

TESIS DOCTORAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN NUTRICIÓN Y CIENCIAS DE LOS ALIMENTOS

HÁBITOS DIETÉTICOS Y BALANCE DE MICRONUTRIENTES TRAS LA INSTAURACIÓN DE LA DIETA SIN GLUTEN EN NIÑOS CELIACOS



Universidad de Granada

Ana María Labella Nestares

Dirigida por:

Dra. María Teresa Nestares Pleguezuelo

Dr. Rafael Martín Masot

Granada 2022

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Ana María Labella Nestares
ISBN: 978-84-1117-434-3
URI: <http://hdl.handle.net/10481/75948>

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas cuyo nombre –por motivos diversos y de sobra justificados– bien merece aparecer escrito entre las líneas de este agradecimiento. Sin embargo, la imposibilidad de reflejarlos a todos en el mismo no impide mi recuerdo hacia ellas. Sí considero imprescindible manifestar mi gratitud a quienes considero responsables del desarrollo de la presente Tesis Doctoral.

A mi directora, la Doctora Teresa Nestares, insaciable fuente de motivación e inspiración para mi persona. Su confianza en mí y la oportunidad brindada para unirme a este proyecto me hacen estar en deuda con ella.

A mi director, el Doctor Rafael Martín, por su excelente dedicación, pasión y vocación. Cada corrección realizada ha elevado mi nivel de exigencia, provocando en mí un crecimiento académico y profesional que no se explica sin su figura.

A mi familia y amigos, apoyo incondicional y fortaleza que me sostiene cuando el viento sopla en contra, animándome a seguir caminando cada día, pero, sobre todo, a disfrutar de cada paso dado.

A mi marido, Ignacio, por su cariño y paciencia. Gracias por ser ejemplo de esfuerzo y superación, por enseñarme a diario el valor de lo realmente importante.

Y a Alvarito, porque la vida es maravillosa. Jamás imaginé el sentimiento que alguien puede llegar a provocar en ti aun sin haberlo conocido. El proceso que nos hace vivir es una muestra más de que Dios no necesita las cosas perfectas.

« La adversidad tiene el don de despertar talentos que en la comodidad habrían
permanecido dormidos »

Horacio

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	3
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	9
ÍNDICE DE FIGURAS	11
ÍNDICE DE TABLAS	13
RESUMEN	15
1. INTRODUCCIÓN.....	17
1.1. Enfermedad celiaca	19
1.1.1. Definición	19
1.1.2. Epidemiología	21
1.1.3. Etiopatogenia	23
1.1.4. Manifestaciones clínicas.....	25
1.1.5. Diagnóstico.....	30
1.2. Tratamiento	35
1.2.1. Gluten	35
1.2.2. Dieta sin gluten	36
1.2.3. Calidad nutricional de los alimentos sin gluten.....	40
1.3. Seguimiento y calidad de vida	42
1.3.1. Métodos de seguimiento.....	42
1.3.2. Balance de micronutrientes	45
1.3.3. Calidad de vida en enfermedad celiaca	48
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	53
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	59
3.1. Selección de la muestra.....	59
3.1.1. Emplazamiento	59
3.1.2. Diseño del estudio	59
3.1.3. Análisis estadístico.....	59
3.1.4. Población de estudio.....	60
3.2. Pruebas de valoración y determinaciones analíticas	62
3.2.1. Valoración clínica y datos socio-demográficos	62
3.2.2. Evaluación dietética	63
3.3. Medidas antropométricas	65

3.4. Obtención y procesamiento de muestras.....	66
3.5. Marcadores hematológicos y bioquímicos relacionados con la anemia.....	67
4. RESPONSABILIDADES ÉTICAS.....	71
5. FINANCIACIÓN	75
6. RESULTADOS.....	79
7. DISCUSIÓN.....	91
8. CONCLUSIONES	103
BIBLIOGRAFÍA.....	109
ANEXOS	127

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- AAE: Anticuerpos antiendomiso
- AGA: Anticuerpos antigliadina
- AINE: Antiinflamatorios no esteroideos
- Anti-TGt: Anticuerpos antitransglutaminasa tisular humana.
- AT: Alergia al trigo
- AUP: Alimentos ultraprocesados
- CPA: Células Presentadoras de Antígenos
- CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud
- DH: Dermatitis herpetiforme
- DM: Dieta Mediterránea
- DM-I: Diabetes Mellitus tipo 1
- DPG: Péptidos deaminados de la gliadina
- DSG: Dieta sin gluten
- E: Especificidad
- EC: Enfermedad celíaca
- ECNR: Enfermedad celíaca no respondedora
- ECR: Enfermedad celíaca refractaria
- EII: Enfermedad inflamatoria intestinal
- ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
- EMA: Anticuerpos antiendomiso
- ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
- FACE: Federación de Asociaciones de Celíacos de España
- Fe: Hierro
- FODMAP: Carbohidratos de cadena corta rápidamente fermentables
- GIPS: Péptidos inmunogénicos del gluten
- HLA: Human Leukocyte Antigen
- HLA-DQ2: Marcador genético (heterodímero DQ2)
- HLA-DQ8: Marcador genético (heterodímero DQ8)

IFI: Inmunofluorescencia indirecta

IFN- γ : Interferón gamma

Ig: Inmunoglobulina

IgA: Inmunoglobulina A

IgE: Inmunoglobulina E

IgG: Inmunoglobulina G

IL: Interleucina

IL-18 Interleukina 18

IL-22 Interleukina 22

ISAK: Sociedad Internacional para el Avance de la Kineatropometría

LIEs Linfocitos intraepiteliales.

LT CD4+ Linfocitos T colaboradores

LT CD8+ Linfocitos T citotóxicos

MALT: Tejido linfoide asociado a mucosas

MHC Complejo Mayor de Histocompatibilidad

NICE National Institute for health and Care Excellence NK

NKG2D Célula Natural killer-citotóxica natural

OMS Organización Mundial de la Salud

Ppm: partes por millón

PSG: Productos sin gluten

S: Sensibilidad

SCB: Sobrecrecimiento bacteriano

SGNC Sensibilidad al gluten no celiaca

TNF: Factor de necrosis tumoral

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

TSH: Hormona estimulante del tiroides

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Prevalencia de EC en los diferentes continentes y países.

Figura 2: Incidencia de EC en el S.XXI.

Figura 3: Clasificación Marsh de las lesiones del intestino delgado.

Figura 4: Gluten y proteínas que lo forman.

Figura 5: Distribución porcentual de las heces recogidas durante la DSG con GIPs detectables según edades.

Figura 6: Porcentaje de transgresiones alimentarias según GIP y anticuerpos tTG y DGP.

Figura 7. Reclutamiento de pacientes y sujetos incluidos.

Figura 8. Adherencia a la DM y niveles de actividad física moderada (METS/semana) según el porcentaje de energía consumida procedente de AUP.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Diferencias patogénicas, clínicas y pronósticas entre la EC y la SGNC.

Tabla 2: Riesgos atribuidos a las distintas combinaciones de haplotipos.

Tabla 3: Manifestaciones extraintestinales y extradigestivas de la EC.

Tabla 4. Personas en las que se debe realizar un cribado de EC.

Tabla 5: Causas de atrofia vellositaria no atribuibles a EC.

Tabla 6. Clasificación de alimentos en función del contenido de gluten.

Tabla 7: Características clínicas, antropométricas y sociodemográficas de los participantes del estudio

Tabla 8: Diferencias en parámetros hematológicos y bioquímicos relacionados con anemia entre el grupo control, pacientes con DSG menos de 6 meses y pacientes con DSG más de 6 meses.

Tabla 9: Diferencias encontradas en la ingesta dietética entre el grupo control, pacientes con DSG menos de 6 meses y pacientes con DSG más de 6 meses.

Tabla 10: Diferencias en los resultados de la ingesta de alimentos entre el grupo control, pacientes con DSG menos de 6 meses y pacientes con DSG más de 6 meses.

Tabla 11: Características sociodemográficas de la muestra una vez realizada al menos 18 meses de DSG y pacientes sanos.

Tabla 12: Diferencias en el consumo de grupos de alimentos y en la clasificación de alimentos NOVA de los niños según la enfermedad celíaca.

Tabla 13: Diferencias entre los niños celíacos que siguen una dieta sin gluten durante menos de 6 meses frente a los niños celíacos que siguen una dieta sin gluten durante al menos 12 meses en los dominios de calidad de vida total y calidad de vida.

RESUMEN

La enfermedad celiaca (EC) es un trastorno sistémico de base inmunológico causado por la ingesta de gluten que afecta a individuos genéticamente susceptibles. Es una de las patologías con base genética más frecuentes, afectando más a niños.

Su incidencia está aumentando en los últimos años, situándose la prevalencia mundial de la enfermedad en torno al 1-3 %, aunque probablemente estos datos estén infraestimados debido a la variabilidad de sintomatología y al alto porcentaje de pacientes asintomáticos. Las características clínicas difieren en función de la edad de presentación, siendo frecuentes los síntomas digestivos en niños pequeños y predominando los síntomas extraintestinales en edades más avanzadas. El diagnóstico de la EC se realiza mediante la combinación de datos clínicos, serológicos, genéticos e histopatológicos. Exige un alto índice de sospecha puesto que hasta un 70% de los celíacos permanecen sin diagnóstico.

Actualmente, aunque hay en marcha multitud de estudios sobre el enfoque terapéutico de la enfermedad, el único tratamiento disponible es un cambio en el estilo de vida mediante la instauración de una dieta sin gluten (DSG) estricta. Es una dieta restrictiva que implica la exclusión de muchos productos básicos presentes en la dieta de los países occidentales como, pan, harina, pasta y otros hidratos de carbono, que son la principal fuente de energía. Esto puede llevar a una nutrición inadecuada que tiene especial importancia en niños y adolescentes que están en edad de crecimiento. Algunos autores indican la inadecuada distribución calórica de macronutrientes y deficiencia de micronutrientes (especialmente hierro, ácido fólico, y vitamina B12) y fibra. Además, una DSG nutricionalmente incorrecta con el consumo excesivo de productos sin gluten (PSG) comerciales puede promover la obesidad y afectar a la respuesta metabólica y, por tanto, a la salud. La DSG podría inducir el estrés oxidativo afectando al proceso de envejecimiento celular y ser un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Además, en niños, puede ser un factor de riesgo psicosocial por el impacto de una dieta estricta y restrictiva.

El objetivo de esta Tesis Doctoral fue estudiar el impacto de la DSG sobre los hábitos dietéticos y el balance de micronutrientes, concretamente del perfil férrico en niños diagnosticados de EC. Para ello se registró mediante encuestas el consumo de alimentos y se realizó una valoración nutricional mediante datos antropométricos y analíticos en una cohorte de 111 niños de entre 7 y 18 años de Granada, dividiendo además a los celíacos en subgrupos en función del tiempo de adherencia a la DSG.

Los resultados confirmaron que la DSG de los niños celíacos era nutricionalmente menos equilibrada que la del grupo control. Nuestros pacientes celíacos tenían una ingesta de hierro más baja que los controles, especialmente al comienzo de la DSG. El grupo control mostró un mayor consumo de folato, hierro, magnesio y selenio que el de aquellos niños con DSG durante más de 6 meses. Además el grupo que realizó una DSG durante más de 6 meses mostró una mayor ingesta de cobalamina, derivados cárnicos y pescado en comparación con aquellos con menos de 6 meses de cumplimiento de DSG. Respecto a los alimentos ultraprocesados (AUP) los niños celíacos presentaron un consumo superior respecto a los controles, que no tiende a mejorar a pesar de realizar más tiempo de DSG. En cuanto a los valores hematológicos, el grupo celiaco presentó niveles más bajos de hemoglobina y hematocrito respecto al grupo control pero sin llegar a presentar datos de anemia.

Estos resultados apoyan la necesidad de realizar un seguimiento más exhaustivo de los pacientes celíacos una vez diagnosticados, con la participación de nutricionistas para mejorar la calidad nutricional de la DSG, así como evaluar la suplementación de hierro y otros micronutrientes que puedan ser deficientes.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedad celiaca

1.1.1. Definición

La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátricas (ESPGHAN) define la enfermedad celiaca (EC) como un trastorno sistémico de base inmunológico causado por la ingesta de gluten y otras proteínas afines, que afecta a individuos genéticamente susceptibles, caracterizándose por una combinación de síntomas relacionados con la ingesta de gluten, aparición de autoanticuerpos específicos frente a la EC (anti-TGt, EMA, DPG), presencia de haplotipos HLA DQ2/DQ8 y enteropatía asociada al gluten ¹.

A pesar de que hasta ahora se consideraba principalmente una enfermedad del intestino delgado, a menudo afecta a varios órganos, tanto dentro, como fuera del tracto gastrointestinal. Las características clínicas son amplias y, a menudo, carentes de síntomas gastrointestinales, lo que hace aún más complicado el diagnóstico ². Esto hace que, a pesar de los avances en su conocimiento y el perfeccionamiento de las pruebas serológicas, la EC sigue siendo una entidad infradiagnosticada ³.

En la actualidad el concepto de EC se ha ampliado, pudiéndose incluir pacientes en los que la interacción entre su sistema inmunológico y el gluten puede expresarse a diferentes niveles. El más común y conocido es la enteropatía, pero también la lesión puede surgir a nivel de la piel (Dermatitis herpetiforme), mucosa oral (estomatitis aftosa de repetición), articulaciones (artritis) o riñón (nefritis). Los pacientes con sintomatología clásica constituyen tan sólo la punta del iceberg ⁴.

Cada vez es más frecuente diagnosticar nuevas patologías relacionadas con el gluten, entre las que destacan la sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) o la alergia al trigo, siendo preciso establecer un diagnóstico diferencial ^{5,6}. La SGNC es una entidad emergente que hace referencia a una amplia variedad de síntomas que se presentan por la

ingesta de gluten en personas no afectas de EC ⁷, se desconoce su prevalencia debido al alto porcentaje de pacientes que se autodiagnostican y no se han descrito complicaciones mayores de la SGNC sin tratamiento, ni enfermedades asociadas. Estudios más recientes aleatorizados doble ciego han demostrado una eficacia más elevada para la dieta de restricción de carbohidratos de cadena corta rápidamente fermentables (FODMAP) sobre la DSG en pacientes con SGNC, con importante mejoría de los síntomas ².

Tabla 1. Diferencias patogénicas, clínicas y pronósticas entre la EC y la SGNC ².

	Enfermedad celiaca (EC)	Sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC)
Intervalo de exposición al gluten y aparición de síntomas	De una semana a varios años	De horas a días
Patogenia	Inmunidad innata y adaptativa	Inmunidad Innata
HLA	HLA DQ2/DQ8 positivo en un 95% de los casos	HLA DQ2/DQ8 positivo en el 40-50% de los casos
Síntomas	Gastrointestinales y extra-intestinales, indistinguibles de la SGNC	Gastrointestinales y extra-intestinales, indistinguibles de la EC
Autoanticuerpos (EMA y Anti-TGt)	Casi siempre presentes	Siempre ausentes
Histopatología	Atrofia vellositaria presente	Atrofia vellositaria ausente
Historia natural	Trastornos coexistentes y complicaciones a largo plazo	Una DSG estricta no parece ser obligatoria debido a su historia natural
Dieta sin gluten (DSG)	Una DSG estricta modifica la historia natural de la enfermedad	Una DSG estricta no parece ser obligatoria debido a su historia natural

Además, se han descrito numerosas asociaciones de la EC con patologías autoinmunes, como déficit selectivo de Inmunoglobulina A (IgA), Diabetes mellitus tipo I (DM-I), tiroiditis, hepatitis autoinmunes, entre otras.

El retraso o ausencia de diagnóstico puede tener consecuencias importantes para la salud y la calidad de vida de las personas afectadas⁵. La malignización es la complicación más grave y viene determinada por la presencia mantenida de gluten en la dieta, incluso en pequeñas cantidades. Otras complicaciones de gran morbilidad en pacientes no tratados son la osteoporosis, infertilidad, abortos de repetición, alteraciones hepáticas, neurológicas, psiquiátricas, etc⁴.

1.1.2. Epidemiología

La EC tiene una distribución global a nivel mundial. Aunque existe cierta heterogeneidad entre los diversos países y continentes².



Figura 1: Prevalencia de EC en los diferentes continentes y países⁸.

En general, la EC afecta a todos los grupos de edad, especialmente a los niños ⁹, con una relación mujer/hombre de 2:1 ¹⁰. Sin embargo, más del 70% de los nuevos casos diagnosticados se producen en edades superiores a los 20 años.



Figura 2: Incidencia de EC en el S.XXI ¹¹

La EC ha experimentado un notable aumento de su prevalencia en las tres últimas décadas, siendo una de las enfermedades de transmisión genética más frecuentes en los países de población caucásica ¹¹. La prevalencia se sitúa en torno al 1-3% en países occidentales ^{12,13}, en España se estima una prevalencia que oscila entre 1/71 en la población infantil y 1/357 en la población adulta ¹.

El aumento de la EC observada en algunos estudios, puede deberse al éxito de la estrategia de localizar casos y a la accesibilidad de pruebas serológicas más sensibles y específicas para el diagnóstico ¹⁴.

Existen varios grupos de riesgos, los cuales presentan una mayor predisposición para padecer la enfermedad que la población general. Los grupos de riesgos más comunes

son los familiares de primer grado presentando una prevalencia promedio entre 10-20%². Se incrementa el riesgo de EC además en aquellos que padecen patologías como DM-I, anemia, artritis, artrosis, osteoporosis, infertilidad y síndrome de Down¹⁵.

Múltiples estudios han estudiado la prevalencia de EC en estos grupos de riesgo, presentando entre un 5-12% más de probabilidad de padecer la enfermedad en pacientes con síndrome de Down, entre 2,6-7,8% en pacientes con DM-I, un 8% en pacientes con déficit selectivo de IgA, un 2-7% en aquellos afectados de tiroiditis autoinmune, y un 2,3% en familiares de segundo grado¹⁶⁻¹⁹.

Un mejor conocimiento sobre la distribución mundial de la EC, ayudará a comprender mejor el papel que desempeñan los diferentes factores genéticos y de las influencias ambientales.

1.1.3. Etiopatogenia

La EC es una patología autoinmune en la que participan diversos factores genéticos, ambientales e inmunológicos y la combinación de estos puede desencadenar el desarrollo de la enfermedad.

Factores genéticos. Se ha comprobado que la EC está fuertemente asociada con genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad o sistema HLA humano (HLA DQ2 en el 90-95% y HLA DQ8 en el resto). Estos heterodímeros de riesgo están presentes aproximadamente en el 30% de la población general pero solo el 1% desarrolla la enfermedad, por tanto, la presencia del componente genético es una condición necesaria pero no suficiente para su desarrollo, por lo que la ausencia de HLA excluye el diagnóstico de EC debido al elevado valor predictivo negativo que posee. La mayoría de los pacientes DQ2 positivos son portadores del haplotipo 8.1 que incluye otros alelos capaces de modificar el efecto de DQ y está asociado con otras enfermedades autoinmunes^{1,20}. En los últimos años, se han identificado otros genes no-HLA que podrían participar en la susceptibilidad a la EC^{7,21}.

Tabla 2: Riesgos atribuidos a las distintas combinaciones de haplotipos ²².

Haplotipos	DRB1*03- DQB1*0201- DQA1*0501 (DQ2.5)	DRBQ*07- DQB1*0202- DQA1*0202 (DQ2.2)	DRBQ*11- DQB1*03:01- DQA1*0505 (DQ7.5)	DRBQ*04- DQB1*03:02- DQA1*03 (DQ8)	Otros
DRB1*03- DQB1*0201- DQA1*0501 (DQ2.5)	Muy alto	Muy alto	Alto	Alto-Muy alto	Alto
DRBQ*07- DQB1*0202- DQA1*0202 (DQ2.2)		Moderado- Alto	Alto	Moderado- Alto	Moderado
DRBQ*11- DQB1*03:01- DQA1*0505 (DQ7.5)				Moderado	Bajo
DRBQ*04- DQB1*03:02- DQA1*03 (DQ8)				Moderado- Alto	Moderado
Otros					Sin riesgo

Factores ambientales. La ingesta de gluten es el principal factor ambiental involucrado en el desarrollo de la EC y se relaciona tanto con la cantidad como con la frecuencia de la ingesta ²³. Múltiples estudios han propuesto diversos factores que pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad, como el momento de la introducción de gluten ^{24,25}, lactancia materna, parto vaginal ²⁶, uso de antibióticos, infecciones repetidas en la infancia ²⁷, sin haber sido posible demostrarlo y precisando estudios adicionales para establecer si dichos factores afecta al equilibrio tolerancia-respuesta inmune.

Factores inmunológicos. La respuesta inmune responsable de la enteropatía observada en la EC incluye una respuesta innata mediada por linfocitos intraepiteliales (LIEs) de la mucosa y una respuesta adaptativa mediada por linfocitos de la submucosa. Esta respuesta adaptativa, humoral y celular, va dirigida frente al antígeno exógeno desencade-

nante de la EC, gliadinas (fracción soluble en alcohol del gluten), pero también frente auto antígenos (transglutaminasa tisular 2)⁴. Los pacientes con EC presentan un aumento de la permeabilidad intestinal, por lo que los fragmentos no digeridos de las prolaminas del trigo, cebada o centeno, de gran tamaño, pasan a través del epitelio intestinal hacia la lámina propia, provocando mediante diversas reacciones, la liberación de citoquinas pro inflamatorias (IFN- γ , TNF alfa, IL-18 e IL 22). El daño epitelial conduce en sí mismo a un incremento de la permeabilidad intestinal iniciando un bucle de retroalimentación que mantiene la reacción inflamatoria y la lesión intestinal²⁸.

Microbiota. Varios estudios han demostrado la relación de las enfermedades del tracto digestivo con alteración en la composición de la microbiota intestinal²⁹, así en niños y adultos con EC se ha observado cantidades reducidas de *Bifidobacterium* spp³⁰ y *B.longum* e incrementadas de *Bacteroides* spp. El efecto de la composición de la microbiota intestinal sobre la etiopatogenia de la EC, podría estar relacionado con su actividad proteolítica y su capacidad para generar péptidos toxigénicos e inmunogénicos o para degradarlos en mayor medida y con su capacidad para regular la función de la barrera intestinal y la respuesta inmune al gluten favoreciendo el proceso inflamatorio de la EC². No obstante, no queda claro si las alteraciones encontradas en la microbiota intestinal en pacientes celíacos son causa o consecuencia de la enfermedad.

1.1.4. Manifestaciones clínicas

Formas de presentación

-Enfermedad celíaca subclínica: aquella que está por debajo del umbral de detección clínica, sin síntomas suficientes para iniciar una búsqueda intencionada de la enfermedad, pero con serologías, genética y biopsias positivas. Incluye por ejemplo a los pacientes diagnosticado por cribado poblacional.

-Enfermedad celiaca clásica: enteropatía inducida por gluten con síntomas de malabsorción como diarrea, retraso del crecimiento y anemia. Es la más frecuente en la población pediátrica pero sin embargo, cada día se realizan más diagnósticos precoces haciendo difícil ver la descripción clínica clásica. Además, en familias con un miembro diagnosticado de EC el consumo de gluten es muy inferior al consumo en familias sin casos de EC; esto favorece las formas poco sintomáticas y puede retrasar el diagnóstico ³¹.

-Enfermedad celiaca no clásica: pacientes con síntomas digestivos menores o manifestaciones extraintestinales. Es más frecuente en la población adulta³².

-Enfermedad celiaca latente: paciente con una biopsia normal pero que padecieron o padecerán una enteropatía. HLA positivo con o sin anticuerpos positivos.

-Enfermedad celiaca potencial: pacientes con HLA compatible con EC, y anticuerpos específicos positivos pero mucosa normal en la biopsia duodenal ³.

-Enfermedad celiaca refractaria: se define como aquella con persistencia de atrofia vellositaria y malabsorción clínica a pesar de una DSG mantenida de forma correcta durante 12 meses.

