



**universidad  
de león**

**Departamento de Ciencias Biomédicas**

---

**Análisis de la densidad mineral ósea en niños celíacos.  
Efecto de la exclusión del gluten de la dieta**

---

**Cristina Iglesias Blázquez**

**León, 2015**

## AGRADECIMIENTOS

Mi más sincera gratitud a todos aquellos que han hecho posible este trabajo:

A los directores-tutores Dr. José Antonio de Paz Fernández y Dr. Luis Rodríguez Fernández por su disponibilidad y exhaustivo trabajo desde su concepción hasta este final y además por haberme facilitado en todo momento la consecución de este proyecto.

Agradecer a todos los pacientes que han accedido voluntaria y desinteresadamente a participar en este estudio, sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

A mis padres y a mi hermano porque siempre he podido contar con ellos.

A mi amiga Laura que siempre me ha dado ánimos para continuar y no desfallecer en el intento.

Y a Carlos por su gran ayuda y sabios consejos. Gracias por estar ahí, y entenderme en los momentos difíciles.



# Índice

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	16
<b>1.1. Enfermedad celiaca</b> .....	17
1.1.1. Concepto .....	17
1.1.2. Historia de la enfermedad celiaca.....	18
1.1.3. Epidemiología .....	22
1.1.4. Etiopatogenia.....	23
1.1.4.1. Genética.....	25
1.1.5. Formas clínicas de presentación de la enfermedad celiaca .....	26
1.1.5.1. Enfermedad celiaca clásica.....	28
1.1.5.2. Enfermedad celiaca no clásica .....	28
1.1.5.3. Enfermedad celiaca asintomática o silente .....	28
1.1.5.4. Enfermedad celiaca latente.....	28
1.1.5.5. Enfermedad celiaca potencial .....	28
1.1.5.6. Enfermedad celiaca refractaria .....	29
1.1.6. Manifestaciones clínicas .....	30
1.1.6.1. Forma clásica: hábito celiaco.....	30
1.1.6.2. Formas no clásicas .....	31
1.1.7. Grupos de riesgo.....	33
1.1.8. Diagnóstico .....	33

1.1.8.1. Pruebas serológicas .....	33
1.1.8.1.1. Anticuerpos anti-gliadina .....	34
1.1.8.1.2. Anticuerpos antiendomiso (EMA) .....	34
1.1.8.1.3. Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular humana de clase IgA (AC_TGt) .....	35
1.1.8.2. Biopsia de intestino delgado .....	35
1.1.8.3. Nuevos algoritmos diagnósticos .....	36
1.1.9. Tratamiento .....	39
1.1.9.1. Dieta sin gluten .....	39
1.1.9.2. Nuevas terapias .....	42
1.1.9.2.1. Manipular genéticamente el gluten .....	42
1.1.9.2.2. Disfrazar la capacidad antigénica del gluten .....	43
1.1.9.2.3. Uso de Larazotida .....	43
1.1.9.2.4. Bloqueadores de respuesta inmunológica .....	44
1.1.9.2.5. Modulación de respuesta inflamatoria .....	44
1.1.9.2.6. Inducción de la tolerancia .....	44
1.1.9.2.7. Otras alternativas terapéuticas .....	44
<b>1.2. Densidad mineral ósea</b> .....	<b>45</b>
1.2.1. Composición y estructura del hueso .....	45
1.2.2. Funciones del hueso .....	46
1.2.3. Mineralización del hueso .....	47
1.2.3.1. Modelado y remodelado .....	47
1.2.3.2. Células implicadas en la fisiología del hueso y vías de señalización .....	48

1.2.3.3. Factores que influyen en la formación de hueso y adquisición de un adecuado pico de masa ósea .....	52
<b>1.3. Baja densidad mineral ósea en la enfermedad celiaca .....</b>	<b>54</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>57</b>
2.1. Principal .....	58
2.2. Secundarios.....	58
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>59</b>
3.1. Descripción del estudio.....	60
3.2. Criterios de inclusión.....	60
3.3. Protocolo de estudio .....	61
3.4. Descripción de las variables .....	62
3.4.1. Antecedentes familiares .....	62
3.4.2. Antecedentes personales .....	62
3.4.3. Manifestaciones clínicas de los pacientes .....	62
3.4.4. Antropometría .....	62
3.4.5. Parámetros analíticos .....	63
3.4.5.1. Relacionados con anemia (hemoglobina, hierro y ferritina).....	63
3.4.5.2. Parámetros analíticos relacionados con el metabolismo mineral óseo (fosfatasa alcalina, calcio y fósforo) .....	64
3.4.5.3. Parámetros analíticos específicos de enfermedad celiaca .....	64
3.4.5.3.1. Anticuerpos antigliadina deaminada IgA e IgG .....	64
3.4.5.3.2. Anticuerpos antitransglutaminasa .....	64

