

Evaluación nutricional y de la atrofia vellositaria en niños celíacos al año de tratamiento

Nutritional and Villous Atrophy Evaluation in Celiac Children After One Year of Treatment

Zulma Miranda Moles¹, Gladys Grisel Abreu Sera², Margarita Rodríguez Diéguez³, Agustín Mulet Pérez⁴, Nidien María Pi Figueredo⁵, Juliver Castellanos Saborit⁵

1. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Primer Grado en Gastroenterología y en Medicina General Integral. Asistente. Hospital Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

2. Especialista de Primer Grado en Gastroenterología. Hospital Pediátrico Universitario Octavio de la Concepción y la Pedraja. Holguín. Cuba.

3. Máster en Longevidad Satisfactoria. Especialista de Primer Grado en Gastroenterología y en Medicina General Integral. Asistente. Hospital Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

4. Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Segundo Grado en Gastroenterología. Profesor Titular de Medicina Interna Hospital Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

5. Especialista de Primer Grado en Gastroenterología y en Medicina General Integral. Instructor. Hospital Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

RESUMEN

Introducción: la adopción de una dieta libre de gluten es la principal medida terapéutica en la enfermedad celíaca.

Objetivo: evaluar la evolución de parámetros nutricionales y de la atrofia vellositaria en niños celíacos al año de tratamiento.

Métodos: se realizó un estudio observacional descriptivo en niños celíacos que asisten a la Consulta de Gastroenterología del Hospital Pediátrico de Holguín, en el período de abril de 2008 a octubre de 2010. La muestra quedó conformada por 45 pacientes que se diagnosticaron mediante el anticuerpo antitransglutaminasa tisular y biopsia de yeyuno, con reevaluación nutricional y de la atrofia vellositaria al año de tratamiento.

Resultados: la edad media fue $5,6 \pm 3,41$ años; 57,8 % eran niñas. La velocidad de crecimiento promedio fue superior en varones y en ambos sexos se detectaron valores aislados inusualmente elevados. Predominó la afectación pondoestatural (42,2 %) desnutridos y la atrofia parcial (51,1 %). Evolutivamente disminuyeron las proporciones de bajo peso (11,1 %) y baja talla (24,4 %) y aumentaron significativamente los puntajes Z de peso para la edad y para la talla ($p < 0,05$). Los grados más severos de atrofia mostraron una mejoría significativa ($p < 0,05$). Existió 80,0 % de mejoría pondoestatural y 42,2 % de la atrofia. Esta se revirtió en sólo 4,44 %.

Conclusiones: el cambio nutricional fue evolutivamente favorable, con excepción de la talla como característica de grupo. Hubo mejoría de la atrofia vellositaria, pero escasa recuperación, lo que señala probables transgresiones dietéticas o el requerimiento de un mayor tiempo de seguimiento como posibles causas.

Palabras clave: enfermedad celiaca, niño, dieta sin gluten, estado nutricional, histología.

ABSTRACT

Introduction: the adoption of a gluten-free diet is the main therapeutic measure in celiac disease.

Objective: to assess the evolution of nutritional status and villous atrophy, in celiac children after one year of treatment.

Method: a retrospective observational study in celiac children attended at outpatient's Gastroenterology office in Holguín Pediatric Hospital, from April 2008 to October 2010 was carried out. Forty five patients with positive tissue anti-transglutaminase serology, followed by jejunal biopsy, and nutritional and histological re-assessment at one year of treatment, comprised the sample.

Results: mean age was 5.6 ± 3.41 years. 57.8% were female patients. The growth velocity average was higher in boys, and unusual isolated high values were observed among both sex. The most affected indicator was weight for height (42.2% undernourished). Partial atrophy was prevalent (51.1 %). After treatment the frequencies of low weight and low height were smaller (11.1 and 24.4% respectively), and weight for age and weight for height Z scores significantly

increased ($p < 0.05$). The most severe grades of atrophy, showed a significant improved change ($p < 0.05$). Nutritional weight for height status enhanced in 80.0 %, and atrophy in 42.2 %, with complete recovery to normality in only 4.44 %.