-Enfermedad celiaca seronegativa: pacientes con clínica compatible, haplotipo HLA de riesgo, serología negativa y lesiones histológicas características de la EC que revierten tras iniciar una DSG.

Clínica

Las características clínicas difieren en función de la edad de presentación. Los síntomas digestivos y el retraso de crecimiento son frecuentes en aquellos niños que son diagnosticados en los primeros años de vida ³³. Además, los síntomas gastrointestinales van a depender en gran medida de la longitud del intestino afectado y de la intensidad de las lesiones histológicas ¹.

Los niños de más edad además de síntomas como diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal, vómitos e irritabilidad, pueden cursar con estreñimiento, cambios en el estado de ánimo, cefaleas, irregularidades menstruales, aftas orales, artralgias u osteopenia.

En adultos la enfermedad viene determinada por un amplio rango de signos y síntomas donde predominan las manifestaciones extraintestinales², como osteoporosis por déficit de vitamina D, artritis, hipertransaminasemia, parestesias, infertilidad, abortos de repetición, astenia, depresión, fatiga, ansiedad, neuropatía periférica...³⁴. En algunos casos, se descubren síntomas que sugieren que la enfermedad estaba presente desde la infancia, como un retraso del crecimiento³⁵. Los síntomas extraintestinales son derivados de la malabsorción de nutrientes, sustancias que en pequeñas cantidades son esenciales para la vida (vitaminas, minerales y oligoelementos), y/o de condiciones autoinmunes relacionadas o no con la enfermedad.

En un estudio realizado en Italia, llevado a cabo en 42 centros, la anemia por déficit de hierro parecía ser el síntoma extraintestinal más frecuente, tanto en niños como en adultos^{2,36,37}. De hecho, se estima que 5% de los individuos con anemia ferropénica tienen EC como causa de la misma, siendo este porcentaje mayor si sólo tuviéramos en cuenta a los pacientes con anemia refractarios a tratamiento con hierro oral⁴. La patogénesis de la anemia es multifactorial, incluyendo la malabsorción de hierro y folato en el intestino proximal y la malabsorción de vitamina B12 en los casos de afectación distal^{38,39}. La ferropenia sin anemia es un rasgo muy típico de los pacientes afectados de EC, siendo la alteración analítica más frecuente. La ferropenia es aquella condición clínica en la que el hierro disponible es insuficiente para satisfacer los requerimientos metabólicos del organismo, puede cursar con o sin anemia y que puede deteriorar la calidad de vida debido a síntomas como debilidad, fatiga, pobre tolerancia al ejercicio y falta de concentración^{1,40}.

Tabla 3: Manifestaciones extraintestinales y extradigestivas de la EC ¹.

MANIFESTACIÓN	CAUSA PROBABLE
CUTÁNEAS	
Equimosis y petequias	Deficiencia Vitamina K o trombopenia
Edema	Hipoproteinemia
D. Herpetiforme	Autoinmunidad epidémica mediada por anti-TGt (tipo3)
Hiperqueratosis folicular y dermatitis	Malabsorción Vitamina , Malabsorción complejo B
NEUROLÓGICAS	
Neuropatía periférica	Deficiencia complejo B (B12 y tiamina)
Ataxia	Daño de cordones posteriores médula y cerebral
Lesiones desmielinizantes SNC y vértigos	Disfunción neurológica inmunomediada
ESQUELÉTICAS	
Osteopenia, Osteoporosis	Malabsorción Ca y Vitamina D, Hiperparatiroidismo 2°
Fracturas	Osteopenia-osteoporosis
Osteoartropatía	Desconocido
ENDOCRINOLÓGICAS	
Amenorrea, Infertilidad, impotencia	Disfunción hipotálamo-hipofisaria-Malnutrición
Hiperparatiroidismo 2°	Disfunción inmune y Malabsorción Ca y Vitamina D
HEMATOLÓGICAS	
Anemia	Déficit de hierro, folato, Vitamina B12 o piridoxina
Hemorragia	Deficiencia Vitamina K, trombopenia por déficit de folato
HEPÁTICAS	
Hipertransaminasemia	Hepatitis linfocítica
Hepatitis autoinmune	Autoinmunidad
MUSCULARES	
Sarcopenia	Malnutrición debido a malabsorción
Tetania	Malabsorción de Ca, Vitamina D y/o magnesio
Debilidad	Atrofia muscular

Enfermedades asociadas

Estudios recientes han confirmado que las enfermedades autoinmunes son entre 3-10 veces más frecuentes en pacientes con EC que en la población general ². La mayor parte de los estudios encuentran que el diagnóstico precoz de la EC y la rápida retirada de gluten de la dieta disminuyen de forma importante el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes. No obstante, otros investigadores han determinado que estas enfermedades no presentan correlación con la duración de ingesta de gluten.

Las más prevalentes son el déficit aislado de IgA (IA sérica <10mg/L), la DM- I, la enfermedad tiroidea autoinmune, el síndrome de Sjögren, la enfermedad de Addison, la hepatitis autoinmune, la enfermedad hepática colestásica autoinmune y la colangitis biliar primaria ⁴¹.

A continuación se expone una tabla con aquellas personas que tanto por síntomas compatibles o por presentar un riesgo aumentado, debería investigarse la EC.

Tabla 4. Personas en las que se debe realizar un cribado de EC de acuerdo con las nuevas guías de la ESGHAN para el diagnóstico de EC en niños y adolescentes ².

Niños y adolescentes con síntomas y signos no explicados de:
Diarrea crónica o intermitente
Retraso en el desarrollo, pérdida de peso, crecimiento retrasado
Pubertad retrasada, amenorrea
Anemia por deficiencia de hierro
Náuseas o vómitos
Dolor abdominal crónico o distensión
Estreñimiento crónico
Fatiga crónica, estomatosis aftosa recurrente (úlceras bucales)
Erupciones cutáneas similares a la Dermatitis herpetiforme
Fracturas con trauma/osteopenia/osteoporosis
Pruebas hepáticas alteradas

Niños y adolescentes asintomáticos con riesgo de EC incrementado
Diabetes mellitus tipo I
Síndrome de Down
Enfermedad tiroidea autoinmune
Síndrome de Turner
Síndrome de Williams
Deficiencia selectiva de Inmunoglobulina A (IgA)
Enfermedad hepática autoinmune
Familiares de primer grado con EC

1.1.5. Diagnóstico

El diagnóstico de la EC ha sufrido grandes cambios en las últimas décadas, perdiendo cada vez más importancia la biopsia duodenal. En 2020 surgen los nuevos criterios diagnósticos de la ESPGHAN, que desplazan a los de 2012 que supusieron un gran avance, pues fue la primera vez que se contempla la posibilidad de establecer el diagnóstico de EC sin la necesidad de realizar biopsia en casos muy concretos ⁴². Actualmente, como novedad, en los criterios de la ESPGHAN 2020 la determinación de HLA y la presencia de síntomas ya no son un criterio para poder establecer el diagnóstico basado en serología y sin biopsia.

Según los criterios ESPGHAN 2020 puede realizarse de forma segura el diagnóstico sin biopsia en niños con anticuerpos anti-transglutaminasa IgA >10 veces el valor normal y con anticuerpos antiendomisio positivos extraídos en una segunda muestra de sangre.

El diagnóstico de la EC exige un alto índice de sospecha puesto que hasta un 70% de los celíacos permanecen sin diagnóstico.

Es imprescindible continuar realizando una dieta que contenga gluten previo al estudio diagnóstico, tanto serológico como histológico, puesto que la DSG normaliza la analítica y reestablece las lesiones provocando falsos negativos ⁴³.

La combinación de valores muy elevados de anticuerpos antitransglutaminasa y anticuerpos antiendomiso positivo tiene una sensibilidad (S), especificidad (E) y valor predictivo positivo (VPP) de 69,3%, 96%, y 99,6% respectivamente que sumando la clínica tiene una S y VPP de casi 100%.⁴⁴.

El diagnóstico de la EC se realiza mediante la combinación de datos clínicos, serológicos, genéticos e histopatológicos. Y el diagnóstico se confirma con la resolución de los síntomas tras la DSG y la negativización de anticuerpos. Si no se negativizan y las lesiones de la biopsia no eran típicas de EC, se recomienda realizar una segunda biopsia⁴⁵.

Estudio serológico

Los marcadores serológicos para realizar el diagnóstico de la EC se pueden dividir en dos grupos:

- 1) Los autoanticuerpos dirigidos contra el autoantígeno, como los anticuerpos antitransglutaminasa tisular tipo 2 IgA e IgG (anti-TGt) y los anticuerpos antiendomiso IgA e IgG (EMA).

Los anticuerpos anti TG2 isotipo IgA son los más sensibles (78-100%) y por tanto utilizados para el despistaje de la enfermedad de acuerdo con las recomendaciones de la ESPGHAN, además valores muy elevados en niños presentan una alta concordancia con daño en la mucosa, siendo valores elevados diez veces su valor normal altamente sugestivos de EC. No obstante, aunque el descenso de los anti-TGt IgA se interpreta como una señal de recuperación histológica intestinal, la negativización de estos anticuerpos no implica necesariamente la recuperación total de la mucosa intestinal⁴.

Los anticuerpos EMA poseen una alta especificidad (cercana al 100%), por lo que se suelen reservar para confirmar los resultados positivos de los anti-TGt⁴².

- 2) Los anticuerpos dirigidos contra el agente tóxico (gliadina) como los anticuerpos antigliadina IgA e IgG (AGA) y anticuerpos contra los péptidos de gliadina deaminados IgA e IgG (DPG). Aunque en niños menores de 2 años los anticuerpos anti-DPG puede ser el primer marcador en positivizarse, no hay evidencia actualmente de tener una mayor eficacia que los anti-TGt o los EMA.

Es importante tener en cuenta que no debería interpretarse como negativos los resultados obtenidos en pacientes con déficit de IgA, en menores de 2 años, en pacientes inmunodeprimidos, o en individuos que realicen una dieta baja en gluten. También pueden dar falsos negativos en niños y adultos con lesión histológica sin atrofia (Marsh 1 y 2) ².

Los marcadores serológicos también se utilizan para el cribado en población de riesgo y para la monitorización del tratamiento a la DSG, indicando la existencia de transgresiones dietéticas ⁴⁶, aunque sabemos que este método puede ser insuficiente para un correcto control durante el seguimiento ⁴⁷.

Estudio genético

El genotipado HLA ha sido siempre valorado para reforzar el diagnóstico pero según los últimos criterios establecidos por la ESGHAN en 2020 ya no es requerido porque el valor diagnóstico que añade en casos de pacientes con anticuerpos muy elevados parece escaso ⁴⁴.

Aunque actualmente no se incluye en el protocolo inicial de diagnóstico, el estudio genético puede ser muy útil en algunas situaciones: 1) en pacientes con dudas diagnósticas, 2) para identificar individuos de riesgo elevado, y realizar seguimiento clínico-analítico periódico en caso de ser positivo y no precisando más estudios en caso de es-

tudio genético negativo, 3) en personas que por decisión propia y previo al diagnóstico de certeza, ya han iniciado una DSG, para descartar enfermedad o apoyar el diagnóstico.

Biopsia de intestino delgado y estudio histopatológico

Actualmente la biopsia es el “patrón oro” en el diagnóstico de la EC para detectar atrofia vellositaria en la mucosa del intestino delgado ².

Los hallazgos clásicos de EC incluyen atrofia vellositaria, aumento de LIEs (>25 LIEs/100) e hiperplasia de criptas.

Los trastornos del intestino delgado que pueden presentar atrofia vellositaria, además de la EC, se resumen en la tabla 5.

Tabla 5: Causas de atrofia vellositaria no atribuibles a EC ².

Esprúe tropical
Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado
Enteropatía autoinmune
Enteropatía asociada con fármacos
Enfermedad de Whipple
Esprue colágeno
Enfermedad de Crohn
Enteritis infecciosa (tuberculosis, giardiasis)
Enfermedad de injerto contra huésped
Malnutrición
Duodenitis péptica
Inmunodeficiencia variable común

La toma de biopsia para el diagnóstico de EC debe realizarse mientras el paciente sigue una dieta con gluten. Si el paciente ha iniciado una DSG, debe reintroducirse el gluten previo a realizar la biopsia intestinal ¹. Se aconseja obtener al menos cuatro biopsias de duodeno y dos de bulbo debido a la distribución parcheada de las lesiones ⁴⁸.

Durante los últimos años ha surgido la duda sobre la importancia de la biopsia intestinal y sobre la necesidad de realizarla a todos los pacientes con sospecha de EC ⁴⁹.

Según las últimas recomendaciones publicadas recientemente en 2020 por la ESPGHAN, y que han supuesto una revolución en el diagnóstico de esta enfermedad, se podrá prescindir de la toma de biopsias de intestino delgado en niños sintomáticos o no, con títulos de anticuerpos anti-TGt IgA >10 veces lo normal y EMA positivos extraídos en una segunda muestra analítica. Para los pacientes asintomáticos la decisión de no realizar biopsia debe ser considerada con cautela y con la decisión conjunta del paciente o de su tutor legal ⁴⁴.

Para estandarizar los informes de la interpretación de las biopsias de intestino delgado en pacientes con EC, se han propuesto sistemas de clasificación. El más utilizado es el sistema Marsh que establece diferentes grados: Marsh 0 o Lesión pre-infiltrativa, Marsh 1 o Lesión infiltrativa, con LIEs > 25% pero con estructura vellositaria normal, Marsh 2 o Lesión infiltrativa-hiperplásica, con criptas hiperplásicas y Marsh 3 o Lesión destructiva con atrofia de las vellosidades.

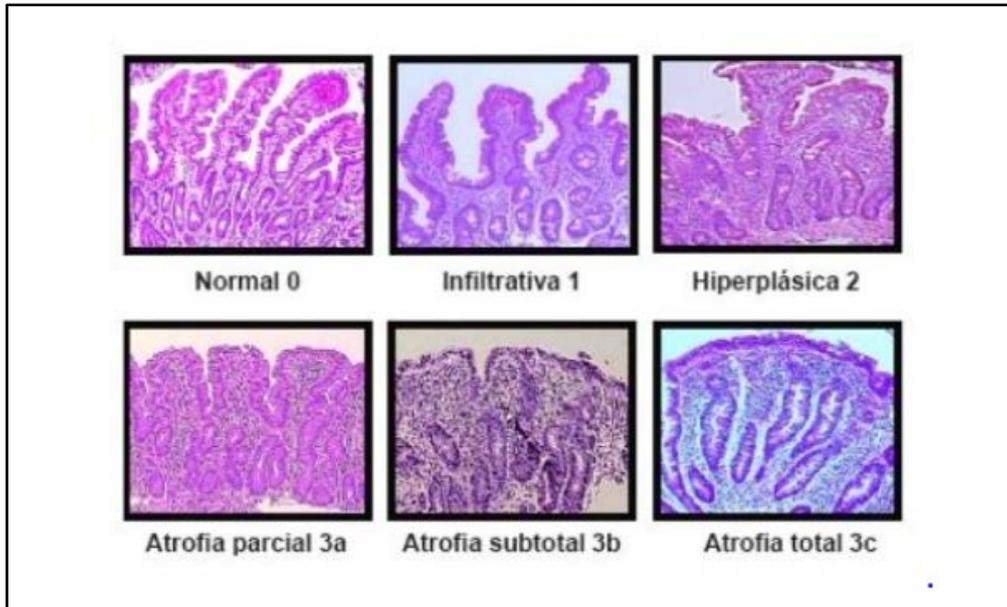


Figura 3. Clasificación Marsh de las lesiones del intestino delgado⁵⁰.

1.2. Tratamiento

1.2.1. Gluten

El gluten es una fracción de las proteínas de algunos cereales, presente en alimentos básicos e importantes del día a día. El término gluten se refiere a la fracción proteica principal del trigo; la gliadina (prolamina del trigo) que es la fracción del gluten soluble en alcohol, y que contiene la mayor parte de los componentes inmunogénicos.

Estas proteínas se clasifican en cuatro fracciones de acuerdo a su solubilidad: albúminas (solubles en agua), globulinas (solución salina), gliadinas (solubles en alcohol) y gluteninas (solubles en ácidos, bases...). Las gliadinas y gluteninas son las denominadas “prolaminas”, al igual que sus homólogos del centeno, cebada y avena: secalina, hordeína y avenina, respectivamente. El término “gluten” es utilizado generalmente para referirnos tanto a las prolaminas del trigo como a las otras prolaminas contenidas en otros cereales⁴.

El gluten es una proteína barata y de bajo valor nutritivo, posee resistencia y capacidad de elasticidad siendo esencial para la panificación. Además es estable al calor y tiene la capacidad de actuar como un agente aglutinante y extensor, utilizándose como aditivo en alimentos procesados para mejorar la textura, sabor y retención de la humedad. También puede utilizarse en dulces, condimentos, y productos de confitería como espesante, emulsionante o agente gelificante ⁵¹. La ingesta diaria promedio de gluten en una dieta occidental es de 5 a 20 gramos al día.

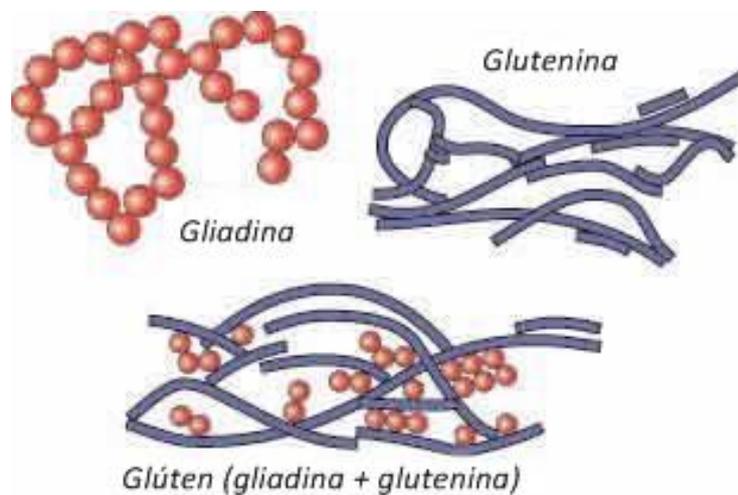


Figura 4: Gluten y proteínas que lo forman ⁵².

1.2.2. Dieta sin gluten

Una vez diagnosticada la EC, el único tratamiento disponible en la actualidad consiste en mantener una dieta estricta sin gluten durante toda la vida ⁵³. Esto permite la normalización de los síntomas en dos semanas aproximadamente, normalización serológica en 6-12 meses y recuperación de las vellosidades intestinales en torno a 1-2 años tras iniciar la dieta ⁴.

La dieta libre de gluten debe aportar todos los nutrientes necesarios para el paciente según su edad, su etapa evolutiva y situación de gravedad. Esta dieta es restrictiva y

consiste en eliminar todas las especies *Triticum*, tales como trigo duro, trigo espelta y trigo khorosan; triticale (cereal obtenido por el cruce de trigo y centeno), cebada, centeno, así como todos sus derivados: almidón, harina, pan, pasta, etc. En general se recomienda evitar la avena en los pacientes celíacos debido a la alta probabilidad de contaminación, ya sea durante el cultivo, transporte, almacenamiento o tratamiento de los cereales⁴⁴.

La DSG se debe basar principalmente en alimentos frescos, que en su origen no contienen gluten, tales como frutas, verduras, hortalizas, huevo, carnes, pescados, leche...y en productos lo menos procesados posibles. A continuación se muestra un listado con los alimentos libres de gluten, aquellos que pueden contener gluten debiendo estar atentos al etiquetado, y aquellos alimentos que contienen gluten y por tanto prohibidos en la DSG.

Tabla 6. Clasificación de alimentos en función del contenido de gluten ⁴.

Alimentos libres de gluten	Alimentos que pueden contener gluten	Alimentos que contienen gluten
<ul style="list-style-type: none"> - Leche y derivados: quesos, requesón, nata, yogures naturales y cuajada. - Alimentos infantiles (leches). - Todo tipo de carnes y vísceras frescas, congeladas y en conserva al natural, cecina, jamón serrano y jamón cocido de calidad extra. - Pescados y mariscos frescos, congelados, sin rebozar, y en conserva al natural o en aceite. - Huevos, huevina. - Verduras, hortalizas y tubérculos. - Frutas. - Arroz, maíz, tapioca y sus derivados. - Legumbres. - Azúcar, miel, edulcorantes. - Aceites y grasas comestibles. - Café en grano o molido, infusiones y refrescos. - Cacaos y chocolates a la taza. - Vinos, bebidas espumosas. - Aperitivos: encurtidos, palomitas maíz - Frutos secos naturales. - Sal, vinagre de vino, especias en rama, en grano y todas las naturales. 	<ul style="list-style-type: none"> -Embutidos: mortadela, chorizo, morcilla, salchichas, etc. - Patés. Quesos fundidos, de untar, especiales para pizzas. - Conservas de carne, albóndigas, hamburguesas. - Conservas de pescado en salsa, con tomate frito. - Salsas, condimentos y colorantes alimentarios. - Sucedáneos de café, chocolate, cacao y otras bebidas de máquina. - Frutos secos tostados o fritos con harina y sal. - Caramelos y golosinas. - Algunos tipos de helados. - Especias molidas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pan, cereales y harinas de Trigo, cebada, centeno, triticale y kamut. - Bollos, pasteles y tartas. - Galletas, bizcochos y productos de repostería. - Pasta alimenticia: fideos, macarrones, tallarines, etc. - Bebidas destiladas o fermentadas a partir de cereales: cerveza, agua de cebada. - Productos manufacturados en los que entre en su composición cualquiera de las harinas ya citadas y en cualquiera de sus formas: almidones, féculas, sémolas, proteínas. - Obleas de comunión. - Avena sin certificar y/o no segura.

Dado que está demostrado que la ingesta incluso de muy pequeñas cantidades de gluten de forma continuada puede dañar las vellosidades intestinales y provocar otros trastornos, incluso en ausencia de síntomas, el Codex alimentario establece en España como límite máximo de contenido de gluten, para que los productos sean considerados sin gluten, la cifra de 20 ppm (20 mg por kg) y 200 ppm para los alimentos elaborados con almidón de trigo.

La DSG estricta se asocia a numerosas ventajas: principalmente una vez eliminado el gluten, desaparecen los síntomas y se normalizan las lesiones histológicas. Pero además, realizar una DSG previene problemas ya descritos en celíacos, como osteoporosis, abortos, retraso del crecimiento intrauterino, infertilidad masculina y una reducción en el riesgo de desarrollar enfermedades linfoproliferativas siendo éstas la complicación más grave y con mal pronóstico de la EC ⁴.

La principal dificultad de realizar la DSG es la complejidad para detectar el gluten de forma rutinaria, especialmente en los alimentos procesados, lo que hace que dichos productos puedan llegar a precios elevados. Para facilitar su realización y reconocer alimentos libres de gluten es preciso ver el etiquetado de todos los alimentos industriales y comprobar si aparecen en la lista de alimentos sin gluten de la Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE) o si tienen la certificación del Sistema de Licencia Europeo “Espiga Barrada”

En opinión de algunos autores, los siguientes factores contribuyen a una mejor adherencia a la DSG: buen conocimiento de la enfermedad, mayor nivel social y educativo, sexo femenino, jóvenes, autoestima alta, buenas calificaciones en el colegio, buena disponibilidad y etiquetado de los productos, buen contacto con un médico, un nutricionista y ser socio de la asociación de celíacos ⁵⁴.

Recientemente ha crecido el interés en buscar nuevas alternativas de tratamiento basadas en mecanismos implicados en la etiopatogenia de la enfermedad ⁵⁵: la alteración de la permeabilidad de la mucosa, los procesos autoinmunes y la respuesta inflamatoria de la mucosa intestinal. Las terapias farmacológicas incluyen enzimas para inactivar los péptidos inmunogénicos del gluten dentro del tracto gastrointestinal ⁵⁶, agentes que se-

cuestren el gluten en la luz intestinal, moduladores de la permeabilidad y/o la presentación de antígenos, incluyendo bloqueo de la TG2, bloqueo de la unión HLA con las células T, modulación de la respuesta inflamatoria y el desarrollo de vacunas capaces de inducir tolerancia oral a la gliadina ²¹.