3.4.5.3.3. Anticuerpos antiendomiso IgA por inmunofluorescencia .....	64
3.4.6. Estudio genético .....	65
3.4.7. Edad ósea .....	65
3.4.8. Estudio anatomopatológico de las biopsias digestivas .....	65
3.4.9. Densitometría .....	66
<b>3.5. Análisis de variables .....</b>	<b>67</b>
3.5.1. Determinación y comparación de la diferencia entre cada una de las variables al diagnóstico y tras el tratamiento con una dieta sin gluten .....	67
3.5.2. Comparación de variables fraccionando la muestra en función de algunas características clínicas y de los resultados de algunos exámenes complementarios .....	67
3.5.2.1. Según la presencia manifestaciones clínicas .....	68
3.5.2.2. Según el tiempo de evolución .....	68
3.5.2.3. Según los niveles de ferritina .....	68
3.5.2.4. Según los niveles de anticuerpos .....	68
3.5.2.5. Según el resultado de la genética .....	69
3.5.2.6. Según el resultado de la biopsia .....	69
3.5.3. Correlación entre variables cuantitativas .....	69
<b>3.6. Análisis estadístico .....</b>	<b>70</b>
<b>3.7. Consentimiento informado .....</b>	<b>71</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>72</b>
<b>4.1. Descripción general de la muestra .....</b>	<b>73</b>

4.1.1. Pacientes .....	73
4.1.2. Variables relacionadas con antecedentes familiares .....	73
4.1.2.1. Familiares que padecen enfermedad celiaca.....	73
4.1.2.2. Familiares que padecen enfermedades autoinmunes y otras patologías .....	73
4.1.3. Variables relacionadas con antecedentes personales .....	74
4.1.3.1. Edad gestacional .....	74
4.1.3.2. Tipo de parto.....	75
4.1.3.3. Variables antropométricas al nacimiento .....	75
4.1.3.4. Tipo y tiempo de lactancia.....	75
4.1.3.5. Edad de introducción del gluten .....	76
4.1.3.6. Toma de antibióticos frecuentes en el primer año de edad.....	77
4.1.3.7. Padecimiento de gastroenteritis en el primer año de edad.....	77
<b>4.2. Descripción de la muestra en el momento del diagnóstico de la enfermedad celiaca (M1)</b> .....	77
4.2.1. Forma de presentación .....	77
4.2.2. Antropometría .....	78
4.2.3. Parámetros analíticos .....	79
4.2.3.1. Parámetros analíticos de anemia (Hemoglobina, hierro, ferritina) .....	79
4.2.3.2. Parámetros analíticos óseos (calcio, fósforo, Fosfatasa alcalina) .....	80
4.2.3.3. Serología de enfermedad celiaca.....	80
4.2.3.3.1. Anticuerpos antigliadina deaminada IgA e IgG .....	80
4.2.3.3.2. Anticuerpos antitransglutaminasa IgA .....	80

4.2.3.3.3. Anticuerpos antiendomiso .....	81
4.2.3.4. Genética de enfermedad celiaca.....	81
4.2.4. Valores relacionados con la biopsia intestinal.....	82
4.2.5. Valores relacionados con la densitometría .....	82
<b>4.3. Descripción de la muestra después de la realización de una dieta sin gluten (M2) .....</b>	<b>83</b>
4.3.1. Manifestaciones clínicas .....	83
4.3.2. Antropometría .....	84
4.3.3. Parámetros analíticos específicos de enfermedad celiaca .....	85
4.3.3.1. Parámetros analíticos de anemia (hemoglobina, hierro, ferritina) .....	85
4.3.3.2. Parámetros analíticos óseos (FA, calcio, fósforo).....	86
4.3.3.3. Serología de celiaca .....	86
4.3.3.3.1. Anticuerpos antigliadina deaminada IgA e IgG.....	86
4.3.3.3.2. Anticuerpos antitransglutaminasa IgA .....	86
4.3.4. Valores relacionados con la densitometría.....	87
<b>4.4. Análisis de variables .....</b>	<b>87</b>
4.4.1. Determinación y comparación de la diferencia entre cada una de las variables al diagnóstico y tras el tratamiento con una dieta sin gluten (M1-M2) .....	87
4.4.1.1. Forma de presentación .....	87
4.4.1.2. Antropometría: peso, talla, índice de masa corporal y Z-scores .....	88
4.4.1.3. Parámetros analíticos de anemia y metabolismo mineral óseo.....	90
4.4.1.4. Serología de celiaca: Anticuerpos antigliadina deaminada IgA e IgG, Anticuerpos antitransglutaminasa IgA.....	92

---

4.4.1.5. DXA.....	94
4.4.2. Comparación de variables fraccionando la muestra en función de algunas características clínicas y de los resultados de algunos exámenes complementarios .....	95
4.4.2.1. Según la presencia de manifestaciones clínicas.....	95
4.4.2.2. Según el tiempo de evolución.....	96
4.4.2.3. Según los niveles de ferritina.....	97
4.4.2.4 Según los niveles de anticuerpos .....	97
4.4.2.5. Según el resultado de la genética .....	99
4.4.2.6. Según el resultado de la biopsia.....	99
4.4.3. Correlación entre variables cuantitativas .....	101
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>105</b>
<b>5.1. Descripción de la muestra .....</b>	<b>106</b>
<b>5.2. Enfermedad celiaca y antecedentes familiares .....</b>	<b>107</b>
<b>5.3. Enfermedad celiaca y antecedentes personales .....</b>	<b>109</b>
5.3.1. Enfermedad celiaca y antecedentes perinatales.....	109
5.3.1.1. Tipo de parto.....	109
5.3.1.2. Antropometría al nacimiento y edad gestacional .....	110
5.3.2. Enfermedad celiaca y tipo de lactancia.....	111
5.3.3. Enfermedad celiaca y momento de introducción del gluten .....	113
5.3.4. Enfermedad celiaca e ingesta de antibioterapia.....	116
5.3.5. Enfermedad celiaca e infecciones gastrointestinales .....	117
<b>5.4. Manifestaciones clínicas de la enfermedad celiaca .....</b>	<b>119</b>

