



FCM Facultad de Ciencias
Médicas · UNR

GMD

Facultad Cs. Médicas
Biblioteca



TFEM 2620



HOSPITAL DE NIÑOS
Víctor J. Vilela

***“Variabilidad de las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico
de enfermedad celíaca en los últimos diez años en el Hospital de Niños
“Víctor J. Vilela”***

TRABAJO FINAL

CARRERA: POSGRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

CARRERISTA: PEDROZO, Darío Leandro

TUTORA: Dra. SABENA, Leticia – Médica Pediatra / Med. Interna Pediátrica

COTUTOR: Dr. ROCCHETTI, Nicolas – Médico Clínico / Terapia Intensiva

CENTRO FORMADOR: UNIDAD ACADÉMICA HOSPITAL DE NIÑOS
“VICTOR J. VILELA”

FECHA: SEPTIEMBRE, 2024

AUTOR

Dr. Darío Leandro Pedrozo

Médico

Médico Internista en Hospital de Niños "Víctor J. Vilela"

Concurrente de 2° año de Gastroenterología Infantil Hospital de Niños "Víctor J. Vilela"

Jefe de Trabajos Prácticos Cátedra de Pediatría de la Universidad Nacional de Rosario.

Diplomatura en Clínica Estética & Antiaging – Asociación Internacional de Clínica Estética y Reparadora (AICER)

Jefe de Residentes Hospital de Niños "Víctor J. Vilela" durante el período Septiembre 2022 – Agosto 2023.

Residencia de Pediatra Hospital de Niños "Víctor J. Vilela" durante el período Junio 2019 – Agosto 2022.

TUTORA:

Dra. Leticia Sabena

Médica

Especialidad en Pediatría con capacidades agregadas en Medicina Interna

Médica Internista en Hospital de Niños "Víctor J. Vilela"

Atención Primaria de la Salud en la localidad de Cruz Alta (Córdoba)

Residente de Pediatría durante el período Junio 2000 – Mayo 2003

Contacto: leticiasabena@hotmail.com

COTUTOR:

Dr. Nicolas Rocchetti

Médico

Especialidad en Clínica Médica y Terapia Intensiva

Máster en Donación y Trasplante de Órganos

Magister en Salud Pública

Expresidente Asociación de Terapia Intensiva de Rosario

Subjefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos Hospital Escuela "Eva Perón" – Granadero Baigorria

Contacto: nicolasrocchetti@hotmail.com

"En esta aventura, de amor y coraje, solo hay que cerrar los ojos y echarse a volar. Abre tus alas, aquí está tu libertad."

Patricia Sosa – Aprender a volar (1994)

A **Mónica y Darío**, pilares fundamentales de mi transcurrir diario en esta vida; seres que emanan ternura y pasión, seres que contagian el placer de reír y disfrutar, seres que se aman y son amados, seres que ven la vida coloreada y cobijan a aquellos que los rodean, seres que lo dan todo sin pedir nada a cambio, seres que confluyen, que contienen, que sostienen, que viven, que sueñan, que motivan, que se esfuerzan, que dejan su rastro. Son seres **humanos**. Seres a los que la vida me dio el lujo de tenerlos como mis "mapadres".

A **Ivan y Luciana**, quienes desde 1995 y 2000 me acompañan, los monarcas de las travesuras, la confidencialidad hecha carne, las risas cómplices y la mística de vibrar en la misma sintonía. Son un regalo de la vida, la fuerza de tracción, sensibles y terrenales, apasionados por los suyos y valientes. Son mi tesoro, mis **hermanos**, con quienes codo a codo y con mucho brillo bailamos en la maravillosa pasarela de la vida.

A **María José, Luisa y Florencia**, mis mosqueteras, mi triplete, las que hace doce años me "bancan los trapos", con quienes volamos alto, soñamos, triunfamos y reímos. Algunas veces también lloramos. Pero por sobre todas las cosas, vivimos. Y, lo más importante, nos acompañamos. Gran mérito de todo lo que me sucede hoy en día es gracias al apoyo genuino de ustedes, mi **familia rosarina**.

A **Facundo**, mi "Pipu", gran motor y copiloto, sensible y empático, resiliente, cálido y compañero, valiente y aventurero, motivador por excelencia. Sostén y comprensión te definen. Te aliaste a mi vida y renovaste mis energías, me empapaste de buenas vibras, me recapitulaste.

A **Nicolas, Leticia y Gustavo** quienes colaboraron con la redacción de este manuscrito, gracias por su dedicación, y sobre todas las cosas, su valioso **tiempo**.

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABREVIATURAS.....	6
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS	9
MARCO TEÓRICO.....	10
MATERIAL Y MÉTODO	19
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

RESUMEN

Introducción:

La enfermedad celíaca (EC) es un desorden sistémico, crónico, con base inmunológica, causado por la ingesta de gluten y prolaminas relacionadas que afecta principalmente al intestino delgado en personas genéticamente susceptibles. Se caracteriza por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos, haplotipos de antígeno leucocitario humano HLA-DQ2 o HLA-DQ8 y enteropatía. El espectro clínico incluye tanto las formas sintomáticas como las asintomáticas reveladas solo por el cribado serológico. Los síntomas relacionados con la EC pueden ser tanto intestinales como extraintestinales, lo que refleja la naturaleza sistémica de la enfermedad.

En Argentina, los datos actuales estiman que la prevalencia pediátrica es del 1,26%, por lo tanto, se la considera una de las enfermedades gastrointestinales crónicas más prevalentes de la infancia, y la misma ha ido en aumento en los últimos 30 años.

Objetivos:



General

Estudiar las distintas formas de presentación clínica de la enfermedad celíaca en la población pediátrica.



Específico

Describir las características epidemiológicas.

Material y Método:

Trabajo retrospectivo, descriptivo y observacional a partir de historias clínicas. Se incluyeron todos los pacientes menores de 15 años 11 meses y 29 días que consultaron de forma espontánea y/o que fueron derivados por primera vez al consultorio de Gastroenterología del Hospital de Niños "Víctor J. Vilela" con *sospecha diagnóstica de enfermedad celíaca* y en los cuales se confirmó histopatológicamente la misma durante el período comprendido 2011 – 2021

Resultados:

Se consideró un total de 129 niños en el período de estudio seleccionado, de los cuales 82 (63,56%) fueron incluidos. Del total, el 59,8% (n=49) son del sexo femenino, lo que equivale a una relación 1,48:1 entre mujeres y hombres respectivamente. La mediana de edad a la primera consulta fue de 73 meses (IQR P25: 53,2 / P75: 118,5), y al diagnóstico de 79 meses (IQR P25: 43,5 / P75: 110,2). El 59,8% (n=49) fueron evaluados por presentar al menos una manifestación clínica clásica. La diarrea y la distensión abdominal fueron los síntomas más consultados (ambos 38,78%), seguidos por el dolor abdominal (28,57%). Treinta y tres niños (40,2%) no presentaron síntomas clásicos en el momento de la confirmación del diagnóstico. El 13,4% (n=11) restante fueron asintomáticos y se diagnosticaron por pertenecer a un grupo de riesgo para EC. Las comorbilidades encontradas en la muestra fueron tiroiditis autoinmune (n=9), diabetes tipo I (n=8), síndrome de Down (n=4), déficit de IgA (n=2) y síndrome de Turner (n=1).

Conclusiones:

La variabilidad de las manifestaciones clínicas demostró que la forma clásica sigue siendo la presentación más frecuente, especialmente en lactantes, en tanto que las presentaciones no clásicas y asintomáticas adquieren relevancia a edades más avanzadas. Asimismo, como se pudo observar, la afectación no es únicamente digestiva, sino sistémica y pone de manifiesto la importancia de incorporar a otras especialidades médicas a conocer las diversas presentaciones de esta enfermedad y considerarla en el algoritmo diagnóstico de muchas afecciones.

Palabras clave:

Enfermedad celíaca, manifestaciones clínicas, gluten.

ABREVIATURAS

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
(ANMAT)

Anticuerpo anti-endomisio **(a-EMA)**

Anticuerpo anti-transglutaminasa **(a-tTG)**

Antígeno leucocitario humano **(HLA, *human leukocyte antigens*, por sus siglas en inglés)**

Código Alimentario Argentino **(CAA)**

Dieta libre de gluten **(DLG)**

Enfermedad celíaca **(EC)**

Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas **(ELISA, *Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay*, por sus siglas en inglés)**

European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
(ESPGHAN)

Inmunofluorescencia indirecta **(IFI)**

Inmunoglobulina A **(IgA)**

Inmunoglobulina E **(IgE)**

Inmunoglobulina G **(IgG)**

Linfocitos intraepiteliales **(LIES)**

Organización Mundial de la Salud **(OMS)**

Péptido de gliadina desaminada **(a-DPG)**

Quimioluminiscencia **(QML)**

Rango intercuartílico **(IQR, *interquartile range*, por sus siglas en inglés)**

Trigo, avena, cebada y centeno **(TACC)**

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es un desorden sistémico, crónico, con base inmunológica, causado por la ingesta de gluten y prolaminas relacionadas que afecta principalmente al intestino delgado en personas genéticamente susceptibles. Se caracteriza por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos, haplotipos de antígeno leucocitario humano HLA-DQ2 o HLA-DQ8 y enteropatía. (1) (2) (3) (4) (5)

El factor tóxico desencadenante de la EC es el "gluten", un conjunto de proteínas contenidas en la harina de diversos cereales, fundamentalmente el trigo, avena, cebada y centeno. Su ingesta pone en marcha una respuesta inmune que ocurre principalmente en el intestino delgado, de proximal a distal, y, desde el punto de vista histológico, se caracteriza por infiltración de la lámina propia y el epitelio con células inflamatorias, hiperplasia críptica y atrofia vellositaria (2), generando así malabsorción de nutrientes y micronutrientes, los cuales dependen del grado de compromiso enteral. (6)

La EC es un reto diagnóstico, ya que puede desarrollarse a cualquier edad y con una presentación clínica polimórfica. Su espectro incluye tanto las formas sintomáticas como las asintomáticas reveladas solo por el cribado serológico. Los síntomas relacionados con la EC pueden ser tanto intestinales como extraintestinales, lo que refleja la naturaleza sistémica de la enfermedad. (5)

Se reconoce que está presente en todo el mundo con una relación masculino / femenino 1:3. (7)

En Argentina, los datos actuales estiman que la prevalencia pediátrica es del 1,26%, por lo tanto, se la considera una de las enfermedades gastrointestinales crónicas más prevalentes de la infancia, y la misma ha ido en aumento en los últimos 30 años. (8)

A su vez, el riesgo de padecer esta enfermedad aumenta a un 5% - 10% en los familiares de primer grado. (9) (6)

El subdiagnóstico o su retraso, puede explicarse basado en el modelo del "iceberg celíaco" relacionado con la frecuencia de haplotipos predisponentes en cada población y de los hábitos de consumo de gluten de ésta, donde la "punta" serían los pacientes sintomáticos, pero la parte "sumergida", donde están la mayoría de los pacientes, representa los casos no diagnosticados por manifestar síntomas atípicos o incluso no tenerlos. (10)

Según las directrices de *ESPGHAN* se recomienda dosaje de a-tTG IgA que es altamente sensible, como una prueba de detección inicial ante la sospecha de enfermedad celíaca, junto con el dosaje de IgA total para descartar su deficiencia. El análisis de a-DPG IgA se recomienda para niños menores de 2 años. Si hay deficiencia de IgA, se debe realizar la prueba de a-tTG IgG o la prueba de a-EMA IgG o a-DPG IgG. Dado que la EC causa una afectación irregular en el intestino se deben realizar al menos cuatro biopsias del duodeno y al menos una de bulbo mediante videoendoscopia digestiva alta. Las biopsias se evalúan con la clasificación modificada de Marsh-Oberhuber. (11)

Hoy en día, el único tratamiento es una dieta estricta de por vida libre de gluten, la cual revierte el daño intestinal y alivia los síntomas. Su instauración temprana previene las complicaciones asociadas. (6)

El 26 de Abril del 2023 por Decreto 218/2023, publicado en el Boletín Oficial, se aprobó la reglamentación de la Ley de Celiaquía N.º 26.588, que plantea la incorporación de la obligatoriedad de ofrecimiento de menús libres de gluten en diferentes instituciones y establecimientos y amplía la identificación de los medicamentos, en función del contenido o ausencia de gluten.