1.2.3. Calidad nutricional de los alimentos sin gluten

La DSG se ha relacionado con problemas nutricionales por defecto y por exceso. Algunos estudios aseguran que aproximadamente el 20-38% de los pacientes con EC tienen complicaciones nutricionales como desequilibrio de calorías o proteínas y déficits en vitaminas y minerales ^{57,58}.

Los PSG procesados industrialmente están compuestos por complejas combinaciones de ingredientes, lo que difiere de los alimentos con gluten y con el fin de mejorar su patabilidad, contienen un mayor aporte calórico a expensas de contener altas cantidades de hidratos de carbono, grasas saturadas ⁵⁹, azúcares simples y sal ⁶⁰⁻⁶¹, por lo que esta dieta posee un elevado índice glucémico⁶². Además, el carácter restrictivo de la dieta conduce a una elección inadecuada de alimentos teniendo una preferencia por alimentos con alto contenido en grasas y proteínas. Esto es actualmente relevante considerando que la obesidad está aumentando en los pacientes celíacos ⁶³.

Respecto a las vitaminas y nutrientes, el trigo es una fuente importante de hierro, folatos y vitaminas D, por lo que la DSG suele ser deficitaria en estos micronutrientes ^{64,65}.

Por todo ello, el cumplimiento prolongado de la DSG podría ocasionar desbalances nutricionales en algunos pacientes con EC ⁶⁶.

La selección limitada de productos alimenticios en la dieta de los niños con EC induce a un alto consumo de productos envasados ⁶⁷ y AUP, que al ser más apetecibles, junto con su alta disponibilidad, bajo precio y un mercado agresivo los hace interferir con la capacidad de controlar unos hábitos alimentarios saludables. Diversos estudios correlaciona-

ron el consumo de AUP con el aumento de enfermedades crónicas no transmisibles en niños y adultos ^{68,69}.

En un estudio donde se compara el estado nutricional de pacientes celíacos con controles sanos encontramos que el 84% de los niños y adolescentes con EC consumen productos procesados sin gluten entre dos y tres veces al día ⁷⁰. Otras investigaciones ponen de manifiesto el gran impacto que estos productos tienen en la dieta, ya que aportaron casi una cuarta parte de la ingesta calórica total, suponiendo una dificultad adicional para cumplir con las recomendaciones nutricionales ⁷¹. Mariani et al indicaron que la dieta de un adolescente con EC es hiperproteica e hiperlipídica, y contiene niveles bajos de hidratos de carbono, hierro, calcio y fibra, pues tienden a compensar las restricciones de una DSG con productos de altos niveles de grasa, azúcar y calorías ⁷².

La elevada ingesta de grasa que tienden a consumir, junto con el mayor contenido de grasas saturadas de los productos comercializados sin gluten ⁷³, que explica la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad que se está encontrando en la población celíaca, implicando además complicaciones cardiovasculares y síndrome metabólico. Además la disbiosis intestinal causada por una dieta deficitaria en fibra, más el exceso de azúcares simples, proteínas y grasa animal, produce un aumento en la permeabilidad intestinal, creciendo por tanto, los trastornos metabólicos en esta población ⁷⁴.

Todo esto resalta la importancia de educar a la población celíaca para que realicen una dieta completa y que utilicen alimentos frescos y productos comerciales sin gluten nutricionalmente adecuados.

Los pseudocereales, como el amaranto, la quinoa y el trigo sarraceno representan una alternativa saludable a los ingredientes de uso frecuente en las DSG. Son una buena fuente de hidratos de carbono, proteínas, fibra, minerales, vitaminas y ácidos grasos poliinsaturados, que además de permitir una mayor variedad de alimentos ampliando las opciones para los niños con EC, pueden contribuir a mejorar la calidad de la DSG. Se usan con poca frecuencia debido a su poca disponibilidad y elevado coste aunque son una alternativa menos cara respecto a los PSG ⁶⁷.

Es fundamental que la dieta sea adecuada para los niños, ya que es la edad de máximo consumo energético y requerimientos nutricionales para favorecer el crecimiento, desarrollo y actividad física apropiada ⁷⁵.

La DSG debe de ser no sólo libre de gluten, sino también saludable; evitando déficits o excesos en minerales, vitaminas y nutrientes. Una mejor calidad nutricional de los PSG, implica una mejora en la salud de los pacientes celíacos.

1.3. Seguimiento y calidad de vida

1.3.1. Métodos de seguimiento

Es preciso realizar un seguimiento médico periódico e indefinido de los pacientes celíacos para valorar la evolución de los síntomas, controlar el crecimiento de los niños, vigilar el cumplimiento de la dieta y la posible aparición de complicaciones ⁷⁶.

Los objetivos principales del seguimiento a largo plazo del paciente celíaco son:

- Confirmación del diagnóstico mediante evaluación clínica y serológica a de la respuesta a una DSG estricta.
- Monitorización del grado de adherencia a las recomendaciones dietéticas, reforzando en cada visita la importancia de su cumplimiento.
- La educación de la enfermedad explicando la importancia y los beneficios de la DSG.
- La detección precoz de enfermedades asociadas y complicaciones.

El cumplimiento de la dieta estricta sin gluten es el objetivo principal en el tratamiento de la enfermedad, es una tarea diaria exigente y los pacientes necesitan tanta información como les sea posible. Deben de ser entrenados en el conocimiento de la DSG por un especialista con conocimientos en EC, y en algunos casos con la ayuda de un nutricionista experimentado. Las asociaciones de pacientes o grupos de apoyo pueden ofrecer también ayuda. El asesoramiento nutricional debe abordarse en el momento del diagnóstico, cuando el paciente está más vinculado a los alimentos con gluten y se sienten expuestos y vulnerables ⁷⁷.

Un estudio retrospectivo realizado a 387 niños celíacos concluye que aquellos controlados por atención primaria tuvieron un peor cumplimiento de la dieta que los controlados por los especialistas pediátricos ⁷⁸.

Existen varios métodos para evaluar el cumplimiento de la DSG como entrevistas con el especialista, encuestas, serología, histología y detección de gluten en heces.

Si bien los expertos coinciden en que la estricta adherencia a la DSG es crucial para la salud de los pacientes celíacos, no existen recomendaciones sobre la forma más eficaz de evaluar la adherencia ⁴⁷. La dificultad radica en que algunos pacientes son asintomáticos o si tienen síntomas pueden ser resultado de trastornos coexistentes, como síndrome de intestino irritable.

Probablemente el mejor método para evaluar el cumplimiento dietario son las entrevistas con un nutricionista experimentado, a través de diferentes cuestionarios, aunque este método tiene su limitación, pues la desaparición de los síntomas podría no ser una forma precisa para evaluar la adherencia.

El seguimiento mediante control serológico es ampliamente usado en la práctica clínica siendo los anticuerpos anti-TGt IgA los más utilizados, pero hay que tener en cuenta que la normalización de títulos serológicos no identifica transgresiones menores ^{79,80}.

La histología de intestino delgado es el método definitivo para evaluar la curación de la mucosa, confirmado la recuperación de la atrofia vellositaria y una correcta adherencia a la DSG, pero la ESPGHAN desaconseja su uso en niños debido a que es un riesgo

innecesario para el paciente con un impacto negativo en la calidad de vida y alto coste económico.

Recientemente, se ha descrito un novedoso método para controlar el cumplimiento de la DSG sin necesidad de realizar endoscopia. Este método detecta la presencia de péptidos de gluten en heces mediante la determinación de la presencia del anticuerpo anti gliadina 33-mer G12 (GIP). Este anticuerpo puede detectar pequeñas cantidades de gluten ingerido y representa un método cuantitativo para poder evaluar la ingesta de gluten en pacientes con EC ⁸¹.

Un estudio reciente demostró la utilidad clínica de GIP en heces como marcador de adherencia a la DSG en pacientes tras un año de inicio de la dieta, pues la adherencia estricta en el primer año es crucial para una recuperación del daño en la mucosa intestinal. Este estudio concluye que las tasas de heces positivas para GIP mostraron una tasa ascendente durante el seguimiento, lo que marca una relajación de los pacientes a medida que identifican que pueden tolerar algo de gluten sin síntomas y ajustar su dieta ⁸².

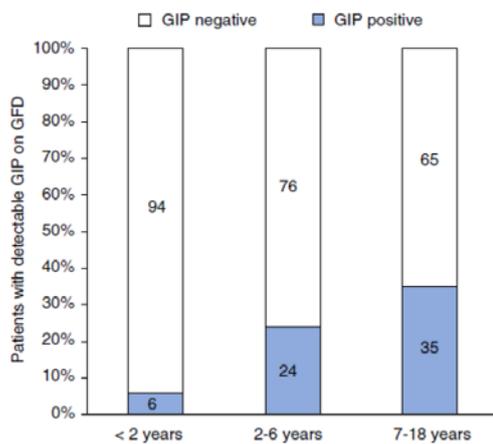


Figura 5: Distribución porcentual de las heces recogidas durante la DSG con GIPs detectables según edades ⁸².

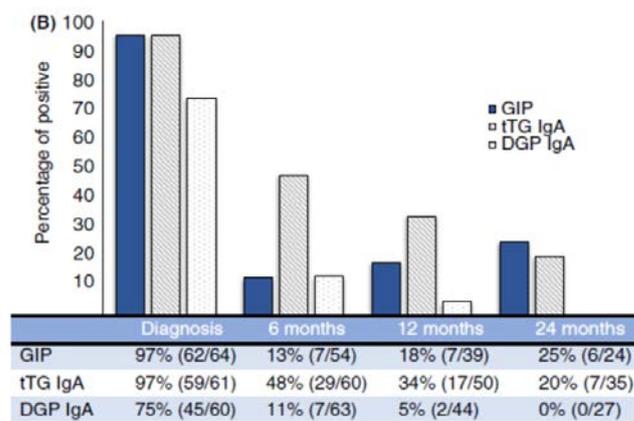


Figura 6: Porcentaje de transgresiones alimentarias según GIP y anticuerpos TGt y DGP

Estudios recientes sugieren por tanto, que la determinación de GIPs en heces u orina podría ser de gran utilidad para valorar transgresiones dietéticas ⁸³.

1.3.2. Balance de micronutrientes

El estado nutricional al momento del diagnóstico depende del tiempo de evolución de la enfermedad, grado de malabsorción intestinal y de la ingesta dietética. Se puede suponer que la eliminación del gluten de la dieta conlleva una recuperación en la mucosa intestinal ⁸⁴, modificando el estado nutricional observado al diagnóstico, pero realizar una dieta exenta de gluten puede conllevar en sí misma problemas debido a la restricción de tantos alimentos, asociando un mayor riesgo de deficiencias nutricionales.

Los micronutrientes, generalmente derivados de la ingesta de alimentos, son pequeñas cantidades de vitaminas y minerales requeridos por el cuerpo para la mayoría de las funciones celulares. Su deficiencia puede ocasionar un impacto negativo en el desarrollo físico y cognitivo de los niños, además de aumentar el riesgo de presentar enfermedades infecciosas y disminuir la agudeza visual, por lo que podríamos decir que los micronutrientes son una pieza importante en la calidad nutricional de la DSG.

Las deficiencias de calcio y hierro ^{65,85-86} son las más comunes encontradas en pacientes celíacos recién diagnosticados ⁸⁷. El déficit de calcio y vitamina D podría explicarse además por la baja ingesta de lácteos en esta población debido a la alta prevalencia de intolerancia a la lactosa asociada.

En una revisión sistemática y metaanálisis encontramos que aproximadamente 1 de cada 31 pacientes con anemia por déficit de hierro tiene evidencia histológica de EC. Este valor justificaría la realización de pruebas para investigar EC en pacientes con anemia por déficit de hierro ⁸⁸.

La experiencia clínica sugiere que los niños con EC potencial presentan deficiencia de hierro subclínica. Además de un papel en el transporte de oxígeno, el hierro juega un papel crucial en muchas funciones biológicas, como la producción de energía, la síntesis de ADN y la proliferación celular, pudiendo afectar la deficiencia de hierro al desarrollo psicomotor y cognitivo de los niños, provocando también un sistema inmunitario deficiente ⁸⁹⁻⁹³. Por lo tanto, esto apoyaría fuertemente la realización de un diagnóstico precoz y un seguimiento activo en pacientes potencialmente celíacos ⁹⁴.

Estudios epidemiológicos recomiendan la necesidad de llevar a cabo una evaluación nutricional de los niños celíacos, no solo al diagnóstico, si no también durante el seguimiento ⁹⁵ puesto que estas deficiencias nutricionales observadas en la EC pueden deberse a la propia enfermedad y/o ser por tanto consecuencia de la DSG. Además durante los primeros años de tratamiento los pacientes parecen seguir una dieta nutricionalmente adecuada, pero después de varios años de cumplimiento de la DSG se han detectado algunas deficiencias.

Algunos autores hablan de un déficit de vitaminas y oligoelementos en los pacientes que siguen una DSG basándose en el hecho de que muchos granos de cereal están enriquecidos con vitaminas y nutrientes (hierro, calcio, vitamina B1, riboflavina, zinc, ácido fólico, niacina, folatos) que no los ingerirían en su dieta. Las vitaminas más afectadas en estos pacientes son la vitamina B1, ácido fólico, vitamina D y vitamina C ^{75, 67, 96, 97}.

Se ha encontrado que más de 1 de cada 10 pacientes con EC que siguen una DSG padecen deficiencias de minerales como magnesio, calcio, zinc y hierro ⁹⁸. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que los déficits nutricionales encontrados en estos pacientes son por una mala planificación individual de la dieta y no tanto debido a la exclusión del gluten. Ohlund et al encontraron también una menor ingesta de selenio en pacientes celíacos, además del zinc y magnesio ⁹⁹.

Hallert et al. ¹⁰⁰ investigaron el estado vitamínico en pacientes celíacos con una DSG durante 10 años, observando ingestas de folato y vitamina B12 significativamente inferiores en la mitad de los pacientes celíacos, lo que puede tener implicaciones clínicas al considerar la relación entre deficiencia de vitaminas, elevados niveles de homocisteína total en plasma y enfermedad cardiovascular.

En la población pediátrica, como ya hemos mencionado, estas deficiencias pueden tener consecuencias significativas a largo plazo por lo que hace necesario realizar un seguimiento.

A todo paciente recién diagnosticado de EC, hay que realizarle una evaluación del estado nutricional con una historia dietética completa y una evaluación de parámetros antropométricos (peso, altura, índice de masa corporal) ¹⁰¹. Además, se debe evaluar el posible déficit de hierro, anemia, y déficit de vitamina D. En principio no suele ser necesario realizar análisis de otros déficits salvo que el paciente presente signos de malnutrición o riesgo de presentarla. En niños, la evolución del peso y talla puede reflejar adecuados requerimientos nutricionales y una correcta absorción del intestino delgado.

Las pruebas de laboratorio básicas a analizar previa a la visita médica pueden incluir, hemograma, ferritina, vitamina D, vitamina B12, ácido fólico, calcio, fosfatasa alcalina, pruebas de función hepática, hormona estimulante del tiroides (TSH) y anticuerpos anti-TGt IgA. No sería necesario realizar densitometrías óseas periódicas en niños, salvo que presenten algún factor de riesgo.

Se debe realizar control a todos los pacientes seis meses tras iniciar la DSG y a los pacientes con síntomas recurrentes. A niños con buena adherencia a la DSG se puede realizar seguimiento anual en lugar de cada dos años como se haría en pacientes adultos.

La principal razón para este intervalo más breve es la necesidad de un reconocimiento temprano de las enfermedades asociadas con la EC pediátrica y especialmente para comprobar la normalidad del crecimiento y desarrollo.

Se debe informar a los pacientes sobre posibles riesgos para su salud y aconsejarles el seguimiento de una dieta equilibrada y un estilo de vida activo ^{102,103}.

En definitiva no es necesario que una DSG produzca desequilibrios nutricionales si se corrigen las deficiencias nutricionales mediante el uso de ingredientes básicos y los niños reciben y aplican el asesoramiento nutricional adecuado ¹⁰⁴.

Se deben fomentar más estudios para obtener la mejor estrategia de asesoramiento nutricional para mejorar el valor nutricional de la DSG y así el crecimiento de los niños. El uso de ingredientes y tecnologías alternativos debe ser explotado con el fin de aumentar el contenido de micronutrientes en PSG ⁸⁷.

1.3.3. Calidad de vida en enfermedad celiaca

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la calidad de vida como una percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y los sistemas de valores en el que vive y en relación con sus metas, expectativas, modelos y preocupaciones. Es difícil buscar una definición objetiva puesto que es una percepción personal que expresa la forma en la que una persona siente su estado de salud y los aspectos no médicos de su vida. Además, estos puntos de vista serán muy diferentes en niños y adolescentes respecto a los adultos, y cambian a medida que el niño crece puesto que va modificándose su concepto de salud y enfermedad.

La medición de la calidad de vida de forma objetiva nos permitirá identificar aquellas áreas en las que existen problemas, aplicar intervenciones adecuadas y distribuir adecuadamente los recursos para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

La EC es bien conocida, pero no tanto su impacto en la vida del paciente. Es un trastorno crónico que tiene un impacto sobre los pacientes de muchas formas. El tratamiento es la DSG de por vida, y su correcta adherencia implica un cambio en el estilo de vida, se restringen alimentos habituales de la dieta como pan, harina, pasta, por lo que se convierte en una dieta socialmente restrictiva. Esto provoca un impacto psicológico considerable en los pacientes, que puede variar según los sujetos y las características clínicas ¹⁰⁵.

Realizar esta dieta puede llegar a ser un reto tanto para el paciente, como para el médico o nutricionista ya que se van a encontrar con una serie de problemas como falta de etiquetado, posible contaminación industrial, medicamentos que contienen gluten, dificultad para comer fuera de casa, o el elevado precio de los productos especiales industriales “sin gluten” ⁶⁷. Además de conocer los alimentos prohibidos, hay que saber qué marcas, qué establecimientos, cómo preparar y cocinar los alimentos, y estar al día de los cambios en las recomendaciones. Esto puede causar baja autoestima provocando deterioro en la calidad de vida y constituir un factor de riesgo para presentar problemas psicológicos ¹⁰⁶. Pynnonen et al indican que el factor más importante para la alta prevalencia de los trastornos psiquiátricos en esta población es la baja tasa de adherencia a la DSG ¹⁰⁷.

Parece razonable pensar que el inicio de la DSG resuelve los síntomas y por lo tanto debe de implicar una mejora la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), pero los efectos emocionales y sociales de la dieta pueden contrarrestar este efecto positivo. Una revisión sistemática de una muestra de 2728 sujetos resalta que la DSG significativamente mejora, pero no normaliza la CVRS en la EC ¹⁰⁸.

Otros estudios concluyen que cuando la EC se diagnostica en la infancia, su impacto en la calidad de vida es significativamente menor que en aquellos diagnosticados en la edad adulta ¹⁰⁹. Esto puede ser debido a que cuanto más pequeño, más fácil parece adaptarse a los cambios y modificar el estilo de vida, aun así no quiere decir que no se vean afectados con tantos cambios puesto que la DSG afecta a todas las actividades que implican la alimentación. Algunos autores han demostrado como la adherencia estricta a la dieta no es mayor del 42,5% ⁴. Además en esta etapa de la vida hay que recalcar la función esencial de los padres.

La adherencia a la DSG es la clave del éxito del tratamiento y prevención de complicaciones. Si bien es cierto que los niños suelen presentar mejor adherencia a la dieta, los problemas aparecen en la adolescencia donde son frecuentes las transgresiones ⁵⁴. En el marco de la pediatría se ha realizado algunos estudios específicos sobre la calidad de vida del celíaco, donde los adolescentes sí refieren una calidad de vida peor, sobre todo en el ámbito social y familiar^{110,111}. Otros estudios reportan que no hay diferencias significativas entre la calidad de vida de niños sanos y niños celíacos, pero parece que el uso de diferentes herramientas de evaluación de la CVRS puede afectar a los resultados ¹¹².

Esta limitación que supone realizar una DSG conduce al no cumplimiento del tratamiento lo que, además, implica la aparición de complicaciones y la reaparición de sintomatología y, a su vez, una repercusión en su calidad de vida por estos motivos ⁴.

Algunos estudios señalan que existen discrepancias importantes respecto a la percepción de la calidad de vida, entre niños, padres y médicos, siendo estos últimos los que la sobreestiman ¹¹³. Con el objetivo de contar con una herramienta que permita abordar la problemática de la CVRS de niños y adolescentes con EC se han validado cuestionarios fáciles y rápidos de realizar, como el cuestionario específico CDDUX. Estos instrumentos pueden detectar cambios en aspectos de la calidad de vida del niño celíaco que no se muestren a nivel clínico.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

El carácter sistémico de la EC implica realizar un abordaje multidisciplinar. La consulta con el pediatra gastroenterólogo es necesaria inicialmente durante el proceso diagnóstico de la enfermedad, y posteriormente, para la monitorización y adecuada interpretación de los resultados de las pruebas solicitadas durante el seguimiento, adherencia al tratamiento, así como para la identificación y correcto manejo de las complicaciones asociadas a la enfermedad.

La DSG estricta es actualmente el único tratamiento de la enfermedad e implica un gran cambio de vida, siendo a veces difícil realizar un estilo de vida saludable. Las deficiencias nutricionales observadas en los niños celíacos pueden deberse a la propia enfermedad y / o ser consecuencia de la dieta. Dado el aumento de incidencia de esta enfermedad, es fundamental conocer en profundo las consecuencias que conlleva no realizar la DSG correctamente, especialmente en niños en edad de crecimiento. Además, una deficiencia de micronutrientes (vitaminas y oligoelementos) pueden pasar desapercibida clínicamente, pues no presenta síntomas llamativos, salvo que sea una carencia moderada-grave.

Por lo tanto, nos planteamos si es necesaria la realización de un seguimiento más exhaustivo de los pacientes celíacos una vez diagnosticados, involucrando a nutricionistas expertos, que podría ayudar a paliar los efectos deletéreos de una DSG mal cumplimentada.

Objetivos:

La presente Tesis Doctoral tiene como objetivo general analizar el impacto de la DSG sobre los hábitos dietéticos y el balance de micronutrientes, concretamente el perfil férrico, en niños diagnosticados de EC de entre 7 y 18 años de la provincia de Granada.

Para conseguir dicho objetivo se han planteado los siguientes objetivos específicos:

- **Objetivo 1. Revisar el consumo de alimentos y la adherencia a la DSG, que siguen los pacientes con EC.**

Hipótesis 1. Si no presentan una adecuada educación nutricional y un correcto seguimiento de la enfermedad los pacientes celíacos pueden realizar una dieta desequilibrada debido a un alto consumo de alimentos procesados con poco valor nutricional. Así, mediante la realización de encuestas dietéticas determinaremos en qué medida los niños con EC de nuestra cohorte cumplen las recomendaciones españolas de ingesta de macro, y micronutrientes y adhesión a patrones saludables, como la Dieta Mediterránea.

- **Objetivo 2. Valorar el estado nutricional de niños y adolescentes celíacos que siguen una DSG respecto a sus controles sanos.**

Hipótesis 2. Sin una adecuada monitorización, los niños celíacos que siguen una DSG pueden presentar un estado nutricional deficiente debido al mal hábito dietético y al carácter restrictivo que conlleva la dieta. Se realizará una valoración nutricional a través de parámetros antropométricos y marcadores bioquímicos en sangre. Obtendremos resultados de la ingesta de macro y micronutrientes para identificar necesidades específicas y evaluar posibles deficiencias derivadas de una DSG, y las diferencias encontradas con población sana de la misma edad.

