

Prevalencia de anticuerpos específicos para enfermedad celíaca en niños del Programa de Rehabilitación Nutricional en San Miguel de Tucumán, Argentina

Juan Pablo Maidana,¹ Josefina Corzo,² Carolina Molina,³ María Ester Etcheverry,⁴ Rogelio Calli,⁵ Eugenia Habra,⁵ Ernesto Caillou,^{6†} Graciela Alabarse,⁶ Alejandra Guinudinik,⁶ Rubén Cardozo,⁷ Viviana Manso,⁸ Sara Emilia Posleman,⁹ Carmen Rosa Araujo⁹

¹ Programa de Enfermedad Celíaca. Departamento de Enfermedades Crónicas y no Transmisibles;

² División Nutrición del SIPROSA (Sistema Provincial de Salud);

³ División Bioquímica del SIPROSA;

⁴ Departamento de Salud Materno Infantojuvenil, Dirección General de Programa Integrado de Salud;

⁵ Dirección de Epidemiología;

⁶ Laboratorio de Inmunología, Hospital del Niño Jesús;

⁷ Servicio de Gastroenterología, Hospital del Niño Jesús;

⁸ Dirección General de Red de Servicios; Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Tucumán;

⁹ Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia; Universidad Nacional de Tucumán. Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2014;44:210-215

Resumen

La enfermedad celíaca es una enfermedad sistémica autoinmune que afecta al 1,26% de la población pediátrica argentina. El objetivo del estudio fue conocer la prevalencia de anticuerpos específicos para enfermedad celíaca en una población de riesgo y explorar su asociación con factores seleccionados. Se realizó un estudio de corte transversal, en niños del Programa Focalizado de Recuperación Nutricional, de 1 año y 9 meses hasta 6 años y 9 meses de un Área Sanitaria de la Provincia de Tucumán, durante 2010 y 2011, en una muestra aleatoria por conglomerados. Se estudiaron 175 niños. Se identificaron 3 casos con estudios serológicos positivos, equivalentes al 1,7% de la población incluida en el estudio. No pudo establecerse la asociación entre los casos con anticuerpos positivos para enfermedad celíaca y otras variables contempladas.

Palabras claves. Enfermedad celíaca, anticuerpos, niños, déficit nutricional.

Prevalence of specific antibodies for celiac disease in children attended in the Nutritional Recovery Program in San Miguel de Tucumán, Argentina

Summary

Celiac disease is a systemic autoimmune disease that affects 1.26% of the Argentine pediatric population. Our purpose was to study the prevalence of specific antibodies of celiac disease in a risk group and to find the association with specific factors. This was a cross-sectional study conducted in children of a Nutritional Recovery Program from 1 year and 9 months to 6 years and 9 months old, from one Health Area of Tucumán Province, during 2010 and 2011, in a random cluster sample. It was studied a population of 175 children. We identified 3 cases with positive serology, equivalent to 1.7% of the study population. The association between cases with positive serology for celiac disease and other variables referred could not be established.

Key words. Celiac disease, antibodies, children, nutritional disorders.

Abreviaturas

SIPROSA: Sistema Provincial de Salud de la Provincia de Tucumán.

PFRN: Programa Focalizado de Rehabilitación Nutricional.

CAPS: Centro de Atención Primaria de la Salud.

APC: Área Programática Centro.

Correspondencia: Juan Pablo Maidana
Las Piedras 626, 2° Piso (CP 4.000),
San Miguel de Tucumán, Argentina.
E-mail: jpmaidana@hotmail.com

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía autoinmune del intestino delgado, provocada por la exposición al gluten ingerido en la dieta en individuos genéticamente predispuestos,¹ que afecta al 1,26% de la población pediátrica de la Argentina.² Se caracteriza por una respuesta inmune inadecuada a la ingesta de proteínas tóxicas de ciertos cereales (trigo, cebada y centeno). Estas proteínas cuentan con secuencias de aminoácidos altamente inmunogénicas, ricas en glutamina y prolina. Cuando son ingeridas por personas con predisposición genética para EC (genes del HLA DQ2/DQ8 y otros), desencadenan cuadros clínicos diversos, desde casos asintomáticos hasta un síndrome de malabsorción.³⁻⁵

