 10 años (Z-Score)	0,136	(-2,199;0,360)	-2,240	4,180
IMC 10 años (kg/m²)	17,50	2,48	13,59	24,97
IMC 10 años (Z-Score)	0,282	(-0,605;1,355)	-2,132	2,812

* Las variables cuantitativas en valor absoluto, la medida de dispersión es la DE y para las variables cuantitativas expresadas en Z-Score se empleará IC 95%.

Tabla 17. Antropometría en revisiones periódicas pediátricas. Datos revisión 14 años

	Media	DE / IC 95%*	Mínimo	Máximo
Peso 14 años (kg)	45,29	10,17	24,70	63
Peso 14 años (Z-Score) *	-	-	-	-
Talla 14 años (cm)	154,9	9,2	137	171
Talla 14 años (Z-Score)	-0,901	(-3,506;0,668)	-3,280	1,021
IMC 14 años (kg/m²)	19,37	2,11	16,85	23,70
IMC 14 años (Z-Score)	-0,055	(-1,726;1,411)	-1,205	1,255

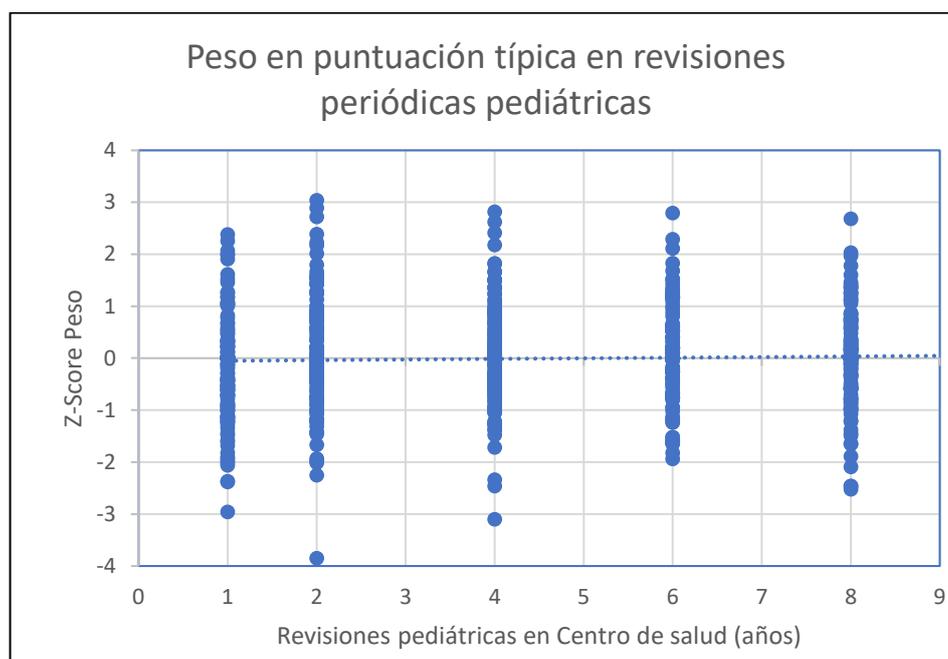
*Nota: Datos no disponibles al estimar Z-Score según OMS.

** Las variables cuantitativas en valor absoluto, la medida de dispersión es la DE y para las variables cuantitativas expresadas en Z-Score se empleará IC 95%.

Como se muestra en las tablas expuestas, la tendencia global de las puntuaciones de Z-Score para los parámetros analizados parten de una media negativa con tendencia a la media poblacional de referencia a excepción de la talla a los 14 años que muestra en nuestra cohorte una media -0,901 IC 95% (-1,726; 1,411).

Con el fin de obtener una visión más global de la antropometría en las diferentes revisiones pediátricas del centro de salud, se agruparon los diferentes parámetros antropométricos analizados en gráficas de dispersión de los 12 meses a los 8 años, obteniendo así la mayoría de las mediciones de nuestra cohorte (Figuras 22-24).

Figura 22. Peso (Z-Score) en las revisiones pediátricas en centros de salud.



En la Figura 22 se observa como los valores son más dispersos en las primeras revisiones pediátricas agrupándose progresivamente entorno a la media poblacional en revisiones posteriores. De igual forma se observa como en nuestros pacientes existe una tendencia constante, pasando de colocarse debajo de la media poblacional a ligeramente por encima de la misma en las últimas revisiones pediátricas.

En los valores de talla (Figura 23), los valores son más dispersos en las primeras revisiones pediátricas agrupándose progresivamente posteriormente. Con una tendencia constante a lo largo de las revisiones periódicas. El IMC (Figura 24), como los valores antes descritos tiene valores más dispersos en las primeras revisiones pediátricas agrupándose progresivamente.

Figura 23. Talla (Z-Score) en las revisiones pediátricas en centros de salud.

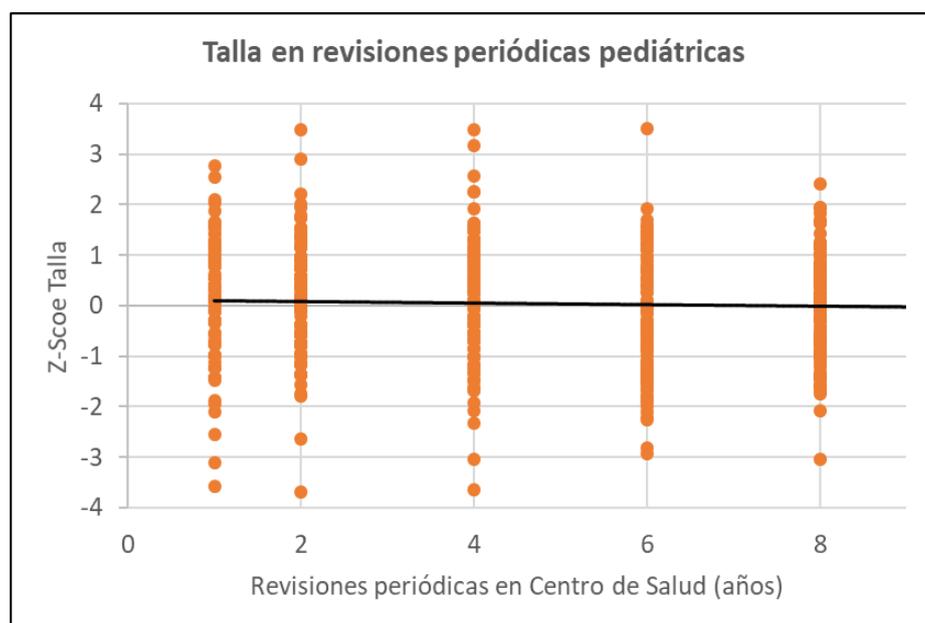
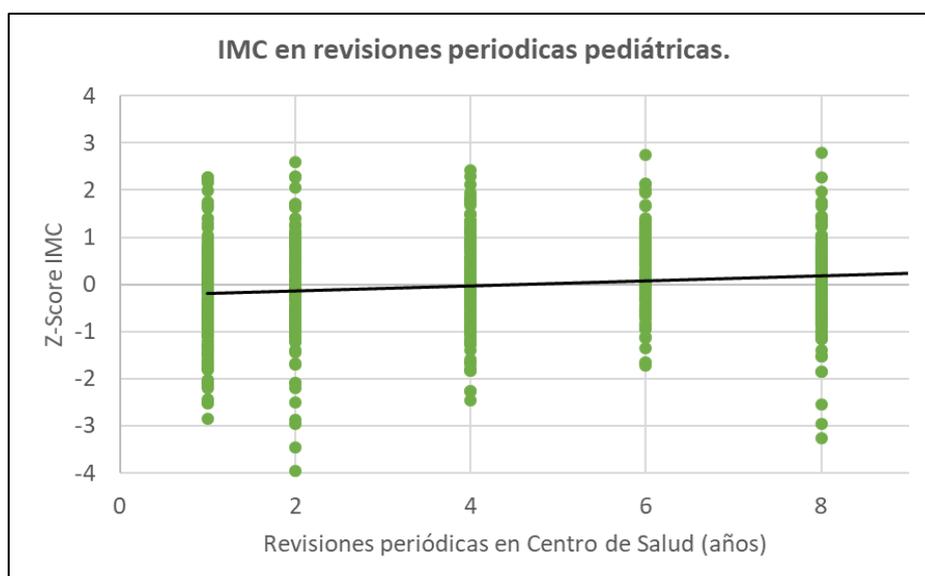


Figura 24. IMC (Z-Score) en las revisiones pediátricas en centros de salud.