- **Objetivo 3. Determinar la influencia del tiempo de seguimiento de la DSG sobre el perfil férrico sanguíneo y el balance de micro y macronutrientes en la dieta de los pacientes celíacos.**

Hipótesis 3. Los pacientes celíacos presentan desbalances nutricionales de forma frecuente, debido en parte a la malabsorción causada por la enfermedad al diagnóstico y, en parte, por la realización de una inadecuada DSG, no conociéndose de qué modo influyen cada uno. Una DSG balanceada y correctamente monito-

rizada lleva al paciente a un estado de normalidad celular y bioquímica, así como a la corrección de la atrofia vellositaria, siendo por tanto su correcta instauración clave para alcanzar dichos objetivos. No se sabe cuánto tiempo es necesario para que esto ocurra, aunque la normalización puede iniciarse tras, aproximadamente, seis meses del inicio de la DSG. Resulta de sumo interés comparar los pacientes celíacos en subgrupos, en función del tiempo de adhesión a DSG, controlando por factores confusores como podrían ser la mala adhesión a la misma.

- **Objetivo 4. Evaluar el impacto psicológico y la calidad de vida de niños celíacos tras la instauración de la DSG.**

Hipótesis 4. La salud mental infanto-juvenil de la población celíaca se ve afectada por el consumo de una DSG mantenida, de tal modo que podremos demostrar, mediante la realización de test validados, la baja percepción de calidad de vida que tienen estos niños –con problemas en el ámbito social y emocional–, así como el posible aumento de trastornos psiquiátricos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1. Selección de la muestra.

3.1.1. Emplazamiento

En el estudio han participado el Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) de Granada, el Departamento de Fisiología de la Universidad de Granada y el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos “José Mataix Verdú” (INYTA) de esta misma Universidad.

3.1.2. Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, analítico de cohortes. Se incluyeron 111 sujetos en edad infantil (entre los 7 a 18 años) que asistían a la Consulta de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil (Servicio de Pediatría) del HUVN, así como controles sanos. Los pacientes y sus padres o tutores fueron convenientemente informados del estudio (Anexo I) y, en caso de aceptar su participación, se obtuvo el consentimiento firmado (Anexo II).

Se dividió a los sujetos en dos grupos, aquellos niños afectados de EC y el grupo control sano. En los sujetos con la enfermedad se prestó especial atención, a la hora de comparar variables, al tiempo de realización de DSG.

3.1.3. Análisis estadístico

Para evaluar las diferencias entre los niños con EC y los controles se utilizaron los análisis estadísticos apropiados.

Se empleó estadística descriptiva (media y desviación estándar) para las variables cuantitativas y porcentaje de participantes para las variables categóricas con el fin de

describir las características basales de la muestra del estudio. Realizamos la prueba t de Student para explorar las diferencias en las variables continuas. Además, se evaluaron las diferencias en las variables categóricas mediante la prueba de chi cuadrado.

Para la comparación entre los marcadores hematológicos y bioquímicos relacionados con la anemia entre los dos grupos de celíacos y el grupo sano de control se realizó un análisis unidireccional de la covarianza (ANCOVA) tras el ajuste por edad, sexo y peso.

Se realizaron comparaciones significativas por pares con ajustes de Bonferroni para mantener la tasa de error en $\alpha = 0,05$ y para identificar entre qué grupos las diferencias eran significativas (por ejemplo, grupo sano control frente a menos de 6 meses en una DSG).

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa informático “Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Estadísticas para Windows, Version 20, IBM Corp, Armonk, NY, USA), y se estableció una significación estadística a $p \leq 0,05$.

3.1.4. Población de estudio

El grupo control incluyó a 43 niños sanos, 20 del sexo femenino (46,5%) y 23 del sexo masculino (53,4%) sin enfermedades crónicas y con serología de EC negativa, decidiendo los padres su participación de forma voluntaria. Para el reclutamiento de los mismos se ofreció participar a hermanos de los pacientes, y además se informó a los directores de los colegios públicos y privados de la provincia por si algún niño quería participar, para lo que se les dio cita en el hospital. También se incluyeron pacientes seguidos en la Unidad y que consultaron en este Servicio por estreñimiento funcional crónico, según los criterios Roma IV^{114,115}. Los criterios de inclusión para el grupo control fueron edades comprendidas entre los 7 y 18 años, ausencia de anticuerpos anti transglutaminasa IgA e IgG, peso adecuado a su edad, apetito normal y ausencia de trastornos gastrointestinales en el año previo.

En el grupo de EC participaron 68 niños celíacos, entre 7 y 18 años, de ellos 52 del sexo femenino (76,5%) y 16 del sexo masculino (23,5%). La EC se diagnosticó siguiendo el protocolo habitual del hospital y según los criterios de la ESPGHAN vigentes en el momento del reclutamiento de los pacientes: presencia de autoanticuerpos y análisis histológico de la mucosa de intestino delgado. Además fueron incluidos aquellos pacientes diagnosticados sin biopsia pero con presencia de síntomas clínicos, positividad de alelos de riesgo HLA DQ2/DQ8 y serología positiva para anticuerpos antitransglutaminasa IgG >10 veces por encima del límite alto de la normalidad y antiendomiso IgA, de acuerdo a los criterios ESPGHAN mencionados.

Estos pacientes se dividieron en dos grupos, aquellos con una DSG durante más de 6 meses (DSG >6, n=47) y los que llevaban siguiendo una dieta exenta de gluten menos de 6 meses (DSG <6, N=21).

Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron la presencia de enfermedad hepática, reumatológica o renal crónica, inflamación aguda o crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes, asma crónica persistente, moderada o grave ¹¹⁶ y aquellos que consumieran fármacos antioxidantes o los que seguían otras dietas especiales por razones sociales o religiosas. También excluimos a sujetos que sufrían un proceso agudo en el momento de la extracción de la muestra, a pacientes obesos según los criterios de la International Task Force 132 ¹¹⁷ y los que no firmaron el consentimiento informado.

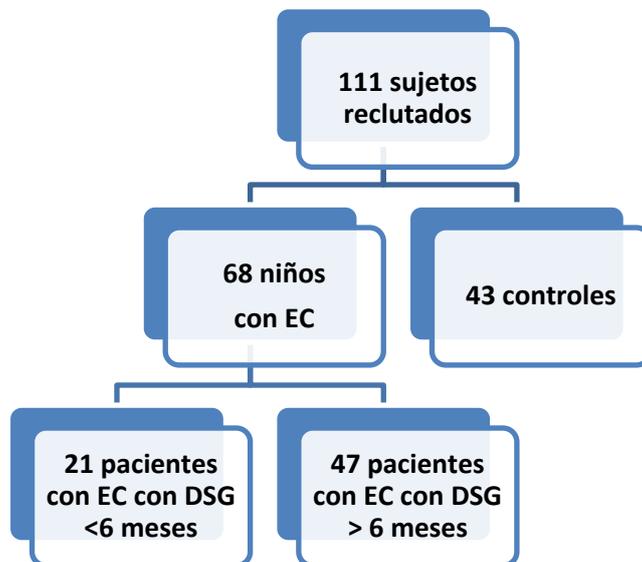


Figura 7. Reclutamiento de pacientes y sujetos incluidos.

3.2. Pruebas de valoración y determinaciones analíticas.

3.2.1. Valoración clínica y datos socio-demográficos

Se realizó una Historia Clínica en la que se recogen las características socio demográficas de los participantes (incluyendo la edad, composición familiar, estado civil, nivel educativo y consumo de tabaco de los padres), el tiempo de diagnóstico de la enfermedad, tiempo de DSG, antecedentes familiares y personales, medicación habitual y síntomas al diagnóstico. A los pacientes con EC se les preguntó sobre los PSG y su facilidad para comprarlos. La actividad física se registró mediante el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ)¹¹⁸ (Anexo VII) que incluye preguntas sobre la actividad física realizada en la última semana, asignándose puntuaciones de 0 a 5. Se consideró la intensidad y frecuencia de cada actividad realizándose así una evaluación cuantitativa y cualitativa. Se creó una variable dicotómica para indicar si los niños cumplían con las pautas de actividad física de la OMS, usando un límite mínimo de 60 minutos por día de actividad física moderada a vigorosa y actividad física vigorosa al menos tres días por semana ¹¹⁹.

Además, al año de seguimiento se valoró mediante una encuesta, la calidad de vida de los pacientes celíacos, en comparación con aquellos recién diagnosticados y menor tiempo de DSG (<6 meses). La calidad de vida se evaluó mediante la versión en español de la encuesta CD Quality of Life Survey (CD-QoL) ^{120,121}. Este cuestionario consta de 20 preguntas que se respondieron en una escala tipo Likert de 5 puntos donde 1 = nada, 2 = ligeramente, 3 = moderadamente, 4 = bastante y 5 = mucho. Las preguntas se agrupan en cuatro dimensiones: limitaciones, disforia, problemas de salud y tratamiento inadecuado. La puntuación es aditiva en un rango de 10 a 100, indicando una puntuación mayor o igual a 70 una buena CVRS.

En los niños con EC en los que se en la consulta se diagnosticó anemia por déficit de hierro se pautó tratamiento con hierro a dosis de 3-5mg/kg/día. Cuando se detectó déficit de hierro sin anemia, se prescribió hierro a dosis profilácticas a 2mg/kg/día durante 2-3 meses.

3.2.2. Evaluación dietética

La ingesta dietética de nuestros sujetos se evaluó mediante un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos de 78 ítems (FFQ o Food Frequency Questionnaire), para poder identificar los hábitos de vida relacionados con la dieta, elaborada por el Instituto de Nutrición “José Mataix Verdú” de la Universidad de Granada ¹²² y una encuesta recordatorio de consumo de alimentos 24 horas, con un registro de alimentos de tres días consecutivos, dos entre semana y uno el fin de semana. La duración de ambas encuestas fue aproximadamente 45 minutos.

Los cuestionarios de frecuencia de consumo (CFCs) o FFQ son una herramienta muy utilizada para investigar la relación entre alimentación y salud. Se componen de varios elementos como la lista de alimentos, la frecuencia de consumo en unidades de tiempo y el tamaño de la porción consumida de cada alimento. Los FFQ deben desarrollarse específicamente para cada grupo de estudio y según los fines de la investigación pues es esencial la adecuación de la lista de alimentos ¹²³. LA FFQ se utilizó en nuestro trabajo

para analizar la asiduidad con la que se ingerían los diferentes grupos de alimentos (Anexo IV).

El recordatorio de 24 horas es un método subjetivo, de fácil comprensión y ampliamente utilizado en epidemiología nutricional para determinar ingesta de alimentos, energía y nutrientes. El método consiste en recordar describiendo y cuantificando la ingesta de alimentos y bebidas consumidas durante las 24 horas previas. Sus limitaciones son principalmente la alta dependencia de la memoria reciente, y que tiende a subestimar la ingesta, no siendo quizás el mejor instrumento para estimar la frecuencia de consumo de algunas comidas que no se toman a diario, como por ejemplo, pescado, legumbres, huevos...¹²⁴.

En nuestro estudio las encuestas fueron explicadas a padres e hijos, de forma presencial por una dietista cualificada, acompañado de instrucciones detalladas y un manual de fotografías que incluye diferentes imágenes del tamaño de las porciones y medidas case-
ras para facilitar el cálculo de las raciones ingeridas¹²⁵.

La encuesta incluyó un registro diario de todos los alimentos consumidos durante las diferentes comidas (desayuno, media mañana, almuerzo, merienda y cena). Por cada comida se pidió a los participantes un informe con una descripción exhaustiva de los alimentos y las recetas (incluidos los métodos de cocción y el azúcar o grasas añadidas durante la preparación), la cantidad de alimento (según el manual fotográfico) y las marcas de envasado de los alimentos consumidos (Anexo V).

Posteriormente los alimentos se clasificaron de acuerdo con el método nutricional que divide los alimentos en cuatro categorías según su grado de procesamiento. Grupo 1: alimentos frescos como frutas, leche, huevos carne... Grupo 2: ingredientes culinarios procesados como aceites vegetales, grasas animales, azúcar, sal... Grupo 3: la suma de los grupos 1 y 2 e incluyen alimentos como legumbres en lata, encurtidos, carnes y pescados procesados, jamón, quesos, pan... Grupo 4: alimentos ultraprocesados (AUP) como bollería, pizzas industriales, helados, refrescos, salsas, fiambres... Se calculó la ingesta total de energía dietética para cada individuo así como la energía (kcal/día) y el porcentaje de calorías derivados de cada categoría del alimento de la clasificación NO-

VA. Se ajustó además el modelo a los 18 meses de seguimiento para ver la situación cuando el hábito dietético era estable.

Para evaluar el grado de adherencia a la Dieta Mediterránea (DM) se utilizó la encuesta del Índice de Calidad de la Dieta Mediterránea en Niños y Adolescentes (KIDMED)¹²⁶. Este índice se determina mediante un test de 16 preguntas que evalúa diversos hábitos alimentarios. A las preguntas se les asigna un valor de +1 o -1 según sean coherentes o no con los hábitos asociados al patrón dietético mediterráneo, respectivamente. El índice KIDMED oscila entre 0 (sin adherencia a la DM) y 12 (adherencia completa a la DM). Las puntuaciones se suman para cuantificar el índice total de adherencia del sujeto a la DM, clasificando a los participantes en 3 categorías 1) con una adherencia óptima a la DM (≥ 8 puntos), 2) con necesidad de mejora para ajustar la ingesta a los patrones mediterráneos (4-7 puntos) y 3) con una calidad de dieta muy baja (≤ 3 puntos) (Anexo VI).

Las encuestas se procesaron por el mismo dietista capacitado, en el programa informático EVALFINUT que nos permite conocer el consumo de nutrientes a partir de alimentos y calcular su adecuación a las ingestas recomendadas para la población española¹²⁷. El programa estimó la ingesta energética (kilocalorías), y macronutrientes (proteínas, grasas totales, grasas saturadas, hidratos de carbono, azúcares simples y fibra, expresados en gramos) y el porcentaje de energía que aporta cada macronutriente, así como los micronutrientes. La composición de los PSG se completó en la base de datos BEDCA del programa, con las etiquetas de los productos comercializados proporcionado por los fabricantes.

3.3. Medidas antropométricas

Se evaluaron las características antropomórficas (peso y altura) en los pacientes celíacos y en los sujetos control, siguiendo los criterios de la Sociedad Internacional para el Avance de la Kineatropometría (ISAK).

La altura se midió con una precisión de 5mm utilizando un estadiómetro (Seca 22, Hamburgo, Alemania,) debiendo estar el sujeto de pie, en posición recta y con los pies juntos, los talones, glúteos y la parte superior de la espalda en contacto con la escala. La cabeza, cuando está en el plano de Frankfort no necesita estar tocando la escala. El plano de Frankfort se obtiene cuando el borde inferior de la cuenca del ojo está en el mismo plano horizontal que la protuberancia superior del trago del oído. La talla se utiliza para evaluar el crecimiento y desarrollo en los niños, afectándose sobre todo en las desnutriciones y carencias prolongadas.

El peso es uno de los mejores parámetro para valorar el estado nutricional de un individuo, es un indicador global de la masa corporal, fácil de obtener y reproducible. Para medir el peso se utilizó una balanza mecánica (Seca 200, Hamburgo, Alemania) ubicada en una superficie plana. El sujeto permaneció de pie sobre la báscula, sin zapatos, en ropa interior y sin objetos personales.

3.4. Obtención y procesamiento de muestras.

Para la toma de muestra de sangre, se citó a los pacientes en el Servicio de Extracciones del HUVN a las 8 de la mañana, indicándoles que debían acudir en ayunas.

La sangre fue recogida en tubos anticoagulados con heparina sódica para analizar los parámetros hematológicos y tubos sin anticoagulante para obtener los datos séricos de bioquímica.

Para obtener plasma, se centrifugaron las muestras de sangre a 2500 x g a 4°C durante 10 minutos (Eppendorf 5804R, Hamburgo, Alemania). El plasma se congeló en tubos Eppendorf a -80°C hasta futuras mediciones adicionales una vez recogidas las muestras de todos los pacientes.

Todos los parámetros hematológicos y bioquímicos estudiados se midieron utilizando un equipo de hematología automatizado (K-1000D, Sysmex, Tokio, Japón).

3.5. Marcadores hematológicos y bioquímicos relacionados con la anemia

Se determinaron los siguientes parámetros bioquímicos en el laboratorio de Análisis clínicos del Hospital Materno Infantil:

- Generales: Glucosa, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina, alfa amilasa, LDH y minerales: Na, K, Cl.
- Marcadores bioquímicos relacionados con el metabolismo del hierro: Fe, ferritina, transferrina y porcentaje de saturación de transferrina.
- Marcadores bioquímicos relacionados con el metabolismo tiroideo: Tiroxina, triyodotironina, cortisol.
- Marcadores bioquímicos relacionados con el metabolismo lipídico: Colesterol total, Colesterol-HDL, Colesterol-LDL, triglicéridos.
- Bioquímica-proteínas específicas: proteína C reactiva, homocisteína, IgA, IgG, IgM.
- Marcadores bioquímicos relacionados con la autoinmunidad: HLA-DQ y DQ8, Anticuerpos antigliadina, Anticuerpos-antitransglutaminasa (IgA, IgG).

Se determinaron los siguientes marcadores hematológicos el laboratorio de Análisis clínicos del Hospital Materno Infantil:

Hemoglobina, eritrocitos, hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM) de eritrocitos y de hemoglobina, y amplitud de distribución eritrocitaria.

4. RESPONSABILIDADES ÉTICAS

4. RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Este trabajo se enmarca en el proyecto Estudio multidisciplinar del efecto de la dieta sin gluten en niños celíacos, para el desarrollo de productos adaptados a sus requerimientos (Referencia: P12-AGR-2581). Financiado por la Consejería de Economía, Innovación y Ciencia de la Junta de Andalucía; Convocatoria proyectos de Excelencia Modalidad Proyectos Motrices; Investigador principal: M^a Teresa NESTARES PLEGUEZUELO; período de ejecución 30/01/2014 a 30/06/2019.

El estudio se llevó a cabo conforme a los principios de la Declaración de Helsinki y siguiendo los EEC Good Clinical Practice Guidelines (Guía de Buena Práctica Clínica, documento 111/3976/88, julio de 1990), y dentro de marco legal vigente en España para regular la investigación clínica en seres humanos (Real Decreto 561/1993).

El estudio cumplió con todas las garantías éticas y siguió los protocolos exigidos por la Universidad de Granada, teniendo informe positivo del comité de Ética (Ref. 201202400000697).

Los datos se registraron de forma anónima y sin valor comercial, cumpliendo con la Directiva 95/46/EC del Parlamento Europeo y del Consejo de 24 de octubre de 1995 acerca de la protección de los individuos con respecto a sus datos personales y la confidencialidad y uso de esos datos. Toda la información sobre los participantes se custodia adecuadamente en los centros participantes en el proyecto (HUVN e INYTA). A los datos solo tendrán acceso los investigadores participantes.

Los pacientes reclutados y sus padres fueron totalmente informados del estudio y firmaron el debido consentimiento informado.

La realización de la valoración clínica y nutricional (incluyendo antropometría y composición corporal), así como las encuestas se hicieron coincidir con la cita, lo que presentó un doble beneficio, por un lado, no se interfiere en la vida normal de los pacientes y, por otro, se garantiza el reclutamiento para el estudio.

La extracción de muestras de sangre de los sujetos se extrajo aprovechando su revisión rutinaria en consultas de gastroenterología infantil, al diagnóstico de la enfermedad o durante su seguimiento según indica el protocolo actual.

5. FINANCIACIÓN

5. FINANCIACIÓN

El estudio ha tenido financiación a través de tres proyectos:

- Subvencionado por la Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo, Junta de Andalucía (Proyectos de Investigación de Excelencia, convocatoria 2012). Título del proyecto: Estudio multidisciplinar del efecto de la dieta sin gluten en niños celíacos, para el desarrollo de productos adaptados a sus requerimientos (Referencia: P12-AGR-2581).

- Subvencionado por la Universidad de Granada. Título del proyecto: estudio multidisciplinar del valor nutricional de la dieta sin gluten y su impacto sobre el estado nutricional, la respuesta metabólica y calidad de vida en niños celíacos. (Referencia: PP2017.PIP014).

-Financiado por la Consejería de Transformación Económica, Industria, Conocimiento y Universidades de la Junta de Andalucía; Convocatoria 2020 de Proyectos I+D+I en el marco del Programa Operativo FEDER. Título del proyecto: Impacto del consumo habitual de dieta sin gluten sobre la salud de la población infantil. (Referencia: B-AGR-658-UGR20).

En cuanto a los medios, las infraestructuras fundamentales han sido el Hospital Universitario Materno Infantil Virgen de las Nieves de Granada y el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos “José Mataix Verdú” de la Universidad de Granada.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

Las características sociodemográficas y antropométricas básicas de la muestra del estudio se muestran en la Tabla 7. Un total de 68 niños con EC participaron en el estudio (edad media de $8,5 \pm 4,1$ años). Más de la mitad de los participantes con EC siguieron la DSG durante más de 6 meses y cumplieron las recomendaciones de actividad física. El grupo control, incluyó a 43 niños sanos (edad media de $10,3 \pm 4,5$ años). Hubo diferencias en la edad ($p = 0,025$), la altura ($p = 0,006$), el peso ($p = 0,002$), el IMC ($p = 0,025$) y el porcentaje de fumadores pasivos ($p = 0,031$) entre los grupos.

Tabla 7: Características clínicas, antropométricas y sociodemográficas de los participantes del estudio

Variable	Grupo celiaco (n=68)	Grupo control (n=43)	p-valor
Sexo (femenino, n%)	52 (76,5)	20 (46,5)	0,014
Edad en años	8,5 (4,1)	10,3 (4,5)	0,025
Antropometría			
Talla (cm)	129,2 (23,2)	142,2(25,2)	0,006
Peso (kg)	30,5 (12,9)	39,6 (16,4)	0,002
IMC	17,4 (3,0)	18,7 (3,1)	0,025
Fumadores pasivos (si, %)	8,9	25,7	0,031
Tiempo de DSG (%)			
<6meses	32,9		
>6meses	67,1		
Familiares celíacos (%)			
No o desconocido	35,9		
Hermanos o padres	46,9		
Primos o tíos	6,3		
Varios grados de consanguinidad	10,9		
Niños que siguieron Las recomendaciones de actividad física* (%)	75,5	88,9	0,161

Los valores se muestran como media (desviación estándar) a menos que se indique lo contrario.

*Recomendaciones actividad física OMS: 60 minutos/ día de actividad física moderada-vigorosa y actividad física vigorosa al menos tres días por semana.

Las diferencias en los marcadores hematológicos y bioquímicos séricos relacionados con la anemia entre los niños sanos, los pacientes con una DSG durante más de 6 meses y los pacientes con una DSG de menos de 6 meses se muestran en la Tabla 8.

El grupo de EC mostró niveles más bajos de hemoglobina, eritrocitos y hematocrito en comparación con los niños sanos ($p < 0,05$).

Los eritrocitos séricos diferían entre los grupos ($p = 0,016$), y las comparaciones por pares comparados con el grupo control sano ($p < 0,05$). El hematocrito también difería entre los grupos ($p = 0,031$), y las comparaciones por pares mostraron una menor concentración de hematocrito en el grupo de EC que siguió la DSG durante menos de 6 meses, en comparación con el grupo de control ($38,6 \pm 0,7$ frente a $41,0 \pm 0,4$, respectivamente, $p < 0,05$). Por último, los niveles de hemoglobina diferían entre los grupos ($p < 0,05$), siendo más bajos en los grupos de EC pero sin diferencias significativas entre los celíacos con diferente tiempo de DSG.

Tabla 8: Diferencias en parámetros hematológicos y bioquímicos relacionados con anemia entre el grupo control, pacientes con DSG menos de 6 meses y pacientes con DSG más de 6 meses.

