BOL PEDIATR. 2023; 63: 261-267

Original

Epidemiología de la enfermedad celíaca pediátrica en dos Áreas Sanitarias de Asturias

D. PÉREZ SOLÍS[1], B. MONTES ZAPICO[1], C. MOLINOS NORNIELLA[2], C. MENÉNDEZ ARIAS[3], J.J. DÍAZ MARTÍN[4]

[1]Servicio de Pediatría. Hospital Universitario San Agustín. Avilés. [2]Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón. [3]Servicio de Pediatría. Hospital Vital Álvarez Buylla. Mieres. [4]Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

RESUMEN

Introducción y objetivos. En las últimas décadas se ha descrito un aumento de la incidencia de enfermedad celíaca (EC) y un predominio de formas de presentación menos sintomáticas. El objetivo de este estudio es describir las características clínicas de la EC en población pediátrica de dos Áreas Sanitarias de Asturias y estimar su incidencia.

Pacientes y métodos. Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico de pacientes de las Áreas Sanitarias III (Avilés) y V (Gijón) incluidos en el Registro Español de Pacientes Celíacos pediátricos REPAC2 (2011-2017). Se recogieron datos demográficos, síntomas, somatometría y pruebas diagnósticas. Se utilizaron criterios ESPGHAN 2020 para el estudio descriptivo y el cálculo de la incidencia, y criterios ESPGHAN 2012 para el análisis comparativo con el resto de España.

Resultados. Se incluyen 99 casos (50,5% niñas): 72 del Área V y 27 del Área III. Mediana de edad: 3,1 años (P25-P75: 1,6-7,7). La forma de presentación más frecuente fue la EC clásica (76,8%), con un 2,0% de asintomáticos. Los síntomas más frecuentes fueron la pérdida/estancamiento de peso (55,7%) y la diarrea (49,5%). Respecto al resto de España (4.681 casos), en Asturias (82 casos) se registró una menor frecuencia de asintomáticos (2,4% *vs.* 9,8%, p=0,026) y de realización de biopsias (28% *vs.* 62,1%, p<0,001). La tasa de incidencia de EC basada en diagnósticos hospitalarios fue de 32,1 (IC95%: 26,1-39,1) por 100.000 personas/año.

Conclusiones. Se identifican diferencias geográficas en la presentación y diagnóstico de EC, y una mayor incidencia respecto a estudios previos.

Palabras clave: Enfermedad celíaca; Epidemiología; Diagnóstico; Niño.

EPIDEMIOLOGY OF PEDIATRIC CELIAC DISEASE IN TWO HEALTH AREAS OF ASTURIAS (SPAIN)

ABSTRACT

Introduction and aims. Over the last few decades, it has been reported an increase in the incidence of celiac disease (CD) and a predominance of less symptomatic clinical presentations. This study aimed to describe the clinical characteristics of CD in the paediatric population of two Health Areas of Asturias and to estimate its incidence.

Patients and methods. Observational, prospective, multicentre study of patients from Health Areas III (Avilés) and V (Gijón) included in the Spanish Registry of Paediatric Celiac Patients REPAC2 (2011-2017). Demographic data, symptoms, somatometry and diagnostic tests were collected. The incidence rate was calculated using the municipal register. ESPGHAN 2020 diagnostic criteria were used for the descriptive study and incidence calculation, and ESPGHAN 2012 criteria were used for the comparative analysis with the rest of Spain.

Results. 99 patients (50.5% girls) were included: 72 from Area V and 27 from Area III. Median age: 3.1 years

Correspondencia: david@perezsolis.es (D. Pérez Solís)

© 2023 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

https://doi.org/10.63788/2rgvg064

(P25-P75: 1.6-7.7). The most frequent clinical presentation was classic CD (76.8%), whereas 2.0% were asymptomatic. The most frequent symptoms were failure to thrive (55.7%) and diarrhoea (49.5%). Compared with the rest of Spain (4681 patients), Asturias (82 patients) had fewer asymptomatic patients (2.4% *vs.* 9.8%, p=0.026) and fewer biopsies performed (28% *vs.* 62.1%, p<0.001). The incidence rate of CD based on hospital diagnoses according to ESPGHAN 2020 criteria was 32.1 (95%CI: 26.1-39.1) per 100,000 person-years.