Parte de la respuesta inmunológica causada por la EC consiste en la aparición de anticuerpos dirigidos contra antígenos extraños (gliadina, péptido deamidado de gliadina) y propios (transglutaminasa tisular).⁶⁻¹¹ La elevada rentabilidad diagnóstica de la positivización de dichos anticuerpos ha conducido a un cambio en la epidemiología de la enfermedad. Cuando la detección de casos sospechosos se basaba principalmente en datos clínicos el promedio mundial de la prevalencia de la EC era de 1 caso cada 3.345 habitantes.^{12,13} Actualmente, debido a la incorporación de marcadores serológicos sensibles y específicos en el proceso diagnóstico, la prevalencia mundial estimada es mayor, cercana al 1%.¹⁴⁻¹⁸

El objetivo del estudio fue determinar la presencia de anticuerpos específicos para EC en el suero de niños que estuvieran atendidos en el Programa Focalizado de Rehabilitación Nutricional (PFRN) del Sistema Provincial de Salud de la Provincia de Tucumán (SIPROSA).¹³⁻¹⁷ Asimismo, se evaluó la asociación entre los casos con serología positiva de EC, los síntomas gastrointestinales y los antecedentes personales y familiares.

Material y métodos

Se enrolaron en el estudio todos los niños desde 1 año y 9 meses hasta 6 años y 9 meses de edad que estuvieran atendidos en el Programa Focalizado de Rehabilitación Nutricional (PFRN) del SIPROSA. El SIPROSA está dividido territorialmente en cuatro áreas sanitarias (Áreas Programáticas). En cada una de ellas existen a su vez otras subregiones (Áreas Operativas), de las cuales dependen los Centros de Atención Primaria de Salud (CAPS). El Área Programática Centro (APC) abarca a la ciudad de San Miguel de Tucumán, capital de la provincia, y algunas localidades vecinas. Al momento del estudio, el PFRN tenía bajo su responsabilidad la atención, control y asistencia alimentaria focalizada de niños de 6 meses

hasta 14 años que presentaban déficit de peso para la talla o se hallaban en riesgo de padecerla. Los pacientes se mantenían en el PFRN hasta 6 meses después de haber recuperado sus parámetros clínicos nutricionales. Esta valoración fue realizada por médicos de los CAPS, en base a los patrones de crecimiento infantiles descriptos por los estudios realizados por Lejárraga y Orfila.¹⁹⁻²² Los mismos fueron elaborados de acuerdo a las características de una población pediátrica sana, representativa para la Argentina. Según ellos, se diagnostica *déficit de peso* para la talla de un paciente cuando existe una inadecuación (o déficit) mayor al -19% en relación al valor calculado como mediana de la población de referencia y hay un *riesgo nutricional* cuando la relación peso/talla presenta un porcentaje de déficit entre -10 y -19%. Estos valores de referencia se conocen como porcentajes de adecuación de Waterlow.

Criterios de inclusión

- Niños de 1 año y 9 meses a 6 años y 9 meses de edad que estuvieran incluidos en el PFRN y vivieran en el área geográfica de responsabilidad del APC del SIPROSA.
- Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Niños con diagnóstico previo de EC.

La población sobre la que tiene responsabilidad el APC es de 703.580 habitantes. Para estimar la muestra se realizó un muestreo aleatorio simple por conglomerados. Se consideró como conglomerado a cada CAPS del APC y se consideró una representación proporcional del 35% de la población objetivo de cada CAPS seleccionado. Los niños que cumplían los criterios pondoestaturales para este estudio fueron 618. Se estableció una prevalencia del 20% y un error muestral del 5% para un nivel de confianza del 95%. La muestra final seleccionada fue de 203 niños de 19 CAPS del APC.