Variable	DSG <6meses (n=21)	DSG >6meses (n=47)	Grupo control (n=43)	p-valor
Eritrocitos (millones)	4,74 (0,08) ^a	4,80 (0,05) ^b	4,99 (0,05) ^{ab}	0,016
Hematocrito (%)	38,6 (0,70) ^a	40,0 (0,44)	41,0 (0,49) ^a	0,031
Hemoglobina (mg/dl)	13,2 (0,21)	13,4 (0,14)	13,9 (0,15)	0,046
Volumen corpuscular eritrocitario (FL)	82,6 (1,28)	83,2 (0,80)	81,8 (0,89)	0,521
Volumen corpuscular de hemoglobina (FL)	28,3 (0,47)	28,0 (0,29)	27,9 (0,33)	0,744
RDW	13,3 (0,20)	13,7 (0,13)	13,5 (0,14)	0,130
Hierro (ng/dl)	75,7 (8,0)	77,3 (4,5)	89,1 (5,4)	0,226
Ferritina (mg/dl)	44,3 (10,1)	41,9 (5,3)	50,3 (6,5)	0,618
Transferrina (mg/dl)	319,6 (13,3)	292,3 (8,4)	285,5 (11,6)	0,161
TSH (UI/L)	2,42 (0,25)	2,71 (0,17)	2,23 (0,18)	0,150
Tirotóxina (ng/dl)	0,97 (0,03)	0,93 (0,02)	0,95 (0,02)	0,588

Valores indicados como media. Modelo ajustado por sexo, edad y peso corporal ^{a,b}. Un superíndice común en una misma fila indica una diferencia significativa ($p < 0,05$) entre los grupos. Las comparaciones por pares se realizaron con el ajuste de Bonferroni.

Las tablas 9 y 10 muestran la energía diaria total y la ingesta de macronutrientes y micronutrientes en los tres grupos del estudio y los resultados del consumo diario de los grupos de alimentos, recogidos por la encuesta recordatorio de 24 horas y el FFQ, respectivamente.

La ingesta diaria de energía total no difirió entre los grupos. No hubo diferencias significativas en la ingesta de macronutrientes.

Tabla 9: Resultados de la ingesta dietética en el grupo control, pacientes con DSG menos de 6 meses y pacientes con DSG más de 6 meses.

Variable	DSG <6meses (n=21)	DSG >6meses (n=47)	Grupo Control (n=43)	p-valor
Ingesta calórica (Kcal/día)	1790 (150,5)	1814 (75,1)	1870 (88,9)	0,861
Grasas (g/día)	60,3 (8,4)	78,1 (4,2)	75,9 (5,0)	0,171
Proteínas (g/día)	68,8 (7,5)	70,0 (3,5)	77,0 (4,2)	0,409
Fibra (g/día)	18,8 (1,7)	14,2 (0,8)	15,7 (1,0)	0,056
Hidratos de carbono (g/día)	179,3 (19,3)	200,1 (9,94)	212,6 (11,7)	0,376
Folato (ng)	159,8 (17,6) ^a	159,0 (9,0) ^b	191,4 (10,6) ^{ab}	0,075
Cobalamina (ng)	4,04 (1,99) ^a	7,50 (1,00) ^a	6,5 (1,18)	0,289
Calcio (mg)	741,8 (99,7)	732,1 (49,7)	798,1 (58,9)	0,701
Hierro (mg)	7,32 (0,99) ^a	7,61 (0,49) ^b	10,1 (0,58) ^{ab}	0,006
Yodo (ng)	74,4 (9,4)	75,7 (6,3)	88,8 (6,8)	0,313
Magnesio (mg)	174,8 (18,4)	165,6 (9,23) ^a	206,9 (10,9) ^a	0,022
Selenio (ng)	52,3 (7,0)	45,5 (3,5) ^a	68,9 (4,2) ^a	<0,001
Zinc (mg)	6,5 (0,70)	5,81 (0,35)	7,11 (0,42)	0,070

Valores indicados como media. Modelo ajustado por sexo, edad y peso corporal ^{a,b}. Un superíndice común en una misma fila indica una diferencia significativa ($p < 0,05$) entre los grupos. Las comparaciones por pares se realizaron con el ajuste de Bonferroni.

Hubo algunas diferencias para los micronutrientes implicados en el metabolismo del hierro puesto que la ingesta de hierro fue menor en los grupos con EC frente a los controles. Los niños del grupo de control sano mostraron un mayor consumo de folato, hierro, magnesio y selenio que los niños con EC que siguieron una DSG durante al menos 6 meses. Los niños del grupo control mostraron un mayor consumo de folato y hierro en comparación con los niños con EC que seguían una DSG durante menos de 6 meses. Los niños con EC que siguieron una DSG durante al menos 6 meses mostraron una mayor ingesta de cobalamina que aquellos con menor tiempo de dieta.

Tabla 10: Resultados de la ingesta de alimentos en el grupo control, pacientes con DSG menos de 6 meses y pacientes con DSG más de 6 meses.

Variable	DSG <6meses (n=21)	DSG >6meses (n=47)	Grupo Control (n=43)	p- valor
Frecuencia de alimentos				
Pollo (s/m)	9,6 (3,3)	10,9 (2,2)	15,8 (2,3)	0,221
Ternera (s/m)	3,7 (0,71) ^a	3,2 (0,47) ^a	3,5 (0,47)	0,802
Cerdo (s/m)	4,9 (1,40)	7,7 (0,94)	6,5 (0,96)	0,256
Jamón serrano (s/m)	7,1 (2,09) ^{ab}	13,7 (1,40) ^a	13,0 (1,40) ^b	0,034
Jamón (s/m)	7,1 (2,68) ^a	13,6 (1,79) ^{ab}	7,3 (1,81) ^b	0,030
Pechuga de pavo (s/m)	10,4 (3,27)	10,3 (2,19)	8,59 (2,21)	0,843
Embutidos (s/m)	5,5 (2,81) ^a	13,5 (1,88) ^{ab}	7,0 (1,90) ^b	0,020
Vísceras (s/m)	0,13 (0,19)	0,34 (0,13)	0,11 (0,13)	0,440
Pescado blanco (s/m)	3,8 (0,9) ^a	5,9 (0,7)	7,3 (0,7) ^a	0,025
Pescado azul (s/m)	3,1 (0,7) ^a	4,0 (0,5) ^a	5,1 (0,5)	0,104
Lentejas (s/m)	3,5 (0,87)	4,3 (0,58)	3,7 (0,59)	0,661
Pescados y mariscos (s/m)	14,1 (2,86) ^a	22,8 (1,89) ^a	21,4 (1,88)	0,044
Carne roja y subproductos (s/m)	28,5 (5,13) ^a	52,1 (3,43) ^a	37,4 (3,47)	<0,001
Aceite de oliva (s/m)	50,1 (10,9)	61,7 (7,35)	68,7 (7,43)	0,407
Nueces (s/m)	6,46 (6,73)	9,33 (4,24)	18,4 (4,33)	0,232

Valores indicados como media. Modelo ajustado por sexo, edad y peso corporal ^{a,b}. Un superíndice común en una misma fila indica una diferencia significativa ($p < 0,05$) entre los grupos. Las comparaciones por pares se realizaron con el ajuste de Bonferroni.

La ingesta de derivados cárnicos fue mayor en los pacientes con EC que habían seguido la DSG durante al menos 6 meses, en comparación con el grupo control ($p < 0,020$). Los niños celíacos que siguieron una DSG durante más de 6 meses mostraron también mayor ingesta de carne roja ($p < 0,01$) y pescado ($p 0,044$) en comparación con los pacientes que siguieron una DSG durante menos de 6 meses.

En la tabla 11 se muestran las características sociodemográficas de los pacientes celíacos una vez transcurridos 18 meses de adherencia a la DSG *versus* sus controles sanos.

Tabla 11: Características sociodemográficas de la muestra una vez realizada al menos 18 meses de DSG y pacientes sanos.

Variable	Grupo celiaco (n=53)	Grupo sano (n=32)	p-valor
Sexo (femenino, n%)	37 (69,8)	13 (40,6)	0,008
Edad en años	9,6 (3,8)	10,7 (4,0)	0,187
Antropometría			
Talla (cm)	134,6 (21,1)	144,3(22,7)	0,048
Peso (kg)	32,9 (12,3)	40,1 (15,0)	0,018
Niveles de actividad física (METS/semana)			
Actividad física moderada (n= 81)	981 (1061)	937 (825)	0,842
Actividad física vigorosa (n= 81)	1425 (1548)	1599(1644)	0,632
Adhesión a la dieta mediterránea n (%) (n= 81)			
Bajo	6 (11,8)	1 (3,1)	0,199
Medio	23 (45,1)	19 (63,3)	
Alto	22 (43,1)	11 (33,3)	
DSG > 18 meses (%)			
Si	17 (32,1)	-	0,339
No	36 (67,9)	-	
Estado civil de los padres (% casados) (n= 68)	39 (97,5)	28 (100)	

Los valores se muestran como media \pm desviación estándar a menos que se indique lo contrario. METS (equivalentes metabólicos).

Las diferencias en el consumo de grupos de alimentos y la clasificación de alimentos NOVA de los niños (grupo celíaco vs. grupo control) se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12: Resultados de la ingesta de alimentos clasificados según el sistema NOVA, en el grupo celíaco y el grupo control.

	Grupo celiaco (n=53)	Grupo control (n=32)	P ^a	P ^b	P ^c
Energía (kcal/día)	1905 (69,4)	1839 (90,4)	0,571	0,376	0,818
Clasificación de los alimentos NOVA					
Alimentos no procesados o mínimamente procesados (kcal/día)	654 (42,0)	733 (55,6)	0,727	0,610	0,325
Alimentos no procesados o mínimamente procesados (%E)	35,5 (1,9)	40,6 (2,6)	0,129	0,294	0,273
Ingredientes culinarios procesados (kcal/día)	113 (12,8)	98 (16,7)	0,490	0,494	0,289
Alimentos procesados (kcal/día)	213 (28,8)	278 (37,5)	0,182	0,909	0,117
Alimentos y bebidas ultraprocesados (kcal/día)	920 (54,9)	730 (71,6)	0,043	0,083	0,119
Alimentos y bebidas ultraprocesados (%E)	47,0 (2,2)	38,6 (2,8)	0,023	0,147	0,056

E, energía. ^aModelo ajustado por edad y sexo. ^bModelo ajustado adicionalmente por seguir una dieta sin gluten durante al menos 6 meses. ^cModelo ajustado adicionalmente por seguir una dieta sin gluten durante al menos 18 meses. Los valores se muestran como media (error estándar).

El grupo de niños celíacos tuvo un consumo significativamente mayor de AUP en comparación con el grupo control, tanto expresado en kcal por día ($p = 0,043$) como en porcentaje de la ingesta energética diaria ($p = 0,023$).

Después de ajustar el modelo tras seguir una DSG durante al menos 18 meses, no hubo diferencias estadísticamente significativas, pero los niños con EC mostraron una tendencia cercana a la significación que indicaba un mayor porcentaje de ingesta

energética procedente de los AUP entre los celíacos en comparación con los controles ($p = 0,056$).

La adherencia a la DM y los niveles de actividad física moderada según el porcentaje de energía diaria consumida procedente de AUP en niños celíacos se muestra en la Figura 8.

El grupo con mayor ingesta de energía procedente de AUP (por encima del 50% de la energía total) mostró una menor adherencia a la DM que el grupo con menor ingesta (por debajo del 50% de la energía total), en ambos modelos no ajustados ($p = 0,041$) y tras ajustar el modelo por edad, sexo y seguimiento de una DSG de al menos 18 meses ($p = 0,046$). Además, el grupo con mayor ingesta de energía procedente de la AUP (por encima del 50% de la energía total) mostró menores niveles de actividad física moderada que el grupo con menor ingesta (por debajo del 50% de la energía total) en ambos modelos no ajustados ($p = 0,037$) y después de ajustarlo tras realizar una DSG durante al menos 18 meses ($p = 0,040$).

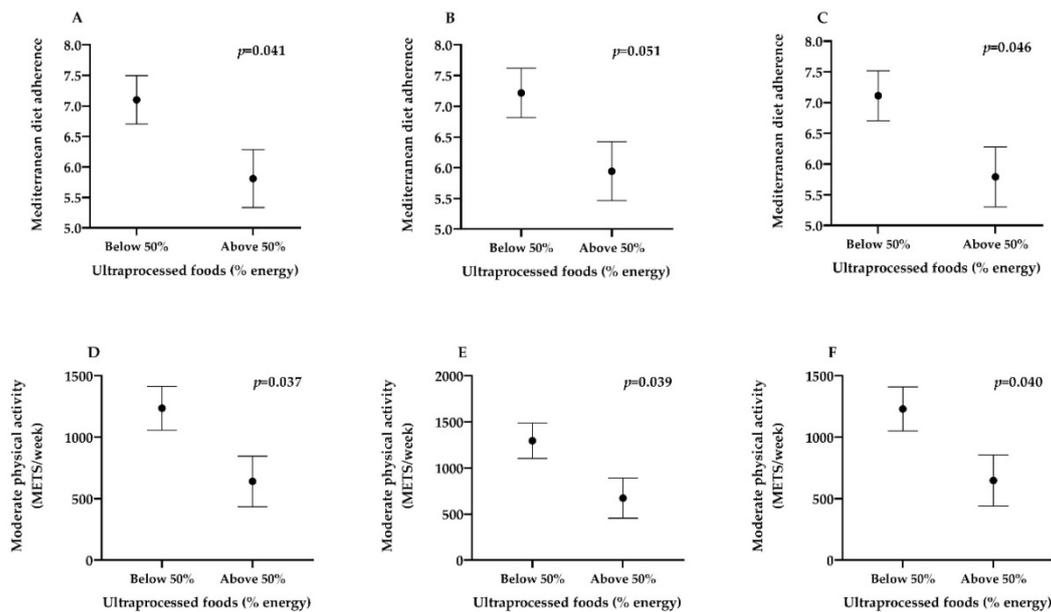


Figura 8. Adherencia a la DM y niveles de actividad física moderada (METS/semana) según el porcentaje de energía consumida procedente de AUP. Los puntos representan la media y las barras el error estándar. (A) Adherencia a la DM según el consumo de energía procedente de AUP inferior al 50% frente al con-

sumo de energía procedente de AUP superior al 50%. Modelo no ajustado. (B) Adherencia a la DM según la ingesta de energía procedente de AUP inferior al 50% frente a la ingesta de energía procedente de AUP superior al 50%. Modelo ajustado por edad, sexo y seguimiento de una DSG durante al menos 6 meses. (C) Adherencia a la DM según la ingesta energética de AUP por debajo del 50% frente a la ingesta energética de AUP por encima del 50%. Modelo ajustado por edad, sexo y seguimiento de una DSG durante al menos 18 meses. (D) Actividad física moderada (METS/semana) según la ingesta de energía procedente de AUP inferior al 50% frente a la ingesta de energía procedente de AUP superior al 50%. Modelo no ajustado. (E) Actividad física moderada (METS/semana) según la ingesta de energía procedente de AUP inferior al 50% frente a la ingesta de energía procedente de AUP superior al 50%. Modelo ajustado por seguir una DSG durante al menos 6 meses. (F) Actividad física moderada (METS/semana) según la ingesta de energía procedente de AUP por debajo del 50% frente a la ingesta de energía procedente de AUP por encima del 50%. Modelo ajustado para seguir una DSG durante al menos 18 meses.

Por último, en la tabla 13 se muestran las diferencias en cuanto a la percepción de la calidad de vida entre los niños celíacos que seguían una DSG durante menos de 6 meses frente a los niños celíacos con un año de seguimiento de DSG. Tras contestar al cuestionario CD-QoL, se objetivó una mayor limitación de la calidad de vida ($p = 0,020$) en los pacientes celíacos que llevaban más tiempo de tratamiento con DSG en comparación con aquellos recién diagnosticados y con menor tiempo de adherencia a la dieta.

Tabla 13: Diferencias entre los niños celíacos que siguen una dieta sin gluten durante menos de 6 meses frente a los niños celíacos que siguen una dieta sin gluten durante al menos 12 meses en los dominios de calidad de vida total y calidad de vida.

	Grupo Celiaco < 6 me- ses (n=18)	Grupo Celiaco > 12 meses (n=37)	p-valor
Calidad de vida			
Limitaciones	90,2 (3,1)	80,5 (2,1)	0,020
Disforia	93,3 (2,7)	91,2 (1,8)	0,552
Preocupaciones sobre la salud	70,8 (5,4)	72,8 (3,5)	0,774
Tratamiento inadecuado	71,2 (5,3)	69 (3,5)	0,809
Total CD-QOL	84,0 (2,9)	79,6 (1,9)	0,244

Valores mostrados como media (error estándar). Modelo ajustado por edad y sexo. CD-QOL, calidad de vida relacionada con la enfermedad celíaca (QOL).

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

Se ha realizado un estudio para valorar la calidad de la DSG en la edad pediátrica y su repercusión clínica y analítica. El seguimiento del niño celíaco desde el punto de vista dietético permite corregir los posibles errores existentes, permitiendo tanto la recuperación de los déficits que presenta el niño al diagnóstico como el mantenimiento de un estado de salud nutricional óptimo a lo largo de la vida.

Para ello, en el presente trabajo se ha realizado una evaluación del estado nutricional utilizando encuestas dietéticas y de actividad física, datos antropométricos, hematológicos y bioquímicos en niños y adolescentes con EC durante diferentes periodos de seguimiento de DSG, así como su comparación con niños sanos de las mismas edades. La importancia de analizar los efectos de la DSG a más largo plazo presenta un gran interés debido al aumento de prevalencia de esta patología y por el crecimiento en el mercado de los PSG.

En nuestros resultados observamos una dieta nutricionalmente menos equilibrada en los niños celíacos respecto a los sanos, con menor consumo de hierro, folato, magnesio, y selenio los pacientes celíacos bajo DSG > 6 meses respecto al grupo control, además de un mayor consumo de AUP en los niños celíacos que no tiende a disminuir a medida que llevan más tiempo de DSG. Aunque los niños celíacos de ambos grupos (< y > 6 meses de DSG) presentaron niveles más bajos de hemoglobina y hematocrito que los sanos, no fueron datos compatibles con anemia.

La EC es una patología sistémica inmunomediada y crónica relativamente común, que afecta entre el 1-3% de la población ¹. El único tratamiento eficaz de la EC consiste en la retirada de gluten en la dieta de por vida, que, si no se realiza de forma adecuada, con exceso de consumo de productos procesados, en lugar de alimentos frescos y naturales puede producir desordenes nutricionales. Son bien conocidos los déficit nutricionales en los celíacos debido a la malabsorción intestinal previo a iniciar el tratamiento, debiendo corregirse los parámetros analíticos alterados una vez iniciada la dieta, llegando a ser similares a los de la población general. Sin embargo algunos estudios describen altera-

ciones muy comunes en niños con EC que siguen una DSG como anemia³⁸, déficit de calcio¹²⁸, déficit de vitamina D^{129,130} y otros déficit de micronutrientes.

El riesgo de deficiencias nutricionales en los niños celíacos a largo plazo implica la necesidad de hacer un seguimiento exhaustivo y continuo de estos pacientes.

En nuestro estudio, se incluyeron 52 (76,5%) niñas celíacas frente a 20 (46,5%) niñas sanas, una muestra que es representativa de la incidencia real de la EC por sexos¹¹. Además, los niños celíacos y los sanos diferían en edad ($8,5\pm 4,1$ y $10,3\pm 4,5$, respectivamente) y, por tanto, en altura y en peso, por lo que todos los análisis estadísticos tuvieron en cuenta dichas covariables.

A pesar de que los resultados de los análisis hematológicos y bioquímicos realizados mostraron niveles inferiores de hemoglobina, eritrocitos y hematocrito en los pacientes con EC en comparación con los niños sanos (Tabla 8), ninguno de los grupos presentó valores compatibles con anemia, ni microcitosis. Los pacientes celíacos que seguían una DSG durante más de 6 meses mostraban un hematocrito más bajo que los controles. Además, ambos grupos de celíacos tenían un consumo de hierro y folato inferior respecto al de sus controles sanos.

Se conoce desde hace tiempo que la EC es una causa de anemia como resultado de la malabsorción de hierro, ácido fólico y cobalamina³⁸. La anemia por déficit de hierro es un hallazgo frecuente en los pacientes con EC y el cumplimiento de una DSG podría ser suficiente para revertir la deficiencia de hierro y su consecuente anemia, aunque ambas pueden persistir a pesar de una buena adherencia a una DSG¹³¹. De hecho, en el presente estudio aunque el recuento de eritrocitos, hemoglobina y hematocrito fueron inferiores en los pacientes celíacos, no pueden considerarse pacientes anémicos (puesto que a pesar de que la hemoglobina era más baja en ambos grupos con EC, los valores estaban dentro del rango normal para su edad). Probablemente la ausencia de anemia en nuestros pacientes con EC se deba a que a todos los niños que presentaron anemia ferropénica o ferropenia sin anemia en el momento del diagnóstico de EC se les prescribieron suplementos orales de hierro en forma de sulfato ferroso. Además, el hecho de que hubiese tendencia a la ferropenia sin llegar a producir anemia carencial puede deberse a la

realización de un diagnóstico precoz, motivo por el que no hubo tiempo para que se produjese anemia. Estos hechos podrían inducir una normalización en los valores analíticos de hierro y hemoglobina en los primeros meses de tratamiento, a pesar de que la ingesta de hierro en la dieta fuera inferior a la recomendada ¹²².

Un seguimiento estricto de la DSG conduce a la remisión de los síntomas clínicos, la normalización de los marcadores serológicos de la EC y la recuperación de la lesión histológica en el intestino delgado, pero el déficit de hierro o la anemia ferropénica pueden tardar mucho en recuperarse (entre 6 meses y un año o incluso más) ⁴⁰. Además, hay que tener en cuenta que la anemia está presente en el 22-63% de los pacientes con EC en el momento del diagnóstico ³⁹ y cuanto más grave es la lesión de las vellosidades del intestino, mayor es la incidencia de anemia ¹³². Además del déficit de hierro, para la EC se han descrito otras deficiencias de micronutrientes (cobre, zinc, ácido fólico y vitaminas A, D, E, K, B6 y B12) como consecuencia de la malabsorción ¹³³. Además el gluten se encuentra en los cereales ricos en dichos micronutrientes, por lo que realizar una DSG estricta puede predisponer a su deficiencia ⁸⁷.

En nuestro estudio, los niños con EC que siguieron una DSG durante más de 6 meses tenían una menor ingesta de ácido fólico, magnesio y selenio que el grupo control (Tabla 9). Estos datos coinciden con los reportados en otros estudios ^{62,59,134} que describieron una menor ingesta en pacientes celíacos de ácido fólico, magnesio y selenio entre otros micronutrientes. La ingesta de folato en niños con EC ha sido poco investigada, y hay datos que indican una menor ingesta de folato con una DSG ¹³⁵.

Uno de los factores que también podría explicar las diferencias encontradas en el estudio en relación con la ingesta de micronutrientes es el patrón de la dieta.

La ingesta energética diaria en nuestra población (Tabla 9), no cumple con la ingesta diaria recomendada para la población española ¹²⁷ ya que debe de ser alrededor de 2000 kcal para los niños en edades comprendidas entre 6 y 9 años y 2400 kcal para niños de 10 a 12 años. Estos datos concuerdan con otro estudio realizado en niños celíacos en España donde ni ellos ni sus controles sanos cumplían con las recomendaciones ⁷⁰.

Sin embargo, al evaluar la frecuencia de consumo de los distintos grupos de alimentos, encontramos diferencias en la ingesta de derivados cárnicos que fue mayor en los pacientes con EC que habían seguido la DSG durante al menos 6 meses, en comparación con el grupo control ($p < 0,020$), resultados similares también han sido descritos previamente ¹²⁴. Esto hace que la DSG de estos pacientes sea hiperproteica y por tanto no equilibrada y nutricionalmente inadecuada. Además la carne y derivados son ricos en metionina, un aminoácido que se ha relacionado con aumento del estrés oxidativo, daño celular, disminución de la esperanza de vida y aparición tardía de tumores ^{136,137}.