Conclusions: except for the stature as a group characteristic, the nutritional change was favorable. There was improvement of the villous atrophy although scarce recovery; the latter pointing out to probable dietary transgressions or a longer time of required assessment.

Keywords: celiac disease, child, gluten-free diet, nutritional status, histology.

INTRODUCCIÓN

Durante el invierno de 1944-1945, en Europa, el pediatra holandés Willem-Karel Dicke observa mejoría de un grupo de niños enfermos ante una dieta alternativa al verse interrumpido el suministro de pan al hospital en el que trabajaba. Estos niños tenían enfermedad celíaca (EC). Después de la guerra, usando curvas de crecimiento y estimación de la excreción fecal grasa, consigue establecer que era el gluten el agente responsable de la enfermedad y el tratamiento, su exclusión de por vida de la dieta.

Se trata de un padecimiento inmuno-mediado precipitado por la ingestión de gluten en individuos genéticamente predispuestos^{1, 2}. Suele verse con más frecuencia en el sexo femenino y aunque tradicionalmente se le ha relacionado más con edades pediátricas, puede presentarse a cualquier edad³.

La verdadera prevalencia es difícil de determinar. Se estima que puede ocurrir, por ejemplo, en uno de cada 100 habitantes en Europa y Estados Unidos. El modelo del Iceberg ha sido frecuentemente aplicado a la enfermedad, en el cual la punta visible serían los casos con malabsorción clásica, con una proporción importante de casos subdiagnosticados⁴.

En la enfermedad celíaca se conoce el auto-antígeno: la transglutaminasa tisular; y el disparador o trigger: la gliadina contenida en la fracción soluble del trigo⁵. El término gluten indica un amplio grupo de prolaminas (gliadinas y gluteninas) que se encuentran en el trigo y existen otras con propiedades inmunogénicas similares, como las del centeno (secalina), cebada (hordeína) y otros cereales relacionados¹.

Los estudios serológicos amplían mucho el conocimiento sobre la enfermedad; de los anticuerpos, el antitransglutaminasa tisular (ATGt) muestra gran utilidad en el diagnóstico.

Su presencia en la edad pediátrica implica déficit en el crecimiento asociado a la malabsorción subyacente⁴, es por esto, y por las complicaciones a mayor plazo que su diagnóstico es esencial, con énfasis en la adherencia al tratamiento. La adopción de una dieta libre de gluten es la principal medida terapéutica en la enfermedad celíaca⁵.

Esta investigación estuvo encaminada a evaluar la evolución de parámetros nutricionales y de la atrofia vellositaria en niños celíacos al año de la exclusión del gluten de la dieta, en el servicio de Gastroenterología del Hospital Pediátrico Octavio de la Concepción y de la Pedraja, de Holguín.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo en niños con diagnóstico de enfermedad celíaca que asisten a la Consulta de Gastroenterología del Hospital Pediátrico Provincial Octavio de la Concepción y de la Pedraja, de Holguín. El universo estuvo constituido por todos los niños con diagnóstico de enfermedad celíaca atendidos en esta consulta y el periodo de estudio se extendió desde abril de 2008 a octubre de 2010.

Se incluyeron pacientes con anticuerpo ATGt realizado, seguido de biopsia de yeyuno, con reevaluación nutricional e histológica al año del tratamiento, con una muestra resultante de 45 pacientes. Los datos se obtuvieron de la historia clínica individual de los pacientes.

Las variables estudiadas fueron:

- Sexo: se agruparon los pacientes según sexo biológico en masculino y femenino.
- Estado nutricional inicial y evolutivo: se estimó la velocidad de crecimiento (VC) y la ganancia ponderal (GP) como la diferencia en centímetros y en kilogramos respectivamente, entre las medicaciones (talla y peso) iniciales y evolutivas al año de tratamiento, se usaron las tablas de referencia nacional⁶ para los índices antropométricos talla y peso para la edad, y peso para la talla, interpretados mediante percentiles, y además puntajes Z, los cuales expresan la distancia en desviaciones Standard de la mediana de referencia. El criterio de mejoría nutricional para los índices talla y peso para la edad, y peso para la talla se definieron ante cualquier variación en sentido positivo del puntaje Z.
- Parámetro histopatológico atrofia vellositaria: atrofia total, subtotal, parcial, o ausencia de atrofia, según la clasificación de Marsh-Oberhuber⁷, agrupándose como atrofia más severa los grupos III C/ III B y el resto como menos severa (III A o ausencia de atrofia).