---

<b>5.5. Parámetros analíticos</b> .....	120
5.5.1. Parámetros analíticos de anemia y óseos .....	120
5.5.2. Serología de enfermedad celiaca .....	120
5.5.3. Genética de enfermedad celiaca .....	122
<b>5.6. Afectación de la mucosa intestinal</b> .....	123
<b>5.7. Valores relacionados con la densitometría al diagnóstico</b> .....	124
<b>5.8. Comparación de las variables tras el tratamiento con la dieta sin gluten</b> .....	125
<b>5.9. Comparación de variables fraccionando la muestra en función de algunas características clínicas y de los resultados de algunos exámenes complementarios</b> .....	126
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	128
<b>7. LIMITACIONES</b> .....	131
<b>8. FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN</b> .....	133
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	135

## Índice de tablas

Tabla 1. Formas clínicas de la enfermedad celiaca.....	29
Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la enfermedad celiaca.....	32
Tabla 3. Grupos de riesgo para presentar enfermedad celiaca.....	33
Tabla 4. Alimentos recomendados y no recomendados en la enfermedad celiaca.....	40
Tabla 5. Frecuencia de enfermedades autoinmunes diferenciado por tipo de parentesco.....	74
Tabla 6. Variables antropométricas al diagnóstico. Muestra total y distribución por sexos.....	79
Tabla 7. Frecuencia de los distintos tipos de haplotipos HLA-DQ.....	81
Tabla 8. Variables de DXA de la muestra inicial. Muestra total y distribución por sexos.....	83
Tabla 9. Variables antropométricas después del tratamiento. Muestra total y distribución por sexos.....	85
Tabla 10. Variables de DXA tras 6-12 meses. Muestra total y distribución por sexos.....	87
Tabla 11. Variables antropométricas. Muestra total y distribución por sexos.....	89
Tabla 12. Cambios en las variables antropométricas. Muestra total y distribución por sexos.....	90
Tabla 13. Variables obtenidas en la analítica. Muestra total y distribución por sexos.....	91
Tabla 14. Cambios en las variables analíticas. Muestra total y distribución por sexos.....	92
Tabla 15. Variables de la serología de celiaca. Muestra total y distribución por sexos.....	93
Tabla 16. Cambios ( $\Delta$ ) en la serología de celiaca. Muestra total y distribución por sexos.....	93
Tabla 17. Variables de la DXA. Muestra total y distribución por sexos.....	94

---

Tabla 18. Cambios ( $\Delta$ ) en las variables de DXA con valores absolutos y en porcentaje. Muestra total y distribución por sexos.....	95
Tabla 19. Comparación de las distintas variables. Distribución según la variable clínica al diagnóstico.....	96
Tabla 20. Comparación de las distintas variables. Distribución según la variable diarrea al diagnóstico.....	96
Tabla 21. Comparación de los niveles de anticuerpos según la variable ferritina <15 ng/ml al diagnóstico.....	97
Tabla 22. Comparación de los niveles de anticuerpos según la variable anticuerpos transglutaminasa >10 veces los valores normales al diagnóstico.....	98
Tabla 23. Comparación de variables. Distribución según la genética al diagnóstico.....	99
Tabla 24. Comparación de variables. Distribución según el grado de atrofia intestinal al diagnóstico.....	100
Tabla 25. Correlación (valor r) entre la edad y distintos tipos de variables.....	101
Tabla 26. Correlación (valor r) entre variables analíticas con las variables DXA y serología de celiaca.....	102
Tabla 27. Correlación (valor r) entre anticuerpos de serología de celiaca, entre sí y con el Delta de los mismos.....	103
Tabla 28. Correlación (valor r) entre variables los deltas ( $\Delta$ ) de los anticuerpos de la serología de celiaca.....	104

---

## Índice de figuras

Figura 1. Representación del protocolo de estudio y variables analizadas en cada periodo.....	61
Figura 2. Frecuencias de pacientes según la edad gestacional.....	75
Figura 3. Edad de introducción del gluten.....	76
Figura 4. Frecuencia de las manifestaciones clínicas.....	77
Figura 5. Frecuencia de los distintos grado de atrofia vellositaria.....	82
Figura 6. Representación de la frecuencia de los distintos síntomas tras DSG.....	84
Figura 7. Frecuencia de los diferentes síntomas clínicos.....	88