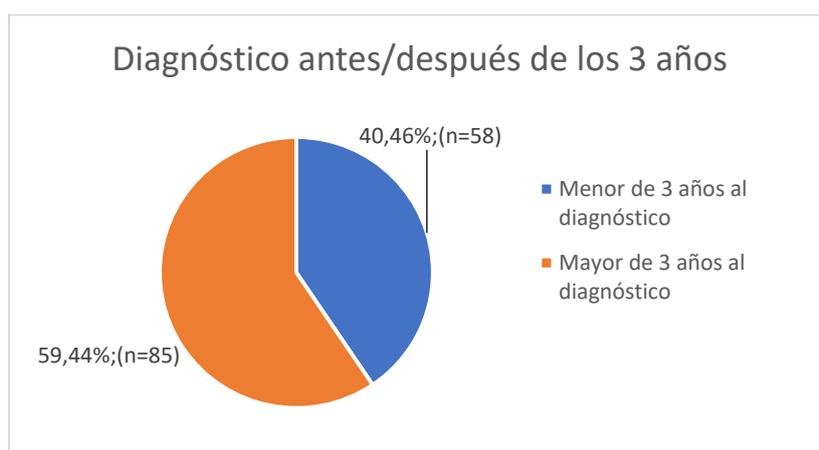


Análisis por subgrupos

En función de diagnóstico previo o posterior a los 3 años

Con el fin de observar si existen diferencias entre los diagnosticados en la primera infancia o posteriormente de la muestra inicial de 143 pacientes se seleccionaron dos subgrupos: diagnosticados antes de los 3 años, que fueron el 40,46% (58 pacientes) y los diagnosticados después de los 3 años, que resultaron el 59,44% (85 pacientes) (Figura 25).

Figura 25. Pacientes diagnosticados por debajo de los 3 años



Respecto a las características de la muestra no existieron diferencias significativas en el sexo de los pacientes, la alimentación con lactancia materna exclusiva a los 6 meses, los datos perinatales o la presencia de antecedentes familiares de enfermedad celiaca al diagnóstico. Respecto a la clínica, se observaron diferencias en la forma de presentación ($p=0,006$) siendo más frecuente la clínica digestiva combinada con retraso pondoestatural en los diagnosticados antes de los 3, predominando en los mayores de esta edad la clínica digestiva, la extradigestiva y el retraso pondoestatural como formas de presentación únicas. Entre estos dos subgrupos se observaron diferencias significativas en el tiempo transcurrido entre el inicio de la clínica y el diagnóstico, siendo menor en el grupo diagnosticado antes de los 3 años ($p=0,031$).

Al comparar los valores analíticos al diagnóstico se advirtieron diferencias significativas en la presencia de anticuerpos TG2, más frecuentemente alterados en los menores de 3 años ($p=0,001$), con un RR de 8,1 (IC 95% 1,820-36,688) y con niveles más altos ($p=0,000$) que en los pacientes mayores. Los anticuerpos GDP estaban elevados ($p=0,005$),

y con valores superiores ($p=0,000$) en los menores de 3 años. Los anticuerpos antiendomisio también señalaron diferencias significativas al positivizarse más en los menores de 3 años ($p=0,027$).

Los valores de proteínas totales eran inferiores en los menores de 3 años al diagnóstico ($p=0,000$), en la primera revisión ($p=0,000$) y segunda revisión ($p=0,000$). Los valores de IgA sérica se mostraron más elevados al diagnóstico en los mayores de 3 años ($p=0,048$), así como en la primera revisión ($p=0,000$), segunda revisión ($p=0,000$) y en la tercera revisión ($p=0,000$). Los valores de albúmina fueron ligeramente inferiores al diagnóstico en los menores de 3 años y en la primera revisión ($p=0,025$) No se identificaron diferencias significativas en cuanto al HLA asociado al diagnóstico, ni en el índice de saturación de transferrina, ni en la presencia de anemia ferropénica entre ambos grupos.

En los menores de 3 años se necesitó realizar menor número de endoscopias para el diagnóstico ($p=0,002$). Respecto a los mayores de 3 años se observan más resultados de atrofia leve-moderada y subtotal que en los menores de 3 años. En revisiones posteriores no se observa diferencias significativas en la persistencia de clínica o positividad para anticuerpos en los dos grupos.

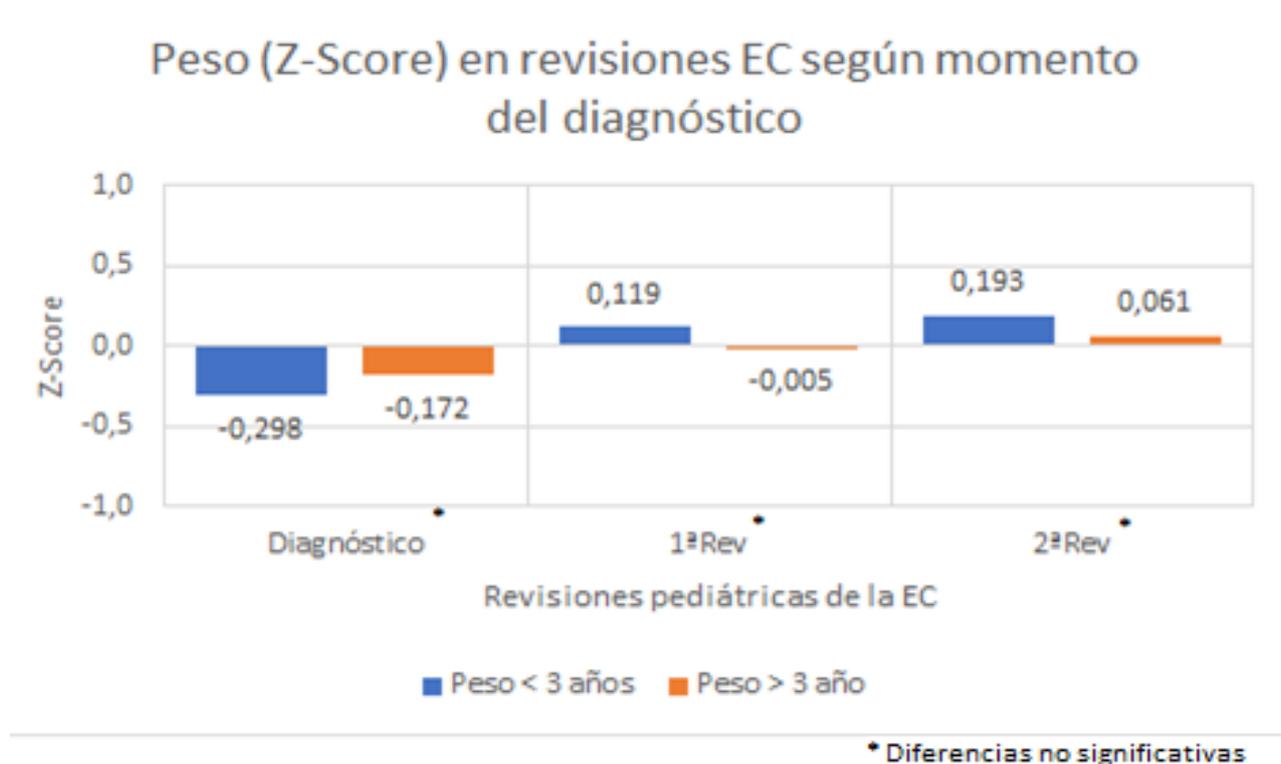
En la Tabla 18 se puede observar la puntuación típica para peso, talla e IMC al diagnóstico y en las revisiones posteriores de la enfermedad celiaca en función de la edad al diagnóstico. Se muestra como no hubo diferencias significativas en las puntuaciones típicas en función de la edad al diagnóstico, a excepción de la puntuación típica para el IMC al diagnóstico ($p= 0,022$).

Tabla 18. Tabla (Z-Score) en función de los pacientes < 3 o > 3 años al diagnóstico y en las revisiones de EC.