Tratándose de una condición autoinmune y por ser una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia, cuya prevalencia muestra un incremento en los últimos años, sumado al conocimiento de formas mono, oligo o incluso asintomáticas, y en contexto de síntomas extradigestivos que aparecen como manifestaciones iniciales, se decide realizar este trabajo para indagar en las distintas formas de presentación clínica de la EC en la población pediátrica estudiada, analizando la variabilidad de los signos y síntomas y, de este modo, establecer la frecuencia de las mismas en los últimos diez años.

Consideramos que probablemente hallemos una alta frecuencia en nuestra población, además de un alto porcentaje de no clásicas o asintomáticas. De ser así, esto le daría al trabajo una importante aplicación práctica, al poner sobre la mesa el alto índice de sospecha en los pediatras que debería tenerse, realizando la pronta y oportuna derivación al especialista, dado que el diagnóstico temprano y la introducción de la dieta libre de gluten mejoran no solo la calidad de vida, sino también reduce las consecuencias clínicas que devienen de la propia enfermedad crónica.

OBJETIVOS

General:

Estudiar las distintas formas de presentación clínica de la enfermedad celíaca en la población pediátrica.

Específico:

Describir las características epidemiológicas.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

La EC es un desorden sistémico, crónico, con base inmunológica, causado por la ingesta de gluten y prolaminas relacionadas que afecta principalmente al intestino delgado en personas genéticamente susceptibles. Se caracteriza por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos, haplotipos de antígeno leucocitario humano HLA-DQ2 o HLA-DQ8 y enteropatía. (1) (2) (3) (4)

PREVALENCIA

La prevalencia de la EC ha aumentado significativamente en los últimos 50 años, en parte, debido a las mejores herramientas de diagnóstico y a la detección exhaustiva de las personas consideradas con alto riesgo de padecer el trastorno. Aún sigue representando un iceberg estadístico, con más casos que deben diagnosticarse. (2)

Se reconoce que está presente en todo el mundo con una relación masculino / femenino predominantemente femenina de 1:3. (7) Una revisión sistemática mundial de EC demostró una tasa de seroprevalencia del 1,4%, que varía por continente del 1,3% (américa del sur, 11 estudios) al 1,8% (Asia, 20 estudios). La prevalencia de EC confirmada por biopsia también se midió en dicho estudio y fue del 0,7%. (12)

Otro estudio encontró que la prevalencia de la enfermedad celíaca comprobada por biopsia era 1.5 veces mayor en las mujeres que en los hombres, y aproximadamente dos veces mayor en los niños que en los adultos. La razón de esta diferencia pueden ser factores genéticos, factores ambientales como el consumo de trigo, la edad de ingesta de gluten, infecciones gastrointestinales, el uso de inhibidores de la bomba de protones y antibióticos. (11)

En Argentina, los datos actuales estiman que la prevalencia pediátrica es del 1,26%, por lo tanto, se la considera una de las enfermedades gastrointestinales crónicas más prevalentes de la infancia. (8)

PATOGÉNESIS

Factores ambientales

El término **gluten** se refiere a la fracción proteica principal del trigo, en tanto que la **gliadina** es la fracción del gluten soluble en alcohol, que contiene la mayor parte de los componentes tóxicos. (2) Es digerida incompletamente por las peptidasas gástricas, pancreáticas y del borde en cepillo, dejando péptidos grandes de hasta 33 aminoácidos en la luz intestinal. Éstos ingresan a la lámina propia del intestino delgado a través de vías transcelulares o paracelulares mediadas por zonulinas, donde, en individuos predispuestos, se produce una reacción inmunitaria adaptativa. (11) La transglutaminasa tisular desamina la gliadina, aumentando así su inmunogenicidad y afinidad por las moléculas de HLA. (7) Acto seguido, se adhiere a las moléculas HLA-DQ2 o HLA-DQ8 en las células presentadoras de antígenos formando complejos HLA-gliadina (7), los cuales se presentan a las células T CD4+. La activación de estas células desencadena la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-15 e interferón γ que inducen hiperplasia de criptas y atrofia de las vellosidades secundaria a la muerte de las células epiteliales intestinales. Los

linfocitos B, durante esta cascada inflamatoria, producen anticuerpos anti-transglutaminasa tisular y anti-gliadina desaminada. (13)

Esta reacción inmunitaria adaptativa va acompañada de una respuesta inmunitaria innata, que se evidencia patológicamente por una linfocitosis intraepitelial prominente tipo T *natural killers* quienes en conjunto con IL-15, ejercen una acción citotóxica sobre los enterocitos. Tanto la respuesta inmunitaria de la lámina propia (adaptativa) como la intraepitelial (innata) parecen ser necesarias para la formación de la lesión patológica celíaca completa, pero no está claro cómo interactúan estos dos procesos. (14)

Modelo de la Fisiopatogenia.

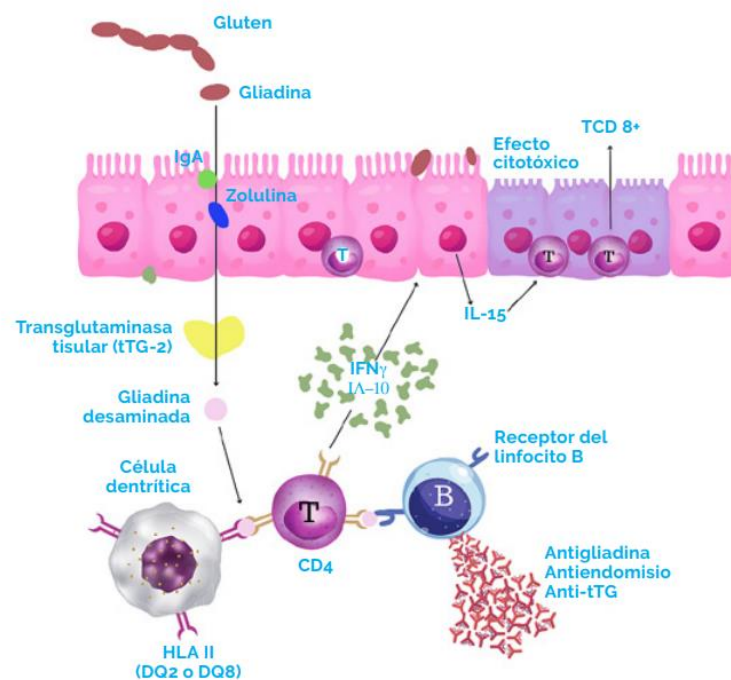


Figura 1: El gluten es digerido en el lumen y ribete en cepillo intestinal a péptidos (gliadina), induciendo cambios a través de la inmunidad innata en el epitelio y de la inmunidad adaptativa en la lámina propia. El aumento de la permeabilidad intestinal produce el ingreso de la gliadina donde es desaminada por la enzima transglutaminasa tisular, permitiendo la interacción con el HLA-DQ2 o HLA-DQ8 de la superficie de las células presentadoras de antígenos, activando los linfocitos T CD4+ resultando en mayor producción de citoquinas que causan daño a nivel epitelial, llevando a la atrofia vellositaria e hiperplasia de criptas. Además, se produce la estimulación de linfocitos B con la consecuente producción de anticuerpos.

Extraído de Ortiz G. Enfermedad celíaca ¿qué hay de nuevo? PRONAP. 2022;; p. 39-74.

Factores genéticos

Casi el 100% de los pacientes celíacos poseen variantes específicas de los genes HLA clase II HLA-DQA1 y HLA-DQB1 que, en conjunto, codifican las dos cadenas (α y β) de las proteínas heterodímeros asociadas a celíacos DQ2 y DQ8 que se expresan en la superficie de las células presentadoras de antígenos. Más del 90% de los pacientes con enfermedad celíaca son DQ2 positivos y los demás son DQ8. (14)

La presencia de alelos de riesgo del HLA es un factor necesario, pero no suficiente, para el desarrollo de la EC. (9)

Otros factores de riesgo

Las infecciones gastrointestinales, como rotavirus en niños y la infección por *Campylobacter* en adultos, se han descrito como factores de riesgo; en tanto

que la vacunación contra el rotavirus parece proporcionar un efecto protector. Esto se debería a la semejanza en la estructura molecular del virus y el gluten, lo que provocaría un aumento en la permeabilidad intestinal y expresión de transglutaminasa empeorando así la tolerancia al gluten. Se ha asociado el uso de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones con un mayor riesgo de enfermedad celíaca posterior, al igual que la exposición intrauterina a la suplementación materna con hierro. (14)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

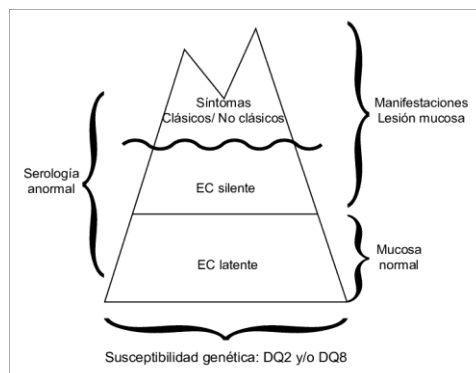
La EC es un reto diagnóstico, ya que puede desarrollarse a cualquier edad y con una presentación clínica polimórfica. El espectro clínico incluye tanto las formas sintomáticas como las silentes reveladas solo por el cribado serológico. Los síntomas relacionados pueden ser tanto intestinales como extraintestinales, lo que refleja la naturaleza sistémica de la enfermedad. (5) Esta variabilidad, similar en ambos sexos, puede clasificarse en los siguientes grupos: (15) (16)

- **EC clásica** se caracteriza por presentar sintomatología digestiva destacando diarrea crónica, dolor y distensión abdominal recurrente, vómitos persistentes, síndrome malabsortivo y "crisis celíacas";
- **EC no clásica o atípica:** como resultado de la malabsorción de nutrientes (anemia ferropénica, osteopenia y osteoporosis, defectos del esmalte dental, fatiga crónica, estancamiento pondoestatural) manifestaciones intestinales (constipación e hipertransaminasemia) o extraintestinales (dermatitis herpetiforme, artritis, aftas orales, trastornos ginecológicos y neurológicos);
- **EC asintomática** donde no existen signos o síntomas, pero presentan serología positiva y atrofia vellositaria característica de EC que revierten con DLG y que los casos han sido identificados por estudios de rastreo realizados en grupos de riesgo, en la población general o por hallazgos endoscópicos. Este comportamiento es más frecuente en familiares de celíacos de primer grado, asociada a fenómenos autoinmunes (diabetes I, tiroiditis de Hashimoto, dermatomiositis, enfermedad de Sjögren, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar primaria y hepatitis), enfermedades genéticas (síndromes de Down, Turner, Williams) y/o déficit de IgA;
- **EC potencial** se refiere a aquellos individuos asintomáticos o con síntomas inespecíficos (dolor abdominal, constipación, reflujo gastroesofágico, distensión abdominal, anemia, baja talla, cefalea, epigastralgia, astenia), con serología positiva y biopsia intestinal normal, con riesgo de desarrollar EC. (1) (6) (7)