## Índice de imágenes

Imagen 1. Respuesta innata y adaptativa de las células T al gluten.....	24
Imagen 2. Iceberg de la enfermedad celiaca.....	27
Imagen 3: Algoritmo diagnóstico 1: pacientes pediátricos con síntomas de enfermedad celiaca.....	38
Imagen 4: Algoritmo 2: pacientes pediátricos asintomáticos o pertenecientes a grupos de riesgo....	38
Imagen 5. Logotipo de control de FACE.....	42
Imagen 6. Estímulo de la paratohormona para la formación de osteoblastos.....	49
Imagen 7. Estímulos de la paratohormona para regular la expresión de citoquinas pro - o anticlastogénicas en los osteoblastos.....	50
Imagen 8. Pico de masa ósea (Connie M. et al., 2014).....	52

## Abreviaturas

<b>AC:</b> .....	Anticuerpos
<b>AC_AGA:</b> .....	Anticuerpos antidiagina deanimada IgA
<b>AC_AGG:</b> .....	Anticuerpos antidiagina deanimada IgG
<b>AC_TGt:</b> .....	Anticuerpos antitransglutaminasa tisular
<b>AI:</b> .....	Autoimmune
<b>EMA:</b> .....	Anticuerpos antiendomiso
<b>AGA:</b> .....	Anticuerpos anti-gliadina IgA
<b>AGG:</b> .....	Anticuerpos antigliadina IgG
<b>BMPs:</b> .....	Bone morphogenetic proteins
<b>CAULE:</b> .....	Complejo Asistencial Universitario de León
<b>CD:</b> .....	(Cluster of Differentation). Proteina de membrana de célula T
<b>CE:</b> .....	Células epiteliales
<b>CMO:</b> .....	Contenido mineral óseo
<b>CPA:</b> .....	Células presentadoras de antígeno
<b>DM:</b> .....	Diabetes Mellitus
<b>DMO:</b> .....	Densidad mineral ósea
<b>DS:</b> .....	Desviación estándar
<b>DCG:</b> .....	Dieta con gluten
<b>DSG:</b> .....	Dieta sin gluten
<b>DXA:</b> .....	Densitometría ósea mediante absorciometría dual de rayos X
<b>EC:</b> .....	Enfermedad celiaca
<b>ECR:</b> .....	Enfermedad celiaca refractaria

---

<b>EG:</b> .....	Edad gestacional
<b>EMA:</b> .....	Anticuerpos antiendomiso
<b>ESPGHAN:</b>	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
<b>FA:</b> .....	Fosfatasa Alcalina
<b>FACE:</b> .....	Federación de asociaciones de celíacos de España
<b>FR:</b> .....	Factor de riesgo
<b>HLA:</b> .....	Sistema de antígenos leucocitarios humanos
<b>IFI:</b> .....	Inmunofluorescencia indirecta
<b>IgA:</b> .....	Inmunoglobulina IgA
<b>IgG:</b> .....	Inmunoglobulina IgG
<b>IL:</b> .....	Interleuquina
<b>IMC:</b> .....	Índice de masa corporal
<b>ISCD:</b> .....	International Society for Clinical Densitometry
<b>LBMD:</b> .....	Low Bone Mineral Density. Baja densidad mineral ósea
<b>LIEs:</b> .....	Linfocitos intraepiteliales
<b>L1-L4_Z:</b> .....	Z-score de densidad mineral ósea de la región lumbar L1-L4
<b>LTCD4:</b> .....	Linfocitos T CD 4
<b>LTCD8:</b> .....	Linfocitos T CD 8
<b>M1:</b> .....	Momento 1 o visita inicial antes del diagnóstico
<b>M2:</b> .....	Momento 2, tras realizar la dieta sin gluten
<b>OMS:</b> .....	Organización Mundial de la Salud
<b>OPG:</b> .....	Osteoprotegerina
<b>OR:</b> .....	Odds Ratio
<b>PEG:</b> .....	Pequeño para la edad gestacional

---

**PMO:** .....Pico de masa ósea  
**PRN:** .....Peso al nacimiento del recién nacido  
**PTH:** .....Paratohormona  
**RANK o RANKL:** .....Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand  
**REPAC:** .....Registro español de pacientes celíacos  
**RN:** .....Recién nacido  
**TBLH\_DMO:** .....Densidad mineral ósea corporal total exceptuando el cráneo  
**TBLH\_Z-Score:**.....Z-score de TBLH  
**Total\_DMO\_fem:** .....Densidad mineral ósea total del fémur  
**TG2:** .....Enzima transglutaminasa tisular 2  
**TRN:** .....Talla al nacimiento del recién nacido  
**ZS:** .....Z-Score  
**Z<-2DS:** .....Z-Score menor a 2 desviaciones estándar

# **1. INTRODUCCIÓN**

## 1.1. Enfermedad celiaca

### 1.1.1. Concepto

La enfermedad celiaca (EC) es una enfermedad sistémica inmunomediada, desencadenada por el consumo de gluten y prolaminas, en individuos genéticamente predispuestos. Se caracteriza por la presencia de una variedad de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerposespecíficos de EC, haplotipos HLA DQ2 o DQ8 y enteropatía (Husby S. et al., 2012).