Conclusions. Geographic differences were identified in the presentation and diagnosis of CD, with a higher incidence compared to previous studies.

Keywords: Coeliac disease; Epidemiology; Diagnosis; Children.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno inmunitario sistémico desencadenado por el gluten y otras prolaminas similares en individuos susceptibles genéticamente. Se caracteriza por una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos, haplotipos del antígeno leucocitario humano (HLA) DQ2 y DQ8, y enteropatía[1]. La prevalencia de EC a escala mundial se estima en torno al 1,4% (intervalo de confianza [IC] 1,1-1,7%) si se consideran diagnósticos basados en pruebas serológicas[2]. La incidencia global de EC en población pediátrica se ha calculado en 21,3 por 100.000 personas-año en las dos primeras décadas del siglo XXI[3].

El perfeccionamiento y mayor disponibilidad de las pruebas serológicas en las últimas décadas ha ido en paralelo al aumento progresivo de la incidencia y prevalencia de la EC, así como a un incremento en la edad a la que se diagnostica[4].

Los objetivos de este estudio son describir las características clínicas de la EC en población pediátrica de dos Áreas Sanitarias de Asturias, así como estimar su incidencia basada en diagnósticos hospitalarios.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico de pacientes de las Áreas Sanitarias III y V del Servicio de Salud del Principado de Asturias, con cabecera en Avilés y Gijón respectivamente, incluidos en el Registro Español de Pacientes Celíacos pediátricos REPAC2. Se trata de un registro de nuevos casos de EC pediátrica promovido por el Grupo de Trabajo de EC de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP). Este registro funcionó entre enero de 2011 y junio de 2017 con la participación de 73 centros de toda España[5]. Se incluyeron pacientes menores de 15 años en el momento del diagnóstico a través de un formulario electrónico de recogida de datos disponible en la página web de la SEGHNP. Se registraron datos demográficos, tipo de parto y de lactancia, antecedentes familiares de EC, síntomas, somatometría y pruebas diagnósticas realizadas.

Para el estudio descriptivo y el cálculo de la incidencia se tuvieron en cuenta los pacientes que cumplían los criterios diagnósticos propuestos por la *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (ESPGHAN) en su última revisión de 2020[6]. Para la comparación entre los datos de Asturias y los del resto de España se consideraron únicamente los pacientes que cumplían los criterios ESPGHAN de 2012[1], por ser los empleados en el estudio REPAC2 para la depuración final de su base de datos.

Las formas de presentación clínica se clasificaron como asintomáticas, clásicas o no clásicas de acuerdo con las definiciones de Oslo[7]. Se consideraron formas clásicas aquellas con al menos uno de los siguientes signos o síntomas: diarrea crónica, pérdida de peso o fallo de medro, distensión abdominal y hábito malabsortivo. Además, se clasificó la presentación como gastrointestinal (con presencia de al menos un síntoma gastrointestinal) o extraintestinal de acuerdo con la última actualización de los criterios ESGPHAN[6].

El estudio genético se realizó mediante la determinación de los alelos HLA-DQA1*05 y HLA-DQB1*02 del heterodímero HLA-DQ2.5 y, cuando este resultaba negativo, también del heterodímero HLA-DQ8[8]. Se consideraron biopsias duodenales no justificadas aquellas realizadas en pacientes que, de acuerdo con las guías de diagnóstico de la ESGHPAN, no hubieran sido imprescindibles para el diagnóstico.

Se calculó la puntuación z del índice de masa corporal (IMC) para la edad y sexo según las tablas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS)[9]. Se definió sobrepeso como una puntuación Z del IMC entre 1 y 2, obesidad >2 e infrapeso <–2.

Para el cálculo de la tasa de incidencia se tuvo en cuenta la población menor de 14 años de todos los concejos pertenecientes a cada Área Sanitaria según el padrón municipal anual entre 2011 y 2017, datos proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística (www.ine.es).