Definiciones de casos

Los casos con valores de inmunoglobulina A (IgA total) dentro de los intervalos normales fijados para inmunodifusión radial (IRD) fueron clasificados como niños con niveles de IgA adecuados para su edad. En cambio, se definieron como casos con déficit selectivo de IgA a aquellos con valores por debajo de los niveles de referencia para su edad o directamente indetectable por dicha técnica.²³

Se consideró como paciente con anticuerpo anti-transglutaminasa IgA (a-tTG) positivo, a aquel que presentó una concentración mayor a 10 U/ml.

Para este estudio, los casos que padecían un déficit selectivo de inmunoglobulina A fueron estudiados con

un *test* serológico que combina el estudio simultáneo de los anticuerpos antipeptido deamidado de gliadina y antitransglutaminasa, en ambos casos tanto de tipo IgA como IgG (DGP- α TG/*Screen*). Se consideraron positivos, aquellos pacientes cuyo análisis serológico con este método presentaban valores que superaban el punto de corte de 20 U/ml.

Técnicas de laboratorio

Inmunoglobulina A: placas de inmunodifusión radial (*ND14-12 Diffu-Plate Inmunoglobulina A, Biocientífica SA*, Buenos Aires, Argentina).

a- α TG tipo IgA: técnica de enzimoimmunoensayo (ELISA) (*Bindazyme, The Binding Site Ltd, Birmingham, Reino Unido*).²⁴⁻²⁶

DGP- α TG/*Screen*: técnica de ELISA (*Quanta Lite, INOVA Diagnostics Inc, San Diego, CA, EE.UU.*).²⁷⁻²⁸

Aquellos niños cuyos padres firmaron el consentimiento informado fueron citados para la toma de muestras en una fecha convenida en los CAPS seleccionados para el estudio. La tarea de recolección de sangre fue llevada a cabo por residentes de primer año de la Carrera de Bioquímica del SIPROSA. Las muestras de sangre recolectadas en cada CAPS se transportaron adecuadamente al Laboratorio Bioquímico del Hospital del Niño Jesús. Allí las muestras se conservaron a -20° C. Luego fueron analizadas por un profesional experimentado con los *kits* de ELISA para a- α TG. En los casos donde se constató un déficit relativo de IgA las muestras se derivaron al Instituto de Bioquímica Aplicada de la Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia de la Universidad Nacional de Tucumán (UNT), donde se estudiaron con DGP- α TG/*Screen*.

Valoración de síntomas gastrointestinales y antecedentes personales

Para evaluar los síntomas gastrointestinales en los pacientes, se empleó el cuestionario *Gastrointestinal Symptom Rating Scale* (GSRS),²⁹⁻³⁰ validado para la EC.³¹⁻³² El mismo permite evaluar síntomas gastrointestinales comunes (hasta quince), usando una escala progresiva en cuanto a la intensidad de la molestia. La escala GSRS ha presentado una confiabilidad interobservador de 0,86 a 1,00 en adultos y de 0,84 en la población pediátrica.³³

En el momento de la entrega del consentimiento informado, las personas responsables de los niños completaron el cuestionario autoadministrado a fin de brindar información sobre síntomas digestivos (dolor abdominal, náuseas y vómitos, distensión abdominal, flatulencias, constipación), así como sobre los antecedentes familiares de EC y enfermedades asociadas (enfermedades tiroideas, diabetes tipo 1, síndrome de Down).³⁻⁵

Se construyeron tablas para describir la información. Se estimaron porcentajes con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Las prevalencias se compararon mediante razón de prevalencias y *test* exacto de Fisher. En todos los casos se consideró significativo un valor de *P* menor de 0,05. Para el análisis se empleó el software estadístico R.³⁴

Resultados

Se estudió una población de 175 niños, entre 1 año y 9 meses a 6 años y 9 meses, con una edad mediana de 4,1 años (rango: 1,7 a 6,7 años), lo cual equivale a una tasa de respuesta del 86% de la muestra estimada. El 52% eran varones.