A su vez, el riesgo de padecer esta enfermedad aumenta a un 5% - 10% en los familiares de primer grado. (9) (6)

El subdiagnóstico o su retraso, puede explicarse basado en el modelo del "iceberg celíaco" relacionado con la frecuencia de haplotipos predisponentes en cada población y de los hábitos de consumo de gluten de ésta, donde la "punta" serían los pacientes sintomáticos, pero la parte "sumergida", donde

están la mayoría de los pacientes, representa los casos no diagnosticados por manifestar síntomas atípicos o incluso no tenerlos. (10)



Extracto de Fasano A. Celiac disease in children. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2005; 19: 467-478

Consideraciones especiales – Grupos de riesgo:

- 1) **Diabetes mellitus tipo I (DBT I):** La prevalencia de EC en pacientes con DBT I es claramente mayor que en la población general y oscila entre un 5 a 12%. Se ha observado también que el 3,5% de los hijos de padres diagnosticados de DM I desarrollan EC. Los pacientes al debut presentan una importante actividad autoinmune, llamada "tormenta autoinmune" con aumento de diversos autoanticuerpos, especialmente anti-transglutaminasa y anti-endomisio. Se recomienda control con a-tTG IgA, anual hasta los cuatro años luego del debut, posteriormente, cada dos años los siguientes seis y toda vez que se adviertan síntomas. (17)
- 2) **Tiroiditis autoinmune o de Hashimoto:** La prevalencia hallada para EC varía entre 5 – 10%. Es importante conocer esta asociación, dado que ambas en muchos casos se presentan de forma subclínica, hecho que puede llevar a un retraso en el diagnóstico. (1)
- 3) **Déficit selectivo de inmunoglobulina A:** Se ha descrito una prevalencia de EC de alrededor de un 8% sobre el total de pacientes con déficit de IgA. Se considera déficit un valor absoluto menor a 7mg/dl. (1) (18)
- 4) **Cromosomopatías:** Los pacientes con síndrome de Down tienen mayor prevalencia (hasta un 13%) de padecer EC (19) y es por ello indispensable mantener una búsqueda activa en estos pacientes. Existen otras enfermedades asociadas como síndrome de Williams y Turner.

DIAGNÓSTICO

La sospecha de la EC se basa en la presencia de manifestaciones clínicas clásicas, no clásicas, antecedentes familiares de primer grado o de pertenecer a un grupo de riesgo para presentarla. La confirmación diagnóstica requiere del hallazgo de alteraciones morfológicas características en biopsias de mucosa del intestino delgado asociado a pruebas serológicas específicas positivas. (18)

Test serológicos:

En la práctica clínica actual, la determinación combinada de anticuerpos a-tTG IgA y a-DPG IgG en sujetos en dieta con gluten es considerada como la que proporciona los mejores resultados en el diagnóstico de EC en términos de mayor sensibilidad y especificidad en todos los grupos de pacientes. No

obstante, existe un reducido número de pacientes celíacos con enteropatía leve (Marsh I y II) en los que pueden existir resultados falsos negativos para ambos anticuerpos. En estos casos, y de forma personalizada, para un correcto diagnóstico puede ser necesaria la determinación de a-EMA IgA o IgG, a-DGP IgA, tipaje del haplotipo HLA DQ2/DQ8 y/o estudio de las poblaciones linfocitarias en biopsia duodenal por citometría de flujo (linfograma intraepitelial). (2)

Anticuerpo anti-transglutaminasa tisular: Son los marcadores de elección para la detección serológica de EC, de acuerdo con las recomendaciones de la ESPGHAN. Es habitualmente realizado por ELISA o QML. Son de bajo costo y presentan elevada sensibilidad (93%, 91-95) y especificidad (96%, 95-97). Su sensibilidad disminuye en pacientes con alteraciones parciales de la histología intestinal y la negativización con DLG no implica necesariamente la total recuperación de la arquitectura intestinal. La solicitud de a-tTG IgA está indicada en aquellos pacientes con sospecha de EC, así como en aquellos considerados de riesgo, familiares de primer grado y ante la presencia de enfermedades asociadas.

La EC está asociada al déficit aislado de IgA, la cual es la inmunodeficiencia primaria más frecuente, afectando al 0,2% de la población general y de curso generalmente asintomático. En este escenario se recomienda determinar a-tTG IgG o a-DPG IgG.

En los niños menores de dos años la sensibilidad de la a-tTG puede ser ligeramente menor. En casos de alta sospecha clínica con a-tTG IgA negativa se recomienda efectuar a-EMA IgA o a-DPG IgG. La confirmación diagnóstica será siempre con el hallazgo de atrofia vellositaria en biopsia duodenal. (2) (6)

El a-tTG IgA también puede ser positivo en algunas enfermedades hepáticas, infecciones por VEB y enfermedades autoinmunes. Especialmente pueden constatarse en el debut diabético (DBT I) y hasta un año posterior al mismo, en la llamada "tormenta de anticuerpos" no gluten dependientes. Son considerados falsos positivos y en general se encuentran en títulos bajos como respuesta a epítomos de transglutaminasa intracelular inducida por daño tisular o inflamación. (2)

Anticuerpos anti-endomisio IgG: Son detectados por inmunofluorescencia indirecta. Es un método costoso y operador dependiente. Muestran una alta tasa de especificidad (98% - 100%) y una sensibilidad del 85% al 98%. No se recomienda utilizar como primera herramienta diagnóstica, sino como método confirmatorio en casos dudosos o en pacientes asintomáticos con riesgo genético alto de padecer EC con un valor positivo de a-tTG < 3 veces el límite de la normalidad de la técnica. Si a-EMA es negativo se recomienda repetir el estudio de marcadores serológicos cada 3-6 meses siguiendo una dieta normal con gluten. (2) (6)

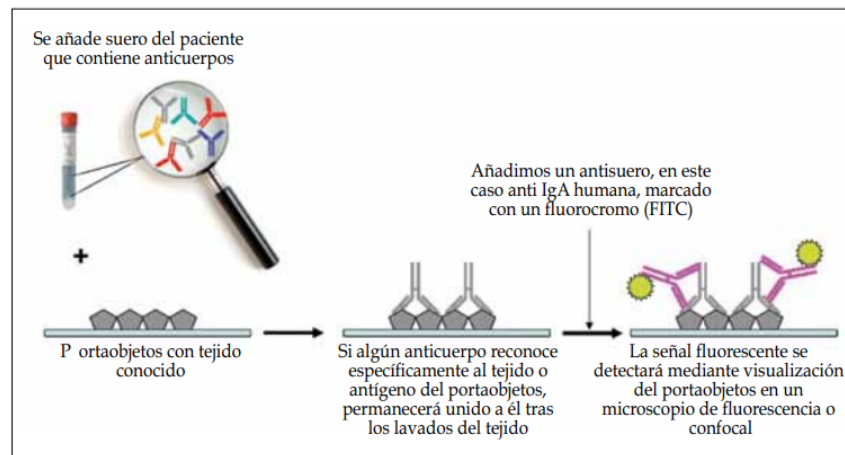


Figura 1. Esquema de inmunofluorescencia indirecta (IFI).

Anticuerpos contra péptido de gliadina desaminados: Los anticuerpos anti-gliadina de isotipo IgG, IgA e IgE se detectan de forma cuantitativa mediante ELISA y utilizan como antígeno un pool de péptidos sintéticos de gliadina desaminada que contienen los epítomos inmunodominantes. Tanto en IgA como en IgG tienen una sensibilidad de 80 – 95% y una especificidad superior al 86%. Son útiles en pacientes con déficit selectivo de IgA; en menores de 2 años y en niños y adultos con lesión histológica inicial (Marsh I y II) sin atrofia. En la actualidad no está suficientemente demostrado que sean verdaderamente útiles para valorar el cumplimiento estricto de la dieta. (2)

Genotipado de HLA: Alrededor del 30% de la población general presenta los haplotipos HLA-DQ2 y/o DQ8 aunque solamente el 1% desarrolla EC, lo que sugiere que otros genes dentro y fuera de la región HLA podrían intervenir en la susceptibilidad a la EC. (6) Tiene baja sensibilidad por lo que no es necesario como prueba de rutina en todos los pacientes con sospecha de EC. Adquiere valor en diagnósticos dudosos, pacientes que se encuentran en una dieta sin gluten y en aquellos que tienen contraindicaciones o no pueden realizarse una endoscopia alta. También puede ser útil cuando se evalúa a familiares de pacientes con enfermedad celíaca, porque la ausencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 casi siempre excluye la enfermedad celíaca, con un valor predictivo negativo superior al 99%. (14) (6) (7)

Biopsias: Dado que la atrofia vellositaria puede ser parcheada, progresar de proximal a distal y afectar diferentes áreas del duodeno con variados grados de severidad, se deben tomar múltiples biopsias de segunda porción duodenal y de bulbo. Se recomienda al menos 4 de duodeno distal a la ampolla de Váter y 2 o más de bulbo. (18)

La evaluación de las biopsias debe realizarse sobre la base de la muestra que contenga 3 o 4 vellosidades / criptas consecutivas, enteras y paralelas. (15)

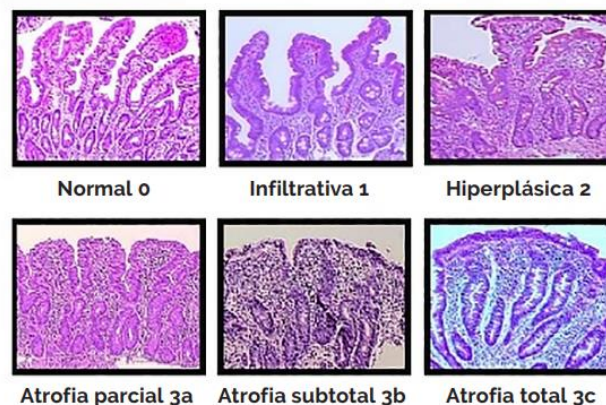
El cambio histológico más temprano de la EC activa en el duodeno es un aumento de los linfocitos intraepiteliales (>25 LIES/100 enterocitos), que es sensible, pero no específico de la EC. La EC también muestra un infiltrado inflamatorio en la lámina propia, que suele ser rico en células plasmáticas. En estadios avanzados de la EC, los enterocitos pueden mostrar una disminución de la estatura, apareciendo más cuboidales que columnares. La hiperplasia de las criptas y la atrofia de las vellosidades indican estadios intermedios a

avanzados de la EC, que finalmente progresan hasta el aplanamiento de las vellosidades en la enfermedad grave. Los hallazgos histológicos son similares en la población adulta y pediátrica. Existen varios sistemas de clasificación histológica para la EC, siendo el sistema de clasificación de Marsh-Oberhuber modificado el más utilizado.