La muestra histológica consistió en un solo espécimen de mucosa yeyunal, obtenido mediante cápsula de Crosby.

Se realizó el procesamiento estadístico con el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) V 15.0.1. Los datos se resumieron a través de medidas descriptivas como frecuencias absolutas y porcentajes. Se utilizó el cálculo de la media (X) y desviación standard (S) para variables cuantitativas continuas, y en el caso de la velocidad de crecimiento y la ganancia ponderal también se mostró el valor de los cuartiles 25, 50 (mediana) y de 75, se detectaron los casos extremos de la distribución de valores. Se utilizó, para diferencia de medias en variables cuantitativas continuas, el test de student para muestras pareadas. El de McNemar se empleó para el análisis de proporciones en variables con dos niveles de respuesta. El nivel de significación establecido fue de $\alpha = 0,05$.

Se tuvieron en cuenta los principios éticos establecidos para este tipo de estudio. Esta investigación se aprobó por el Consejo Científico y Comité de Ética de la institución.

RESULTADOS

Se estudiaron 45 pacientes, de 1 a 14 años, con media de $5,6 \pm 3,41$. Predominó el sexo femenino (57,8 %). El mayor ritmo de crecimiento correspondió al sexo masculino, mientras que las cifras de ganancia ponderal apenas difirieron en ambos sexos. Lo más notable es el hecho de la presencia de valores inusualmente altos de incremento de la estatura en ambos sexos ([tabla I](#)).

Tabla I. Distribución de valores de la VC y GP según el sexo en niños celíacos al año de tratamiento. Hospital Pediátrico Octavio De la Concepción y de la Pedraja

Variables	Velocidad de crecimiento (cm)		Ganancia ponderal (Kg)	
	Masculino (N=19)	Femenino (N=26)	Masculino (N=19)	Femenino (N=26)
Media	8,97	6,48	3,91	3,57
DS	6,24	5,03	1,72	2,23
Mediana	6,50	5,00	3,50	3,00
Percentil 25	5,00	3,00	2,80	2,00
Percentil 75	10,50	8,00	5,50	4,00
Valores extremos	23,00	21,00	---	12,00
	23,00	16,00	---	8,00
	19,00	16,00	---	---

Fuente: historia clínica

El índice somatométrico afectado inicialmente en mayor proporción fue el peso para la talla, con 42,2 % de desnutridos y 15,6 % en riesgo de desnutrición (delgados). Le siguió el peso para la edad, el bajo peso (por debajo del tercer percentil) fue más de la tercera parte de los niños (35,6 %). El bajo peso para la edad y talla disminuyó la tercera parte y aproximadamente a la mitad 11,1 % y 24,4 %, respectivamente ([tabla II](#)).

Tabla II. Proporciones iniciales y evolutivas de los índices nutricionales y grados de atrofia vellositaria en la muestra de niños celíacos. Hospital Pediátrico Octavio de la Concepción y de la Pedraja

Resultados		Antes N (%)	Después N (%)
Talla para la edad	Baja talla	6 (13,3)	4 (8,9)
	Normal o típico/Talla elevada	32 (71,1) / 7(15,6)	28 (62,2) /13 (28,9)
Peso para la edad	Bajo peso	16 (35,6)	5 (11,1)
	Normal o típico / Peso excesivo	22 (48,9) / 7 (15,6)	33 (73,3) / 7 (15,6)
Peso para la talla	Desnutrido / Delgado	19 (42,2) / 7 (15,6)	11 (24,4) / 4 (8,9)
	Normopeso / Sobrepeso u obeso	18 (40,0) /1 (2,2)	28 (62,2) / 2 (4,4)
Grados de atrofia vellositaria	Marsh III A	23 (51,1)	35 (77,8)
	Marsh III B/III C	15 (33,3) / 7 (15,6)	6(13,3) / 2 (4,4)
	No atrofia	-	2 (4,4)

Fuente: historias clínicas

En la variación de las medias de los puntajes Z de los índices antropométricos, hubo un incremento significativo ($p < 0,05$) del peso para la edad y para la talla (alrededor de 0,7 DS en ambos), no así, de la talla para la edad ($p > 0,05$) ([tabla III](#)).