Se solicitó consentimiento informado a los progenitores o tutores legales de los participantes en el estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid (263.2011).

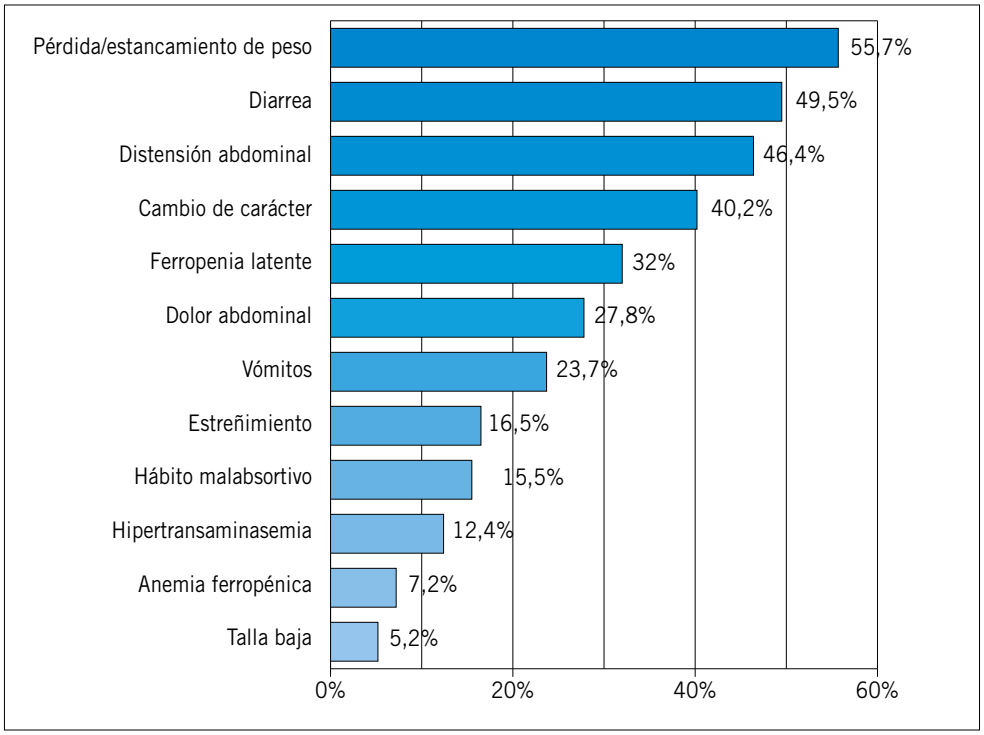

Figura 1. Síntomas más frecuentes registrados, junto a su frecuencia de aparición entre los pacientes sintomáticos (n=97).

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como mediana (rango intercuartílico [RIC]) y las variables categóricas como recuento (porcentaje). Para la comparación entre variables continuas se empleó la suma de rangos de Wilcoxon, y entre variables categóricas la prueba chi cuadrado de independencia o la prueba exacta de Fisher según procediera.

Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$. El análisis se llevó a cabo con el software estadístico R 4.1 (The R Foundation, Viena, Austria. https://cran.r-project.org) y para los gráficos se empleó el paquete ggplot2[10]. El cálculo de la tasa de incidencia y su intervalo de confianza se realizó con el paquete epiR 2.0.43 (https://cran.r-project.org/package=epiR).

RESULTADOS

Del total de 107 casos de EC registrados inicialmente en ambas Áreas Sanitarias, se incluyeron 99 que cumplían los criterios ESPGHAN 2020, de los cuales 27 pertenecían al Área Sanitaria de Avilés y 72 al Área de Gijón. Un total de 50 (50,5%) pacientes eran de sexo femenino. La mediana de edad al diagnóstico fue de 3,1 años (RIC 1,6-7,7), siendo 55 (55,6%) casos menores de 4 años. Tenían antecedentes familiares de primer grado 7 (7,1%) pacientes, y solo de segundo grado otros 8 (8,2%) pacientes. El parto fue mediante cesárea en 14 (14,1%) e iniciaron lactancia materna 65 (65,7%) con una mediana de duración de 4 meses (RIC 2,0-6,0).