Se identificaron dos casos positivos para el a- α TG (uno de los casos correspondía a un varón de 3,4 años y el otro a una niña de 5,2 años) y un caso positivo para el DGP/TGA IgA-IgG (una niña de 1,9 años con déficit selectivo de IgA), equivalente al 1,7% de la población incluida en el estudio (Tabla 1).

Valorando sus parámetros antropométricos según los porcentajes de adecuación de las curvas peso/talla de Lejarraga y Orfila, el varón de 3,4 años y la niña de 1,9 años de edad presentaban un déficit ponderal entre el -10 y el -19% (riesgo nutricional). Por otro lado, la niña de 5,2 años cursaba un período de recuperación nutricional con adecuación de su peso para su longitud corporal.

No se logró establecer asociación entre los casos con serología positiva para EC y los síntomas gastrointestinales, debido al tamaño reducido del número de casos detectado que impidió realizar pruebas estadísticas consistentes.

En cuanto a los antecedentes personales, en el total de pacientes estudiados se hallaron dos casos con enfermedades tiroideas, uno con diabetes tipo 1 y tres con síndrome de Down. Asimismo, los encuestados manifestaron la existencia de 7 casos con familiares de primer grado (padres o hermanos) con diagnóstico de EC y de 22 casos con familiares de segundo grado (tíos, primos o abuelos) con el mismo diagnóstico. Dentro del grupo con serología positiva para EC ninguno presentó estos antecedentes.

Cuarenta y seis de los niños estudiados [26% (IC 95%: 20% - 33%)] tuvieron déficit de IgA.

Como consecuencia de los casos con serología positiva detectados en este estudio, éstos fueron posteriormente examinados por el especialista gastroenterólogo para la correspondiente confirmación de la EC por medio del estudio anatomopatológico de sus biopsias duodenales. Con lo cual se confirmó el diagnóstico en 2 de los 3 casos (prevalencia de EC: 1.13%). Los mismos, además presentaron un valor de a- α TG mayor a diez veces el punto de corte (> 10 veces $\times 10$ U/ml). Por otro lado, el caso

que tuvo biopsia normal, tenía déficit selectivo de IgA y el valor detectado de DGP-tTG/*Screen* era muy cercano al valor de corte para dicho reactivo. Debido a su corta edad (1 año y 11 meses), luego de cumplir los 2 años se repitieron las pruebas serológicas; dando nuevamente resultados negativos.

Tabla 1. Casos de niños del PFRN con serología positiva para EC.

Caso	Sexo	Edad (años)	a-tTG (U/ml)	IgA Total (mg/dl)	DGP-tTG/ <i>Screen</i> (U/ml)
1	Varón	3,4	>110,7	82,7	No evaluado
2	Mujer	5,2	>110,7	54,3	No evaluado
3	Mujer	1,9	0,61	<10,8	20,4

Discusión

La prevalencia global de anticuerpos específicos para EC (a-tTG y DGP-tTG/*Screen*) en la población estudiada fue de 1,7%. Este valor fue mayor al hallado por el estudio multicéntrico en población pediátrica urbana de Argentina, en el que la prevalencia fue del 1,3% (29 casos con serología positiva de un total de 2.219 estudiados).² Si bien la prevalencia encontrada es mayor, esa diferencia no es estadísticamente significativa ($P = 0,42$).