Tabla III. Variación de los puntajes Z de los indicadores antropométricos en niños celíacos, antes y después del tratamiento. Hospital Pediátrico Octavio de la Concepción y de la Pedraja

Indicador	Antes $\bar{x} (S)$	Después $\bar{x} (S)$	Diferencia $\bar{x} (S)$	p*
Puntaje Z de talla/edad	0,31 (1,67)	0,60 (1,54)	0,29 (1,16)	NS
Puntaje Z de peso/edad	-0,70 (1,40)	0,01 (1,13)	0,71 (0,71)	<0,01
Puntaje Z de peso/talla	-1,73 (1,34)	-0,93 (1,30)	0,80 (0,98)	<0,01

Fuente: historias clínicas. * t de student para muestras pareadas.

El resultado de la prueba de McNemar resultó significativo ($p=0,008$). El cambio fue a favor de la mejoría después de la intervención es significativamente mayor que el cambio en contra ([tabla IV](#))

Tabla IV. Evolución de los grados más severos de atrofia vellositaria en niños celíacos, antes y después de la introducción de la dieta sin gluten. Hospital Pediátrico Octavio de la Concepción y de la Pedraja

Atrofia inicial Total / Subtotal	Atrofia evolutiva Total / Subtotal		
	Sí N (%)	No N (%)	Total N (%)
Sí	7 (31,8)	15 (68,2)	22 (100,0)
No	3 (13,0)	20 (87,0)	23 (100,0)
Total	8 (22,2)	37 (77,8)	45 (100,0)

Fuente: historias clínicas p (McNemar) < 0,05

Cumplieron criterios de mejoría nutricional pondoestatural 36 pacientes (80 %) (establecidos en función de la variación de los puntajes Z) y existió mejoría de la atrofia en 19 pacientes (42,2 %)([tabla V](#)), comprendidos en este último caso a 6 pacientes con atrofia total, que terminaron con grados subtotal, y parcial, así como la mejoría de subtotal a parcial en 11. La morfología vellositaria se normalizó en sólo 2 casos de atrofia subtotal inicial (4,44 %), no se modificó en 22 (48,9 %) y empeoró a un grado más severo de atrofia en 4 casos (8,9 %).

Tabla V. Resumen de los criterios de mejoría en niños celíacos al año de tratamiento. Hospital Pediátrico Octavio de la Concepción y de la Pedraja

Parámetro mejorado	Sí N (%)	No N (%)	Total N (%)
Índice nutricional Talla /edad	24 (53,3)	21 (46,7)	45 (100,0)
Índice nutricional Peso /edad	36 (80,0)	9 (20,0)	45 (100,0)
Índice nutricional Peso /Talla	36 (80,0)	9 (20,0)	45 (100,0)
Atrofia vellositaria	19 (42,2)	26 (57,8)	45 (100,0)

Fuente: historias clínicas

DISCUSIÓN

Durante las dos últimas décadas se reporta una tendencia ascendente en la edad de debut de la EC. Actualmente, es frecuente en la niñez más tardía, adolescencia, o incluso, en la adultez².

También es reconocida su predilección por el sexo femenino. Un estudio reciente en niños celíacos norteamericanos ⁸ reporta predominio del 63 % en niñas, y una media de edad superior a la de la presente investigación.

Se define el retraso del crecimiento, al menos en etapa prepuberal, como la VC menor de 4 cm/año⁹. Varios autores investigan sobre este particular en la EC tratada, así, Kirchschalager obtiene, tras la suspensión del gluten, una velocidad que oscila en un rango de 11-24,4 cm/año¹⁰.