Presentación clínica

La forma de presentación más frecuente fue la EC clásica (76 casos, 76,8%), seguida de la oligosintomática (21 casos, 21,2%). Solo se registraron 2 pacientes asintomáticos (2,0%). En cuanto al tipo de síntomas, predominaron las formas gastrointestinales (77 casos, 77,8%) frente a las extraintestinales (20 casos, 20,2%).

Los síntomas más frecuentes al diagnóstico se muestran en la figura 1. El síntoma más común fue la pérdida o estancamiento de peso, seguido de la diarrea, la pérdida de apetito, la distensión abdominal y los cambios de carácter, todos ellos relacionados con las formas clásicas de presentación. Había alguna enfermedad asociada presente en 4 pacientes: una diabetes tipo 1, una tiroiditis autoinmune, un síndrome de Down y un déficit selectivo de IgA.

Respecto al estado nutricional de acuerdo con el IMC, solo 6 pacientes (6,1%) se clasificaron como infrapeso/desnutrición, frente a 15 (15,2%) con sobrepeso y 5 (5,1%) con obesidad.

Pruebas diagnósticas

Se determinaron anticuerpos anti-transglutaminasa (ATG) de tipo IgA a todos los pacientes, de los que 96 (97,0%)

resultaron positivos. Entre los positivos, 80 de 96 (83,3%) superaban 10 veces el punto de corte establecido. Se realizaron anticuerpos anti-gliadina desaminada (DGP) de tipo IgG a 63 (63,6%) pacientes, siendo positivos 62 (98,4%). El laboratorio realizó determinación de anticuerpos anti-endomisio (EMA) a 87 (87,9%) casos, que resultaron todos positivos.

El tipaje HLA se realizó en 81 (81,8%) pacientes, resultando 77 (95,1%) de ellos portadores del heterodímero HLA-DQ2.5, 3 (3,7%) solamente del HLA-DQ8 y 1 (1,2%) portador del alelo HLA-DQB1*02.

Se practicó biopsia duodenal mediante endoscopia a 23 (23,2%) pacientes, de los cuales 1 (4,3%) fue clasificado como Marsh 2, 7 (30,4%) como Marsh 3a, 8 (34,8%) como Marsh 3b y 7 (30,4%) como Marsh 3c.

Comparación entre Asturias y el resto de España

Para la comparación de los resultados de Asturias con los del resto de España, se consideraron únicamente los 82 pacientes que cumplían los criterios ESPGHAN de 2012, por ser los empleados en el registro REPAC2[5]. Además, se excluyeron de la comparativa los pacientes con 14 o más años en el momento del diagnóstico (tabla I).

Respecto al resto de España, en Asturias se registró una mayor proporción de infrapeso (20,7% *vs.* 4,6%, p<0,001) y de realización de tipaje HLA (98,8% *vs.* 88,0%, p=0,003), y menor frecuencia de formas asintomáticas (2,4% *vs.* 9,8%, p=0,026). Dentro de las formas sintomáticas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de formas clásicas (73,8% *vs.* 72,7%, p=0,9) ni de formas gastrointestinales (75,0% *vs.* 79,6%, p=0,3). Otra diferencia relevante fue la menor realización de biopsias duodenales en Asturias (28,0% *vs.* 62,1%, p<0,001).

Incidencia

La tasa de incidencia de EC basada en diagnósticos hospitalarios según criterios ESPGHAN 2020 entre 2011 y 2017 fue de 32,1 (IC95%: 26,1-39,1) por 100.000 personas-año.

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo analiza los datos epidemiológicos sobre diagnóstico de EC en población pediátrica de dos de las principales Áreas Sanitarias de Asturias, en las que vivían 47.415 menores de 14 años en el año 2012 (un 42,9% del total de Asturias). Es, por tanto, probable que se trate de una muestra suficientemente representativa de la población pediátrica asturiana.