	Peso			Talla			IMC		
	< 3 años	> 3 año	p	< 3 años	> 3 año	p	< 3 años	> 3 año	p
Diagnóstico	-0,298	-0,172	0,530	-0,110	-0,352	0,257	0,133	-0,007	0,022
1ªRev	0,119	-0,005	0,604	-0,123	-0,253	0,577	0,133	0,120	0,938
2ªRev	0,193	0,061	0,538	-0,041	-0,058	0,943	0,296	0,071	0,147

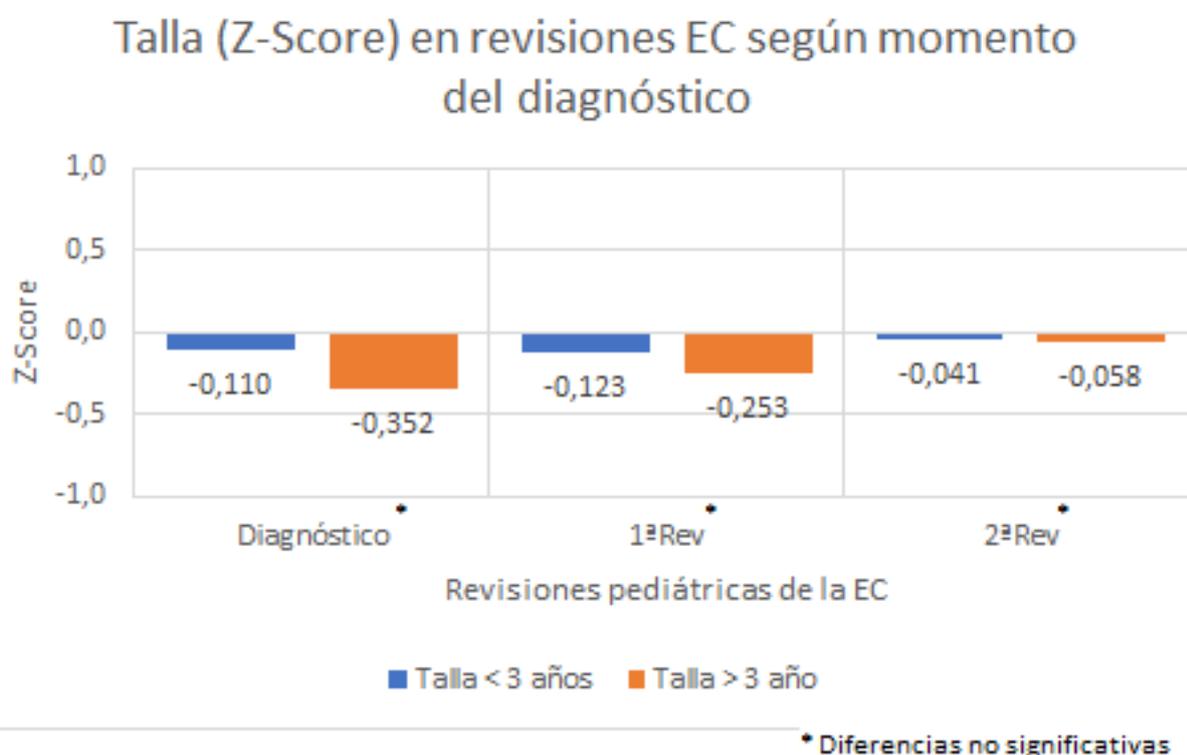
El peso (Z-Score) en el diagnóstico y las diferentes revisiones pediátricas muestra como los diagnosticados por debajo de los 3 años partieron de una puntuación inferior y tuvieron un incremento más rápido de peso respecto a los diagnosticados posteriormente, sin mostrar diferencias significativas entre ambos grupos (Figura 26), acabando en la 2ª revisión con un peso superior a la media poblacional y a los pacientes diagnosticados más tarde de los 3 años.

Figura 26. Peso en menores de 3 años al diagnóstico y en sucesivas revisiones.



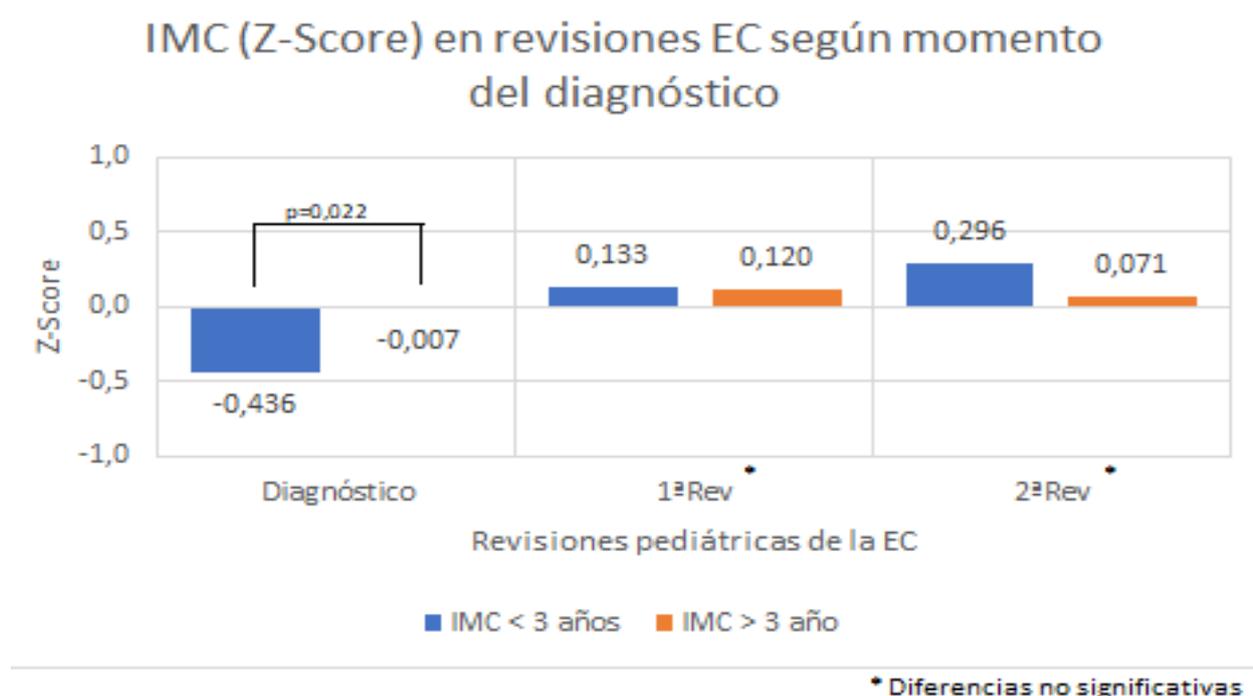
Respecto a la talla, es menor al diagnóstico en aquellos pacientes por encima de los 3 años, aunque no se identificaron diferencias significativas (Figura 27).

Figura 27. Talla en menores de 3 años al diagnóstico y en sucesivas revisiones.



El IMC, mostró una diferencia significativa en el momento del diagnóstico según el grupo de edad al diagnóstico ($p=0,022$), siendo el IMC menor para aquellos pacientes diagnosticados antes de los 3 años y con un incremento posterior (entre el diagnóstico y la primera revisión) muy importante ($p=0,016$). Se muestra en la Figura 28 como el aumento de IMC fue más pronunciado en los celíacos con diagnóstico antes de los 3 años, los cuales se situaron con una puntuación superior respecto a la media poblacional y a los diagnosticados después de los 3 años en la segunda revisión.

Figura 28. IMC en menores de 3 años al diagnóstico y en sucesivas revisiones.



Pacientes menores de 5 años en función de incremento de peso >0,67 DE a los 20-30 meses del diagnóstico.

Se analizó si existieron diferencias en los pacientes catalogados como engordadores rápidos, definiéndolos como aquellos con un incremento peso >0,67 DE entre el diagnóstico y la tercera revisión. Para tal fin se seleccionó la muestra de los menores de 5 años en los que el seguimiento antropométrico era más completo y fiable. Los engordadores rápidos eran un 42,9% (21 pacientes) frente a un 57,1% (28 pacientes). No se observaron diferencias significativas en el tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro hasta su diagnóstico. Se observó que los pacientes engordadores rápidos se correspondieron con aquellos pacientes con menor edad ($p=0,026$). No se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo de los pacientes, la toma de lactancia materna exclusiva en los 6 primeros meses, diagnóstico de enfermedad por cribado, los antecedentes familiares, aspectos clínicos, analíticos o de anatomía patológica.