Para comenzar, es importante conocer la definición de gluten. El gluten es el término comúnmente utilizado para denominar al conjunto de proteínas insolubles en agua presente en algunos cereales como el trigo, centeno y cebada, que son perjudiciales para los pacientes con enfermedad celiaca. Si nos referimos al “gluten”, de forma estricta, es la red viscosa o masa que resulta tras eliminar los componentes solubles en agua de la harina de los cereales. Tiene por función retener el agua y el gas producido durante la etapa de fermentación y permite el levado de la masa durante el proceso de panificación. Las harinas de los cereales están formadas principalmente por almidón, en menor proporción por lípidos, proteínas y agua. Estas proteínas integrantes de las harinas son en su mayor parte insolubles en agua (el 75%) y entre ellas se encuentran las prolaminas. Por lo tanto, las prolaminas son polipéptidos insolubles en agua y solubles en alcohol, tendrán un nombre específico según el cereal donde se encuentren. Se las denominará gliadinas y gluteínas si provienen del trigo, hordeínas si su origen es la cebada, secalinas si se encuentra en el centeno y aveninas si el cereal de origen es la avena. La avena si no está contaminada con otras harinas de cereales, podría ser ingerida sin problemas ya que no induce la respuesta inmunológica que desencadena la enfermedad celiaca. Las principales prolaminas del maíz denominadas zeínas no muestran efectos perjudiciales en los pacientes celíacos. Así pues, los celíacos deben realizar una dieta libre de gluten o lo que es lo mismo una dieta libre de los siguientes cereales: trigo, centeno, cebada y de otros no tan conocidos como el kamut y espelta (que son variedades de trigo) y del triticale, que es una mezcla entre trigo y centeno. (Ludvigsson et al., 2013).

Los péptidos del gluten o prolaminas son mal digeridos por las proteasas del organismo. Algunos péptidos, como por ejemplo el 33-mer, son más resistentes a la acción de las enzimas gástricas, pancreáticas e intestinales y, por ello, quedan en la luz del intestino humano más tiempo. Si acontece una infección o existe un aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal estos péptidos de gluten la cruzan y comienza la respuesta inmune en el organismo. Primero ocurre la respuesta innata a nivel de la submucosa del intestino delgado donde la transglutaminasa tisular (tTG) desamida los péptidos de gluten que se unen con más afinidad a las moléculas HLA DQ2 y HLA DQ8, y en segundo lugar, se activa la respuesta adaptativa desencadenando una reacción inflamatoria con producción de anticuerpos. (Polanco I., 2013).

### 1.1.2. Historia de la enfermedad celiaca

El término “celiaco” procede del latín *coeliäcus*, y este del griego κοιλιακός (*koiliakós*), de κοιλία (*koilía*) que significa 'vientre'.

#### s. II

La primera reseña de la enfermedad celiaca que poseemos se remonta al siglo II y fue expuesta por **Areteo de Capadocia** (85?-138? d.C.), médico de la época imperial romana. Areteo se formó en Alejandría, centro académico egipcio en el que se permitía la disección, técnica que probablemente tuvo que practicar para poder alcanzar los precisos y abundantes conocimientos que poseía sobre la estructura interna del cuerpo humano (López, 1985).

Su principal obra, editada bajo el título *De causis et signis acutorum et diuturnorum morborum*, es un amplio tratado que versaba sobre las causas y los síntomas de las enfermedades agudas y crónicas. La explicación que daba Areteo al trastorno de la digestión y de la asimilación de los alimentos, se basaba en la teoría de la función alimentaria existente en su época, sustentada en el concepto de *calor natural*. Se creía que, al igual que el calor del sol es necesario para la maduración de los frutos o el calor empleado en la cocina ablanda los alimentos, el *calor natural* del estómago debía ser

necesario para la *cocción* de los alimentos como paso obligado para su absorción posterior. La inexistencia de la digestión conduciría al deterioro en el color, olor y consistencia de las heces. Para Areteo, la dolencia celiaca estaba, por tanto, causada por un *enfriamiento* del *calor natural* necesario para la digestión de alimentos. Por dicha razón, los enfermos celíacos estarían hambrientos y débiles al estar desprovistos de la energía necesaria para realizar sus funciones habituales (Laín P., 1978).

### **1600**

El médico aragonés **Jerónimo Soriano** (Teruel 1560), publicó *Método y orden de curar las enfermedades de los niños*, uno de los primeros libros de Pediatría escritos en español.

Soriano habla *De la curación de las cámaras*, y hace referencia a la celiaquía afirmando la existencia de diversos tipos de *cámaras* (diarreas), siendo uno de estos tipos las *diarreas celíacas*, en las que las heces están poco digeridas (García, 1995).

### **1888**

La fecha clave para la enfermedad celiaca fue el 5 de octubre de 1887, cuando el médico londinense **Samuel Gee** (1839) del *St. Bartholomew's Hospital* fue invitado a dar una conferencia en el *Hospital for Sick Children*. El contenido de la misma, publicado un año después, constituye la primera descripción moderna reconocida sobre la enfermedad celiaca en niños (Dowd, 1974). Gee describió una enfermedad consistente en una especie de indigestión crónica que podía observarse en pacientes de muy diversas edades, pero que afectaba especialmente a niños con edades comprendidas entre uno y cinco años. Esa enfermedad, se caracterizaba por la presencia de heces blandas no formadas, aunque no líquidas, más voluminosas que la cantidad de alimentos ingeridos, con poco color, como si estuvieran desprovistas de bilis, espumosas y de un hedor a veces muy llamativo como si los alimentos hubieran sufrido putrefacción en lugar de digestión (Ortigosa, 2008).