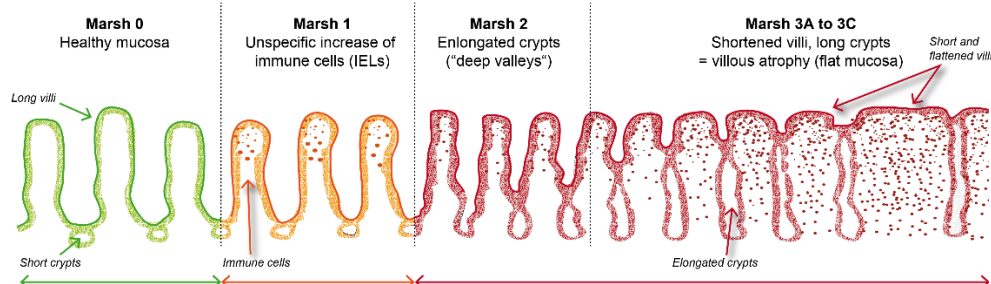
Clasificación de Marsh-Oberhuber:

- *Tipo 0:* mucosa normal
- *Tipo 1 (infiltrativa):* presenta como única alteración aumento de linfocitos intraepiteliales (LIES).
- *Tipo 2 (hiperplásica):* hiperplasia críptica y aumento de LIES.
- *Tipo 3 (atrofia vellositaria):* acortamiento de vellosidades e hiperplasia críptica.
 - A: atrofia vellositaria parcial
 - B: atrofia vellositaria subtotal
 - C: atrofia vellositaria total

Atrofia vellositaria.

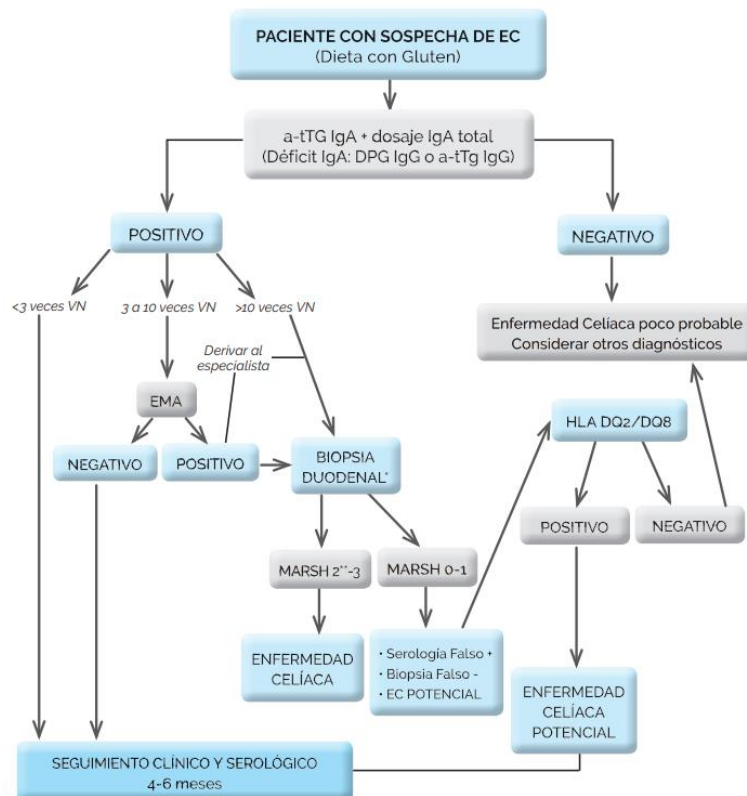


Extracto de Ortiz G. Enfermedad celíaca ¿qué hay de nuevo? PRONAP. 2022;; p. 39-74.



Otra clasificación utilizada es la elaborada por el Dr. Ricardo Drut, patólogo argentino, junto con sus colaboradores. Describe diferentes grados en función de la relación cripto/vellosidad. (6)

- *Normal:* >2,5:1
- *Grado I:* <2,5:1
- *Grado II:* 2:1
- *Grado III:* <1:1
- *Grado IV:* <0,5:1



Extracto de Ortiz G. Enfermedad celíaca ¿qué hay de nuevo? PRONAP. 2022;; p. 39-74.

TRATAMIENTO

El pilar del tratamiento de la EC es una dieta sin gluten, es decir, sin trigo, avena, cebada y centeno. Es fundamental que se consuman únicamente aquellos alimentos que estén autorizados e incluidos en el Listado Integrado de Alimentos Libres de Gluten publicado por la ANMAT.

Se define como **alimento libre de gluten** a aquel que está preparado únicamente con ingredientes, que por su origen natural y por la aplicación de buenas prácticas de elaboración, no contengan prolaminas procedentes del trigo, centeno, cebada, avena ni de sus variedades cruzadas. Según el Código Alimentario Argentino se considera alimento libre de gluten cuando posee menos de 10 partículas por millón de gluten. (6)

Se observa una rápida mejoría de los síntomas clínicos en 2 a 4 semanas en los niños (11) y a menudo precede a la normalización de los marcadores serológicos y de la atrofia de las vellosidades duodenales. A pesar de su eficacia, existen numerosas dificultades. Los alimentos sustitutos sin gluten son más caros y en muchas ocasiones son difíciles de conseguir. Por lo tanto, parte de la población podría tener un riesgo particularmente alto de no adherirse a esta dieta. Las presiones sociales, particularmente en la adolescencia, también pueden ser un impedimento para su cumplimiento estricto. Asimismo, existe cierta incertidumbre y desconocimiento con respecto a la presencia de gluten en cantidades mínimas en medicamentos, cosméticos y otros suplementos.

Tras el diagnóstico, los pacientes deben someterse a pruebas para detectar deficiencias de micronutrientes, como hierro, ácido fólico, vitamina B12 y vitamina D. Se puede considerar la vacunación antineumocócica, debido a la asociación entre la enfermedad celíaca y un mayor riesgo de neumonía adquirida en la comunidad. (11)(18)

SEGUIMIENTO

El objetivo general del seguimiento tras el diagnóstico de EC consiste en la monitorización de los síntomas digestivos, la correcta educación y adherencia a la dieta sin gluten, vigilancia de la comorbilidad (especialmente la enfermedad autoinmune coexistente) y la evitación o detección precoz de complicaciones. Puede requerir múltiples visitas durante el primer año luego del diagnóstico. Es obligatoria la evaluación por un Nutricionista. (18)

LEY DE ENFERMEDAD CELÍACA

El 26 de Abril del 2023 por Decreto 218/2023, publicado en el Boletín Oficial, se aprobó la reglamentación de la Ley de Celiaquía N.º 26.588, que plantea la incorporación de la obligatoriedad de ofrecimiento de menús libres de gluten en diferentes instituciones y establecimientos y amplía la identificación de los medicamentos, en función del contenido o ausencia de gluten.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño

Se trata de un trabajo retrospectivo, descriptivo y observacional a partir de historias clínicas.

Los datos de los pacientes fueron registrados en forma anónima por lo que no se requirió consentimiento informado para el uso de éstos.

Ámbito

Consultorio de Gastroenterología, Hepatología y Video-endoscopia digestiva infantil del Hospital de Niños "Víctor J. Vilela" de la ciudad de Rosario.

El mismo se aloja en el ala de Consultorios Externos, puertas 23 y 24. Cuenta con 4 (cuatro) profesionales Gastroenterólogos de planta, de los cuales tres cumplen sus funciones brindando atención médica durante seis horas semanales cada uno y, a su vez, dos de ellos se desempeñan como endoscopistas en el área de quirófano. La cuarta persona es el jefe del servicio que destina sus horas a los procesos administrativos y de gestión, así como también, brindando apoyo mientras se desarrolla la consulta o en los procesos endoscópicos.

En términos numéricos, se atienden semanalmente 50 (cincuenta) turnos programados y se realizan, en promedio, quince videoendoscopias digestivas mensuales.

Las determinaciones de laboratorio se llevan a cabo en dicha Institución, contando con los insumos y reactivos necesarios para tal fin, especialmente los requeridos para el estudio de enfermedad celíaca.

Población, Criterios de inclusión y de exclusión

Se incluyeron todos los pacientes menores de 15 años 11 meses y 29 días que consultaron de forma espontánea y/o que fueron derivados al consultorio de Gastroenterología del Hospital de Niños "Víctor J. Vilela" con *sospecha diagnóstica de enfermedad celíaca* y en los cuales se confirmó histopatológicamente la misma durante el período comprendido enero 2011 – diciembre 2021.

Fueron excluidos aquellos que no pertenecían al grupo de estudio en cuestión, que fueron asumidos por criterios serológicos, presentaban historia clínica incompleta y/o tenían diagnóstico previo por lo que se encontraban únicamente en seguimiento clínico.

Muestreo/Tamaño

Se llevó a cabo un muestreo no probabilístico, con inclusión consecutiva de pacientes basada en los criterios de selección mencionados con anterioridad, sin realizar cálculo de tamaño muestral por las características del trabajo.

Se realizó una base de datos en Microsoft Excel (® versión 2016) donde fueron volcados los datos, los cuales fueron obtenidos a partir de Historias Clínicas.

Intervenciones

No se realizaron intervenciones. Los datos obtenidos para el presente trabajo fueron recolectados a partir de Historias Clínicas.

Definiciones

- Sospecha de enfermedad celíaca: Se basa en la presencia de manifestaciones clínicas clásicas, no clásicas o antecedentes de pertenecer a un grupo de riesgo para presentar enfermedad celíaca (ver definición en Manifestaciones Clínicas). (20) (18)
- Enfermedad celíaca confirmada: Requiere el hallazgo de alteraciones morfológicas características en biopsias de mucosa del intestino delgado compatibles con enteropatía grado III o IV según Drut y/o atrofia vellositaria Marsh 2 o 3 (20), asociado a pruebas serológicas específicas positivas. (18)
- Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular IgA: Los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular de clase IgA son los marcadores de elección para la detección serológica de EC, de acuerdo con las recomendaciones de la ESPGHAN. Es habitualmente realizado por ELISA o QML. Son de bajo costo y presentan elevada sensibilidad (93%, 91-95) y especificidad (96%, 95-97). (2) (6)
- Anticuerpos antiendomiso IgA: Son detectados por IFI. Es un método costoso y operador dependiente. Muestran una alta tasa de especificidad (98% - 100%) y una sensibilidad del 85% al 98%. No se recomienda utilizar como primera herramienta diagnóstica, sino como método confirmatorio en casos dudosos. (2) (6) (13)
- Anticuerpos contra la gliadina desaminada IgA o IgG: Los anticuerpos anti-gliadina de isotipo IgG, IgA e IgE se detectan de forma cuantitativa mediante ELISA y utilizan como antígeno un pool de péptidos sintéticos de gliadina desaminada que contienen los epítomos inmunodominantes. Tanto en IgA como en IgG tienen una sensibilidad de 80 – 95% y una especificidad superior al 86%. (2) (13) (6)
- Marcadores genéticos: La determinación de DQ2/DQ8 tiene alta sensibilidad, pero baja especificidad indicando un bajo valor predictivo positivo, pero con un alto valor predictivo negativo para EC. Es útil para excluir la enfermedad en casos de diagnóstico dudoso. (6) (2) (14)
- Déficit de IgA: Se considera déficit un valor absoluto menor a 7mg/dl. (18)
- Clasificación de Marsh-Oberhauer:
 - Tipo 0: mucosa normal
 - Tipo 1 (infiltrativa): presenta como única alteración aumento de linfocitos intraepiteliales.
 - Tipo 2 (hiperplásica): hiperplasia críptica y aumento de LIES.
 - Tipo 3 (atrofia vellositaria): acortamiento de vellosidades e hiperplasia críptica.
 - A: atrofia vellositaria parcial
 - B: atrofia vellositaria subtotal
 - C: atrofia vellositaria total
- Clasificación de Drut (Ricardo Drut, patólogo argentino): describe diferentes grados en función de la relación vellosidad/crípta:
 - Normal: >2,5:1
 - Grado I: <2,5:1
 - Grado II: 2:1
 - Grado III: <1:1
 - Grado IV: <0,5:1

Variables

Sexo, edad al momento del diagnóstico y primera consulta, variables antropométricas (peso y talla), manifestaciones clínicas clásicas (diarrea, distensión y dolor abdominal), no clásicas (baja talla y bajo peso, constipación, anemia, retraso puberal, alteraciones del esmalte dental, dermatitis herpetiforme, aftas recurrentes, artralgias, alopecia, amenorrea, hipertransaminasemia, osteoporosis, neuropatía periférica) y asintomáticas (síndrome de Turner, síndrome de Down, tiroiditis de Hashimoto, diabetes tipo I, déficit selectivo de IgA, cirrosis biliar primaria y familiares de primer grado).