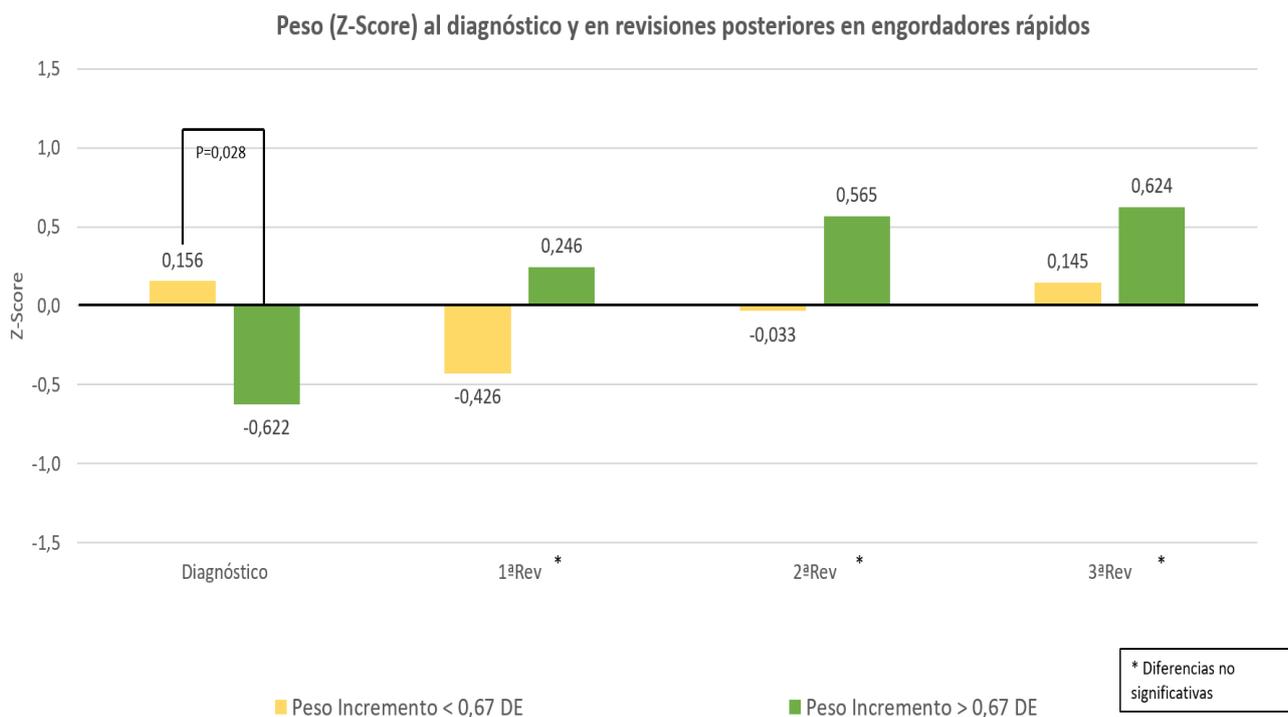
En lo referente a la antropometría en función de estos grupos los datos quedan recogidos en la Tabla 19.

Tabla 19. Tabla (Z-Score) en función de los engordadores rápidos, al diagnóstico y en las revisiones de EC.

	Peso			Talla			IMC		
	Incremento < 0,67 DE	Incremento > 0,67 DE	p	Incremento < 0,67 DE	Incremento > 0,67 DE	p	Incremento < 0,67 DE	Incremento > 0,67 DE	p
Diagnóstico	0,156	-0,622	0,028	-0,936	-0,099	0,089	0,333	-1,106	0,000
1ªRev	-0,426	0,246	0,463	-0,376	0,037	0,260	0,276	0,014	0,398
2ªRev	-0,033	0,565	0,074	-0,324	0,269	0,095	0,024	0,563	0,264
3ªRev	0,145	0,624	0,139	0,105	0,267	0,691	0,145	0,710	0,025

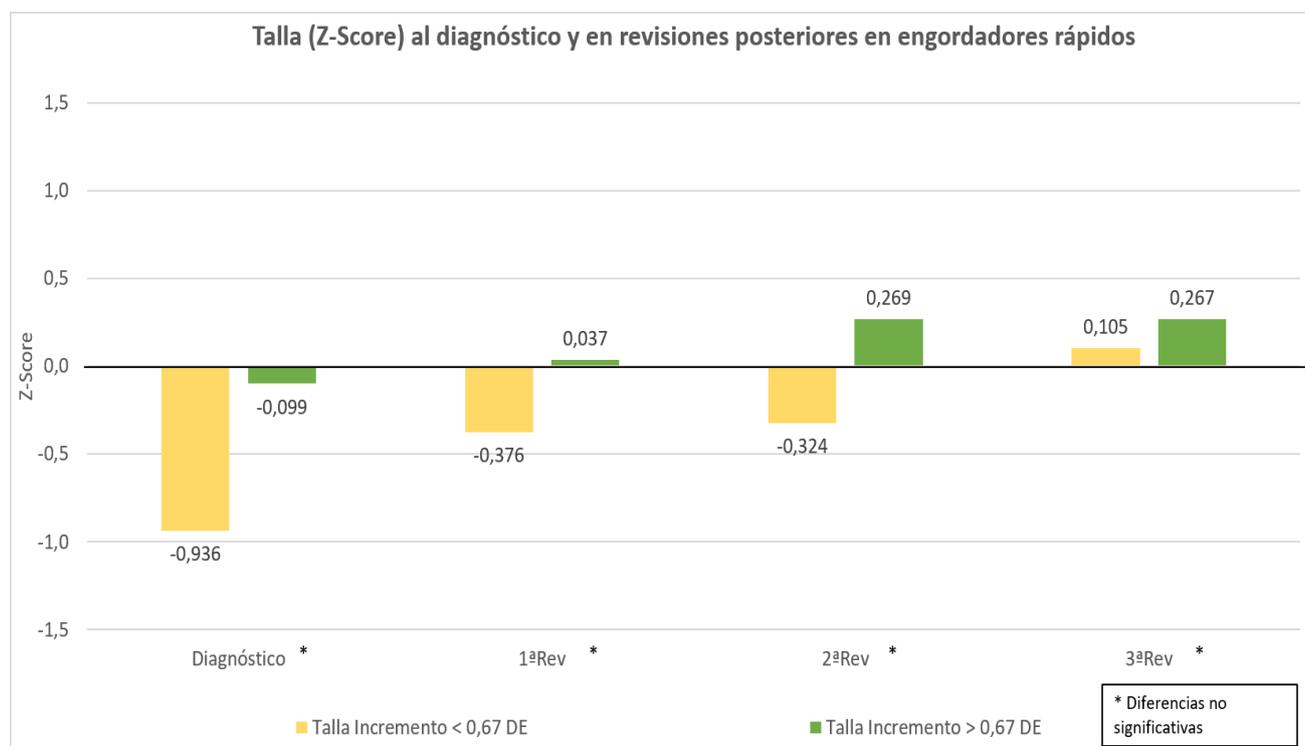
Los pacientes que incrementan el peso por encima de 0,67 DE lo hacen fundamentalmente entre el diagnóstico y la 2ª revisión (p= 0,000). Inicialmente mostraron un peso inferior a su grupo de comparación (p= 0,028) que posteriormente resulta superior (Figura 29).

Figura 29. Peso (Z-Score) al diagnóstico y en revisiones posteriores en engordadores rápidos.