En cuanto al consumo de grupos de alimentos, recogido por el FFQ, los pacientes celíacos con una DSG durante más de 6 meses consumían más carnes rojas y subproductos que los niños sanos y los que habían seguido la DSG < 6 meses ($p < 0,001$). Esta mayor ingesta de cárnicos en celíacos tratados con DSG ya ha sido descrita por otros autores ¹²⁴. La ingesta diaria de hidratos de carbono y la ingesta de energía proporcionada por los hidratos de carbono fueron menores en el grupo de celíacos con DSG de menos de 6 meses respecto a los que consumieron DSG > 6 meses y los sanos aunque no significativamente (Tabla 9), y en todos los grupos el porcentaje de energía aportado por los hidratos de carbono alcanzó las recomendaciones ¹²⁷, resultados que van en línea con los reportados por Lionetti et al ¹³⁸. Esa restricción de hidratos de carbono observada en pacientes celíacos, podría afectar a su crecimiento y desarrollo, además de las consecuencias de optar a cambio por alimentos más ricos en grasas y proteínas.

Varios estudios han demostrado que los niños tienen un alto riesgo de consumir grasas en exceso ¹³⁹, y que este problema puede aumentar en los pacientes celíacos, debido a que por un lado eliminan cereales de la dieta, y por otro, los productos de panadería sin gluten tienen un mayor contenido de grasa total y grasa saturada ¹⁴⁰. Este alto consumo de grasas puede predisponer al sobrepeso y obesidad, aunque no hay datos consistentes que apoyen este hecho ⁷⁵. En nuestro estudio no se observó un aumento de la ingesta de grasa total ni mayor índice de masa corporal (IMC) en los pacientes celíacos respecto a los sanos.

Estudios recientes han demostrado que las personas que siguen una DSG pueden estar expuestas a una mayor acumulación de metales pesados, como arsénico, mercurio, plomo, cadmio y cobalto, debido al consumo de alimentos, como el pescado o el arroz, que están incluidos en los productos básicos de esta dieta ¹⁴¹. En nuestro estudio se observó mayor ingesta de pescado en aquellos celíacos que llevaban al menos 6 meses de dieta en comparación con el grupo de menos tiempo de DSG. No disponemos de resultados consistentes en cuanto a la ingesta de estos micronutrientes porque la mayoría de los alimentos registrados en la base de datos BEDCA, que incluyen los programas como el Evalfinut, no tienen esta información.

Hay estudios ¹⁴² que revelaron, mediante un modelo de piel derivado de fibroblastos, la importancia de la restricción de nutrientes en las primeras etapas de la vida, siendo uno de los primeros factores determinantes que marcan el envejecimiento acelerado. Los fibroblastos se han asociado con la resistencia a múltiples formas de estrés celular y con los mecanismos de reparación del ADN, el aumento de la proteostasis y la resistencia a la senescencia celular. En la EC existe una activación incontrolada de la vía pro inflamatoria ²⁸ que mantiene la producción de radicales libres que causan estrés oxidativo a través del aumento de especies reactivas de oxígeno y el consiguiente daño al ADN celular ¹⁴³, y se ha documentado que la inflamación crónica puede estar implicada en al menos un tercio de los casos de cáncer en todo el mundo ¹⁴⁴, por lo que es esencial asegurar un correcto equilibrio de micronutrientes desde la infancia.

Otro problema que suele describirse en los niños con EC es una baja ingesta de fibra debido al menor contenido de la misma en las harinas utilizadas para la elaboración de PSG y debido a la restricción de cereales en la DSG ⁶⁰. En el presente estudio, todos los niños cubrieron las ingestas diarias recomendadas debido al consumo de verduras y cereales sin gluten con un contenido en fibra similar al del trigo ⁷⁵. Los datos de un estudio realizado en niños españoles con EC también mostraron que la ingesta de fibra era adecuada ¹⁴¹ aunque otro estudio reporta que hasta el 69% de los niños con EC no alcanzaba la ingesta de fibra produciendo estreñimiento en casi la mitad de los niños ¹³⁹.

Nuestros resultados muestran que el consumo de AUP fue mayor en niños celíacos en comparación con el grupo control ($p=0,023$). Otros estudios correlacionan el aumento de consumo de AUP en niños con EC con niveles más altos de estrés oxidativo y algunas citoquinas proinflamatorias (SOD1, IFN- γ y MIP-1 α)¹⁰². Los AUP se consideran nocivos para la salud humana debido a su alto contenido calórico (hasta 500kcal/100g) y baja calidad nutricional, con alta carga glucémica y por ser ricos en sodio, azúcares simples y grasas saturadas y trans, bajos en fibra, proteínas y diversos nutrientes. Contienen gran cantidad de aditivos para parecerse lo más posible a alimentos naturales. En los últimos años ha aumentado su producción y consumo en todo el mundo.

Nuestros resultados muestran además que, en general, los niños con EC tenían un mayor porcentaje de ingesta energética diaria procedente de AUP, pues tienden a sustituir los productos naturales con gluten por sus análogos ultraprocesados como aperitivos y galletas. Esto va acorde con estudios que revelan que estos productos proporcionan el 46% de la energía diaria total de niños celíacos¹³⁸. Sin embargo, tras ajustar el consumo de ultraprocesados al tiempo de seguimiento de la DSG en nuestra población de estudio, observamos que en aquellos que realizaban la DSG durante más tiempo, desaparecen las diferencias respecto a los controles sanos, pero los niños celíacos con al menos 18 meses de DSG mostraron una tendencia cercana a la significación que indicaba un mayor porcentaje de ingesta energética procedente de AUP entre los celíacos en comparación con los controles sanos, lo que pone de nuevo de manifiesto la necesidad realizar un seguimiento una vez instaurada la dieta.

El consumo de ultraprocesados se ha relacionado directamente con el aumento de mortalidad y la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles, especialmente cardiovasculares, pero también otras como obesidad, cáncer o depresión en la población adulta¹⁴⁵. Además este patrón alimentario afecta negativamente a la microbiota intestinal produciendo una disbiosis y desencadenando una respuesta pro-inflamatoria y un aumento de la permeabilidad intestinal⁶⁸. Además, se ha demostrado que un mayor consumo de ultraprocesados por parte de los niños con EC conduce a un perfil redox e inflamatorio menos favorable pudiendo agravar la fisiopatología de la enfermedad¹⁰².

Las deficiencias nutricionales encontradas una vez instaurada la DSG podrían paliarse modificando los hábitos alimenticios ya que gran cantidad de alimentos aptos para celíacos son ricos en micronutrientes. Las legumbres como garbanzos, alubias, lentejas o guisantes, además de tener un índice glucémico bajo, son alimentos ricos en fibra, proteínas vegetales, hierro, vitaminas del grupo B y minerales. Los frutos secos también son alimentos ricos en vitaminas y minerales.

En general, los pacientes con EC que participaron en el presente estudio estaban bien controlados desde el punto de vista nutricional, y la mayoría (86%) conocía las recomendaciones dietéticas que debían seguir y la realización de actividad física. Se ha descrito que los niveles más altos de adherencia a una DSG se asocian positivamente con la adopción percibida de conductas saludables ¹⁴⁶.

De hecho, entre nuestros pacientes, parece que el bajo cumplimiento podría estar relacionado con una falta de educación nutricional y que con el tiempo adquirirían más información y habría una mayor adherencia a la DSG. Esto se consigue con las visitas médicas durante el seguimiento de la enfermedad y la participación y dedicación del dietista, esencial para la adquisición de conocimientos y obtener un refuerzo positivo ¹⁴⁷.

En las últimas décadas, la CVRS se ha convertido en un tema importante en la investigación.

El tratamiento de la EC se basa únicamente en una DSG estricta con exclusión de numerosos alimentos básicos presentes en la dieta y, supone realizar un gran cambio en estilo de vida con el impacto que ello conlleva, por lo que la CVRS es un aspecto muy importante a considerar en el seguimiento de los pacientes celíacos.

La persistencia de los síntomas, a pesar de una DSG, conduce a una reducción de la CVRS. Pero diferentes estudios ^{148,149} han investigado las dificultades a las que se enfrentan en la vida cotidiana las personas diagnosticadas de EC, como la dificultad para leer el etiquetado a la hora de hacer la compra, problemas para viajar y encontrar PSG, dificultad para participar en actividades escolares o laborales y problemas en la comida

ya sea fuera o dentro de casa. Así, otros estudios han reportado que la calidad de vida de un paciente con EC al momento del diagnóstico se relaciona principalmente con la presencia de síntomas, mientras que después del diagnóstico, la calidad de vida se asocia a la dificultad de tener una condición crónica y las limitaciones impuestas por la DSG así como las dificultades para mantener un buen cumplimiento de la dieta ^{150,151}.

En nuestro estudio se observó que los pacientes celíacos con más tiempo de seguimiento y tratamiento con DSG presentaban más limitaciones en su calidad de vida respecto a aquellos con menor tiempo de DSG. Un estudio realizado en España muestra que las áreas en las que las personas con EC tienen menos confianza son viajar, comprar y salir a comer fuera de casa, siendo la autoeficacia el factor más importante para mejorar la CVRS de los pacientes con EC. Además este mismo estudio señala que la adherencia a la DSG y el tiempo desde el diagnóstico si juegan un papel importante en la mejora de la CVRS así como la edad y la percepción de riesgo ¹⁵². Marsilio et al. señalan que aquellos pacientes con buena adherencia a la DSG presentaban puntuaciones más altas en el CD-QoI con menos disforia que aquellos con mala adherencia ¹⁵³.

Por tanto, la realización de la DSG es un factor fundamental que de forma directa o indirecta da lugar a una afectación de la calidad de vida, además de ser muy importante tener en cuenta los aspectos psicológicos y sociales en el tratamiento de los pacientes celíacos. La industria de la alimentación debería incrementar la presencia de alimentos sin gluten en restaurantes y supermercados y el etiquetado debería expresar de forma clara la presencia de gluten en los alimentos.

Fortalezas y limitaciones

El tamaño de la muestra del presente estudio fue relativamente pequeño y, en consecuencia, los resultados deben interpretarse con precaución. Sobre la base de los presentes resultados, es aconsejable reclutar un mayor número de participantes para que los resultados obtenidos tengan mayor relevancia estadística. Además, los grupos diferían en edad, peso y sexo, pero en todos los análisis se controlaron dichas covariables.

Para evaluar el control de la DSG no se pudo realizar GIPs en heces pues este protocolo no está implantado por el momento en nuestro centro (HUVN) por lo que pudiera haber pacientes que refieran realizar una DSG estricta pero no ser del todo cierto pues sabemos que pequeñas transgresiones pueden no desencadenar síntomas ni alteraciones serológicas pero si positivizar los GIPS en heces.

Aunque en la literatura se encuentran recogidos diversos cuestionarios validados para medir la actividad física, el acelerómetro sería el patrón oro para medirla. No obstante, dado que la actividad física no es la variable principal del estudio, nosotros realizamos cuestionarios, que aunque recogen datos subjetivos, agilizan el proceso de consulta y facilitaron el reclutamiento de la muestra.

Por otra parte, este es el primer estudio que explora el efecto de la adecuación nutricional de la DSG y la influencia del tiempo de seguimiento de ésta en el status férrico.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

CONCLUSIÓN PRIMERA

El consumo de AUP fue más alto en niños celíacos, lo que supone un riesgo nutricional. Entre los patrones de vida saludables, la adherencia a una DM podría ser un factor clave, que se asoció inversamente con el consumo de AUP. Se debe educar a los pacientes en la promoción de hábitos saludables, eliminar el consumo de AUP de su dieta y aprender a hacer una buena elección de los PSG.

CONCLUSIÓN SEGUNDA

Se ha observado déficit de algunos micronutrientes en pacientes celíacos una vez instaurada la DSG que se mantienen a lo largo del seguimiento. No es necesario que una dieta exenta de gluten produzca desequilibrios nutricionales si los padres corrigen las deficiencias nutricionales mediante el uso de ingredientes naturales básicos y los niños reciben y aplican el asesoramiento nutricional adecuado.

CONCLUSIÓN TERCERA

La EC puede estar asociada a la deficiencia de hierro, debido a la malabsorción que existe al diagnóstico de la enfermedad, pero también como resultado de dieta desequilibrada, no estando claro en qué porcentaje influye cada factor, lo que hace necesario un seguimiento a largo plazo de estos pacientes y valorar la necesidad de enriquecer la dieta en hierro o prescribir suplementos en casos en los que fuera necesario.

CONCLUSIÓN CUARTA

Los niños celíacos de la población de nuestro estudio con mayor tiempo de diagnóstico y tratamiento con DSG refirieron sentir limitaciones en su calidad de vida. Es necesario saber cuáles son las áreas concretas que se ven afectadas en la calidad de vida de los niños con EC y que factores influyen en potenciar o disminuir estas repercusiones. Consideramos por tanto, que la implementación de cuestionarios específicos sobre la calidad de vida en los niños con EC añade valor a las visitas de seguimiento en la consulta, mejorando la comunicación entre paciente y médico y la comprensión de los médicos de las necesidades y prioridades de los niños celíacos. Además, siempre que sea posible se debe evaluar directamente la opinión del niño.

CONCLUSIÓN GENERAL

Los resultados del estudio actual han demostrado que los niños celíacos presentan una dieta menos equilibrada, con mayor ingesta de AUP derivado de un alto consumo de PSG, lo que conlleva a déficits nutricionales. Esto es de especial importancia en niños pues están en edad de crecimiento y desarrollo. Además estos niños refirieron sentirse peor al estar condicionados por la DSG presentando limitaciones ya sea en el ámbito escolar, social o personal.

La evaluación por un experto en nutrición incluye una evaluación exhaustiva de la historia dietética, con un énfasis en la ingesta de calorías, macro y micronutrientes. Es fundamental conocer la situación nutricional del paciente celíaco, para saber qué alimentos ingiere y en qué proporción, para conocer su ingesta de macro y micronutrientes y poder así considerar entonces la suplementación, enriquecimiento o modificación de los PSG. La DSG debe de ser, por tanto, no sólo libre de gluten, sino también una dieta variada y saludable; evitando déficits o excesos en minerales, vitaminas y nutrientes. Para ello la supervisión médica y dietética sistemática puede contribuir a una mejor adherencia a la dieta de los niños celíacos, lo que asegura su correcto desarrollo y previene complicaciones.

Por lo que finalmente, consideramos que un seguimiento médico especializado junto con un asesoramiento dietético, son esenciales para el manejo adecuado de la EC.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo Para El Diagnóstico Precoz de Enfermedad Celiaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.
2. Arranz E. Advances in the Understanding of Gluten Related Pathology and the Evolution of Gluten-Free Foods. (Arranz E, Fernández-Bañares F, M.Rosell C, Rodrigo L, Peña AS, eds.). OmniaScience; 2015. doi:10.3926/oms.274
3. Araya M, Bascuñán K. Catching up on celiac disease. *Rev Chil pediatría*. 2014;85(6):658-665. doi:10.4067/S0370-41062014000600002
4. Polanco Allué I. *Enfermedad Celíaca Presente y Futuro Enfermedad Celíaca Presente y Futuro*. Ergon, Madrid; 2015.
5. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613. doi:10.1177/2050640619844125
6. Ortiz C, Valenzuela R, Lucero Alvarez Y. [Celiac disease, non celiac gluten sensitivity and wheat allergy: comparison of 3 different diseases triggered by the same food]. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(3):417-423. doi:10.4067/S0370-41062017000300017
7. Vaquero L, Alvarez-Cuenllas B, Rodríguez-Martín L, et al. Revisión de las patologías relacionadas con la ingesta de gluten. *Nutr Hosp*. 2015;31(6):2359-2371. doi:10.3305/nh.2015.31.6.8984
8. King JA, Jeong J, Underwood FE, et al. Incidence of Celiac Disease Is Increasing over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(4):507-525. doi:10.14309/AJG.0000000000000523
9. King JA, Jeong J, Underwood FE, et al. Incidence of Celiac Disease Is Increasing over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(4):507-525. doi:10.14309/ajg.0000000000000523
10. Navalón-Ramon E, Juan-García Y, Pinzón-Rivadeneira A. Prevalencia y

- características de la enfermedad celíaca en la fachada mediterránea peninsular. *Semer - Med Fam.* 2016;42(8):514-522. doi:10.1016/J.SEMERG.2015.09.016
11. King JA, Jeong J, Underwood FE, et al. Incidence of Celiac Disease Is Increasing over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(4):507-525. doi:10.14309/AJG.0000000000000523
 12. Kivelä L, Kurppa K. Screening for coeliac disease in children. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2018;107(11):1879-1887. doi:10.1111/apa.14468
 13. Choung RS, Larson SA, Khaleghi S, et al. Prevalence and Morbidity of Undiagnosed Celiac Disease From a Community-based Study. *Gastroenterology.* 2017;152(4):830. doi:10.1053/J.GASTRO.2016.11.043
 14. J. FM, P. RQ. ENFERMEDAD CELIACA: REVISIÓN. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2015;26(5):613-627. doi:10.1016/J.RMCLC.2015.09.007
 15. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of Celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: A large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003;163(3):286-292. doi:10.1001/archinte.163.3.286
 16. Mårild K, Ye W, Lebwohl B, et al. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: A nationwide case-control study. *BMC Gastroenterol.* 2013;13(1). doi:10.1186/1471-230X-13-109
 17. Kordonouri O, Dieterich W, Schuppan D, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase are sensitive serological parameters for detecting silent coeliac disease in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2000;17(6):441-444. doi:10.1046/j.1464-5491.2000.00291.x
 18. Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Monafó V, Ugazio AG, Plebani A. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 1996;77(4):333-336. doi:10.1016/S1081-1206(10)63329-7
 19. Sattar N, Lazare F, Kacer M, et al. Celiac disease in children, adolescents, and young adults with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr.* 2011;158(2). doi:10.1016/j.jpeds.2010.08.050
 20. Mejía-León ME, Ruiz-Dyck KM, Calderón De La Barca AM. HLA-DQ genetic risk gradient for type 1 diabetes and celiac disease in northwestern Mexico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2015;80(2):135-143. doi:10.1016/J.RGMX.2015.03.003

21. Vitoria JC, Bilbao JR. Updates on coeliac disease. *An Pediatr.* 2013;78(1):1-5. doi:10.1016/j.anpedi.2012.09.002
22. Núñez C, Garrote JA, Arranz E, et al. Recommendations to report and interpret HLA genetic findings in coeliac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018;110(7):458-461. doi:10.17235/REED.2018.5269/2017
23. Martín-Masot R, Diaz-Castro J, Moreno-Fernandez J, Navas-López VM, Nestares T. The Role of Early Programming and Early Nutrition on the Development and Progression of Celiac Disease: A Review. *Nutrients.* 2020;12(11):1-18. doi:10.3390/NU12113427
24. Aronsson CA, Lee HS, Liu E, et al. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. *Pediatrics.* 2015;135(2):239-245. doi:10.1542/peds.2014-1787
25. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al. Introduction of Gluten, HLA Status, and the Risk of Celiac Disease in Children. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1295-1303. doi:10.1056/nejmoa1400697
26. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Catassi C. Mode of Delivery and Risk of Celiac Disease: Risk of Celiac Disease and Age at Gluten Introduction Cohort Study. *J Pediatr.* 2017;184:81-86.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2017.01.023
27. Myléus A, Hernell O, Gothefors L, et al. Early infections are associated with increased risk for celiac disease: An incident case-referent study. *BMC Pediatr.* 2012;12:1-8. doi:10.1186/1471-2431-12-194
28. Diaz-Castro J, Muriel-Neyra C, Martín-Masot R, Moreno-Fernandez J, Maldonado J, Nestares T. Oxidative stress, DNA stability and evoked inflammatory signaling in young celiac patients consuming a gluten-free diet. *Eur J Nutr.* 2020;59(4):1577-1584. doi:10.1007/s00394-019-02013-5
29. López-Moreno A, Acuña I, Torres-Sánchez A, et al. Next Generation Probiotics for Neutralizing Obesogenic Effects: Taxa Culturing Searching Strategies. *Nutr 2021, Vol 13, Page 1617.* 2021;13(5):1617. doi:10.3390/NU13051617
30. Girón Fernández-Crehuet F, Tapia-Paniagua S, Moriñigo Gutiérrez MA, et al. La composición de la microbiota duodenal en niños con enfermedad celíaca activa está influenciada por el grado de enteropatía. *An Pediatr.* 2016;84(4):224-230.

- doi:10.1016/J.ANPEDI.2015.06.014
31. Lerma JC, Escobar PC, Simo EM, Aliaga ED, Miguel BP, Ribes-Koninckx C. Low gluten consumption by young children from families with a history of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(5). doi:10.1097/MPG.0000000000000325
 32. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1). doi:10.1038/s41572-018-0054-z
 33. Remes-Troche JM, Uscanga-Domínguez LF, Aceves-Tavares RG, et al. Guía clínica para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en México. *Rev Gastroenterol México.* 2018;83(4):434-450. doi:10.1016/J.RGMX.2018.05.005
 34. Sierra M, Hernanz N, Gala I, Alonso L. Enfermedad celiaca.
 35. Losurdo G, Principi M, Iannone A, et al. Extra-intestinal manifestations of non-coeliac gluten sensitivity: An expanding paradigm. *World J Gastroenterol.* 2018;24(14):1521-1530. doi:10.3748/wjg.v24.i14.1521
 36. Mody RJ, Brown PI, Wechsler DS. Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(2):169-172. doi:10.1097/00043426-200302000-00018
 37. Gladys D, Pacheco G, Chávez Cortés E, Castillo-Durán C. Deficiencia de micronutrientes y enfermedad celíaca en pediatría. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112(5):457-463. doi:10.5546/aap.2014.457
 38. Martín-Masot R, Nestares MT, Diaz-Castro J, et al. Multifactorial Etiology of Anemia in Celiac Disease and Effect of Gluten-Free Diet: A Comprehensive Review. *Nutrients.* 2019;11(11). doi:10.3390/NU11112557
 39. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PHR. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. doi:10.1002/ajh.20996
 40. Freeman HJ. Iron deficiency anemia in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(31):9233-9238. doi:10.3748/wjg.v21.i31.9233
 41. Martín-Masot R, Mota-Martorell N, Jové M, Maldonado J, Pamplona R, Nestares T. Alterations in One-Carbon Metabolism in Celiac Disease. *Nutrients.* 2020;12(12):1-14. doi:10.3390/NU12123723
 42. Malamisura M, Colantuono R, Salvati VM, et al. Current Espghan Guidelines for

- Celiac Disease in Pediatric Age, Tertiary Care Center Experience: A Proposal for Further Simplification. *Transl Med @ UniSa*. 2019;20(4):13-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31850247>
43. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136-160. doi:10.1097/MPG.0b013e31821a23d0
 44. Ivor D Hill M. Diagnosis of celiac disease in children - UpToDate. Uptodate. Published 2020. Accessed April 11, 2021. [https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-celiac-disease-in-children?search=diagnosis of celiac disease in children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-celiac-disease-in-children?search=diagnosis%20of%20celiac%20disease%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
 45. Kowalski K, Mulak A, Jasińska M, Paradowski L. Diagnostic challenges in celiac disease. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(4):729-737. doi:10.17219/ACEM/62452
 46. Eliakim A, Suliman I, Sudán F, et al. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Enfermedad intestinal inflamatoria. 2015;2:40.
 47. Wieser H, Ruiz-Carnicer Á, Segura V, Comino I, Sousa C. Challenges of Monitoring the Gluten-Free Diet Adherence in the Management and Follow-Up of Patients with Celiac Disease. Published online 2021. doi:10.3390/nu13072274
 48. Estefanía Buedo P, Rodrigo Buffone I. Criterios diagnósticos para la enfermedad celíaca: una revisión actualizada. *Rev Clínica Med Fam*. 2014;7(3):212-219. doi:10.4321/S1699-695X2014000300005
 49. Molina Arias M, Pérez-Moneo Agapito B, España M. Pediatría Basada en la Evidencia ¿Se podría diagnosticar la enfermedad celíaca solo con serología? Accessed February 20, 2022. www.pap.es
 50. Allué PI. Editorial Estado actual del diagnóstico de la enfermedad celíaca en el niño y adolescente. *Serv Gastroenterol y Nutr Hosp Infant Univ La Paz Madrid España*. Published online 2011. Accessed February 23, 2022. <http://www.evidenciasenpediatria.es>