No hemos podido localizar datos previos publicados sobre EC en población pediátrica asturiana, aunque sí tenemos constancia de alguna comunicación realizada en congresos. Un trabajo realizado por C. Bousoño y cols.[11] incluía a 262 menores de 14 años diagnosticados de EC entre 1970 y 1999 en toda Asturias, la gran mayoría de ellos en el Hospital Universitario Central de Asturias. El 79,4% eran menores de 4 años. Un 75% se correspondían con formas clásicas, y los síntomas más frecuentes fueron el fallo de medro (70,5%), el hábito celíaco (69,9%) y la diarrea (65%). Dichos síntomas fueron más frecuentes que en nuestro trabajo, al igual que la proporción de diagnósticos en menores de 4 años. Esta tendencia hacia un incremento en la edad al diagnóstico y en la proporción de formas de presentación de EC menos graves se viene observando en las últimas décadas en todo el mundo. Se suele atribuir a una mayor concienciación sobre la EC entre los profesionales sanitarios, así como a la mayor disponibilidad de pruebas serológicas y al cribado de EC en grupos de riesgo[4]. En España también se pueden constatar estas tendencias cuando se comparan los resultados del registro nacional REPAC2 con los del registro previo REPAC realizado entre 2006 y 2007[12], o con datos publicados de décadas anteriores[13].

Las diferencias encontradas al comparar los datos de Asturias con los del resto de España registrados en el estudio REPAC2 incluyen una proporción menor de casos asintomáticos en nuestra comunidad autónoma. Esto podría indicar una menor práctica de cribado de EC en pacientes de riesgo respecto a otras comunidades, si bien no disponemos de datos para corroborar esta hipótesis. Es llamativa la diferencia en la realización de biopsias, mucho menor en Asturias. Esta diferencia se debería principalmente a la ausencia de biopsias no justificadas de acuerdo con las guías diagnósticas de la ESGPHAN, mientras que en resto de España llegaron al 22,3%. La rápida y estricta adhesión a los criterios ESPGHAN en los dos hospitales participantes puede haber sido favorecida por el hecho de que no disponían de capacidad propia para realizar endoscopia digestiva para la mayoría de los pacientes pediátricos, que debían ser remitidos al centro de referencia autonómico para su realización.

La mayor proporción de pacientes con estudio HLA realizado puede estar en relación con la buena accesibilidad para la realización de esta prueba, que en Asturias está disponible para su petición desde Atención Primaria. La distribución de haplotipos HLA es compatible con la descrita en nuestro país, aunque la información está incompleta debido a que nuestro laboratorio de referencia no realiza de rutina estudio de HLA-DQ8 a los pacientes que resultan positivos para HLA-DQ2. En España se ha descrito en población pediátrica aproximadamente un 10% de casos que expresan tanto HLA-DQ2 como HLA-DQ8[14].

TABLA I. Comparativa entre pacientes pediátricos con EC de Asturias y del resto de España incluidos en el registro REPAC2.