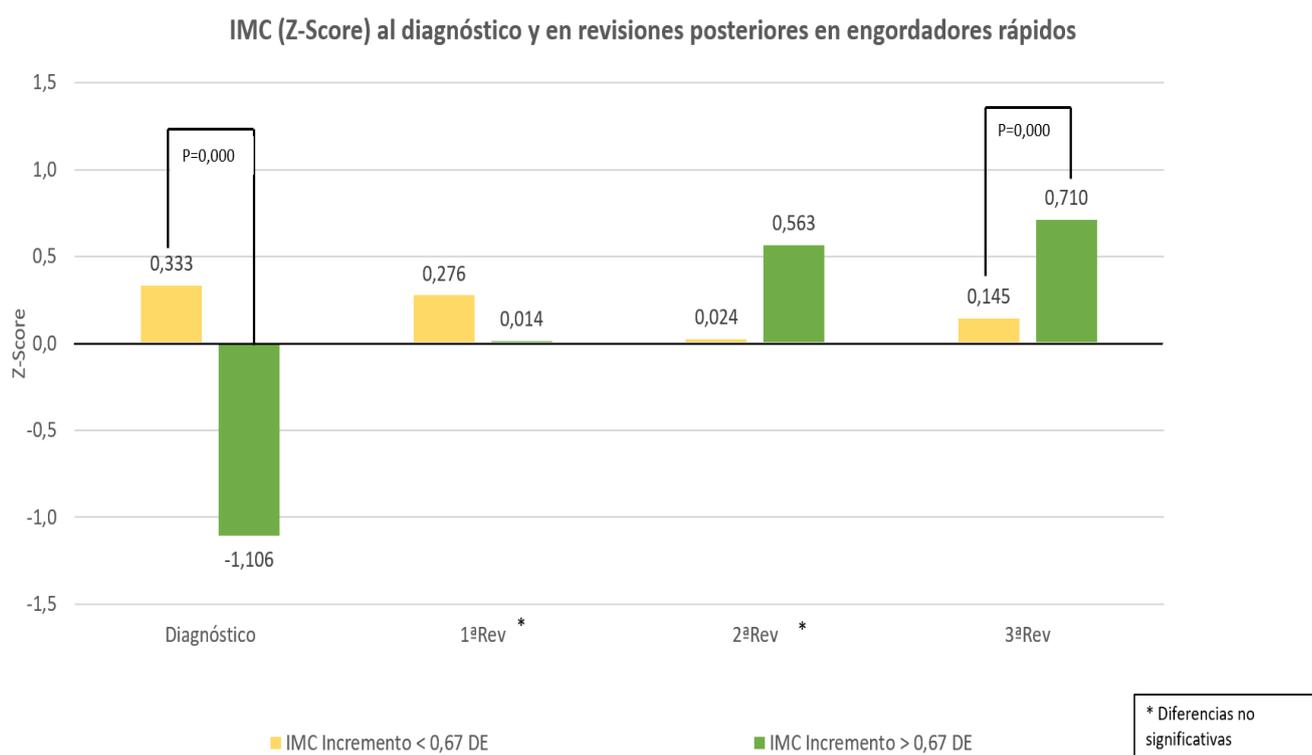
Respecto a la talla, aquellos pacientes no engordadores rápidos son los que tenían más afectada la talla al diagnóstico, recuperándose tras instaurar la dieta exenta de gluten e igualándose con la talla de los pacientes engordadores rápidos (que la mantienen estable desde el diagnóstico) (Figura 30).

Figura 30. Talla (Z-Score) al diagnóstico y en revisiones posteriores en engordadores rápidos.



El IMC mostró diferencias significativas en el momento del diagnóstico ($p=0,000$) y en el momento de la 3ª revisión ($p= 0,025$), se observa como aquellos pacientes engordadores rápidos realizaron un incremento más marcado desde el diagnóstico a las posteriores revisiones, acabando con IMC medio superior a la población de referencia. Inicialmente el IMC era inferior a los pacientes no engordadores rápidos, pasando a superarlos en la 3ª revisión de forma significativa. Por el contrario, los pacientes no engordadores rápidos mantienen un IMC sin incrementos (Figura 31).

Figura 31. IMC (Z-Score) al diagnóstico y en revisiones posteriores en engordadores rápidos.



Discusión

La enfermedad celiaca en su presentación clásica suele asociar malnutrición y afectación del patrón de crecimiento, fundamentalmente debido a la malabsorción por atrofia intestinal que se produce ante la ingesta de gluten ^{43,44}. Sin embargo, un diagnóstico más precoz y el cribado realizado en pacientes de mayor riesgo, conlleva que hoy en día, se diagnostique también a pacientes con buen estado nutricional e incluso con exceso de peso. Además, al establecer el tratamiento, se realizan modificaciones dietéticas que podrían incluso conllevar un mayor riesgo de sobrepeso u obesidad en etapas posteriores, entre otros factores debido a un probablemente mayor aporte calórico ^{98,102,103}.

La elevada prevalencia de enfermedad celiaca, especialmente en la edad pediátrica, hace necesaria conocer las características de esta población en nuestro medio, la repercusión de la enfermedad y la evolución, una vez iniciada la dieta sin gluten y a largo plazo.

En nuestro estudio retrospectivo se seleccionó una muestra de 143 pacientes, cifra similar e incluso superior a las recogidas en alguno de los escasos trabajos publicados sobre el tema ^{99,100}. Las características de la muestra fueron similares también a otros estudios, con una distribución con predominio en el sexo femenino (60/40), antecedente de enfermedad celiaca en familiares de primer grado en torno al 10% y con presentación clínica en un alto porcentaje de los casos con sintomatología digestiva, combinada con afectación del desarrollo pondoestatural especialmente en los diagnosticados durante la primera infancia y clínica extradigestiva y con mayor repercusión de la talla en los pacientes más mayores, lo que concuerda con los datos publicados y que probablemente es debido a la malnutrición crónica de éstos ^{99,111}. La edad media al diagnóstico (5,19 años +/- 3,79 DE), fue menor a la de otras cohortes estudiadas ^{99,100,112}, lo que podría explicarse por la buena adherencia de nuestros pacientes a las visitas concertadas en Atención Primaria que permiten un diagnóstico de sospecha precoz.

En relación con los parámetros diagnósticos, se constató una menor tasa de confirmación histológica en nuestros pacientes respecto a otras series. Se trata de un estudio más reciente y, por tanto, en un elevado porcentaje de ellos, el diagnóstico se realizó siguiendo la última guía de práctica clínica de la ESPGHAN¹ que permite no realizar biopsia de confirmación si se cumplen los criterios mencionados en apartados anteriores. Además,

se diagnosticaron a edades más tempranas y como ha sido recogido en la literatura, los pacientes de menor edad suelen tener cifras de anticuerpos antitransglutaminasa más elevadas¹¹² lo que facilita cumplir con dichos criterios^{1,113}. Esto también se relaciona con los resultados obtenidos en cuanto al tiempo de diagnóstico que fue inferior en los menores de 3 años. Los pacientes diagnosticados en la primera infancia presentaron con mayor frecuencia clínica digestiva y mayor afectación nutricional (con niveles más bajos de proteínas totales), esta presentación de la enfermedad con síntomas clásicos favorece iniciar de forma más precoz el despistaje de enfermedad celiaca y esto unido a que este grupo presentó valores más elevados de anticuerpos TG2, redujo la necesidad de confirmación histológica en éstos y facilitó el diagnóstico temprano.

De forma clásica, los pacientes celiacos al diagnóstico pueden presentar malnutrición y afectación del crecimiento, presentado cifras de IMC por debajo de sus poblaciones de referencia y con recuperación progresiva una vez instaurado el tratamiento^{111,113-115}. Valetta E, et al⁹⁹ realizaron en Italia un estudio con 149 pacientes con enfermedad celiaca con características afines a nuestra muestra por sexo y edad al diagnóstico y según las tablas de crecimiento de la OMS⁸⁴, obtuvieron un 23% de malnutrición al diagnóstico (5% grave) pero en el extremo opuesto había un 11% de sobrepeso y un 3% de obesidad, lo que concuerda completamente con los resultados obtenidos en nuestro estudio. Una vez instaurada la dieta sin gluten, los pacientes italianos mostraban un aumento significativo del IMC, observándose que las cifras de sobrepeso se duplicaban, alcanzando el 21% en los pacientes que habían tenido al menos 12 meses dieta exenta de gluten. Estos datos también son superponibles con los encontrados en nuestra muestra con un 21% sobrepeso y 4% obesidad a los 30 meses del diagnóstico.

Si se comparan nuestras cifras con datos regionales del estudio de crecimiento pediátrico en Aragón CALINA¹¹⁶ se observan cifras superiores de sobrepeso en los pacientes celiacos sobre la población pediátrica de dicho estudio que se estimó en un 15% a los 6 años, pero las cifras de obesidad fueron considerablemente menores (15,3%). En relación con datos nacionales con las cifras aportadas por el MMSS¹¹⁷ sobre población pediátrica (18,8% sobrepeso, 15,15% obesidad), nuestra muestra también presentaría un porcentaje superior de exceso de peso y cifras más bajas de obesidad. Por tanto, nuestros pacientes tendrían cifras ligeramente superiores de sobrepeso, pero menores de obesidad que la población pediátrica general a los 30 meses del diagnóstico.

En la misma línea otros estudios como el estadounidense de Reilly et al ¹⁰⁰ observaron en una muestra de 318 niños con EC al diagnóstico que el 12,6% de los pacientes tenía sobrepeso, el 6% obesidad, el 75% estaba dentro de la normalidad y sólo el 6% fue etiquetado de malnutrición. El seguimiento posterior, mostró que el IMC disminuyó en el 75% de los pacientes con exceso de peso en el momento del diagnóstico, mientras que en los pacientes con un IMC en valor normal aumentó al establecer la dieta sin gluten, obteniendo cifras finales de 13% de sobrepeso a los 35 meses de seguimiento. Probablemente en esta serie las cifras de malnutrición y exceso de peso son más bajas que en nuestro estudio debido a que establecían el punto de corte de malnutrición según IMC por debajo de -1,65 DE y el de sobrepeso por encima de +1,65 DE, para la población pediátrica de EEUU y no por debajo de -1 DE y por encima de +1 DE, como en nuestra muestra y otros estudios europeos ⁹⁹.