## **1908**

El patólogo americano **Christian Archibald Herter** (1865), publicó nuevos casos de la enfermedad, con el nombre de *infantilismo intestinal*. Este autor, le atribuía un origen infeccioso ligado a la persistencia anormal de la flora digestiva ácida del recién nacido (Miller, 1923).

## **1909**

El internista y pediatra alemán **Johann Otto Leonhard Heubner** (1843), director de la Clínica Universitaria Infantil de Berlín, describió algunos casos de *insuficiencia digestiva grave* en los que suponía que podría existir una anomalía de la fermentación de las féculas, causada por una disposición congénita defectuosa de todo el aparato digestivo (Nichols, 2001).

## **1918**

**Sir George Frederic Still** (1868), profesor de pediatría del King's College Hospital de Londres, consideró la enfermedad como un grave trastorno digestivo y ya observó que el pan hacía acrecentar particularmente los síntomas (Rodrigo, 2014).

## **1924**

El pediatra americano **Sydney Valentine Haas** (1870) se percató de que la ingesta de una mínima cantidad de algunos alimentos que contienen hidratos de carbono producía diarreas grasas, incluso aunque el paciente no tomara prácticamente ninguna clase de grasa en la dieta. Tras realizar un experimento, informó de la mejora de los síntomas que habían sufrido ocho niños con una dieta instaurada a base de bananas que excluía el pan, los cereales y los azúcares (Guandalini, 2001).

## **1928**

El pediatra suizo **Guido Fanconi** (1892) incidió en la posibilidad de la existencia de profundas alteraciones metabólicas, tales como hipocalcemia, acidosis metabólica y déficit de vitamina C, en los infantes afectados por la enfermedad celiaca. La dieta a administrar debía consistir en frutas y los jugos de las mismas, añadiéndose legumbres crudas o en forma de purés y suprimiendo las harinas, el azúcar de caña o las papillas por ser mal tolerados por el intestino y por su tendencia a producir acidosis (Macrae, 1931).

## **1947**

La patóloga americana **Dorothy Hansine Andersen** (1901) define la dolencia celiaca como *la enfermedad que produce diarrea recurrente o crónica en niños entre seis meses y seis años, sin bases bacteriológicas demostrables, mostrando una intolerancia a la alimentación correspondiente a su edad y conduciendo a un aumento progresivo del volumen del vientre y a una detención del peso corporal.* (Andersen, 1938)

## **1950**

El descubrimiento primordial que ha producido el mayor avance en el tratamiento de la enfermedad celiaca fue realizado y descrito, con todo detalle, por el pediatra holandés **Willem Karel Dicke** (1905). Dicke fue el primero en desarrollar la dieta libre de gluten, demostrando cómo los niños celiacos mejoraban de manera extraordinaria cuando se excluía de sus dietas el trigo, el centeno y las harinas de avena.

Así, cuando estos alimentos eran sustituidos por almidón de trigo, harina de maíz, almidón de maíz o harina de arroz, reaparecía el apetito en los niños y su absorción de grasas mejoraba hasta el extremo de que la diarrea grasa desaparecía (Dicke, 1953).

## **1954**

El médico británico **John W. Paulley**, describió una anormalidad que consistía en una inflamación de la mucosa del intestino delgado, descubierta al efectuar una operación a un paciente celiaco (Yesner, 1960). Este hallazgo demostraba en estos pacientes la pérdida de las proyecciones microscópicas de las vellosidades del intestino delgado. Es a partir de esta membrana mucosa de recubrimiento, donde se produce la absorción de los alimentos hacia la corriente sanguínea (Paulley, 1954).

### **1.1.3. Epidemiología**

Es una enfermedad con una prevalencia muy variable según las distintas áreas geográficas, oscilando entre 1% en América del Norte y Europa, un 2-3% en Finlandia, 0.2% en Alemania y ascendiendo al 5,6% en los países saharauis (Catassi C. et al., 2014). En Europa, América, norte de África, Oriente medio e India la incidencia es de 1:133 individuos (Fasano et al., 2003), incluso en algunos países como Finlandia asciende a 1: 99 niños (Mäki M. et al., 2003) y en otros como el lejano oriente Japón, Indonesia, Korea, Filipinas es más baja. En España la prevalencia varía entre 1:118 a 1:200. En un estudio realizado en Cataluña se obtiene una prevalencia de 1:70 niños, prevalencia de 1:204 si se considera la población general.

La prevalencia en poblaciones de riesgo para enfermedad celiaca es mayor que para la población general. Siendo del 3-6% para los pacientes con diabetes tipo 1, por encima del 20 % para los familiares de primer grado, 10-15% en pacientes con déficit de IgA, 1-3% para pacientes con osteoporosis (Dubé C. et al., 2005).