Al examinar los registros correspondientes de los 6 pacientes con valores atípicos de la velocidad de crecimiento se observó que cinco de ellos tenían tres, cuatro y cinco años. Datos de la literatura nacional ⁶ señalan que entre dos y cinco años la ganancia promedio anual es de unos 7 cm. Estos niños indudablemente crecieron de dos a tres veces más por encima de estos valores. Este aumento compensatorio de la talla se conoce como crecimiento de recuperación (catch-up growth), y fue descrito por Prader hace más de 40 años, siguiendo a un periodo anterior de inhibición, con posible implicación de cambios en el eje somatotrópico como una de las teorías esgrimidas para explicarlo¹¹.

La velocidad de crecimiento es de tres a cuatro veces por encima de la media correspondiente para la edad¹², y Troncone describe este fenómeno como un proceso discontinuo compuesto por explosiones de crecimiento seguida de una fase de reposo y coincide con el aumento que alcanza, en efecto, dicha magnitud ¹³.

En los pacientes de este estudio se observó poca frecuencia de baja talla inicial, que puede deberse a un diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca en esta serie. Comparativamente autores de un estudio realizado en la india encuentran el 60,4 % de pacientes con baja talla ¹⁴. En cuanto al índice ponderal, recientemente en un grupo de celíacos en Cuba, ¹⁵ se reporta la presencia de desnutrición en la mitad de la muestra al inicio y sólo 2,6 % al final de la evaluación, la mejoría nutricional es más marcada que en el actual trabajo.

Está aceptado que el uso de los puntajes Z tienen utilidad cuando el monitoreo del crecimiento es una herramienta importante y se requiere mayor precisión de medición¹⁶. Un estudio de casos y controles evidencia un incremento significativo de los puntajes Z del peso tras la dieta sin gluten por un año en diabéticos con reciente diagnóstico de enfermedad celíaca, con respecto a sus controles diabéticos y los incrementos de la talla son no significativos ¹⁷, al igual que, en la presente investigación.

Weiss y colaboradores plantean que el déficit en la recuperación de la talla que se observan en aproximadamente la mitad de estos casos, asociado con deficiencia transitoria de la hormona de crecimiento¹⁸, otros autores reportan la aparición de anticuerpos antipituitaria como impedimento para que se produzca el crecimiento de moda satisfactorio¹⁹.

Llama la atención en estos resultados el ínfimo porcentaje de recuperación de la atrofia vellositaria, pese a la no existencia de datos consignados en la historia clínica de incumplimientos de la dieta, pudo ser interesante contar con la prueba serológica en ese momento. La imbricación del cuadro con otros cuadros como la giardiasis, el sobrecrecimiento bacteriano, o la insuficiencia pancreática que pudieran también influir en los resultados ^{20, 21} pero se descartó pues en la historia clínica de estos pacientes se constató la realización de suficientes estudios que hacen menos probables dichas causas.

Lanzini y colaboradores evalúan 465 adultos celíacos en tratamiento durante unos 16 meses, normalizándose la histología en sólo 8 %, y concluyen que la normalización completa de las lesiones es excepcionalmente rara, al menos en adultos²².

La trasgresión dietética no necesariamente tiene que ser voluntaria, también se reconoce la ingestión de gluten en fuentes insospechadas^{23, 24}. De igual modo no debe olvidarse que, dada la variabilidad de la distribución lesional, incluso en una misma muestra^{25, 26}, resulta difícil de evaluar la histología en pacientes con esta afección si se dispone, como en este caso, de un único espécimen.

De cualquier manera, los criterios originales establecidos por la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN) para el diagnóstico de la enfermedad definen como plazo para la normalización histológica, dos años de dieta sin gluten²⁵.

CONCLUSIONES

El cambio nutricional fue evolutivamente favorable, exceptuándose de esta generalización el parámetro talla para la edad como característica de grupo, lo que indujo a pensar que su recuperación en estos pacientes, pudiera requerir más tiempo para consolidarse.

Se observaron valores inusualmente elevados de la velocidad de crecimiento debido al fenómeno de crecimiento de recuperación compensatorio, ampliamente reportado en la literatura internacional sobre el tema.