En el estudio de Brambilla et al. ¹¹⁵, evaluaron retrospectivamente los cambios de IMC desde el diagnóstico hasta su última revisión pediátrica en 150 niños celíacos con dieta exenta de gluten y los compararon con 288 sanos de la misma edad. El IMC medio al diagnóstico para los celíacos fue significativamente menor que el de controles sanos. En particular, los niños con enfermedad celíaca tenían menos sobrepeso u obesidad (12% vs. 23.3%) y con mayor frecuencia bajo peso (16% vs. 4.5%) respecto a los controles sanos. Al retirar el gluten, el porcentaje de bajo peso disminuyó significativamente, mientras que el porcentaje de sobrepeso aumentó (13,5%). También Norsa et al ¹¹⁸ encontraron un aumento de sobrepeso y obesidad en su muestra tras llevar un año con dieta exenta de gluten, aumentando de un 8,8% a 11,4% y de 5,3% a 8,8% respectivamente.

Existen sin embargo datos contradictorios; en contraste con estos hallazgos, otros autores como Shahraki T, et al ¹¹² describieron en una cohorte india de 225 pacientes pediátricos celíacos que el 43% mostraban un IMC por debajo de valores normales, en comparación con el 3,5% que presentaba sobrepeso y obesidad. Hay que tener en cuenta, que este estudio probablemente esté influenciado por las características sociodemográficas de su población, mostrando una alta prevalencia de malnutrición que ya no se observa posteriormente en el resto de los estudios publicados recientemente. En nuestro medio, Salazar Quero et al ¹⁰⁴ realizaron un estudio sobre población pediátrica celíaca que versaba sobre

las diferencias dietéticas de esta población analizando también los parámetros antropométricos, sin observarse aumento de la tasa de sobrepeso ni al diagnóstico ni al año de la dieta sin gluten, aproximándose a los datos de la población general. Estos hallazgos fueron similares a los observados en los estudios de Barton SH et al ¹⁰⁵ y Nusier MH et al ¹⁰⁶, en los que al diagnóstico ni tras un año de tratamiento se incrementaron las prevalencias de sobrepeso (2,9% y 2,8% respectivamente) u obesidad (4,34% y 5,55% respectivamente). Probablemente estos trabajos no sean comparables completamente con el presente trabajo porque el seguimiento y valoración de sobrepeso fue realizado sólo al año de seguimiento y sea necesario el estudio a más largo plazo para obtener resultados concluyentes y significativos.

En nuestro estudio, además, se observó que los pacientes diagnosticados durante la primera infancia presentaban una recuperación de peso e IMC más rápida, con normalización también de las proteínas totales más precoz, llegando a superar a la media poblacional, en las revisiones posteriores de forma más marcada que en los diagnosticados en edades superiores y con mayores cifras de sobrepeso en este grupo. A pesar de que este análisis no ha sido realizado por otros autores, concuerda con los datos de algunos estudios citados previamente en los que el exceso de peso se relacionaba con mayor frecuencia con los pacientes con menor edad al diagnóstico¹¹². Por otro lado, los pacientes diagnosticados más tardíamente mostraron una alteración mayor en la talla que se recuperó tras la dieta sin gluten igualándose a la población de referencia, lo cual podría estar relacionado con un estado de malnutrición más prolongado en el tiempo, si bien su recuperación más progresiva, no supuso un aumento tan importante del exceso de peso durante el seguimiento en este grupo.

En el grupo de los diagnosticados antes de los 3 años, se encontrarían por tanto la mayoría de los denominados engordadores rápidos, lo que conlleva a preguntarnos si una recuperación tan rápida de peso en el grupo de pacientes con mayor afectación nutricional inicial puede ir relacionada con mayor riesgo de exceso de peso posterior, sin haber hasta la fecha estudios equiparables que puedan despejar esta hipótesis.

En cualquier caso, es evidente que el estado nutricional de los pacientes celíacos en nuestro medio difiere a las décadas previas, con menores cifras de malnutrición al diagnóstico y un posible riesgo de desarrollar exceso de peso posteriormente por lo que se

precisan de más estudios en cohortes amplias y con seguimiento a largo plazo para determinar si los pacientes celíacos son una población de riesgo y se tienen que establecer medidas preventivas específicas.

Conclusiones

1. Los niños con EC evolucionan clínica y analíticamente según lo esperado tras el cumplimiento de la dieta exenta de gluten.
2. Tras 30 meses de dieta exenta de gluten la antropometría se normaliza, observándose en un 25% de la muestra exceso de peso.
3. Aquellos pacientes con diagnóstico de EC durante la primera infancia presentan más afectación nutricional y analítica al inicio, recuperan el peso de forma más rápida, alcanzando un mayor IMC al final del estudio en comparación con los diagnosticados más tardíamente. Los pacientes con diagnóstico tardío presentan menor talla al diagnóstico, reflejo de una desnutrición más crónica, con recuperación de esta tras la dieta exenta de gluten.
4. Los pacientes que realizan una recuperación rápida de peso son los que tienen peor estado nutricional al diagnóstico, alcanzando mayor IMC en la última revisión.

Bibliografía

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Mearin L, Phillips A, Shamir R, et al. ESPGHAN guidelines for the diagnosis for coeliac disease in children and adolescents. An evidence-based approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 136-60.
2. Catassi C, Fabiani E, Räscht IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992 Suppl.* mayo de 1996; 412:29-35.
3. Catassi C, Räscht IM, Fabiani E, Ricci S, Bordicchia F, Pierdomenico R, et al. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in 5280 Italian students screened by antigliadin antibodies. *Acta Paediatr.* 1995; 84: 672-6.
4. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T, Höpfl P, Knip M. Prevalence of celiac Disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348:2517-24.
5. Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Ivarsson SA. Serological screening for celiac disease in healthy 2.5-year-old children in Sweden. *Pediatrics.* 2001;107:42-5.
6. Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Czinner A, Gorácz G, Vámos A, Szabó T. High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28:26-30.
7. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010; 42: 587-95.
8. Fasano A, Catassi C. *Gastroenterology 2001: Diagnostics & Therapeutics: Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum.* *Gastroenterology.* 2001; 120:636-51.
9. Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005; 128 (Suppl. 1): S57-S67.

10. Catassi C, Alarida K. Another brick in the (great) wall: celiac disease in Chinese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53:359-60.
11. Cilleruelo Pascual M L, Román Riechmann E, Jiménez Jiménez J, Rivero Martín M J., Barrio Torres J, Castaño Pascual A, et al. Enfermedad celíaca silente: explorando el iceberg en población escolar. *An Pediatría.* 2002;57(4):321-6.
12. Castaño L, Blarduni E, Ortiz L, Núñez J, Bilbao JR, Rica I, et al. Prospective population screening for celiac disease: high prevalence in the first 3 years of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(1):80-4.
13. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, Garcia S, Ocio G. Prevalence of Coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(4):398-402.
14. Mariné M, Farre C, Alsina M, Vilar P, Cortijo M, Salas A, et al. The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults: Changing prevalence of coeliac disease in Catalonia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(4):477-86.
15. Sturges RP, Ellis HJ, Ciclitira PJ. Cereal chemistry, molecular biology and toxicity in celiac disease. *Gut.* 1991; 32: 1055-60.
16. Shewry PR, Halford NG. Cereal seed storage proteins: Structures, properties and role in the grain utilization. *J Exp Bot.* 2003; 53: 943-95.
17. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J. Exp Med.* 1989; 169:345-50.
18. Arranz E, Tellería JJ, Sanz A, Martín JF, Alonso M, Clavo C et al. HLA-DQA1*0501 and HLA-DQB1*02 homozygosity and disease susceptibility in Spanish coeliac patients. *Exp Clin Immunogenet.* 1997; 14:286-90.
19. Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeanin P, Greco L et al. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut.* 2007; 56:1054-59.
20. Spurkland A, Ingvarsson G, Flak ES, Knutsen I, Sollid LM, Thorsby E. Dermatitis herpetiformis and celiac disease are both primarily associated with the HLA-DQ (alpha