La incidencia de la enfermedad celiaca en España se ha estudiado recientemente mediante el registro REPAC, obteniendo unas cifras elevadas de celiaca de casi 8 por cada 1000 recién nacidos vivos o lo que es lo mismo 1: 126 niños (Cilleruelo ML et al., 2014). El aumento de la incidencia se ha visto asociada al aumento de otras enfermedades autoinmunes, a cambios en factores en las pautas de alimentación en los primeros meses de vida (Polanco I., 2013).

En los últimos años está habiendo un aumento de la incidencia de las formas no clásicas o formas extradigestivas, probablemente porque se diagnostican antes por la presencia de marcadores más sensibles y específicos de la enfermedad y por el mayor grado de sospecha diagnóstica. (Polanco I., 2013).

Aun así el 85% de los enfermos celíacos no están diagnosticados, 1 de cada 3 o 1 cada 5 enfermos celíacos no estaría diagnosticado, lo que se conoce como el efecto iceberg de la celiaca. (Catassi C. et al., 2014).

Estos cambios en la prevalencia se atribuyen a una mejoría en las técnicas diagnósticas y aun mayor conocimiento de la enfermedad. La incidencia ha aumentado en los últimos 40 años, se cree que debido a cambios en el estilo de vida, en los hábitos dietéticos, en el incremento del consumo de gluten, en el momento de introducción del gluten en la alimentación del lactante, en cambios en la microbiota intestinal y por la presencia de infecciones gastrointestinales. (Catassi C. et al., 2014).

#### **1.1.4. Etiopatogenia**

La EC es una enfermedad inmunomediada en la que concurren factores genéticos y ambientales.

La hipótesis más vigente establece que se produce un aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal, con el consecuente paso de partículas de gluten al interior del enterocito y la activación del sistema inmune. La gliadina del gluten está formada por prolina y glutamina, la glutamina es deaminada por la enzima transglutaminasa 2 (TG2) en la submucosa del intestino dando ácido glutámico, que tiene más afinidad para unirse a las moléculas HLA-DQ2 y DQ8 de las células presentadoras de antígeno localizadas en la submucosa y de los linfocitos localizados en la lámina propia. Con esta unión se desencadena una respuesta inmune con la consiguiente producción de autoanticuerpos del tipo antitransglutaminasa tipo 2, antigliadina y anticuerpos antigliadina deaminada o desaminada. (Polanco I., 2013 Capítulo 9.1).

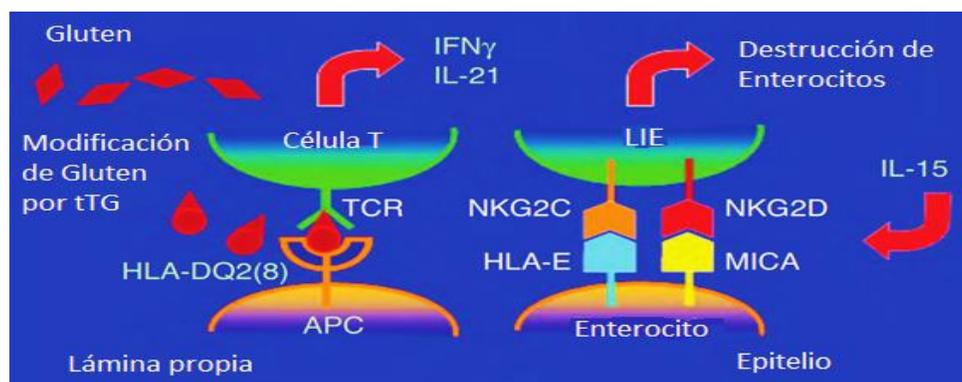
En la patogenia de la enfermedad celiaca está implicada la interacción de 4 componentes: el gluten, TG2, HLA DQ2/8 y las células T.

El **gluten** ingerido es degradado por enzimas peptídicas del estómago en fragmentos. Pasan al intestino delgado fragmentos largos que tienen poca afinidad por las moléculas HLA-DQ2/8.

La enzima **TG2** es una enzima calciodependiente, cataliza la formación de enlaces entre proteínas, siendo el principal antígeno contra el que se dirige respuesta inmunológica. Se encuentra en las fibras que rodean al músculo liso y en células endoteliales de tejido conectivo. Se encarga del ensamblaje de la matriz extracelular y está involucrada en mecanismos de reparación tisular. Las gliadinas actúan como sustrato de estas reacciones.

La TG2 en la lámina propia realiza un proceso de deaminación de los extremos neutros de la glutamina del gluten y los transforma en ácido glutámico, les confiere cargas negativas que les hace mucho más afines para la unión con el receptor DQ2/DQ8 de las moléculas de complejo mayor de histocompatibilidad (HLA clase II). Estas células presentadoras de antígeno (CPA) muestran el gluten deaminado a las células T CD4 de la lámina propia por medio del receptor de células T (RCT).

Las células TCD4 + intervienen en la respuesta inmune adaptativa produciendo citoquinas proinflamatorias como el IFN gamma e IL21. A la vez en el epitelio los linfocitos intraepiteliales (LIE) que son linfocitos T CD8 +, intervienen en la respuesta inmune innata, se activan y producen citoquinas como la IL-15 que activa aún más esta respuesta. Los LIE establecen uniones con las células epiteliales a través de receptores entre ambas NKG2C-HLA-E, NKG2D-MICA. Esto provoca la proliferación de los LIE y el daño epitelial. (Shamir R et al., 2014).