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de las variables. Las variables cualitativas se expresaron en n (números) y % (porcentajes); en tanto que las variables cuantitativas se resumieron como medidas de tendencia central y su rango (medias y desviaciones estándar o medianas y rango intercuartílico P25 – P75). El análisis se realizó mediante un script en Python.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por la Comisión Académica de la Carrera de Posgrado de Pediatría de la Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Rosario y el Comité de Docencia del Hospital de Niños "Víctor J. Vilela" de la ciudad de Rosario, Santa Fe. Para proteger la confidencialidad de los pacientes se reemplazó su nombre y apellido por un código alfanumérico. Esta información solo fue procesada por los autores y bajo ningún punto estuvo en conocimiento por personas ajenas al estudio. Los procedimientos seguidos en este estudio fueron conformes a la declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Se consideró un total de 129 niños en el período de estudio seleccionado, de los cuales 82 (63,56%) fueron incluidos según los criterios. Se excluyó al 36,43% (n=47) ya que fueron asumidos solamente por criterios serológicos, presentaban historia clínica incompleta y/o tenían diagnóstico previo motivo por el cual se encontraban únicamente en seguimiento clínico.

Del total, el 59,8% (n=49) son del sexo femenino, lo que equivale a una relación 1,48:1 entre mujeres y hombres respectivamente. (fig. 1)

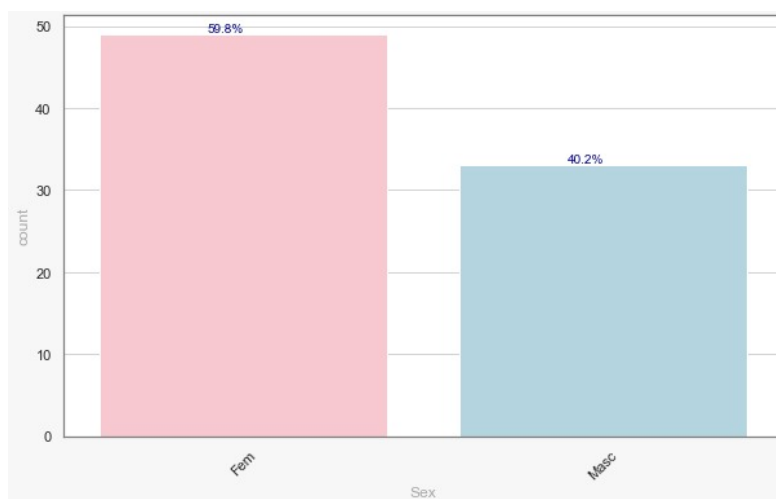


Fig. 1 – Distribución porcentual de los pacientes incluidos en el estudio por sexo

La mediana de tiempo entre la edad de la primera consulta y el diagnóstico fue de 4 meses (IQR P25: 2.0 / P75: 8.0). (fig. 2)

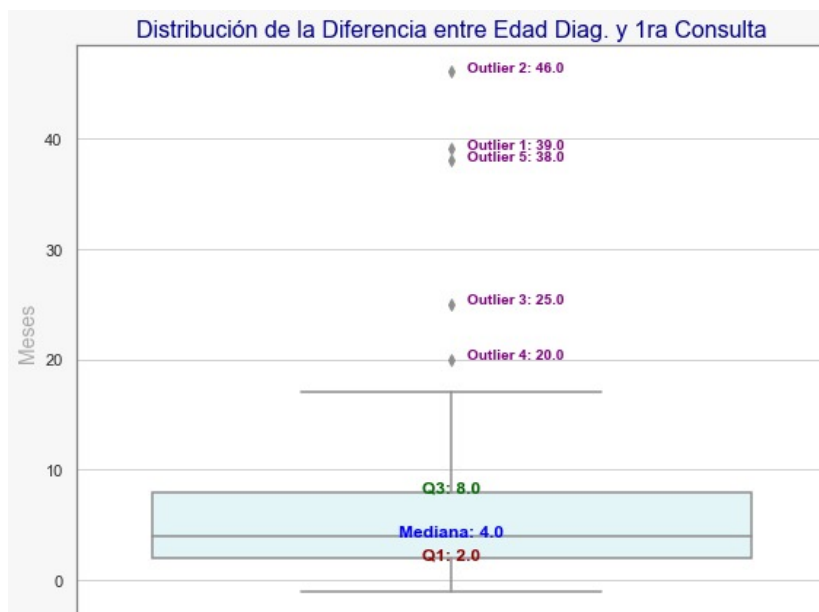


Fig. 2 – Mediana de tiempo entre la edad de la primera consulta y la edad al diagnóstico.

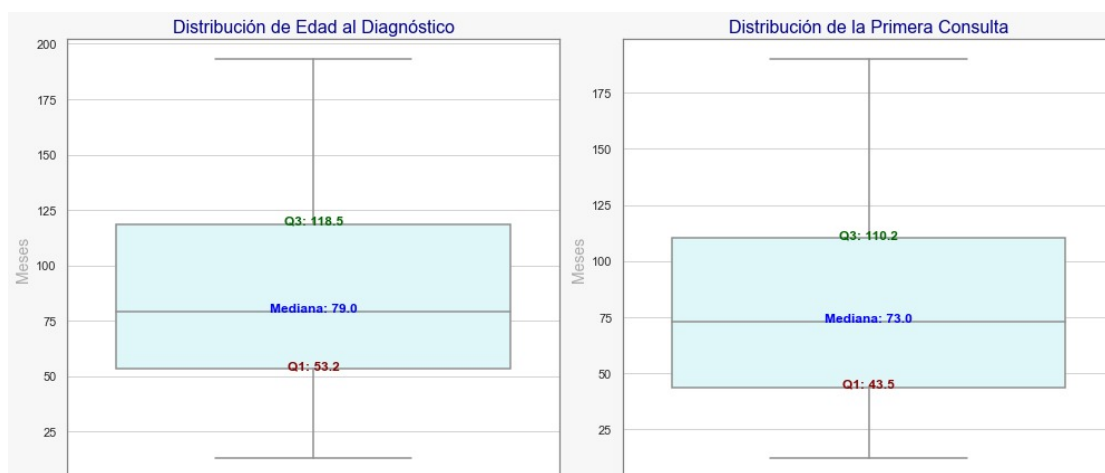


Fig. 3 – Mediana de edad al diagnóstico (izquierda) y mediana de edad en la primera consulta (derecha)

La mediana de edad a la primera consulta fue de 73 meses (IQR P25: 53.2 / P75: 118.5), y al diagnóstico de 79 meses (IQR P25: 43.5 / P75: 110.2). (fig. 3)

Teniendo en cuenta la distribución por sexo, se halló una mediana de 72 meses para las mujeres (IQR P25: 54.0 / P75: 107.0), y 92 meses para los hombres (IQR P25: 44.0 / P75: 127.0) al momento del diagnóstico. (fig. 4)

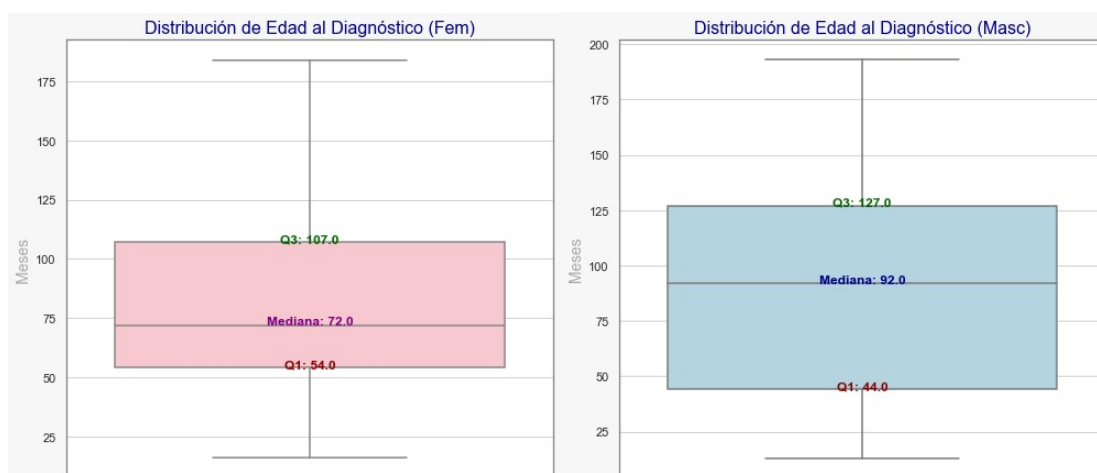


Fig. 4 – Mediana de edad al diagnóstico diferenciada por sexo

En pacientes que presentaban al menos un síntoma de las manifestaciones clínicas consideradas clásicas se pudo evidenciar que la mediana de edad al diagnóstico fue de 76 meses (IQR P25: 43.0 / P75: 110.0). En cambio, en aquellos que no presentaron síntomas clásicos la mediana fue de 85 meses (IQR P25: 41.0 / P75: 130.0). (fig. 5)

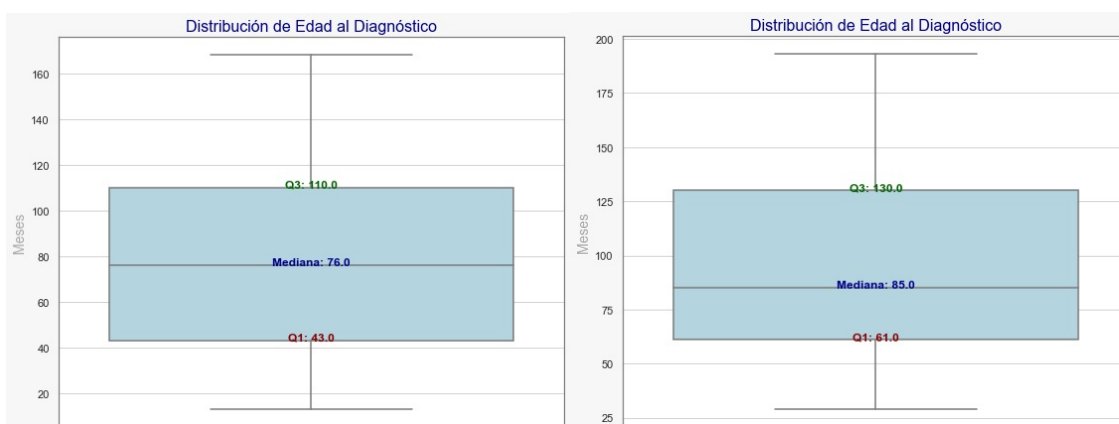


Fig. 5 – Mediana de la edad al diagnóstico para pacientes con manifestaciones clínicas clásicas (izquierdo) y pacientes que no presentaron síntomas clásicos (derecha).

El análisis de las variables antropométricas al momento del diagnóstico reveló que del total de pacientes el 59,7% para el peso y 58,6% para la talla se encontraban dentro de los rangos normales según OMS. Se halló bajo peso en 39 pacientes (40,3%) y baja talla en 35 (41,4%).