51. Kucek LK, Veenstra LD, Amnuaycheewa P, Sorrells ME. A Grounded Guide to Gluten: How Modern Genotypes and Processing Impact Wheat Sensitivity. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2015;14(3):285-302. doi:10.1111/1541-4337.12129
52. Amaya-González S, De-Los-Santos-Álvarez N, Miranda-Ordieres AJ, Lobo-Castañón MJ. Aptamer binding to celiac disease-triggering hydrophobic proteins: A sensitive gluten detection approach. *Anal Chem*. 2014;86(5):2733-2739. doi:10.1021/AC404151N
53. Lundin KEA, Kelly CP, Sanders DS, et al. Understanding celiac disease monitoring patterns and outcomes after diagnosis: A multinational, retrospective chart review study. *World J Gastroenterol*. 2021;27(20):2603-2614. doi:10.3748/WJG.V27.I20.2603
54. Czaja-Bulsa G, Bulsa M. Adherence to gluten-free diet in children with celiac disease. *Nutrients*. 2018;10(10):1-9. doi:10.3390/nu10101424
55. Haridy J, Lewis D, Newnham ED. Investigational drug therapies for coeliac disease—where to from here? *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(3):225-233. doi:10.1080/13543784.2018.1438407
56. Vaquero L, Rodríguez-Martín L, León F, Jorquera F, Vivas S. New coeliac disease treatments and their complications. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(3):191-204. doi:10.1016/J.GASTROHEP.2017.12.002
57. Kinsey L, Burden ST, Bannerman E. A dietary survey to determine if patients with coeliac disease are meeting current healthy eating guidelines and how their diet compares to that of the British general population. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(11):1333-1342. doi:10.1038/SJ.EJCN.1602856
58. Kemppainen T, Uusitupa M, Janatuinen E, Järvinen R, Julkunen R, Pikkarainen P. Intakes of Nutrients and Nutritional Status in Coeliac Patients. <http://dx.doi.org/10.3109/00365529509089792>. 2009;30(6):575-579. doi:10.3109/00365529509089792
59. Balamtekin¹ N, Aksoy² Ç, Baysoy¹ G, et al. Is compliance with gluten-free diet sufficient? Diet composition of celiac patients.
60. Martin J, Geisel T, Maresch C, Krieger K, Stein J. Inadequate Nutrient Intake in

- Patients with Celiac Disease: Results from a German Dietary Survey. *Digestion*. 2013;87(4):240-246. doi:10.1159/000348850
61. Hopman EGD, Le Cessie S, Von Blomberg BME, Mearin ML. Nutritional management of the gluten-free diet in young people with celiac disease in The Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(1):102-108. doi:10.1097/01.MPG.0000228102.89454.EB
 62. Kautto E, Ivarsson A, Norström F, Högborg L, Carlsson A, Hörnell A. Nutrient intake in adolescent girls and boys diagnosed with coeliac disease at an early age is mostly comparable to their non-coeliac contemporaries. *J Hum Nutr Diet*. 2014;27(1):41-53. doi:10.1111/jhn.12125
 63. Theethira TG, Dennis M. Celiac disease and the gluten-free diet: Consequences and recommendations for improvement. *Dig Dis*. 2015;33(2):175-182. doi:10.1159/000369504
 64. Thompson T, Dennis M, Higgins LA, Lee AR, Sharrett MK. Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *J Hum Nutr Diet*. 2005;18(3):163-169. doi:10.1111/J.1365-277X.2005.00607.X
 65. Thompson T. Folate, Iron, and Dietary Fiber Contents of the Gluten-free Diet. *J Am Diet Assoc*. 2000;100(11):1389-1396. doi:10.1016/S0002-8223(00)00386-2
 66. De la Calle I, Ros G, Peñalver R, Nieto G. [Celiac disease: causes, pathology, and nutritional assessment of gluten-free diet. A review]. *Nutr Hosp*. 2020;37(5):1043-1051. doi:10.20960/NH.02913
 67. Penagini F, Dilillo D, Meneghin F, Mameli C, Fabiano V, Zuccotti GV. Gluten-free diet in children: An approach to a nutritionally adequate and balanced diet. *Nutrients*. 2013;5(11):4553-4565. doi:10.3390/nu5114553
 68. Aguayo-Patrón S V., Calderón de la Barca AM. Old Fashioned vs. Ultra-Processed-Based Current Diets: Possible Implication in the Increased Susceptibility to Type 1 Diabetes and Celiac Disease in Childhood. *Foods (Basel, Switzerland)*. 2017;6(11). doi:10.3390/FOODS6110100
 69. Rauber F, Louzada ML da C, Steele EM, Millett C, Monteiro CA, Levy RB. Ultra-Processed Food Consumption and Chronic Non-Communicable Diseases-

- Related Dietary Nutrient Profile in the UK (2008–2014). *Nutrients*. 2018;10(5). doi:10.3390/NU10050587
70. Fernández CB, Varela-Moreiras G, Úbeda N, Alonso-Aperte E. Nutritional status in Spanish children and adolescents with celiac disease on a gluten free diet compared to non-celiac disease controls. *Nutrients*. 2019;11(10). doi:10.3390/nu11102329
 71. Larretxi I, Simon · E, Benjumea · L, et al. Gluten-free-rendered products contribute to imbalanced diets in children and adolescents with celiac disease. *Eur J Nutr*. 2019;58:775-783. doi:10.1007/s00394-018-1685-2
 72. Mariani P, Viti MG, Montuori M, et al. The gluten-free diet: A nutritional risk factor for adolescents with celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27(5):519-523. doi:10.1097/00005176-199811000-00004
 73. Matos Segura ME, Rosell CM. Chemical Composition and Starch Digestibility of Different Gluten-free Breads. *Plant Foods Hum Nutr* 2011 663. 2011;66(3):224-230. doi:10.1007/S11130-011-0244-2
 74. Agus A, Denizot J, Thévenot J, et al. Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive E. coli infection and intestinal inflammation. *Nat Publ Gr*. Published online 2015. doi:10.1038/srep19032
 75. Sue A, Dehlsen K, Ooi CY. Paediatric Patients with Coeliac Disease on a Gluten-Free Diet: Nutritional Adequacy and Macro- and Micronutrient Imbalances. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;1(20):1-12. doi:10.1007/S11894-018-0606-0
 76. Barratt SM, Leeds JS, Sanders DS. Quality of life in coeliac disease is determined by perceived degree of difficulty adhering to a gluten-free diet, not the level of dietary adherence ultimately achieved. *J Gastrointest Liver Dis*. 2011;20(3):241-245.
 77. Forchielli ML, Diani L, Labriola F, et al. Gluten deprivation: What nutritional changes are found during the first year in newly diagnosed coeliac children? *Nutrients*. 2020;12(1). doi:10.3390/nu12010060
 78. Mozer-Glassberg Y, Zevit N, Rosenbach Y, Hartman C, Morgenstern S, Shamir R. Follow-Up of Children with Celiac Disease – Lost in Translation? *Digestion*.

- 2011;83(4):283-287. doi:10.1159/000320714
79. Ferreira S, Chamorro ME, Ortíz J, Carpinelli MM, Giménez V, Langjahr P. Anticuerpo anti-transglutaminasa tisular en adultos con enfermedad celíaca y su relación con la presencia y duración de la dieta libre de gluten Anti-transglutaminase antibody in adults with celiac disease and their relation to the presence and duration of gluten-free diet. Published online 2018.
80. Gerasimidis K, Zafeiropoulou K, Mackinder M, et al. Comparison of clinical methods with the faecal gluten immunogenic peptide to assess gluten intake in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(3):356-360. doi:10.1097/MPG.0000000000002062
81. Comino I, Fernández-Bañares F, Esteve M, et al. Fecal Gluten Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Monitoring Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(10):1456-1465. doi:10.1038/ajg.2016.439
82. Comino I, Segura V, Ortigosa L, et al. Prospective longitudinal study: use of faecal gluten immunogenic peptides to monitor children diagnosed with coeliac disease during transition to a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(12):1484-1492. doi:10.1111/apt.15277
83. Comino I, Real A, Vivas S, et al. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(3):670-677. doi:10.3945/AJCN.111.026708
84. Martín-Masot R, Galo-Liconá JD, Mota-Martorell N, et al. Up-regulation of specific bioactive lipids in celiac disease. *Nutrients.* 2021;13(7). doi:10.3390/NU13072271/S1
85. Grace-Farfaglia P. Bones of Contention: Bone Mineral Density Recovery in Celiac Disease-A Systematic Review. *Nutrients.* 1996;7:3347-3369. doi:10.3390/nu7053347
86. Shepherd SJ, Gibson PR. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet.* 2013;26(4):349-358. doi:10.1111/JHN.12018
87. Melini V, Melini F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet.

- Nutrients*. 2019;11(1). doi:10.3390/NU11010170
88. Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Iron Deficiency Anemia – a Systematic Review with Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;155(2):374. doi:10.1053/J.GASTRO.2018.04.016
89. Lozoff B, Smith JB, Kaciroti N, Clark KM, Guevara S, Jimenez E. Functional significance of early-life iron deficiency: outcomes at 25 years. *J Pediatr*. 2013;163(5):1260-1266. doi:10.1016/J.JPEDS.2013.05.015
90. Shafir T, Angulo-Barroso R, Jing Y, Angelilli ML, Jacobson SW, Lozoff B. Iron deficiency and infant motor development. *Early Hum Dev*. 2008;84(7):479-485. doi:10.1016/J.EARLHUMDEV.2007.12.009
91. Evstatiev R, Gasche C. Iron sensing and signalling. *Gut*. 2012;61(6):933-952. doi:10.1136/GUT.2010.214312
92. Lozoff B, Corapci F, Burden MJ, et al. Preschool-Aged Children with Iron Deficiency Anemia Show Altered Affect and Behavior. *J Nutr*. 2007;137(3):683. doi:10.1093/JN/137.3.683
93. Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z, Gurel N, Yalcin I. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *Hematol J Off J Eur Haematol Assoc*. 2005;5(7):579-583. doi:10.1038/SJ.THJ.6200574
94. Repo M, Lindfors K, Mäki M, et al. Anemia and iron deficiency in children with potential celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):56-62. doi:10.1097/MPG.0000000000001234
95. Valletta E, Fornaro M, Cipolli M, Conte S, Bissolo F, Danchielli C. Celiac disease and obesity: need for nutritional follow-up after diagnosis. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(11):1371-1372. doi:10.1038/EJCN.2010.161
96. Saturni L, Ferretti G, Bacchetti T. The Gluten-Free Diet: Safety and Nutritional Quality. *Nutrients*. 2010;2(1):16. doi:10.3390/NU20100016
97. Granfeldt M. G, Zapata F. D, Muñoz R. S, et al. Vitamin D concentrations in children and adolescents with celiac disease. *Rev Chil pediatría*. 2018;89(4):499-505. doi:10.4067/S0370-41062018005000505
98. Di Nardo G, Villa MP, Conti L, et al. Nutritional deficiencies in children with celiac disease resulting from a gluten-free diet: a systematic review. *Nutrients*.

- 2019;11(7). doi:10.3390/nu11071588
99. Öhlund K, Olsson C, Hernell O, Öhlund I. Dietary shortcomings in children on a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet.* 2010;23(3):294-300. doi:10.1111/J.1365-277X.2010.01060.X
100. Hallert C, Grant C, Grehn S, et al. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(7):1333-1339. doi:10.1046/J.1365-2036.2002.01283.X
101. Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, Molteni N, Giunta AM, Bianchi PA. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(4):937-939. doi:10.1093/AJCN/72.4.937
102. Nestares T, Martín-Masot R, Flor-Aleman M, Bonavita A, Maldonado J, Aparicio VA. Influence of Ultra-Processed Foods Consumption on Redox Status and Inflammatory Signaling in Young Celiac Patients. *Nutrients.* 2021;13(1):1-13. doi:10.3390/NU13010156
103. Nestares T, Martín-Masot R, de Teresa C, et al. Influence of Mediterranean Diet Adherence and Physical Activity on Bone Health in Celiac Children on a Gluten-Free Diet. *Nutrients.* 2021;13(5). doi:10.3390/NU13051636
104. Forchielli ML, Fernicola P, Diani L, et al. Gluten-free diet and lipid profile in children with celiac disease: Comparison with general population standards. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(2):224-229. doi:10.1097/MPG.0000000000000785
105. Zingone F, Siniscalchi M, Capone P, et al. The quality of sleep in patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(8):1031-1036. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04432.x
106. Sevinç E, Çetin FH, Coşkun BD. Psychopathology, quality of life, and related factors in children with celiac disease. *J Pediatr (Rio J).* 2017;93(3):267-273. doi:10.1016/J.JPED.2016.06.012
107. Pynnönen PA, Isometsä ET, Verkasalo MA, et al. Gluten-free diet may alleviate depressive and behavioural symptoms in adolescents with coeliac disease: a prospective follow-up case-series study. *BMC Psychiatry.* 2005;5.

- doi:10.1186/1471-244X-5-14
108. Burger JPW, de Brouwer B, IntHout J, Wahab PJ, Tummers M, Drenth JPH. Systematic review with meta-analysis: Dietary adherence influences normalization of health-related quality of life in coeliac disease. *Clin Nutr.* 2017;36(2):399-406. doi:10.1016/J.CLNU.2016.04.021
 109. Casellas F, Argüelles F, Burgos R, Van Der Hofstadt Rovira M. National survey on the experiences of people with celiac disease in Spain. The CELIAC-SPAIN project. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2020;112(5):343-354. doi:10.17235/reed.2020.6929/2020
 110. Pico M, Spirito MF. Implementation of a health-related quality of life questionnaire for children and adolescents with celiac disease. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112(1):19-25. doi:10.5546/aap.2014.eng.19
 111. Sevinç E, Hilmi F, Şetin C, Demet B, Coskun C. Psychopathology, quality of life, and related factors in children with celiac disease. *J Pediatr (Rio J).* 2017;93(3):267-273. doi:10.1016/j.jpmed.2016.06.012
 112. Nikniaz Z, Abbasalizad Farhangi M, Nikniaz L. Systematic Review With Meta-analysis of the Health-related Quality of Life in Children With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(4):468-477. doi:10.1097/MPG.0000000000002604
 113. Vriezinga SL, Farih N, Van Der Meulen-De Jong AE, et al. Comparison of Patients' and Doctors' Reports on Health-related Quality of Life in Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(5):737-741. doi:10.1097/MPG.0000000000001355
 114. Benninga MA, Nurko S, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1443-1455.e2. doi:10.1053/J.GASTRO.2016.02.016
 115. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1527-1537. doi:10.1053/J.GASTRO.2005.08.063
 116. Moral VP, Gutiérrez FJ., Clarà PC, et al. *Guía Española Para El Manejo Del*

- Asma.*; 2018. Accessed February 20, 2022. www.gemasma.com
117. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ Br Med J.* 2000;320(7244):1240. doi:10.1136/BMJ.320.7244.1240
 118. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-1395. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
 119. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020;54(24):1451-1462. doi:10.1136/BJSPORTS-2020-102955
 120. Dorn SD, Hernandez L, Minaya MT, et al. The development and validation of a new coeliac disease quality of life survey (CD-QOL). *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(6):666-675. doi:10.1111/J.1365-2036.2009.04220.X
 121. Casellas F, Rodrigo L, Molina-Infante J, et al. Adaptación transcultural y validación del “Celiac Disease Quality of Life (CD-QOL) survey”, un cuestionario específico de medida de la calidad de vida en pacientes con enfermedad celiaca. *Rev Española Enfermedades Dig.* 2013;105(10):585-593. doi:10.4321/S1130-01082013001000003
 122. Mataix et al. VValoración del estado nutricional de la comunidad autónoma de Andalucía. Published online 2000.
 123. Pérez Rodrigo C, Aranceta J, Salvador G, Varela-Moreiras G, Pérez Rodrigo Fundación FIDEC CC. Métodos de Frecuencia de consumo alimentario. *Rev Esp Nutr Comunitaria.* 2015;21:45-52. doi:10.14642/RENC.2015.21.sup1.5050
 124. Lionetti E, Antonucci N, Marinelli M, et al. Nutritional status, dietary intake, and adherence to the mediterranean diet of children with celiac disease on a gluten-free diet: A case-control prospective study. *Nutrients.* 2020;12(1). doi:10.3390/nu12010143
 125. Ruiz, M.D.; Artacho R. *Guía Para Estudios Dietéticos: Álbum Fotográfico de Alimentos.* Universida.; 2011.
 126. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, et al. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children

- and adolescents. *Public Health Nutr.* 2004;7(7):931-935. doi:10.1079/PHN2004556
127. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera CC. Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española En: Tablas de composición de alimentos. *Ediciones Pirámide*. 2016;18^a edición.
128. Krupa-Kozak U, Drabińska N. Calcium in Gluten-Free Life: Health-Related and Nutritional Implications. *Foods*. 2016;5(3):1-11. doi:10.3390/FOODS5030051
129. Deora V, Aylward N, Sokoro A, El-Matary W. Serum Vitamins and Minerals at Diagnosis and Follow-up in Children with Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(2):185-189. doi:10.1097/MPG.0000000000001475
130. Mager DR, Qiao J, Turner J. Vitamin D and K status influences bone mineral density and bone accrual in children and adolescents with celiac disease. *Eur J Clin Nutr* 2012 664. 2011;66(4):488-495. doi:10.1038/ejcn.2011.176
131. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and Predictors of Diagnosis in Nonresponsive Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(4):445-450. doi:10.1016/J.CGH.2006.12.006
132. Rajalahti T, Repo M, Kivelä L, et al. Anemia in pediatric celiac disease: Association with clinical and histological features and response to gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):e1-e6. doi:10.1097/MPG.0000000000001221
133. Di Nardo G, Villa MP, Conti L, et al. Nutritional deficiencies in children with celiac disease resulting from a gluten-free diet: a systematic review. *Nutrients*. 2019;11(7). doi:10.3390/nu11071588
134. Alzaben AS, Turner J, Shirton L, Samuel TM, Persad R, Mager D. Assessing Nutritional Quality and Adherence to the Gluten-free Diet in Children and Adolescents with Celiac Disease. <https://doi.org/10.3148/cjdpr-2014-040>. 2015;76(2):56-63. doi:10.3148/CJDPR-2014-040
135. Babio N, Alcázar M, Castillejo G, et al. Patients with celiac disease reported higher consumption of added sugar and total fat than healthy individuals. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):63-69. doi:10.1097/MPG.0000000000001251

136. Fontana L, Weiss EP, Villareal DT, Klein S, Holloszy JO. Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging Cell*. 2008;7(5):681. doi:10.1111/J.1474-9726.2008.00417.X
137. Maddineni S, Nichenametla S, Sinha R, Wilson RP, Richie JP. Methionine restriction affects oxidative stress and glutathione-related redox pathways in the rat. *Exp Biol Med*. 2013;238(4):392-399. doi:10.1177/1535370213477988
138. Lionetti E, Antonucci N, Marinelli M, et al. Nutritional Status, Dietary Intake, and Adherence to the Mediterranean Diet of Children with Celiac Disease on a Gluten-Free Diet: A Case-Control Prospective Study. *Nutrients*. 2020;12(1). doi:10.3390/NU12010143
139. Suárez-González M, Bousoño-García C, Jiménez-Treviño S, Díaz-Martín JJ. Gluten-Free Diet: Nutritional Strategies to Improve Eating Habits in Children with Celiac Disease: A Prospective, Single-arm Intervention Study. *Nutrients*. 2021;13(4). doi:10.3390/NU13041108
140. Miranda J, Lasa A, Bustamante MA, Churruca I, Simon E. Nutritional Differences Between a Gluten-free Diet and a Diet Containing Equivalent Products with Gluten. *Plant Foods Hum Nutr* 2014 692. 2014;69(2):182-187. doi:10.1007/S11130-014-0410-4
141. Fernández CB, Varela-Moreiras G, Úbeda N, Alonso-Apperte E. Nutritional Status in Spanish Children and Adolescents with Celiac Disease on a Gluten Free Diet Compared to Non-Celiac Disease Controls. *Nutr* 2019, Vol 11, Page 2329. 2019;11(10):2329. doi:10.3390/NU11102329
142. Salmon AB, Dorigatti J, Huber HF, et al. Maternal nutrient restriction in baboon programs later-life cellular growth and respiration of cultured skin fibroblasts: a potential model for the study of aging-programming interactions. 2018;40:269-278. doi:10.1007/s11357-018-0024-0
143. Nilsen EM, Lundin KEA, Krajčič P, Scott H, Sollid LM, Brandtzaeg P. Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma. *Gut*. 1995;37(6):766. doi:10.1136/GUT.37.6.766
144. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860.

- doi:10.1038/NATURE01322
145. Lane MM, Davis JA, Beattie S, et al. Ultraprocessed food and chronic noncommunicable diseases: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *Obes Rev.* 2021;22(3):e13146. doi:10.1111/OBR.13146
 146. Fueyo-Díaz R, Magallón-Botaya R, Gascón-Santos S, Asensio-Martínez Á, Palacios-Navarro G, Sebastián-Domingo JJ. The effect of self-efficacy expectations in the adherence to a gluten free diet in celiac disease. <https://doi.org/101080/0887044620191675658>. 2019;35(6):734-749. doi:10.1080/08870446.2019.1675658
 147. Fok CY, Holland KS, Gil-Zaragozano E, Paul SP. The role of nurses and dietitians in managing paediatric coeliac disease. <http://dx.doi.org/1012968/bjon2016258449>. 2016;25(8):449-455. doi:10.12968/BJON.2016.25.8.449
 148. Sverker A, Hensing G, Hallert C. 'Controlled by food'- lived experiences of coeliac disease. *J Hum Nutr Diet.* 2005;18(3):171-180. doi:10.1111/J.1365-277X.2005.00591.X
 149. Sverker A, Östlund G, Hallert C, Hensing G. 'I lose all these hours...' – exploring gender and consequences of dilemmas experienced in everyday life with coeliac disease. *Scand J Caring Sci.* 2009;23(2):342-352. doi:10.1111/J.1471-6712.2008.00628.X
 150. Zingone F, Swift GL, Card TR, Sanders DS, Ludvigsson JF, Bai JC. Psychological morbidity of celiac disease: A review of the literature. *UEG J.* 2015;3(2):136-145. doi:10.1177/2050640614560786
 151. Ludvigsson JF, Card T, Ciclitira PJ, et al. Support for patients with celiac disease: A literature review. *UEG J.* 2015;3(2):146-159. doi:10.1177/2050640614562599
 152. Fueyo-Díaz R, Montoro M, Magallón-Botaya R, et al. Influence of Compliance to Diet and Self-Efficacy Expectation on Quality of Life in Patients with Celiac Disease in Spain. *Nutr 2020, Vol 12, Page 2672.* 2020;12(9):2672. doi:10.3390/NU12092672
 153. Marsilio I, Canova C, D'odorico A, et al. Quality-of-Life Evaluation in Coeliac

Patients on a Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 2020;12(10):1-10.
doi:10.3390/NU12102981

ANEXOS

ANEXOS

Anexo I: Información para padres.

SOLICITUD PARTICIPACIÓN EN ESTUDIO SOBRE CELIAQUÍA. INFORMACIÓN PARA LOS PADRES/TUTORES

Estimados padres, solicitamos la **participación de su hijo/a en el proyecto de investigación** “Estudio multidisciplinar del efecto de la dieta sin gluten en niños celíacos para el desarrollo de productos adaptados a sus requerimientos”, que llevamos a cabo investigadores de la Universidad de Granada en colaboración con el Servicio de pediatría del Hospital Materno Infantil Virgen de las Nieves de Granada. Para conocer los efectos de dicha enfermedad, necesitamos compararlos con niños que no la padezcan. Por ello, solicitamos vuestra ayuda y **os invitamos a que vuestros hijos de entre 3 y 14 años de edad participen en el estudio.**

El estudio va dirigido a la **mejora de la salud del niño celíaco**. La dieta sin gluten implica la exclusión de muchos alimentos lo que lleva a una dieta desequilibrada y con importantes deficiencias y que no cubre los especiales requerimientos del niño celíaco. Esto conlleva problemas en el desarrollo y crecimiento del niño, así como un mayor riesgo de sufrir otras enfermedades.