La escasa recuperación de la atrofia, pese a la significativa mejoría evolutiva de los grados más severos, señala como posibles causas la existencia de probables transgresiones dietéticas o el requerimiento de un mayor tiempo de seguimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green HR, et Al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 [citado 3 feb 2014]; 62:43-52. Disponible en: <http://gut.bmj.com/content/62/1/43.full.pdf+html>
2. Hill ID, Bhatnagar S, Cameron JS, Rosa S, Russell GJ, Troncone R. Celiac Disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 [citado 3 feb 2014]; 35: 78-88. Disponible en: http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2002/08002/Celiac_Disease_Working_Group_Report_of_the_First.4.aspx
3. Sáez RL, Fuentes AD, Pérez MI, Álvarez MN, Niño GP, De Francisco GR, et al. Differences between pediatric and adult celiac disease. *Rev Española Enferm Dig*. 2011 [citado 3 feb 2014]; 103: 238-244. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v103n5/original2.pdf>
4. Scanlon SA, Murria JA. Update on celiac disease, etiology, differential diagnosis, drug targets, and management advances. *Clinical Experimental Gastroenterol*. 2011. [citado 3 feb 2014]; 4:297-311. Disponible en: <http://europepmc.org/articles/PMC3254208/reload=0;jsessionid=3ZGwBID6bj9JKAgfhpCY.18>
5. Santana Porbén S, Galván Cabrera JÁ, Noa Pedroso G, Domínguez Alvarez C, Martínez Córdova Z, Calzadilla Lugo F. CeliacScore 2.0: Up to date of the Score System for the Diagnosis of Celiac Disease: association with DQβ1*02 and DQβ1*0302 alleles. *Rev Gastroenterol Mexico*. 2011 [citado 26 nov 2013]; 76(1):26-33. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Rev%20Gastroenterol%20Mex\[Jour\]%20AND%2076\[volume\]%20AND%2026\[page\]&cmd=DetailsSearch](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Rev%20Gastroenterol%20Mex[Jour]%20AND%2076[volume]%20AND%2026[page]&cmd=DetailsSearch)
6. Gutiérrez JA, Berdasco GA, Esquivel LM, Jiménez JM, Posada LE, Romero del Sol JM, et al. Crecimiento y desarrollo del niño. En: *Pediatría*. La Habana: Editorial Ecimed; 2006.p. 27-58.

7. RubioTapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 [citado 3 feb 2014]; 108:656-676. Disponible en: <http://www.nature.com/ajg/journal/v108/n5/pdf/ajg201379a.pdf>
8. Tanpowpong P, Broder Fingert S, Katz A, Camargo CA. Age Related Patterns in Clinical Presentations and Gluten-Related Issues Among Children and Adolescents With Celiac Disease. *Clin and Translat Gastroenterol*. 2012 [citado 3 feb 2014]; 3(2):9. Disponible en: <http://www.nature.com/ctg/journal/v3/n2/pdf/ctg20124a.pdf>
9. Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría (AEP). Manual práctico de Nutrición en Pediatría. 1ª Ed. Madrid: Ergon; 2007.
10. Kirchschräger E, Rubio TC, Gómez FV, Lorca MAH, Martín BR, Fernández JMR, et al. Evolución ponderoestatural en pacientes con enfermedad celíaca. *Rev Pediatr Atenc Prim*. 2000 [citado 3 feb 2014]; 2(8); 31-43 Disponible en: <http://www.pap.es/files/1116-124-pdf/128.pdf>
11. Boersma B, Houwen RHJ, Blum WF, Doorn JW, Wit JM. Catch-Up Growth and Endocrine Changes in Childhood Celiac Disease. *Horm Res*. 2002 [citado 3 feb 2014]; 58(1):57-65 Disponible en: <http://www.karger.com/Article/Pdf/64771>
12. Hernández Rodríguez M. Fisiología y valoración del crecimiento y la pubertad. *Pediatr Integral*. 2007 [citado 3 feb 2014]; 11(6):471-484 Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/96631511/Fisiologia-Valoracion-Crecimiento-Pubertad>
13. Troncone R, Kosova R. Short Stature and Catch-up Growth in Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 [citado 3 feb 2014]; 51 (3):137-8. Disponible en: http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2010/12003/Short_Stature_and_Catch_up_Growth_in_Celiac.11.aspx
14. Rawal P, Ram TB, Canwual NC, Kishor PK, Singh K. Changing Spectrum of Celiac Disease in India. *Iran J Pediatr*. 2010 [citado 3 feb 2014]; 20 (4): 459-465. Disponible en: http://journals.tums.ac.ir/upload_files/pdf/_/17173.pdf
15. Serrano YC, Serrano YR, Llorente MP, Realin YB. Enfermedad celíaca en pacientes de consulta de Gastroenterología. *Rev Inf Cient*. 2008[citado 3 feb 2014]; 59(3):1-9. Disponible en: http://www.gtm.sld.cu/sitios/cpicm/contenido/ric/textos/Vol_59_No.3/enfermedad_cel.pdf
16. Department of health and human services. 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development. United States: Department of Health and Human Services. 2002. p.