La mediana de la edad al diagnóstico de pacientes con bajo peso y talla baja para el sexo femenino fue de 91 meses y para el masculino de 97 meses. En tanto que la mediana de la edad al diagnóstico de pacientes eutróficos para el sexo femenino fue de 74 meses y para el masculino de 90 meses.

Del total de los pacientes incluidos en el presente estudio, el 59,8% (n=49) fueron evaluados por presentar al menos una manifestación clínica clásica. (fig. 6)

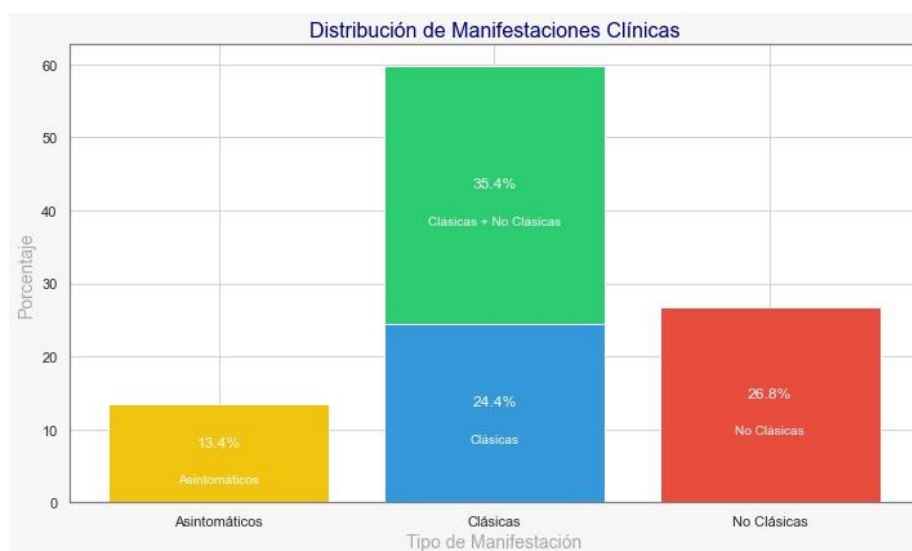


Fig.6 – Distribución porcentual entre pacientes asintomáticos (barra amarilla), con manifestaciones clínicas no clásicas (barra roja), pacientes que presentaron al menos uno de los síntomas clásicos (barra azul) y aquellos que asociaron además de las manifestaciones clásicas una patología relacionada con EC (barra verde)

Se dividió a la muestra en lactantes (hasta 24 meses), preescolares (hasta 72 meses), escolares (de 73 a 144 meses) y niños mayores a 144 meses. (Tabla 1)

Edad Estratificada	N.º de pacientes
0 - 24 meses	5
25 - 72 meses	31
73 a 144 meses	36
> a 144 meses	10

Tabla 1 – Total de pacientes divididos según edad

Se observó la presencia de manifestaciones clínicas clásicas en el 100% de los lactantes. En el grupo de niños mayores a 144 meses, el 70% presentó síntomas no clásicos. (fig. 7)

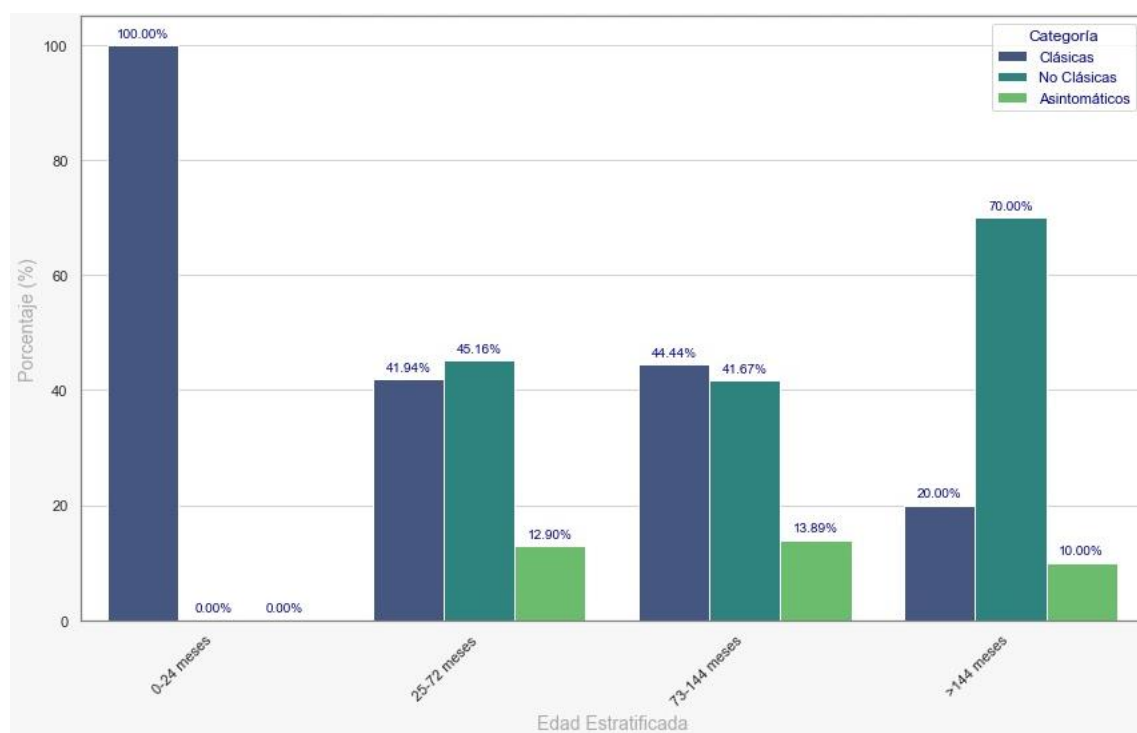


Fig. 7 – Gráfico de barras estratificado por edad que muestra la distribución porcentual de las manifestaciones clínicas clásicas, no clásicas y atípicas

Se halló que la diarrea fue el síntoma más frecuente, excepto en el grupo de los preescolares donde predominó la distensión abdominal y en los escolares donde se equiparó con el dolor abdominal. En los mayores de 144 meses el dolor abdominal quedó en segundo lugar. (fig. 8)

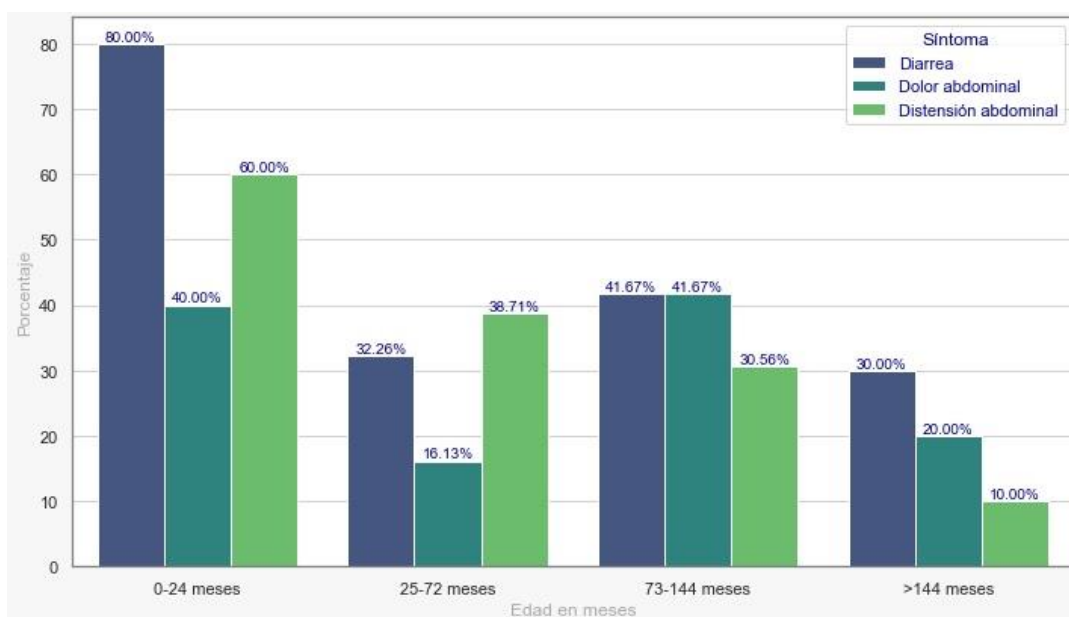


Fig. 8 – Estratificación por edades que muestra la distribución porcentual de las manifestaciones clínicas clásicas

Teniendo en cuenta la cantidad de síntomas clásicos al momento del diagnóstico se encontró que el 26,8% fueron monosintomáticos, el 24,4% presentó al menos dos y el 8,5% los tres síntomas. (fig. 9)

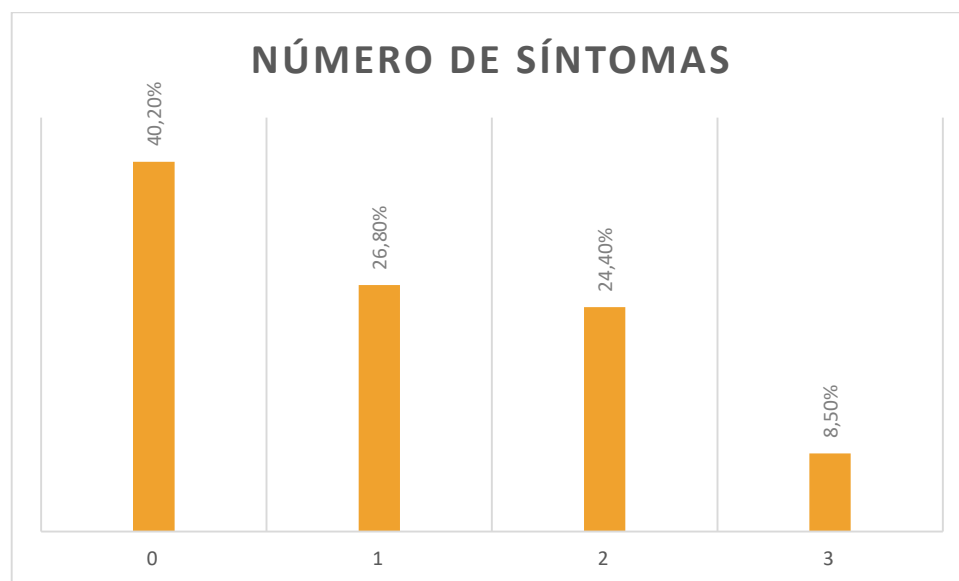


Fig. 9 – Distribución porcentual. 0 = asintomático. 1, 2 y 3 = al menos 1, o 2, o 3 síntomas clásicos respectivamente

La diarrea y la distensión abdominal fueron los síntomas más consultados (ambos 38,78%), seguidos por el dolor abdominal (28,57%). (fig. 10)