En la población general se describe una prevalencia de 0,14% a 0,2% de déficit selectivo de IgA. La EC tiene una prevalencia 10 a 16 veces mayor de dicha alteración inmunológica.³⁵ Sin embargo, en este estudio fue llamativa la alta proporción de pacientes con déficit de Inmunoglobulina A. Todos los pacientes con niveles bajos de IgA se clasificaron como déficit selectivo de IgA y relativo según la edad de cada paciente. Estos casos se estudiaron por medio del DGP-tTG/*Screen*, buscando evitar los casos falsos negativos.³⁶⁻³⁷ Se estima que la mayoría de los casos con déficit de IgA relativo según la edad del paciente pediátrico se tratan de fenómenos transitorios,³⁸⁻⁴⁰ los que alcanzarán la madurez inmunológica en el plazo de un par de años.⁴¹⁻⁴³ Solo una minoría quedaría con un déficit inmunológico permanente vinculado a otros factores. Por otro lado, en los casos con desnutrición calórica-proteica leve a moderada se ha observado que los mismos mantienen su capacidad inmunológica humoral.⁴⁴

La confirmación diagnóstica por la biopsia duodenal y la negatividad de las pruebas serológicas a los dos años en

el caso con biopsia normal coincide con las recomendaciones expresadas en las Guías Clínicas para EC de la *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (ESPGHAN) que permitirían diagnosticar la enfermedad sin toma de biopsia intestinal para ciertos casos de la población pediátrica con síntomas sugestivos y valores diez veces superiores al punto de corte de a-tTG.¹¹

Esta situación, extrapolada al universo de pacientes estudiados del cual surgió la muestra, significaría que existirían alrededor de 7 niños con anticuerpos específicos para EC con valores de a-tTG mayores a diez veces su valor de referencia y, por lo tanto, con alta probabilidad de padecer la enteropatía.

Finalmente se calculó una prevalencia de EC de 1,13%, similar a la encontrada por el estudio multicéntrico en población pediátrica urbana de Argentina (1,26%) ($P = 0,232$).² Esto se puede deber a que, si bien se estudió una población con antecedente de déficit de peso para la talla, esta alteración sería en la mayoría de los casos una alteración reversible. No existe una diferencia clínica relevante entre ambas poblaciones y, por lo tanto, los resultados de este trabajo serían compatibles con los de un estudio de prevalencia en población pediátrica de la provincia de Tucumán.

Una de las limitaciones del estudio es el grado de educación y conocimiento de la naturaleza de las patologías digestivas por parte del entrevistado. Ninguna de las variables clínicas o antecedentes familiares o patológicos mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con estudios positivos y aquellos con resultados negativos.

Agradecimientos: Directora del Área Programática Centro: Dra Mónica Andújar.

Jefes de Áreas Operativas: Dra Carolina García, Dra Nancy Roldán, Dra Graciela Labastida, Dra Liliana Bravo, Dra Victoria Molina, Dra Catalina Comedi.

Jefes, Médicos y Agentes Socio-Sanitarios de los siguientes CAPS participantes en el estudio: Villa Muñecas, Bº Jardín, Santa Rosa, Carrillo, San Martín, Carlos M Torres, Carlos Alvarado, Villa Luján, Pablo VI, Las Talitas, Vicente Trápani, Juan Pablo I, Nuestro Señor del Milagro, Bº Oeste II, San José, Villa Carmela, Islas Malvinas, Eva Duarte, y María Auxiliadora.

Residentes de Bioquímica del SIPROSA, por la asistencia en la toma de muestras: María Constanza Paola Antich Rizza, Mariana Carolina Ferrín, Ariel Alberto Cruz, José Leopoldo Correa, y Graciela del Valle López.

Sostén Financiero. Financiado con fondos gestionados por la Dirección General de Programa Integrado de Salud (PRIS).