Característica	Asturias N = 82	Resto de España N = 4.681	Valor p
Edad (años)	3,5 (1,6-8,3)	3,9 (1,9-8,0)	0,500[1]
Sexo			0,110[2]
Hombre	39 (47,6%)	1.816 (38,8%)	
Mujer	43 (52,4%)	2.865 (61,2%)	
Lactancia materna iniciada	54 (65,9%)	3.291 (75,4%)	0,048[2]
Estado nutricional			0,110[3]
Infrapeso	5 (6,1%)	213 (4,6%)	
Normal	58 (70,7%)	3.754 (80,2%)	
Sobrepeso	14 (17,1%)	567 (12,1%)	
Obesidad	5 (6,1%)	147 (3,1%)	
Síntomas al diagnóstico			
Pérdida o estancamiento de peso	38 (46,3%)	1.689 (36,1%)	0,055[2]
Hiporexia	34 (41,5%)	1.347 (28,8%)	0,012[2]
Cambios de carácter	32 (39,0%)	892 (19,1%)	<0,001[2]
Ferropenia	24 (29,3%)	591 (12,6%)	<0,001[2]
Hipertransaminasemia	10 (12,2%)	148 (3,2%)	<0,001[3]
Presentación clínica			0,026[2]
Asintomática	2 (2,4%)	457 (9,8%)	
Sintomática	80 (97,6%)	4.224 (90,2%)	
Formas clásicas/no clásicas			0,900[2]
Clásica	59 (72,0%)	3.071 (65,6%)	
No clásica	21 (25,6%)	1,153 (24,6%)	
Formas gastro/extraintestinales			0,300[2]
Gastrointestinal	60 (73,2%)	3.361 (71,8%)	
Extraintestinal	20 (24,4%)	863 (18,4%)	
Biopsia realizada	23 (28,0%)	2.907 (62,1%)	<0,001[2]
Biopsia no justificada	0 (0,0)%	1.046 (22,3%)	<0,001[2]
HLA realizado	81 (98,8%)	4.117 (88,0%)	0,003[2]
Fenotipo HLA			0,800[2]
DQ2	77 (95,1%)	3.839 (95,3%)	
DQ8	3 (3,7%)	139 (3,5%)	
Otros	1 (1.2%)	49 (1.2%)	

Datos expresados como mediana (rango intercuartílico) o n (%).
[1]Prueba de la suma de rangos de Wilcoxon. [2]Prueba chi cuadrado de independencia. [3]Prueba exacta de Fisher.

Al analizar los datos de otros países, se pueden destacar algunas diferencias. Por ejemplo, la mediana de edad al diagnóstico fue claramente menor en nuestro trabajo que la descrita en estudios coetáneos realizados tanto en Europa[15–20] como en otros continentes[21,22], que oscilaba entre los 5,8 y los 9,5 años. Otra diferencia relevante es el predominio de la forma de presentación clásica, mientras en otros países ya son predominantes las formas no clásicas[18,19,21]. También es destacable la baja proporción de casos asintomáticos que, como ya se ha comentado, podría indicar una baja realización de cribado en pacientes de riesgo. Otra explicación podría ser por el hecho de ser un estudio prospectivo, que favorecería

un registro de síntomas más exhaustivo respecto a trabajos retrospectivos. En este sentido, se puede señalar el estudio realizado en Países Bajos[15], igualmente de manera prospectiva, cuya proporción de asintomáticos también era notablemente baja (6,7%). Debe tenerse en cuenta también la edad de inclusión de los estudios, que en muchos casos llega hasta los 16 o 18 años, aunque las diferencias se aprecian también en aquellos trabajos con edad de inclusión más parecida[15].

En estas diferencias entre países es probable que participen también factores geográficos y sociales. La mayoría de los estudios citados anteriormente proceden de países del Norte y el Centro de Europa, pero nuestros resultados parecen corresponderse mejor con los encontrados en trabajos realizados en países mediterráneos[16,23,24].

La incidencia de EC en nuestro estudio fue menor de la estimada para España en el primer registro REPAC: 32,1 *vs.* 54 casos por 100.000 personas/año[12], aunque notablemente superior a la calculada para Asturias en décadas previas, desde 2,6 en la década de los años 70, a 6,8 en los 80 y 13 casos por 100.000 personas/año en los años 90[11]. Este aumento de la incidencia de EC pediátrica a lo largo del tiempo concuerda con lo descrito por otros trabajos españoles[25] y europeos[26].