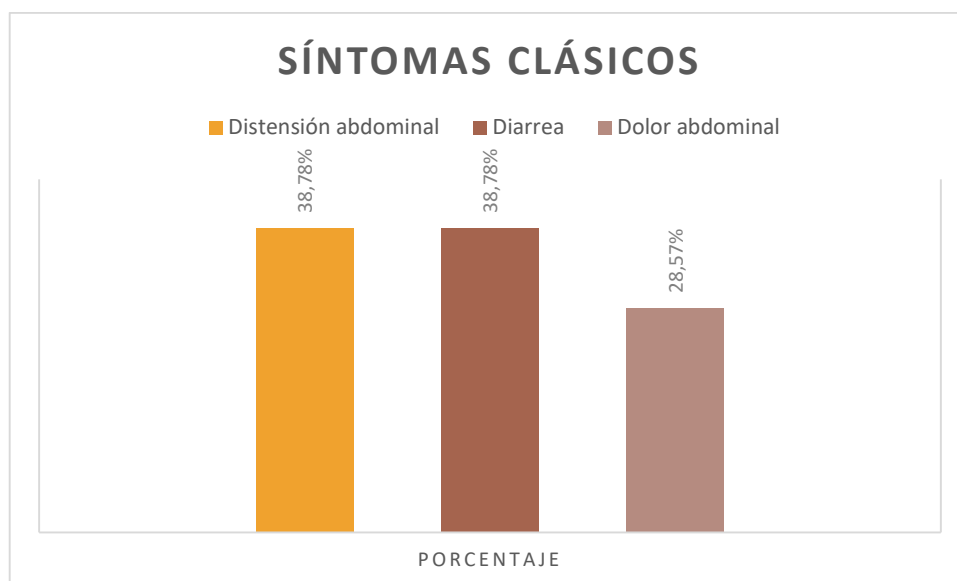


Fig. 10 – Distribución porcentual de los síntomas clásicos

Del total de los pacientes, el 35,45% (n=29) manifestó algún síntoma clásico y asoció alguna patología relacionada con EC. (fig. 6)
 En este sentido, el bajo peso se presentó en un 55,9%, seguida por la baja talla con un 50%, alteraciones del esmalte dental y familiares de primer grado ambos con 14,7% y anemia, tiroiditis autoinmune y síndrome de Down en un 8,8% ambos. (fig. 11)

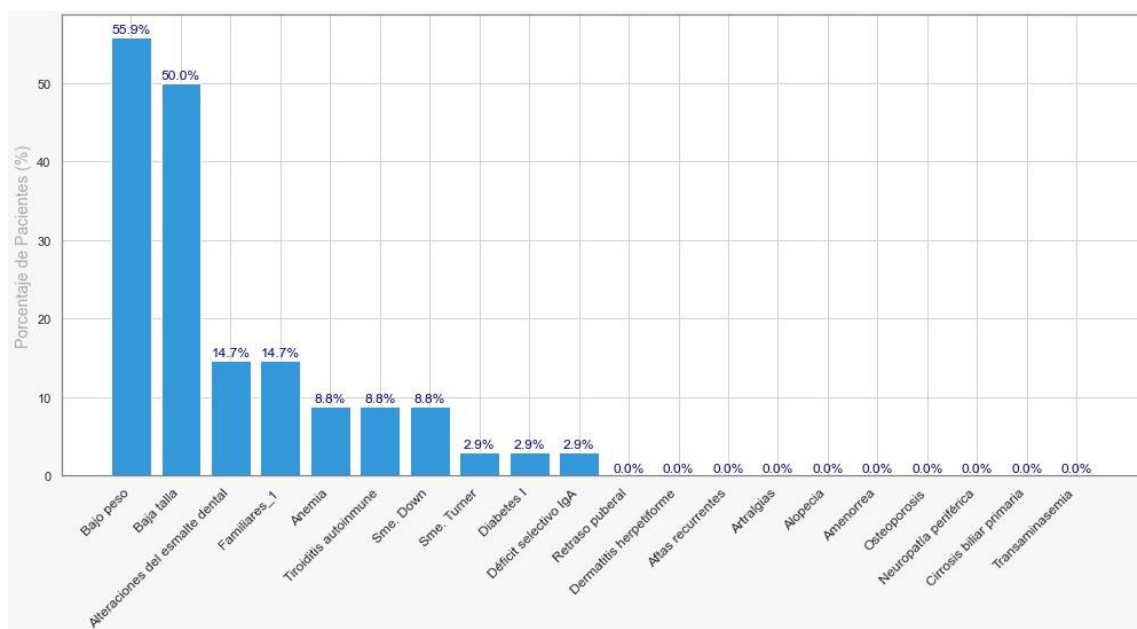


Fig. 11 – Gráfico de barras que muestra la distribución porcentual de pacientes con patologías relacionadas con la EC que presentaron al menos uno de los síntomas clásicos.

Treinta y tres niños (40,2%) no presentaron síntomas clásicos en el momento de la confirmación del diagnóstico. (fig. 6)
 Como se observó en la fig. 6 un 26,8% (n=22) del total se diagnosticaron por presentar síntomas no clásicos donde destacan el bajo peso (48,48%), baja

talla (45,45%), constipación (12,12%), retraso puberal y alopecia (ambos con 9,09%). (fig. 12)

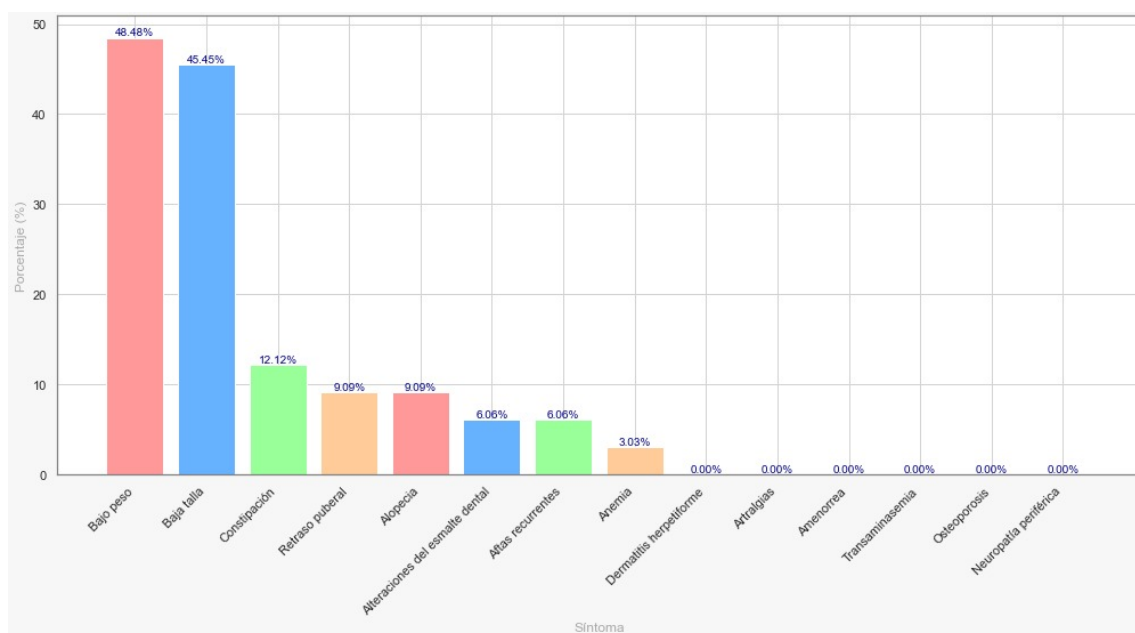


Fig. 12 – Gráfico de barras que muestra la distribución porcentual de pacientes con manifestaciones no clásicas al momento del diagnóstico que no presentaron ningún síntoma clásico.

El 13,4% (n=11) restante fueron asintomáticos y se diagnosticaron por pertenecer a un grupo de riesgo para EC (fig. 6). En orden decreciente de frecuencia se halló: tiroiditis autoinmune con un 54,5%, familiares de primer grado 45,5 y diabetes tipo I 27,3%. (fig. 13)

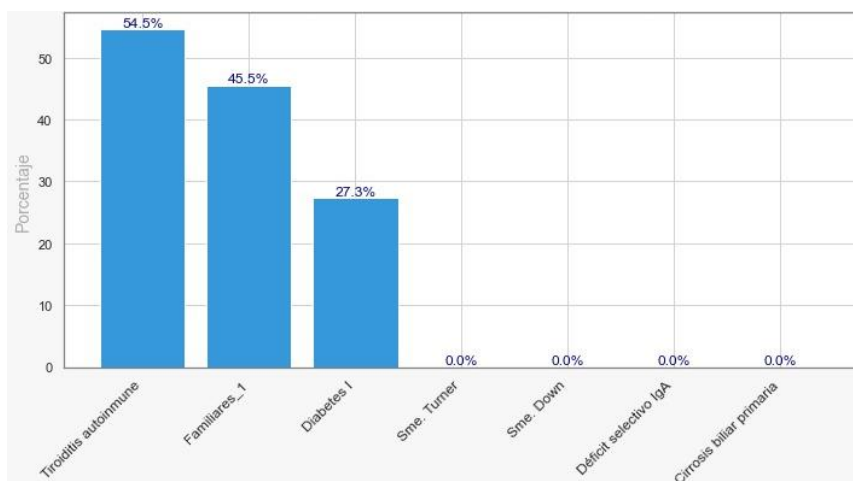


Fig. 13 – Gráfico de barras que muestra la distribución porcentual de comorbilidades asociadas a EC en pacientes asintomáticos.

El 14% (n=12) tenían un familiar de primer grado con EC conocida, de los cuales el 41,6% (n=5) se encontraban asintomáticos. Dos pacientes (16,6%) asociaron únicamente manifestaciones clínicas no clásicas y el resto presentaron al menos un síntoma clásico.

Las comorbilidades encontradas en la muestra fueron tiroiditis autoinmune (n=9), diabetes tipo I (n=8), síndrome de Down (n=4), déficit de IgA (n=2) y síndrome de Turner (n=1). No se encontraron otros trastornos asociados a la EC. (fig. 14)

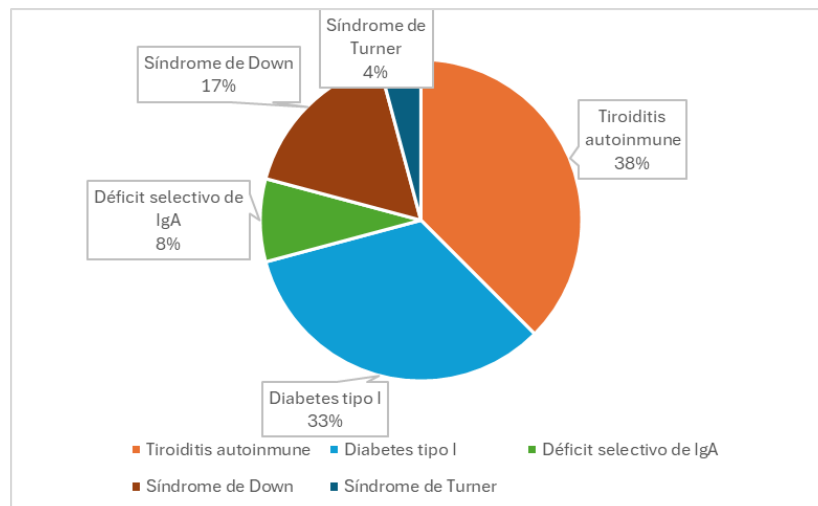


Fig. 14 – Gráfico de tortas que muestra la distribución porcentual de las comorbilidades asociadas a la enfermedad celíaca.

DISCUSIÓN

El primer y único estudio multicéntrico de prevalencia de EC hecho en Argentina en el año 2012 de Mora et al, reveló una mediana diagnóstica de 8 años (8). En el presente estudio se encontró que la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 79 meses (6,5 años) similar a lo reportado en la literatura mundial (6) (21). La mayoría son niñas, lo que también se ha observado en estudios previos con una relación femenino/masculino 1.48:1. La mediana de edad al diagnóstico para los pacientes con síntomas clásicos fue de 76 meses, en comparación con aquellos pacientes asintomáticos digestivos donde fue de 85 meses.