- 1*0501, beta 1*02) or the HLA-DQ (alpha 1*03, beta 1*0302) heterodimers. *Tissue Antigens*. 1997; 49: 29-34.
21. Polvi A, Arranz E, Fernández-Arquero M, Collin P, Maki M, Sanz A et al. HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol*. 1998; 59: 169- 75.
 22. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetic Cluster on celiac disease. *Hum Immunol*. 2003; 64:469-77.
 23. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002; 50: 624-28.
 24. Buboys PC, van Heel DA. Translational mini-review series on the immunogenetics of gut disease: immunogenetics of celiac disease. *Clin Exp Immunol*. 2008; 153: 162-73.
 25. Sollid L, Lie B. Celiac Disease Genetics: Current Concepts and Practical Applications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(9):843-51.
 26. Comino, I, Real A, L Moreno, L Lorenzo, H Cornell, Lopez-Casado M, ¿et al. Is it the oat a toxic cereal for coeliac patients? It depends on the variety. *Ann Nutr Metab*. 2011; 58:125-6.
 27. Sander GR, Cummins AG, Powell BC. Rapid disruption of intestinal barrier function by gliadin involves altered expression of apical junctional proteins. *FEBS Lett*. 2005; 579:4851-5.
 28. Clemente M g., de Virgiliis S, Kang J s., Macatagney R, Musu M p., di Pierro M r., et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut*. 2003;52(2):218.
 29. 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.
 30. Shan L, Qiao SW, Arentz-Hansen H, Molberg O, Gray GM, Sollid LM, et al. Identification and analysis of multivalent proteolytically resistant peptides from gluten: implications for celiac sprue. *J Proteome Res*. 2005; 4: 1732-41.

31. Fleckenstein B, Qiao SW, Larsen MR, Jung G, Roepstorff P, Sollid LM. Molecular characterization of covalent complexes between tissue transglutaminase and gliadin peptides. *J Biol Chem.* 2004; 279:17607-16.
32. Molberg O, McAdam SN, Corner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med.* 1998;4:713-7.
33. Telega G, Bennet T, Werlin S. Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162: 164-8.
34. Savilahti E, Kolho KL, Westerholm-Ormio M, Verkasalo M. Clinics of coeliac disease in children in the 2000s. *Acta Pædiatr.* 2010; 99:1026–30.
35. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child.* 2006; 91:969–71.
36. Garampazzi A, Rapa A, Mura S, Capelli A, Valori A, Boldorini R, et al. Clinical pattern of Celiac Disease is still changing. *J Ped Gastroenterol Nutr.* 2007; 45:611–4.
37. Lurz E, Scheidegger U, Spalinger J et al. Clinical presentation of celiac disease and the diagnostic accuracy of serologic markers in children. *Eur J Pediatr.* 2009; 168: 839-45.
38. McGowan KE, Castiglione DA, Butzner JD. The changing face of childhood celiac disease in North America: Impact of serological testing. *Pediatrics.* 2009; 124: 1572-8.
39. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M, Syriopoulou VP, Bamias G. Changing Pattern in the Clinical Presentation of Pediatric Celiac Disease: A 30-Year Study. *Digestión.* 2009; 80:185–91.
40. Gee S. On the coeliac disease. *St Bart Hosp Rep.* 1888; 24:17-20.
41. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease--active, silent, latent, potential. *Gut.* 1993; 34:150-1.
42. Chand N, Mihas A. Celiac Disease. *Current Concepts in Diagnosis and Treatment.* *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40:3–14.
43. Giovenale D, Meazza C, Cardinale GM, Sposito M, Mastrangelo C, Messini B, et al. The prevalence of growth hormone deficiency and celiac disease in short children. *Clin Med Res.* 2006;4(3):180-3.

44. Meazza C, Pagani S, Laarej K, Cantoni F, Civallero P, Boncimino A, et al. Short stature in children with coeliac disease. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009;6(4):457-63.
45. Karnam US, Felder LR, Raskin JB. Prevalence of occult celiac disease in patients with iron-deficiency anemia: a prospective study. *South Med J.* 2004; 97:30–34.
46. Barton SH, Nelly DG, Murray JA. Nutritional Deficiencies in Celiac Disease. *Gastroenterol Clin N Am.* 2007; 36:93–108.
47. Kavak US, Yüce A, Koçak N, Demir H, Saltik IN, Gürakan F, et al. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(4):434-6.
48. Freeman H. Hepatobiliary and pancreatic disorders in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12(10):1503-8.
49. Farrell RJ, Kelly CP: Celiac sprue. *N Engl J Med.* 2002;346:180-98
50. Bürk K, Bösch S, Müller CA, Melms A, Zühlke C, Stern M, et al. Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Brain.* 2001;124(5):1013-9.
51. Selva-O'Callaghan A, Casellas F, de Torres I, Palou E, Grauyent JM, Vilardell-Tarres M. Celiac disease and antibodies associated with celiac disease in patients with inflammatory myopathy. *Muscle Nerve.* 2007;35(1):49-54.
52. Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005;128:S92-7.
53. Benson GD, Kowlessar OD, Sleisenger MH. Adult celiac disease with emphasis upon response to the gluten-free diet. *Medicine* 1964; 43:1-5
54. Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006;8(5):383-9.
55. Gasbarrini A, Torre ES, Trivellini C, De Carolis S, Caruso A, Gasbarrini G. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. *Lancet.* 2000;356(9227):399-400.
56. Sher KS, berry JF. Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease: a case control study. *Acta Paediatr Suppl.* 1996; 412:76–7.

57. Sher KS, berry JF. Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease: a case control study. *Acta Paediatr Suppl.* 1996; 412:76–7.
58. Maki M, Holm K, Koskimies S. Normal small bowel biopsy followed by coeliac disease. *Arch Dis Child.* 1990; 65:1137-1141.
59. Lebwohl B, Kapel RC, Neugut AI, Green PHR, Genta RM. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(1):103-9.
60. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(10):1185-94.
61. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol.* 2005;58(6):573-4.
62. Rostami K, Villanacci V. Microscopic enteritis: Novel prospect in coeliac disease clinical and immuno-histogenesis. Evolution in diagnostic and treatment strategies. *Dig Liver Dis.* 2009;41(4):245-52.
63. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: The histology report. *Dig Liver Dis.* 2011;43: S385-95.
64. 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(1):330-54.
65. Vecsei A, Arenz T, Heilig G, S, Bufler P, Koletzko S. Influence of age and genetic risk on anti-tissue transglutaminase IgA titers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48; 544-9.
66. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology.* 2001; 120:636–51.
67. Kupper c. Dietary Guidelines and Implementation for Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005;128 (4 Suppl 1): S121-7
68. Pietzak MM. Follow-up of Patients with celiac disease: Achieving Compliance with Treatment. *Gastroenterology* 2005;128: S135-S141.
69. Hörnell A. Living well with celiac disease?. *J Ped Gastroenterol Nutr.* 2008; 47: 544-6.
70. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, et al. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics.* 2005;116: e754-9.

71. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 160-6.
72. Escartín Madurga L. Influencia de la inmigración en el patrón de crecimiento y la adiposidad de los niños aragoneses. [Zaragoza.] Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física. Universidad de Zaragoza;2017
73. Bueno M. Crecimiento y desarrollo humano y sus trastornos, 2ª ed. Madrid: Ergon; 1996. p. 3-7.
74. Tojo-Sierra R, Leis-Trabazo R. Crecimiento normal. En: Cruz M, ed. *Manual de Pediatría*, 3ªed. Madrid: Ergon; 2013. p. 455-459.
75. Argemí J. El patrón de crecimiento humano. En: Pombo M, ed. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*, 2ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 1997. p. 201-213.
76. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ.* 2005; 330:1357.
77. Argemí J. El patrón de crecimiento humano. En: Pombo M, ed. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*, 2ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 1997. p. 201-21378
78. Gualdi-Russo E, Zaccagni L, Manzon VS, Masotti S, Rinaldo N, Khyatti M. Obesity and physical activity in children of immigrants. *Eur J Public Health.* 2014; 1 (Suppl): 40-46.40 tesis laura
79. Butte NF, Wong WW, Hopkinson JM, Smith EO, Ellis KJ. Infant feeding mode affects early growth and body composition. *Pediatrics.* 2000; 106:1355-1366
80. Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA. Infant weight gain and childhood overweight in a multicenter cohort study. *Pediatrics.* 2002; 109:194-199.
81. Grummer-Strawn LM, Mei Z. Does breastfeeding protect against pediatric overweight? Analysis of longitudinal data from the Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System. *Pediatrics.* 2004 [acceso mayo 2018];113: e81-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14754976>.
82. Gauthier KI, Gance-Cleveland B. Hispanic parents' perceptions of their preschool children's weight status. *J Spec Pediatr Nurs.* 2016; 21:84-93. Sarría A, Bueno M,