Debe tenerse en cuenta que, en estos estudios, el cálculo se basó en casos de EC pediátrica diagnosticados en hospital. El primer registro REPAC se realizó entre los años 2006 y 2007, cuando se exigía biopsia en todos los casos para el diagnóstico de EC. Pero REPAC2 se llevó a cabo mayoritariamente con los criterios ESPGHAN publicados en enero de 2012[1] (aunque ya aprobados y difundidos en parte durante el año 2011). El hecho de que se pueda diagnosticar EC sin biopsia hace más probable que haya pacientes que no lleguen a las consultas de Gastroenterología pediátrica. Esto podría suponer una mayor pérdida de casos para el registro, que infraestimaría la incidencia. Otro factor que contribuye a infraestimar los casos es el uso de criterios diagnósticos estrictos. En ocasiones, pacientes con anticuerpos ATG IgA positivos por debajo de 10 veces el punto de corte, o en los que no se realizaron anticuerpos antiendomisio, inician la dieta sin gluten sin llegar a realizar biopsia de confirmación. Estos pacientes no cumplen criterios ESPGHAN y no son incluidos en los registros, pero sabemos que la gran mayoría de ellos son positivos por la alta fiabilidad de las pruebas serológicas[27]. Por todo ello, en el momento actual, al realizar estudios epidemiológicos con intención de conocer el impacto sanitario y social de la EC, habría que considerar una estrategia de búsqueda e identificación de casos más amplia, no solo a partir de registros hospitalarios sino incluyendo también episodios abiertos en Atención Primaria, serologías positivas en laboratorios, etc.

La principal fortaleza de nuestro estudio es su carácter prospectivo, que favorece la calidad de registro de los datos, y su realización en dos Áreas Sanitarias bien definidas y con consulta de gastroenterología pediátrica en sus hospitales de cabecera. El empleo de criterios ESPGHAN facilita la validez externa de los resultados para poder ser comparados con otros estudios. Por otro lado, se pueden haber perdido verdaderos pacientes con EC por la imposibilidad de cumplir los criterios diagnósticos (p.ej., negativa a realizar endoscopia para biopsia duodenal) o por haber sido remitido para estudio y seguimiento en otro centro sanitario, ya que el Hospital Universitario Central de Asturias, no participante en el registro, funciona como centro de referencia regional. Con el fin de minimizar en lo posible estas pérdidas, se optó por incluir en nuestro trabajo a los pacientes que cumplían criterios ESPGHAN 2020, más amplios que los criterios 2012. Aunque estos criterios se establecieron con posterioridad a la recogida de datos de este trabajo, la base de datos original de los dos centros participantes incluía todos los pacientes diagnosticados de EC, lo que permitió recuperar aquellos que habían sido excluidos durante la depuración final de la base de datos del estudio REPAC2.

Como conclusión, en Asturias siguen predominando las formas clásicas de presentación de EC pediátrica. Se identifican diferencias geográficas regionales en la presentación clínica y diagnóstico de la EC. La incidencia de EC pediátrica en Asturias evoluciona de manera similar a lo descrito en estudios españoles y europeos. Para disponer de una imagen completa de la epidemiología actual de la EC, serían necesarios estudios que incluyeran también casos de diagnóstico extrahospitalario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. ESPGHAN guidelines for the diagnosis of coeliac disease in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54(1): 136-60.
2. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018; 16(6): 823-836.e2.
3. King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, et al. Incidence of celiac disease is increasing over time: A systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2020; 115(4): 507-25.
4. Popp A, Mäki M. Changing pattern of childhood celiac disease epidemiology: Contributing factors. Front Pediatr. 2019; 7: 357.
5. Pérez Solís D, Cilleruelo Pascual ML, Ochoa Sangrador C, García Burriel JI, Sánchez-Valverde Visus F, Eizaguirre Arocena FJ, et

al. Spanish National Registry of Paediatric Coeliac Disease: Changes in the clinical presentation in the 21st century. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022; 74(6): 805-11.

6. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020; 70(1): 141-56.
7. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut. 2013; 62(1): 43-52.
8. Núñez C, Garrote JA, Núñez C, Garrote JA. Recomendaciones para la elaboración e interpretación de informes genéticos en enfermedad celíaca. Rev Esp Enfermedades Dig. 2018; 110(7): 458-61.
9. Rodd C, Metzger DL, Sharma A, the Canadian Pediatric Endocrine Group (CPEG) Working Committee for National Growth Charts. Extending World Health Organization weight-for-age reference curves to older children. BMC Pediatr. 2014; 14(1): 32.
10. Wickham H. ggplot2: Elegant graphics for data analysis [Internet]. New York: Springer-Verlag; 2016. Disponible en: https://ggplot2.tidyverse.org
11. Bousoño García C, Ramos Polo E, Fernández I, Moráis A, Pérez Martín J, Díaz Martín J. Epidemiología de la enfermedad celíaca en Asturias. Comunicación oral presentado en: 7º Congreso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, mayo 2000, Vigo.
12. Cilleruelo ML, Roman-Riechmann E, Sanchez-Valverde F, Donat E, Manuel-Ramos J, Martín-Orte E, et al. Spanish National Registry of Celiac Disease: Incidence and clinical presentation. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 59(4): 522-6.
13. Auricchio S, Visakorpi J, editores. Epidemiology of celiac disease in Europe and the Mediterranean Area. Detailed report from the centres participating in the multicentre study of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. En: Common Food Intolerances I: Epidemiology of celiac disease. Basilea: Karger; 1992. p. 151-88.
14. Sánchez-Valverde F, Martínez-Ojinaga E, Donat E, Bodas A, Bandrés E, Torres R, et al. Geographical distribution of risk genotypes in pediatric patients with celiac disease in Spain. Hum Immunol. 2023; 84(4): 290-5.
15. Meijer CR, Schweizer JJ, Peeters A, Putter H, Mearin ML. Efficient implementation of the 'non-biopsy approach' for the diagnosis of childhood celiac disease in the Netherlands: a national prospective evaluation 2010-2013. Eur J Pediatr. 2021; 180: 2485-92.
16. Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, Gyimesi J, Klemenak M, Koletzko B, et al. Clinical presentation in children with coeliac disease in Central Europe. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021; 72(4): 546-51.
17. Kivelä L, Kaukinen K, Lähdeaho ML, Huhtala H, Ashorn M, Ruuska T, et al. Presentation of celiac disease in Finnish children is no longer changing: A 50-year perspective. J Pediatr. 2015; 167(5): 1109-1115.e1.
18. Oliveira GN, Mohan R, Fagbemi A. Review of celiac disease presentation in a pediatric tertiary centre. Arq Gastroenterol. 2018; 55(1): 86-93.
19. White LE, Bannerman E, McGrogan P, Kastner-Cole D, Carnegie E, Gillett PM. Childhood coeliac disease diagnoses in Scotland 2009-2010: the SPSU project. Arch Dis Child. 2013; 98(1): 52-6.
20. Tapsas D, Hollén E, Stenhammar L, Fälth-Magnusson K. The clinical presentation of coeliac disease in 1030 Swedish children: Changing features over the past four decades. Dig Liver Dis. 2016; 48(1): 16-22.
21. Almallouhi E, King KS, Patel B, Wi C, Juhn YJ, Murray JA, et al. Increasing incidence and altered presentation in a population-based study of pediatric celiac disease in North America. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 65(4): 432-7.
22. Shahraki T, Hill ID. Clinical spectrum of celiac disease in children in Sistan and Baluchestan Province. Arch Iran Med. 2016; 19(11): 762-7.
23. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M, et al. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: A 30-year study. Digestion. 2009; 80(3): 185-91.
24. Llorente Pelayo S, Palacios Sánchez M, Docio Pérez P, Gutiérrez Buendía D, Peña Sainz-Pardo E, Vega Santa-Cruz B, et al. Infecciones en la primera infancia como factor de riesgo de enfermedad celíaca. An Pediatr. 2021; 94(5): 293-300.
25. López-Rodríguez MJ, Macías MC, García JL, Belda MS, Andrés PR, Zamorano JP. Epidemiological changes in diagnosed coeliac disease in a population of Spanish children. Acta Paediatr. 2003; 92(2): 165-9.
26. Roberts SE, Morrison-Rees S, Thapar N, Benninga MA, Borrelli O, Broekaert I, et al. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prevalence of paediatric coeliac disease across Europe. Aliment Pharmacol Ther. 2021; 54(2): 109-28.
27. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, et al. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. Gastroenterology. 2017; 153(4): 924-35.