Se estudiará el **estado nutricional** y clínico del niño/a, así como algunos aspectos relacionados con su **calidad de vida** y con el **riesgo de padecer complicaciones** y otras enfermedades relacionadas con la celiacía. Para ello se requiere la asistencia del niño/a (acompañados del padre, madre o tutor) en dos ocasiones:

- 1) En la **UNIDADES DE GASTROENTEROLOGÍA, HEPATOLOGÍA Y NUTRICIÓN INFANTIL Y DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MATERNO INFANTIL VIRGEN DE LAS NIEVES DE GRANADA**. Se le dará una cita que durará aproximadamente 15 minutos en la que le atenderá un pediatra, especialista en enfermedad celíaca, para realizar una valoración clínica del niño y se le extraerá muestra de sangre para determinar su estado nutricional y posibles complicaciones relacionadas con la celiacía.
- 2) En el Instituto Mixto Universitario Deporte y Salud (IMUDS), **CENTRO DE INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA SITUADO EN EL PARQUE TECNOLÓGICO DE LA SALUD**, se le citará una mañana o tarde para realizar, por parte de un especialista en Nutrición, encuestas para valorar hábitos de alimentación y de vida (a cumplimentar por el adulto que lo acompañe), determinación de la composición corporal y una prueba física, por parte de un médico Especialista en Medicina Deportiva, para valorar su condición física y requerimientos energéticos.

La metodología utilizada no tiene ningún efecto adverso y el proyecto, financiado por la Convocatoria de Proyectos de Excelencia de la Consejería de Innovación y Ciencia de la Junta

de Andalucía, ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Granada. Al finalizar el estudio **OS ENTREGAREMOS UN INFORME CON LOS RESULTADOS**, por lo que es una buena ocasión para **valorar el estado nutricional y de salud** de vuestros hijos.

Para participar en el estudio y/o recibir más información, contactad con Rocío Bonillo:
rociobonilloleon@hotmail.com

Muchas gracias por vuestra colaboración,

Fdo. María Teresa Nestares Pleguezuelo
Profesora Titular del Departamento de Fisiología, Universidad Granada
Coordinadora del Máster Oficial en Nutrición Humana
Investigadora Principal del proyecto

Anexo II: Consentimiento informado**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

D/Dña. _____ mayor de edad,

con DNI _____ tutor del menor

afirmo que he sido informado convenientemente acerca del proyecto de investigación **“Estudio multidisciplinar del efecto de la dieta sin gluten en niños celíacos para el desarrollo de productos adaptados a sus requerimientos”** P12-AGR-2581, que se realizará en el Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil (Servicio de Pediatría) del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

Este proyecto, de la convocatoria de Incentivos a Proyectos de Investigación de Excelencia de la Junta de Andalucía, será dirigido por la Dra. Nestares (DNI 24.231.461H, email: nestares@ugr.es), profesora Titular del Departamento de Fisiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada (tlf 958243884, fax 958248959), junto con investigadores de este Departamento así como del Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil (Servicio de Pediatría) del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

Comprendo que la participación es voluntaria y que el menor puede retirarse del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en sus cuidados médicos.

He sido informado de que la participación no es remunerada y que los datos obtenidos son confidenciales y podrán ser utilizados en los trabajos de investigación relacionados con este estudio.

Por todo ello doy mi consentimiento para que el menor participe en dicho estudio y me presto libremente a realizar las encuestas, así como que él realice las pruebas físicas y clínicas necesarias, las cuales coincidirán con la cita para diagnóstico o revisión siguiéndose el protocolo de la misma, por lo que no será necesaria una extracción de sangre o análisis histológico adicional para el estudio. En la muestra de sangre se valorará un posible daño en la estructura del ADN pero no se extraerá éste, por lo que no se realizará estudio genético.

Fdo.

En Granada, a _____ de _____ de 20____

Anexo III: Versión en español de la encuesta CD Quality of Life Survery (CD-QOL)**Anexo. Enunciado de las preguntas de la versión en castellano del cuestionario CD-QOL**

1. Me siento limitado por esta enfermedad.
2. Me siento preocupado por lo que yo pudiera sufrir por esta enfermedad.
3. Me siento preocupado porque esta enfermedad me pueda causar otros problemas de salud.
4. Me siento preocupado por tener más riesgo de cáncer por esta enfermedad.
5. Me siento socialmente estigmatizado por tener esta enfermedad.
6. Me afecta estar limitado en mis comidas con mis compañeros.
7. Me afecta no poder comer comidas especiales como pasteles de cumpleaños o pizza.
8. Siento que la dieta es un tratamiento suficiente para mi enfermedad.
9. Siento que no hay disponibles suficientes elecciones de tratamiento.
10. Me siento deprimido a causa de mi enfermedad.
11. Me siento asustado por tener esta enfermedad.
12. Tengo la impresión de no saber suficiente acerca de la enfermedad.
13. Me siento abrumado por tener esta enfermedad.
14. Tengo problemas en mi vida social por tener mi enfermedad.
15. Tengo dificultades para viajar o hacer trayectos largos a consecuencia de mi enfermedad.
16. Tengo la impresión de no poder tener una vida normal a consecuencia de mi enfermedad.
17. Tengo miedo de comer fuera porque mi comida pueda estar contaminada.
18. Me siento preocupado por el riesgo de que algún familiar mío pueda tener la enfermedad celiaca.
19. Tengo la impresión de estar siempre pensando en la comida.
20. Estoy preocupado porque mi salud pueda afectarse a largo plazo.

Las respuestas se contestan mediante una escala tipo Likert de 5 puntos (nada en absoluto, discretamente, moderadamente, bastante, mucho)

Anexo IV: Cuestionario frecuencia consumo alimentos.

Fecha:	Código:
Nombre y Apellidos:	

CUESTIONARIO FRECUENCIA CONSUMO ALIMENTOS

1. ¿Cuántas comidas realiza al día?
- | | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
2. Marque con una X las comidas que realiza normalmente
- | | |
|-----------------|--|
| a) Desayuno | |
| b) Media Mañana | |
| c) Comida | |
| d) Merienda | |
| e) Cena | |
3. ¿Toma en el desayuno café, cacao, leche o yogur?
- | | |
|-------|--|
| 1. Si | |
| 2. No | |
4. ¿Toma en el desayuno pan, tostadas, cereales o bollería?
- | | |
|-------------------|--|
| 1. Pan o tostadas | |
| 2. Cereales | |
| 3. Bollería | |
5. ¿Toma en el desayuno fruta o zumo de frutas?
- | | |
|-------------------------|--|
| 1. Fruta o zumo natural | |
| 2. Zumo envasado | |
6. ¿Toma en el desayuno jamón, pavo, paté, huevos o queso?
- | | |
|------|--|
| 1.Si | |
| 2.No | |

Fecha:	Código:
Nombre y Apellidos:	

Rellene cada cuadrícula sin dejar ninguna en blanco. Piense en el consumo habitual basado, más o menos, en el último año.

- Si el alimento nombrado no lo consume, marque con una X la casilla "NUNCA".
- Normalmente es más fácil calcular pensando en cuántas veces se consume un alimento a la semana. Por ejemplo, si toma usted pollo con frecuencia, puede calcular unas 3-4 veces a la semana.
- Otros alimentos menos frecuentes pueden apuntarse por veces/mes, por ejemplo la ternera, marisco, etc. O incluso veces/año (ejemplo las bebidas alcohólicas de alta graduación, 1-2 veces/año)
- EJEMPLOS (NO RELLENAR)

Alimentos	NUNCA	VECES/DÍA	VECES/SEMANA	VECES/MES	VECES/AÑO
Pollo,carne aves			3-4		
Ternera			1		

- Alimentos de consumo diario: Leche, azúcar, aceite, etc. pueden rellenarse en la casilla de veces/día.

Alimentos	NUNCA	VECES/DÍA	VECES/SEMANA	VECES/MES	VECES/AÑO
Leche Entera	x				
Leche Semidesnatada	x				
Leche desnatada		2			

FINALMENTE, SI TIENE ALGUNA DUDA RECUERDE QUE ESTAREMOS EN LA RECOGIDA DE CUESTIONARIOS PARA SOLUCIANARLAS.

Fecha:	Código:
Nombre y Apellidos:	

ALIMENTOS	NUNCA	VECES/DÍA	VECES/SEMANA	VECES/MES	VECES/AÑO
7. CARNE					
a) Pollo/carne aves					
b) Ternera/Toro					
c) Cerdo					
d) Conejo					
e) Jamón Serrano					
f) Jamon York					
g) Pechuga de Pavo					
h) Embutidos(chorizo, salchichón,mortadela,etc)					
i) Vísceras (higado,riñón,corazón, sesos)					
8. PESCADO Y MARISCO					
a) Pescado blanco (pescada,lenguado,merluza)					
b) Pescado Azul (atún fresco, sardinas,boquerón,caballa)					
c) Pescado en conserva					
d) Calamares,chopitos,pulpo,sepia					
e) Mariscos (gamba,langostino,almeja,mejillón)					
f) Peces de río (Salmón, trucha)					
9. HUEVOS					
a) Frito, tortilla,cocido,etc.					
10. LEGUMBRES					
a) Lentejas					
b) Garbanzos					
c) Judías Blancas/Chicharos					
d) Guisantes					
11. CEREALES					
a) Pan Blanco					
b) Pan Integral					
c) Pan de Molde					
d) Arroz (todas sus modalidades)					
e) Arroz Integral					
f) Pasta (fideos, macarrones,pizza)					
g) Pasta integral					
h) Patatas (frita,cocida,asada,tortilla)					
12. LÁCTEOS					
a) Leche entera vaca					
b) Leche semidesnatada vaca					
c) Leche desnatada vaca					
d) Leche soja					

Fecha:	Código:
Nombre y Apellidos:	

e) Leche sin Lactosa					
f) Yogur entero					
g) Yogur desnatado					
h) Natillas/Flan					
i) Queso Fresco					
j) Queso Manchego, bola					
k) Queso en porciones					
l) Queso fundido/lonchas					
m) Helados Todo año <input type="checkbox"/> Verano <input type="checkbox"/>					
13. GRASAS					
a) Mantequilla Sin sal <input type="checkbox"/> Con sal <input type="checkbox"/>					
b) Margarina					
c) Tocino/Manteca					
d) Mayonesa					
e) Aceite Oliva Virgen Extra					
f) Aceite Oliva Virgen					
g) Aceite Oliva mezcla					
h) Aceite Girasol					
i) Aceitunas					
14. VERDURA					
a) Lechuga					
b) Tomate (natural,frito,ensalada)					
c) Pimiento (natural,frito,ensalada)					
d) Zanahoria					
e) Judías verdes					
f) Cebolla					
g) Col/Coliflor					
h) Acelgas					
i) Espinacas					
j) Berenjena					
k) Calabacín					
l) Espárragos					
m) Habas frescas					
n) Champiñón/Setas					
15. FRUTAS					
a) Nº Piezas fruta al día					
b) En conserva					

Fecha:	Código:
Nombre y Apellidos:	

16. DULCES					
a) Azúcar blanca					
b) Azúcar caña/Miel					
c) Mermelada					
d) Chocolate/Cacao					
e) Galletas, pasteles, pastas, bollería					
f) Casero <input type="checkbox"/> Comercial <input type="checkbox"/>					
17. BEBIDAS (nº vasos bebidos)					
a) Agua					
b) Zumos frutas envasados					
c) Zumos frutas natural					
d) Refrescos (Cola y similares)					
ALIMENTOS	NUNCA	VECES/DÍA	VECES/SEMANA	VECES/MES	VECES/AÑO
a) Cerveza					
b) Vino					
c) Tinto <input type="checkbox"/> Blanco <input type="checkbox"/>					
d) Destilados (Licores, Ron, Whisky, Ginebra, etc)					
18. FRUTOS SECOS					
a) Nueces					
b) Almendras					
c) Avellanas					
d) Cachuetes					
e) Otros					
19. ¿Quién hace la comida que come?					
Usted	<input type="checkbox"/>	Un familiar	<input type="checkbox"/>	Otros	<input type="checkbox"/>

FIN DEL TEST

Anexo V: Encuesta recordatorio 24 horas

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS CELÍACOS

RECOMENDACIONES PARA RELLENAR LOS CUESTIONARIOS

Con este cuestionario pretendemos conocer qué alimentos consume y en qué cantidad lo hace, para valorar lo más exactamente posible la cantidad de calorías y nutrientes que ingiere diariamente. Esto nos permitirá mejorar la educación nutricional, la educación para la salud y, por tanto, la calidad de vida. Por todo ello, le pedimos su colaboración poniendo el mayor interés al rellenar el cuestionario, lo que influirá en una mayor exactitud en los resultados que se obtengan.

Este estudio se hace con carácter totalmente anónimo, el hecho de preguntar el nombre es para poder contactar con aquellos sujetos en los que se detecte un desequilibrio nutricional. En cualquier caso, si no lo desea **no es necesario que ponga su nombre**.

Creemos que puede serle de utilidad las siguientes recomendaciones:

1. Se rellenarán 4 días de comida, de los cuales uno corresponderá al sábado o domingo más próximo a la entrega de esta encuesta y los otros tres días corresponderán a lunes, martes, miércoles, jueves o viernes.
2. Con este cuestionario se trata de conocer **REALMENTE** el tipo y la cantidad de alimentos que usted consume habitualmente, por ello le rogamos que por el hecho de tener que rellenar el cuestionario **NO CAMBIE** sus costumbres de alimentación, tanto en el tipo de alimentos que toma como en las cantidades que los toma.
3. En la columna de los "Alimentos e ingredientes utilizados" deberá **enumerar y describir todos los que utilice en cada una de las comidas**. Por ejemplo: Cazuela de fideos: fideos, patatas, tomate, aceite (especificar el tipo: oliva, girasol, maíz o manteca), carne (especificar el tipo: ternera, cerdo, etc.)
4. Sobre la manera de cocinarlos debe especificar de forma resumida las manipulaciones de los alimentos en la cocina (procesos culinarios). Por ejemplo: cocidos, a la plancha, frito, estofado, etc.
5. Para consignar las cantidades de los distintos ingredientes y alimentos que se toman o se utilizan para elaborar un plato puede acudir a alguna de las medidas que habitualmente se utilizan en la cocina. De cualquier forma, **SIEMPRE QUE PUEDA, POR FAVOR, CUANTIFIQUE LOS ALIMENTOS EN GRAMOS**.
 - **Cucharadas:** sopera, de postre, de café
 - **Vasos o copas:** de agua, de vino, de licor, vaso largo, taza grande, pequeña, tazón
 - **Frutas:** se indicarán las unidades y tamaños (grande, mediana, pequeña)
 - **Pan:** si son piezas pequeñas, se indicarán las unidades. Si son piezas grandes (barras, hogazas) especifique si ha tomado tres cuartos, media, un cuarto o número de rebanadas.
 - **Patatas:** por unidades y tamaños
 - **Verduras:** por piezas, unidades, tamaños, hojas, tallos.
 - **Embutidos:** número de lonchas o rodajas y el tamaño de ellas
 - **Conservas:** especificar el peso que viene en el envase (bote, lata) refiriéndose al peso neto o escurrido. Indicar también que porción se ha tomado o entre cuantas personas se ha consumido

- **Aceites:** cucharadas (tamaño), vasitos o, en su defecto, cuanto tiempo tarda en consumirse una botella de aceite (indicar el tamaño) y cuantas personas comen en el domicilio habitualmente. No olvidar el tipo: oliva, girasol, etc.
 - **Dulces:** pasteles, galletas y bollería. Indicar el número de unidades y clase o tipo. Si es una tarta, especificar su peso y el tamaño de la porción consumida (un cuarto, un octavo) o el número de personas entre las que se repartió.
 - **Caramelos:** unidades y tamaños. Si es posible, ponga la marca comercial.
 - **Legumbres:** tazas (tamaño) o puñados
 - **Frutos secos:** número de bolsas y tamaño o precio de la bolsa.
 - **Carnes y pescados:** tipo (animal y la parte de él), número de unidades, filetes, trozos y tamaño
 - **Bebidas embotelladas:** si toma todo el contenido del envase, indicar el tipo (lata, botellín, tercio, quinto, cartón)
6. De los platos elaborados, de los que se han indicado los ingredientes, debe indicar también el número y tipo de platos que ha consumido y el número de personas que han compartido con usted ese guisado.

IDENTIFICACIÓN

Fecha de entrevista

Día de la semana.....

DATOS PERSONALES Y DE HÁBITOS DE VIDA

Nombre _____

Edad.....

Sexo (H-Hombre / M-Mujer).....

Teléfono.....

Número de miembros de la unidad familiar (incluido usted).....

¿Cuántas comidas realiza al día?

¿Realiza en la actualidad alguna dieta/régimen/restricción?

- Sí. Motivo (_____)
 No

¿Está tomando vitaminas/minerales?

- Sí ¿Qué tipo? (_____)
 No

RECORDATORIO 24 HORAS

☒ **DÍA 1:**

Alimentos e ingredientes de los platos cocinados, aceites y salsas	fresco	envasado	MODO DE PREPARACIÓN	MEDIDA CASERA O CANTIDAD (gr)
DESAYUNO:				
MEDIA MAÑANA:				
COMIDA:				
MERIENDA:				
CENA:				
DESPUÉS DE CENAR:				
OTROS:				

Anexo VI: Encuesta del Índice de Calidad de la Dieta Mediterránea en niños y adolescentes (KIDMED)

ANEXO 3:

Cuestionario KIDMED

Adherencia a la DIETA MEDITERRÁNEA en la infancia	Puntos
Toma una fruta o un zumo natural todos los días.	+1
Toma una 2ª pieza de fruta todos los días.	+1
Toma verduras frescas (ensaladas) o cocinadas regularmente una vez al día.	+1
Toma verduras frescas o cocinadas de forma regular más de una vez al día.	+1
Consumo pescado con regularidad (por lo menos 2-3 veces a la semana).	+1
Acude una vez o más a la semana a un centro de comida rápida (<i>fast food</i>) tipo hamburguesería.	-1
Le gustan las legumbres y las toma más de 1 vez a la semana.	+1
Toma pasta o arroz casi a diario (5 días o más a la semana)	+1
Desayuna un cereal o derivado (pan, etc)	+1
Toma frutos secos con regularidad (al menos 2-3 veces a la semana).	+1
Se utiliza aceite de oliva en casa.	+1
No desayuna	-1
Desayuna un lácteo (yogurt, leche, etc).	+1
Desayuna bollería industrial, galletas o pastelitos.	-1
Toma 2 yogures y/o 40 g queso cada día.	+1
Toma golosinas y/o caramelos varias veces al día	-1

Valor del índice KIDMED

≤ 3: Dieta de muy baja calidad

4 a 7: Necesidad de mejorar el patrón alimentario para ajustarlo al modelo mediterráneo.

≥ 8: Dieta mediterránea óptima

Anexo VII: Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ)**CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA
(Octubre de 2002)****VERSIÓN CORTA FORMATO AUTO ADMINISTRADO -
ÚLTIMOS 7 DÍAS****PARA USO CON JÓVENES Y ADULTOS DE MEDIANA EDAD (15-69 años)**

Los Cuestionarios Internacionales de Actividad Física (IPAQ, por sus siglas en inglés) contienen un grupo de 4 cuestionarios. La versión larga (5 objetivos de actividad evaluados independientemente) y una versión corta (4 preguntas generales) están disponibles para usar por los métodos por teléfono o auto administrada. El propósito de los cuestionarios es proveer instrumentos comunes que pueden ser usados para obtener datos internacionalmente comparables relacionados con actividad física relacionada con salud.

Antecedentes del IPAQ

El desarrollo de una medida internacional para actividad física comenzó en Ginebra en 1998 y fue seguida de un extensivo exámen de confiabilidad y validez hecho en 12 países (14 sitios) en el año 2000. Los resultados finales sugieren que estas medidas tienen aceptables propiedades de medición para usarse en diferentes lugares y en diferentes idiomas, y que son apropiadas para estudios nacionales poblacionales de prevalencia de participación en actividad física.

Uso del IPAQ

Se recomienda el uso de los instrumentos IPAQ con propósitos de monitoreo e investigación. Se recomienda que no se hagan cambios en el orden o redacción de las preguntas ya que esto afectará las propiedades sicométricas de los instrumentos.

Traducción del Inglés y Adaptación Cultural

Traducción del Inglés es sugerida para facilitar el uso mundial del IPAQ. Información acerca de la disponibilidad del IPAQ en diferentes idiomas puede ser obtenida en la página de internet www.ipaq.ki.se. Si se realiza una nueva traducción recomendamos encarecidamente usar los métodos de traducción nuevamente al Inglés disponibles en la página web de IPAQ. En lo posible por favor considere poner a disposición de otros su versión traducida en la página web de IPAQ. Otros detalles acerca de traducciones y adaptación cultural pueden ser obtenidos en la página web.

Otros Desarrollos de IPAQ

Colaboración Internacional relacionada con IPAQ es continua y un ***Estudio Internacional de Prevalencia de Actividad Física*** se encuentra en progreso. Para mayor información consulte la página web de IPAQ.

Información Adicional

Información más detallada del proceso IPAQ y los métodos de investigación usados en el desarrollo de los instrumentos IPAQ se encuentra disponible en la página www.ipaq.ki.se y en Booth, M.L. (2000). *Assessment of Physical Activity: An International Perspective*. Research

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA

Estamos interesados en saber acerca de la clase de actividad física que la gente hace como parte de su vida diaria. Las preguntas se referirán acerca del tiempo que usted utilizó siendo físicamente activo(a) en los **últimos 7 días**. Por favor responda cada pregunta aún si usted no se considera una persona activa. Por favor piense en aquellas actividades que usted hace como parte del trabajo, en el jardín y en la casa, para ir de un sitio a otro, y en su tiempo libre de descanso, ejercicio o deporte.

Piense acerca de todas aquellas actividades **vigorosas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades **vigorosas** son las que requieren un esfuerzo físico fuerte y le hacen respirar mucho más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

1. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días realizó usted actividades físicas **vigorosas** como levantar objetos pesados, excavar, aeróbicos, o pedalear rápido en bicicleta?

_____ **días por semana**

Ninguna actividad física vigorosa → **Pase a la pregunta 3**

2. ¿Cuánto tiempo en total usualmente le tomó realizar actividades físicas **vigorosas** en uno de esos días que las realizó?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca de todas aquellas actividades **moderadas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado y le hace respirar algo más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

3. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **moderadas** tal como cargar objetos livianos, pedalear en bicicleta a paso regular, o jugar dobles de tenis? No incluya caminatas.

_____ **días por semana**

Ninguna actividad física moderada → **Pase a la pregunta 5**

4. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **moderadas**?

_____ **horas por día**
_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca del tiempo que usted dedicó a caminar en los **últimos 7 días**. Esto incluye trabajo en la casa, caminatas para ir de un sitio a otro, o cualquier otra caminata que usted hizo únicamente por recreación, deporte, ejercicio, o placer.

5. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días caminó usted por al menos 10 minutos continuos?

_____ **días por semana**

No caminó → **Pase a la pregunta 7**

6. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días **caminando**?

_____ **horas por día**
_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

La última pregunta se refiere al tiempo que usted permanenció **sentado(a)** en la semana en los **últimos 7 días**. Incluya el tiempo sentado(a) en el trabajo, la casa, estudiando, y en su tiempo libre. Esto puede incluir tiempo sentado(a) en un escritorio, visitando amigos(as), leyendo o permanecer sentado(a) o acostado(a) mirando television.

7. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuánto tiempo permaneció **sentado(a)** en un **día en la semana**?

_____ **horas por día**
_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