- Rodríguez G. Exploración del estado nutricional. En: Bueno M, Sarría A, Pérez-González JM, eds. *Nutrición en Pediatría*. Madrid: Ergon; 2007. p. 27-41.
83. Ayerza A, Rodríguez G, Samper MP, Murillo Arnal P, Alvarez Sauras ML, Moreno Aznar LA, et al. Características nutricionales de los recién nacidos de madres con sobrepeso y obesidad. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75:175-81.
84. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Scand*. 2006; 450:76-85.
85. Haschke F, Van't Hof MA. Euro-Growth references for length, weight, and body circumferences. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 31 Suppl 1: S14-S38.
86. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincon JM, Ruiz I, Sanchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Estudio semi-longitudinal. Fundación F. Orbeagozo. Bilbao 1988. En: Carrascosa A, ed. *Patrones de crecimiento y desarrollo en España*. Madrid: Ergon; 2004. p. 117- 143.
87. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao C, Fernández-Ramos C, Lizarraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Estudios longitudinal y transversal. Fundación Faustino Orbeagozo Eizaguirre. Bilbao 2002. En: Carrascosa A, ed. *Patrones de crecimiento y desarrollo en España*. Madrid: Ergon; 2004. p. 145-168.
88. Ferrández A, Mayayo E, Labarta JI, Bagué L, Puga B, Rueda C, et al. Estudio longitudinal de crecimiento y desarrollo. Centro Andrea Prader. Zaragoza 1980- 2002. En: Carrascosa A, ed. *Patrones de crecimiento y desarrollo en España*. Madrid: Ergon; 2004. p. 61-116.
89. Carrascosa A, Copil A, Yeste D, Gussinyé M. Patrones de crecimiento en niños normales tras el nacimiento y hasta la edad adulta. Barcelona 2003. En: Carrascosa A, ed. *Patrones de crecimiento y desarrollo en España*. Madrid: Ergon; 2004. p. 49-60.
90. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68:552-569.

91. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, Diego López J, Elena Sánchez E, et al. Estudios Españoles del Crecimiento 2010. [acceso mayo 2018]. Disponible en: <http://www.aeped.es/noticias/estudios-espanoñescrecimiento-2010>
92. Ayerza Casas A, Rodríguez Martínez G, Samper Villagrasa MP, Fuertes Fernández-Espinar J, Broto Cosculluela P, Collado Hernández MP, et al. Diferencias entre los estándares de referencia para el peso en niños de hasta 18 meses de edad. *Nutr Hosp.* 2010; 26:838-844.
93. Conti Nibali, S.; Magazzù, G.; De Luca, F. Obesity in a child with untreated coeliac disease. *Helv. Paediatr. Acta* 1987, 42, 45–48
94. Franzese, A.; Iannucci, M.P.; Valerio, G.; Ciccimarra, E.; Spaziano, M.; Mandato, C.; Vajro, P. Atypical celiac disease presenting as obesity-related liver dysfunction. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2001, 33, 329–332.
95. Arslan, N.; Esen, I.; Demircioglu, F.; Yilmaz, S.; Unuvar, T.; Bober, E. The changing face of celiac disease: A girl with obesity and celiac disease. *J. Paediatr. Child Health* 2009, 45, 317–318.
96. Balamtekin, N.; Demir, H.; Baysoy, G.; Uslu, N.; Yuce, A. Obesity in adolescents with celiac disease: Two adolescents and two different presentations. *Turk. J. Pediatr.* 2011, 53, 314–316.
97. Murray, J.A.; Rubio-Tapia, A.; van Dyke, C.T.; Brogan, D.L.; Knipschild, M.A.; Lahr, B.; Rumalla, A.; Zinsmeister, A.R.; Gostout, C.J. Mucosal atrophy in celiac disease: Extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008, 6, 186–193.
98. Semeraro, L.A.; Barwick, K.W.; Griboski, J.D. Obesity in celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 1986, 8, 177–180.
99. Valletta, E.; Fornaro, M.; Cipolli, M.; Conte, S.; Bissolo, F.; Danchielli, C. Celiac disease and obesity: Need for nutritional follow-up after diagnosis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010, 64, 1371–1372.
100. Reilly, N.R.; Aguilar, K.; Hassid, B.G.; Cheng, J.; Defelice, A.R.; Kazlow, P.; Bhagat, G.; Green, P.H. Celiac disease in normal-weight and overweight children: Clinical

features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011, 53, 528–531.

101. Dickey, W.; Kearney, N. Overweight in celiac disease: Prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am. J. Gastroenterol.* 2006, 101, 2356–2359.
102. Ferrara, P.; Cicala, M.; Tiberi, E.; Spadaccio, C.; Marcella, L.; Gatto, A.; Calzolari, P.; Castellucci, G. High fat consumption in children with celiac disease. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2009, 72, 296–300
103. Mariani, P.; Viti, M.G.; Montouri, M.; La Vecchia, A.; Cipolletta, E.; Calvani, L.; Bonamico, M. The gluten free diet: A nutritional risk factor for adolescents with celiac disease? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1998, 27, 519–52398
104. Salazar Quero JC, Espín Jaime B, Rodríguez Martínez A, Argüelles Martín F, García Jiménez R, Rubio Murillo M, Pizarro Marín A. Valoración nutricional de la dieta sin gluten. ¿Es la dieta sin gluten deficitaria en algún nutriente? *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83:1-72.
105. Barton SH, Kelly DG, Murray JA. Nutritional deficiencies in celiac disease. *Gastroenterol Clin N Am.* 2007; 36:93-108.
106. Nusier MH, Brodtkorb HK, Rein SE, Odeh A, Radaideh AM, Klungland H. Serological screening for celiac disease inschoolchildren in Jordan. Is height and weightaffected when seropositive? *Ital J Pediatr.* 2010; 36:16---21.
107. Bustabad B. Osteoporosis infantil. En: Sociedad Española de Reumatología Pediátrica. *Protocolos de Reumatología 2ª ed.*, 2014, 21;1-4.
108. Barrio Merino A. Calvo Romero C. Actuación ante un niño con fallo de medro. En: SEGHPN-AEP. *Protocolos Diagnóstico-Terapéuticos de Gastroenterología, hepatología y Nutrición pediátrica 2ª ed.* Ergón, 2010, ;8.
109. Argente Oliver J, Soriano Guillén L. Hipocrecimiento. En: Argente Oliver J. *Manual de endocrinología pediátrica 2º ed.* Madrid. Ergon, 2014; p 1-14

110. Perez Lopez B, Lorente García-Mauriño A, Salcedo Lobato. E, Miranda Cid, C, González C, Malillos González P. Guías de actuación conjunta Pediatría Primaria-Especializad. 2011.
111. Llvshits O, Shaul R, Reifen R, Matthias T, Lerner A. Can Celiac Disease Present Along With Childhood Obesity?. International Journal of Celiac Disease. 2017;5(1):19-23.
112. Shahraki T, Shahraki M, Hill I. Frequency of overweight/obesity among a group of children with celiac disease in Iran. Gastroenterology Review. 2018;13(2):127-131
113. Soares P, Sande Lemos P, Maria Pires A, Cláudia Cavaco de Sousa A. Celiac Disease and Gluten-free Diet in Portuguese Children – An Anthropometric Marker Contribution Assessment. International Journal of Celiac Disease. 2017;5(2):62-68
114. Venkatasubramani, N.; Telega, G.; Werlin, S.L. Obesity in pediatric celiac disease. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2010, 51, 295–297.
115. Brambilla, P.; Picca, M.; Dilillo, D.; Meneghin, F.; Cravidi, C.; Tischer, M.C.; Vivaldo, T.; Bedogni, G.; Zuccotti, G.V. Changes of body mass index in celiac children on a gluten-free diet. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2013, 23, 177–182.
116. Escartín L, Samper MP, Labayen I, Álvarez ML, Moreno LA, Rodríguez G and CALINA Collaborative Group. Infant growth and early adiposity depending on immigrant background and anthropometric standards; the CALINA Study. Nutr Hosp. 2017; 34:330-337.
117. Evaluación y seguimiento de la estrategia NAOS: conjunto mínimo de indicadores. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2013 [consultado 1 Mayo 2018]. Disponible en: <http://www.observatorio.naos.aesan.msssi.gob.es/web/indicadores/indicadores.shtml>
118. Norsal L. Cardiovascular disease risk factor profiles in children with celiac disease on gluten-free diets. World Journal of Gastroenterology. 2013;19(34):5658.