El estudio multicéntrico retrospectivo realizado en el año 2021 de Crehuá-Gaudiza et al reveló que la forma de presentación fue: 47.8% clásica, 30,7% no clásica y 21,5% asintomáticos (22). En el presente trabajo se encontró predominio de la forma clásica (59.8%), seguida por la forma no clásica y la asintomática (26,8% y 13,4% respectivamente).

Si lo contrastamos con el estudio argentino de Mora, M y cols., se evidenció una marcada diferencia de pacientes sintomáticos en nuestra investigación frente al 33% relatado por la autora, quizás en parte debido al bajo número de su diseño muestral. (8)

En un metaanálisis realizado en Europa Central que incluyó 653 participantes el dolor abdominal fue el motivo de consulta más frecuente (23). En nuestro estudio fueron diarrea crónica y distensión seguida por dolor abdominal. La manifestación clínica polisintomática fue la forma más frecuente.

La diarrea fue el signo más común en casi todos los pacientes, excepto en los preescolares donde predominó la distensión abdominal y en los escolares donde se equiparó con el dolor abdominal. En los mayores de 12 años el segundo síntoma fue el dolor abdominal, en concordancia con lo expuesto en el estudio retrospectivo, unicéntrico y de casos y controles de Van Kalleveen en el año 2017 (16).

Riznik y cols. demostraron en un metaanálisis en el año 2021 que la frecuencia de las presentaciones no clásicas es cada vez mayor, oscilando entre el 16% y el 28% del total de casos (23).

Siguiendo con lo anteriormente citado, nuestra población objetivo de estudio arrojó que el 26,8% de los pacientes no reportaron síntomas clásicos y el 13,4% fueron asintomáticos, los cuales se diagnosticaron mayoritariamente por pertenecer a grupos de riesgo, lo que demuestra la importancia del cribado poblacional.

Asimismo, es importante destacar la coexistencia de otras condiciones como la alopecia, retraso puberal, aftas recurrentes, alteraciones del esmalte dental y anemia en sujetos asintomáticos ya que podrían surgir en un contexto de malabsorción probablemente relacionada a la EC.

En comparación con Al-Toma en sus directrices 2019, donde señala que la EC es frecuente entre los familiares de primer grado, presentándose hasta en un 5 - 10% (9), en nuestra investigación se halló una ocurrencia familiar de EC del

14%, donde un 41,6% se encontraban asintomáticos al momento del diagnóstico.

En pacientes con EC se ha observado un aumento de la prevalencia de otras enfermedades autoinmunes tal como lo señala Bibbo et al en su estudio de casos y controles en el año 2017 (24). En el presente estudio la comorbilidad más frecuente fue la tiroiditis de Hashimoto, seguida de la diabetes tipo I, similar a lo reportado por el autor. No encontramos ninguna de las otras comorbilidades descritas anteriormente, como síndrome de Williams o la cirrosis biliar primaria, probablemente debido a la menor prevalencia de estos trastornos.

Se encontró talla baja y bajo peso en los niños en los que la EC ha sido diagnosticada más tardíamente. Ambos resultados están en línea con el estudio de Comba et al (25) donde el retraso en el diagnóstico de EC afectó negativamente el crecimiento pondoestatural.

Sin embargo, es importante remarcar que más del 58% de los pacientes se encontraban dentro de los parámetros acordes a edad y sexo, lo que significa que un buen estado nutricional no excluye la EC.

Hasta donde sabemos, el presente estudio es el primero que evalúa la presentación clínica de niños con EC en Rosario y también uno de los pocos en los que se obtuvieron datos documentados de historias clínicas.

A pesar de que se trata de un estudio unicéntrico y retrospectivo, es coincidente con las tendencias clínicas y epidemiológicas de la EC pediátrica según lo reportado en la literatura mundial.

Por otra parte, es importante destacar que el período de tiempo que se utilizó para llevar a cabo la presente investigación se vio afectado por la pandemia asociada al SARS-Cov-2, motivo por el cual muchos pacientes fueron asumidos como positivos para EC únicamente por criterios serológicos y debieron ser excluidos del trabajo.

Sería útil evaluar la necesidad de contar con un cribado poblacional, dado que los pacientes se detectan solo por enfermedad sintomática o por pesquisa si existen condiciones que aumentan su riesgo. Esto contribuiría a evitar las consecuencias que devienen de la propia enfermedad crónica y del estado permanente de malabsorción de nutrientes.

CONCLUSIONES

Estamos posicionados ante una dolencia con base autoinmune, con una marcada prevalencia entre las enfermedades crónicas no transmisibles de la infancia, en franco aumento en los últimos años, que puede desarrollarse a cualquier edad, con predominio en el sexo femenino y que remarca la importancia de contar con un diagnóstico temprano y oportuno.

La variabilidad de las manifestaciones clínicas demostró que la forma clásica sigue siendo la presentación más frecuente, especialmente en lactantes, en tanto que las presentaciones no clásicas y asintomáticas adquieren relevancia a edades más avanzadas.

Cabe destacar que once niños no presentaron síntomas y se diagnosticaron por presentar alguna condición que aumenta su riesgo, hecho que remarca la importancia del cribado poblacional.

Asimismo, como se pudo observar, la afectación no es únicamente digestiva, sino sistémica y pone de manifiesto la importancia de incorporar a otras especialidades médicas a conocer las diversas presentaciones de esta enfermedad y considerarla en el algoritmo diagnóstico de muchas afecciones.

En paralelo, hasta el momento el único tratamiento disponible es una dieta estricta de por vida libre de gluten, la cual revierte el daño intestinal y en consecuencia, se evidencia alivio de los síntomas, negativización serológica y reducción del efecto deletéreo de la malabsorción y su repercusión sobre el crecimiento y desarrollo potencial del niño.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miro M, Alonso-Garrido M, Lozano M, Manyes L. Estudios clínicos sobre enfermedad celíaca (2014 - 2019): revisión sistemática de la prevalencia de la presentación clínica y enfermedades asociadas por edades. Revista Española de Nutrición Humana y Dietética. 2020 Septiembre; 24(3): p. 234-246.
2. Allué Polanco I. Enfermedad Celíaca: presente y futuro. 2nd ed. Allué IP, editor. Madrid: Ergon; 2013.
3. Siba Prosad P, Louise Harries S, Basude D. Barriers to implementing the revised ESPGHAN guidelines for coeliac disease in children: a cross-sectional survey of coeliac screen reporting in laboratories in England. British Medical Journal. 2017 Marzo; 102(10): p. 1-6.
4. Bejares M, Oyarzun A, Lucero Y, Espinoza N, Bascuñan K, Araya M. Active search of coeliac disease among first degree relatives of known celiac patients. Revista médica de Chile. 2015 Diciembre; 143(12): p. 1521-1526.
5. Raiteri A, Granito A, Giamperoli A, Catenaro T, Negrini G, Tovoli F. Current guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis. World Journal of Gastroenterology. 2022 Enero; 28(1): p. 154-175.
6. Ortiz G. Enfermedad celíaca ¿qué hay de nuevo? In Pediatría SAd. PRONAP.; 2022. p. 39-74.
7. Horton R, Hagen C, Snyder M. Pediatric Celiac Disease: a review of Diagnostic testing and guideline recommendations. American Association for Clinical Chemistry. 2022 Enero; 7(1): p. 294-304.
8. Mora M, Litwin N, Toca M, Azcona M, Solis Neffa R, Ortiz G, et al. Prevalencia de enfermedad celíaca: estudio multicéntrico en población pediátrica de cinco distritos urbanos de la Argentina. Archivos Argentinos de Pediatría. 2012 Junio; 110(6): p. 490-496.
9. Abdulbaqi A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders D, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac guideline for coeliac disease.

- United European Gastroenterology Journal. 2019; 7(5): p. 583-613.
10. Wilches Luna A, López de Mesa C. Enfermedad celíaca en niños. Revista Colombiana de Gastroenterología. 2010 Junio; 25(2): p. 1-10.
 11. Yasin S. Celiac disease in children: A review of the literature. World Journal of Clinical Pediatrics. 2021 Julio; 10(4): p. 53-71.
 12. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation and Diagnosis of Celiac Disease. Gastroenterology. 2021 Enero; 160(1): p. 63-75.
 13. Herrera Brenes, Carolina. Abordaje de la enfermedad celíaca en pediatría. Revista Médica Sinergia. 2022;; p. 1-13.
 14. Lebwohl B, Sanders S, Green P. Coeliac disease. The Lancet. 2018 Enero; 391(10115): p. 70-81.
 15. Glissen Brown J, Singh P. Coeliac disease. Paediatrics and International Child Health. 2018 Agosto; 39(1): p. 23-31.
 16. Van Kalleveen M, Meij T, F P. Clinical spectrum of paediatric coeliac disease: a 10 year single-centre experience. European Journal of Pediatrics. 2018 Abril; 177(4): p. 593-602.
 17. Nacion MdSdl. Documento de Consenso de Enfermedad Celiaca; 2017.
 18. Rubio-Tapia A, Hill I, Semrad C, Kelly C, Greer K, Limketkai B, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. The American Journal of Gastroenterology. 2023 Agosto; 118(1): p. 59-76.
 19. Ostermaier K, Weaver A, Myers S, Stoeckel R, Katusic S. Incidence of Celiac Disease in Down Syndrome: A Longitudinal, Population-Based Birth Cohort Study. Clinical Pediatrics. 2020 Octubre; 59(12): p. 1086-1091.
 20. Husby S, Sybille K, Korponay-Szabo I, Kurpa K, Mearin M, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. Journal Pediatric Gastroenterology Nutrition. 2020 Enero; 70(1): p. 141-156.
 21. Kivela L, Kaukinen K, Lahdeaho M, Huhtala H, al e. Presentation of Celiac Disease in Finnish Children Is No Longer Changing: A 50-Year Perspective. The Journal Of Pediatrics. 2015 Noviembre; 167(5): p. 1109-1115.

22. Crehuá-Gaudiza E, Barrés Fernández A, Casano C, Latorre Tejerina M, Largo Blanco E, Moreno Ruiz Mea. Diagnosis of celiac disease in clinical practice: present and future. *Anales de Pediatría*. 2021 Abril; 94(4): p. 223-229.
23. Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, Gyimesi J, Klemenak M, al. e. Clinical Presentation in Children With Coeliac Disease in Central Europe. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021 Abril; 72(4): p. 546-551.
24. Bibbò S, Pes G, Usai-Satta P, Salis R, al e. Chronic autoimmune disorders are increased in coeliac disease. A case control study. *Medicine*. 2017 Noviembre; 96(47): p. 1-5.
25. Comba A, Caltepe G, Yuce O, al e. Effects of age of diagnosis and dietary compliance on growth parameters of patients with celiac disease. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2018 Agosto; 116(4): p. 248-255.
26. Parada A, Araya M. El glúten. Su historia y efectos en la enfermedad celíaca. *Revista Médica Chile*. 2010 Octubre; 138(10): p. 1319-1325.
27. Coronel Rodríguez C, Espin Jaime B, Guisado Rasco MC. Enfermedad celíaca. *Pediatría Integral*. 2015 Enero; 29(2): p. 102-118.
28. Downey L, Houten R, Murch S, Longson D. Recognition, assessment, and management of coeliac: summary of updated NICE guidance. *TheBMJ*. 2015 Septiembre; 351: p. 1-4.
29. Calado J, Machado M. Celiac Disease Revisited. *GE - Portuguese Journal of Pediatric Gastroenterology*. 2021 Marzo; 29(2): p. 111-124.
30. Therrien A, Kelly C, Silvester J. Celiac disease: extraintestinal manifestations and associated conditions. *Journal Of Clinical Gastroenterology*. 2020 Enero; 54(1): p. 8-21.