246. [citado 3 feb 2014] Disponible en: <http://www.cdc.gov/growthcharts/2000growthchart-us.pdf>

17. Saadah OI, Zacharin M, O'Callaghan A, Oliver MR, Catto Smith AG. Effect of gluten-free diet and adherence on growth and diabetic control in diabetics with coeliac disease. *Arch Dis Child*. 2004 [citado 3 feb 2014]; 89:871-876 Disponible en: <http://adc.bmj.com/content/89/9/871.full.pdf+html>

18. Weiss B, Skourikhin Y, Modan Moses D, Broide E, Fradkin A, Bujanover Y. Is Adult Height of Patients With Celiac Disease Influenced by Delayed Diagnosis? *Am J Gastroenterol*. 2008 [citado 3 feb 2014]; 103:1770-1774 Disponible en: <http://www.nature.com/ajg/journal/v103/n7/pdf/ajg2008358a.pdf>

19. Delvecchio M, De Bellis A, Francavilla R. Anti-pituitary antibodies in children with newly diagnosed celiac disease: a novel finding contributing to linear-growth impairment. *Am J Gastroenterol*. 2010 [citado 3 feb 2014]; 105:691-6. Disponible en: <http://www.nature.com/ajg/journal/v105/n3/pdf/ajg2009642a.pdf>

20. Fenoglio Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text*, 3rd Ed. [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

21. Dewar DH, Donnelly SC, McLaughlin SD, Johnson MW, Ellis HJ, Ciclitira PJ. Celiac disease: Management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet. *World J Gastroenterol*. 2012 [citado 3 feb 2014]; 18(12): 1348-1356 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319961/pdf/WJG-18-1348.pdf>

22. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, et al. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 [citado 3 feb 2014]; 29(12):1299-1308. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2009.03992.x/pdf>

23. Mooney PD, Evans KE, Singh S, Sanders DS. Treatment Failure in Coeliac Disease: A Practical Guide to Investigation and Treatment of Non-responsive and Refractory Coeliac Disease. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012 [citado 3 feb 2014]; 21(2):197-203. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=4cf13525-652d-4ed1-a3d0-0ab3a6035a75%40sessionmgr4002&vid=2&hid=4104>

24. Hollon JR, Cureton PA, Martin ML, Leonard EL, Fasano A. Trace gluten contamination may play a role in mucosal and clinical recovery in a subgroup of diet-adherent non-responsive celiac disease patients. *BMC Gastroenterol.* 2013 [citado 3 feb 2014]; 13:40. Disponible en: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1186%2F1471-230X-13-40.pdf>
25. Husby S, Koletzko S, Korponay Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 [citado 3 feb 2014]; 54 (1): 136-160. Disponible en: http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2012/01000/European_Society_for_Pediatric_Gastroenterology,.28.aspx
26. Ravelli A, Villanacci V, Monfredini C, Martinazzi S, Grassi V, Manenti S. How Patchy Is Patchy Villous Atrophy? Distribution Pattern of histological lesions in the Duodenum of Children with Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2010 [citado 3 feb 2014]; 105: 2103-2110. Disponible en: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1186%2F1471-230X-13-40.pdf>

Recibido: 11 de marzo de 2014

Aprobado: 1 de abril de 2014

Dra. *Margarita Rodríguez Diéguez*. Hospital Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

Correo electrónico: margarita@hvil.hlg.sld.cu