Referencias

- Ludvigsson J, Leffler D, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green P, Hadji-vassiliou M, Kaukinen K, Kelly C, Leonard J, Lundin K, Murray J, Sanders D, Walker M, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
- Mora M, Ortiz G, Solaegui M, Bastianelli C, Wagener M, Oropeza G, Rezzónico G. Prevalencia de enfermedad celíaca en población pediátrica argentina, informe final. Comisión Nacional de Salud, Ciencia y Tecnología, Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina, 2009.
- Green P, Cellier C. Celiac disease review. *N Engl J Med* 2007;357:1731-1743.
- Bai J, Bottero A, González A, Litwin N, Martín G, Martínez S, Mauriño E, Pico M, Toca M, Vázquez H. Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca. Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina, 2011.
- Howdle P, Wray D, Thomas A, Lister A, Sanders D, O'Malley J, Walters J, Abuzakouk M, McGough N, Macfarlane P, Burden S. Recognition and assessment of coeliac disease. National Institute for Health and Clinical Excellence, Clinical Guideline 2009;29-32.
- Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T, Höpfl P, Knip M. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348:2517-2524.
- Tommasini A, Not T, Kiren V, Baldas V, Santon D, Trevisiol C, Berti I, Neri E, Gerarduzzi T, Bruno I, Lenhardt A, Zamuner E, Spanò A, Crovella S, Martellosi S, Torre G, Sblattero D, Marzari R, Bradbury A, Tamburlini G, Ventura A. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child* 2004;89:512-515.
- Polanco I, Román E. Marcadores serológicos en la enfermedad celíaca. *An Pediatr Contin* 2006;4:176-179.
- van der Windt D, Jellema P, Mulder C, Kneepkens C, van der Horst H. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA* 2010;303:1738-1746.
- Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, Crivelli A, Nachman F, Vazquez H, Niveloni S, Argonz J, Mazure R, La Motta G, Caniggia M, Smecuol E, Pinto Sanchez I, Cabanne A, Chopita N, Gomez JC, Mauriño E, Bai J. La serología específica de la enfermedad celíaca puede evitar la biopsia intestinal diagnóstica en diferentes escenarios clínicos. *World J Gastroenterol* 2010;16:3144-3152.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Leigeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP, ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, ESPGHAN Gastroenterology Committee, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-160.
- Casellas F, López Vivancos J, Malagelada J. Epidemiología actual y accesibilidad al seguimiento de la dieta de la enfermedad celíaca del adulto. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98:408-419.
- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120: 636-651.
- Bai J, Zeballos E, Fired M, Corazza G, Schuppan D, Farthing MGJ, Catassi C, Greco L, Cohen H, Krabshuls JH. Celiac Disease. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines, 2007.
- Catassi C. El mapa mundial de la enfermedad celíaca. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005;35:46-55.
- Presutti R, Cangemi J, Cassidy H, Hill D. Celiac disease. *Am Fam Physician* 2007;76:1795-1802.
- Hill I, Dirks M, Liptak G, Colletti R, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg E, Horvath K, Murray J, Pivor M, Seidman E. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003;163:286-292.
- Cole SZ, Lanham JS. Failure to thrive: an update. *Am Fam Physician* 2011;83:829-834.
- Durán P, Mangialavori G, Biglieri A, Kogan L, Gilardon E. Estudio descriptivo de la situación nutricional en niños de 6-72 meses de la República Argentina. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS). *Arch Argent Padiatr* 2009;107:397-404.
- Di Candia A. La Sociedad Argentina de Pediatría actualiza las curvas de crecimiento de niñas y niños menores de 5 años. *Arch Argent Padiatr* 2008;106:462-467.
- Fano V, Hirsch G, Di Candia A, Anigstein C, Krupitzky S, Orazi V, Di Candia A, Carusso L. Guías para la Evaluación del Crecimiento, 2ª Edición. Sociedad Argentina de Pediatría, Buenos Aires, 2001.
- Instrucciones generales para el uso de las placas de inmunodifusión radial (IRD), Diffu-Plate, Biocientífica S.A.
- Olen O, Gudjónsdóttir A, Browaldh L, Hessami M, Elvin K, Liedberg A, Neovius M, Grahnquist L. Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and histological finding in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:695-700.
- Alessio M, Tonutti E, Brusca I, Radice A, Licini L, Sonzogni A, Florena A, Schiaffino E, Marus W, Sulfaro S, Villalta D. Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and histological finding in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:44-49.
- Zanini B, Magni A, Caselani F, Lanzarotto F, Carabellese N, Villanacci V, Ricci C, Lanzini A. High tissue-transglutaminase antibody level predicts small intestinal villous atrophy in adult patients at high risk of celiac disease. *Dig Liver Dis* 2012;44:280-285.
- Basso D, Guariso G, Fogar P, Meneghel A, Zambon C, Navaglia F, Greco E, Schiavon S, Rugge M, Plebani M. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides for celiac disease diagnosis and follow-up in children. *Clin Chem* 2009;55:150-157.
- Niveloni S, Sugai E, Cabanne A, Vázquez H, Argonz J, Smecuol E, Moreno María, Nachman F, Mazure R, Kogan Z, Gómez J, Mauriño E, Bai J. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease: prospective assessment in an adult population with a high pretest probability of disease. *Clin Chem* 2007;53:2186-2192.
- Kulich K, Piqué J, Vegazo O, Jiménez J, Zapardiel J, Carlsson J, Wiklund I. Validación psicométrica de la traducción al español de la Escala de Evaluación de Síntomas Gastrointestinales (GSRs) y del Cuestionario de Calidad de Vida de Reflujo y Dispepsia (QOLRAD) en los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Rev Clin Esp* 2005;205:588-594.

30. Malagelada J. Las enfermedades digestivas en la población española (estudio de percepción y prevalencia sintomática). Sociedad Española de Patología Digestiva, Madrid, 2005.
31. Nachman F, Mauriño E, Vázquez H, Sfoggia C, González A, González V, Plancer del Campo M, Smecuol E, Niveloni S, Sugai E, Mazure R, Cabanne A, Bai J. Quality of life in celiac disease patients. Prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig Liver Dis* 2009;41:15-25.
32. Midhagen G, Hallert C. High rate of gastrointestinal symptoms in celiac patients living on a gluten-free diet: controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2023-2026.
33. Bausserman M, Michal S. The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr* 2005;147:197-201.
34. R Development Core Team (2009). R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org>.
35. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza G. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. *Gut* 1998;42:362-365.
36. Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, Karnewska K, Farrell T, Jablonska S. Celiac disease and immunoglobulin A deficiency: how effective are the serological methods of diagnosis? *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:1295-1300.
37. Cataldo F, Lio D, Marino V, Picarelli A, Ventura A, Corazza G. IgG1 antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency. *Gut* 2000;47:366-369.
38. Meazza C, Cerutti P, Pagani S, Boncimino A, Marconi M, Avanzini A, Bozzola M. Clinical management of short children with low serum immunoglobulin but no immunodeficiency features. *Pediatr Int* 2010;52:626-630.
39. Whealan M, Hwan W, Beausoleil J, Hauck W, McGeady S. Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: characteristics and analysis of normalization. *J Clin Immunol* 2006;26:7-11.
40. Horwitz A, Kung S, McGeady S. Infants with low immunoglobulin levels: isolated low IgA level vs other immunoglobulin abnormalities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:295-298.
41. Kiliç SS, Tezcan I, Sanal O, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatr Int* 2000;42:647-650.
42. Kutukculer N, Gulez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:693-698.
43. Moschese V, Graziani S, Avanzini MA, Carsetti R, Marconi M, La Rocca M, Chini L, Pignata C, Soresina AR, Consolini R, Bossi G, Trizzino A, Martino S, Cardinale F, Bertolini P, Marseglia GL, Zecca M, Di Cesare S, Quinti I, Rondelli R, Pietrogrande MC, Rossi P, Plebani A. A prospective study on children with initial diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy: results from the Italian Primary Immunodeficiency Network. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21:343-352.
44. Rikimaru T, Taniguchi K, Yartey JE, Kennedy DO, Nkrumah FK. Humoral and cell-mediated immunity in malnourished children in Ghana. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:344-350.