**Imagen 1.** Respuesta innata y adaptativa de las células T al gluten

Las células T activan a las células B y son éstas las que producen los anticuerpos frente a TGt y frente a gliadina. Los anticuerpos que encontramos alterados en esta enfermedad son los **anticuerpos** antitransglutaminasa (AATGt), antigliadina deaminada (AAG) y antiendomisio (EMA).

#### 1.1.4.1. Genética

Los pacientes con enfermedad celiaca presentan una fuerte asociación con las moléculas HLA-clase II. El 95% de los pacientes celiacos presentan HLA-DQ2, codificada por los alelos DQA1\*0501, B1\*0201. El 5% restante presentan HLA-DQ8, codificada por los alelos DQA1\*0301 B1\*0302. Estos alelos también aparecen en el 35% de la población general, por lo tanto, el presentar HLA DQ2/8 es una condición necesaria para presentar la enfermedad pero no suficiente, por lo tanto parece que hay otros factores implicados en su patogenia.

Con la desarrollo de nuevas tecnologías como el genotipado se han descubierto otras regiones no-HLA implicadas. Muchos de estos loci están relacionados con el sistema inmunitario innato, con células T y se han visto afectados en otras enfermedades autoinmunes.

Con las regiones HLA (DQ2 y DQ8) y los 39 loci no-HLA encontrados, se podría explicar sobre el 50% de las variaciones genéticas. Las restantes se cree que se deben más a la expresión de regiones no codificantes del genoma (por ejemplo los intrones) que a la sustitución de algún gen codificante, conllevando una variable expresión fenotípica.

Por ello en el presente se considera que es posible que la EC sea poligénica, es decir la asociación del efecto de muchos pequeños alelos y la expresión de éstos, conducen a un determinado fenotipo (Shamir et al, 2014).

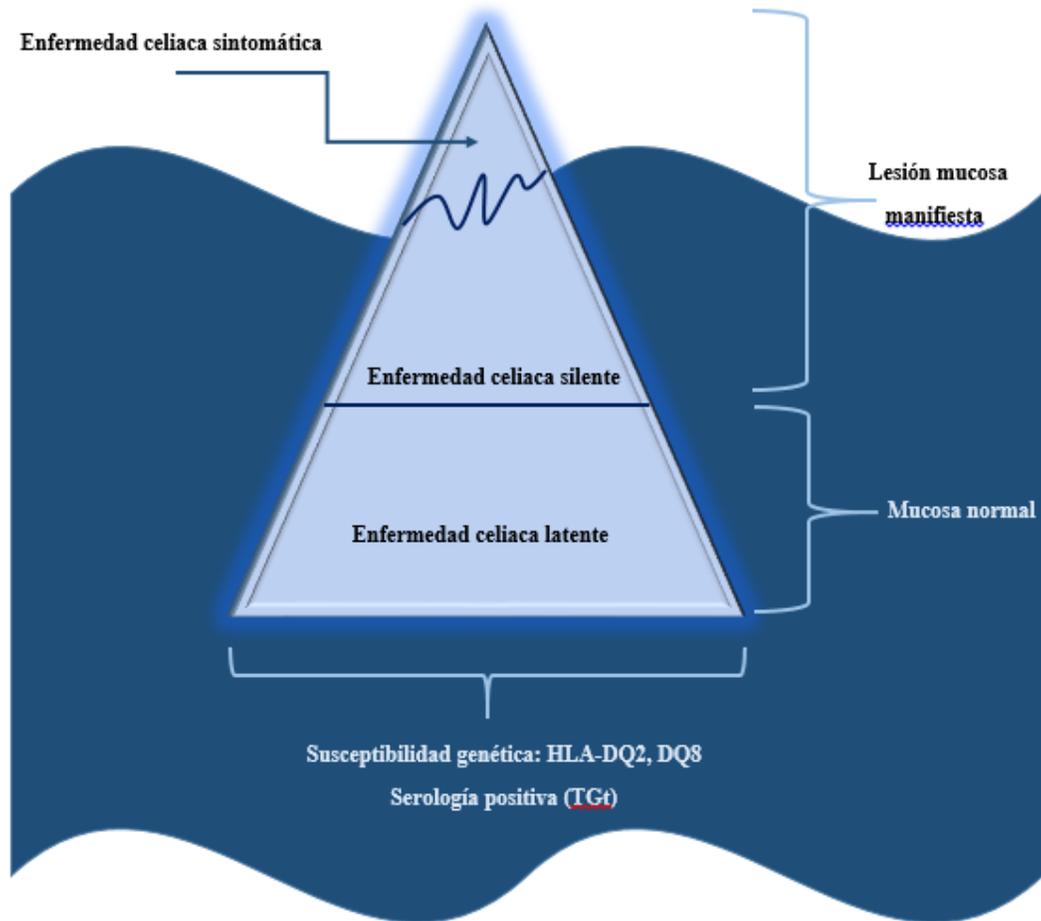
Se han establecido una división de las regiones cromosómicas asociadas a EC:

- CELIAC 1 (6p21.3): comprende a los genes HLA.
- CELIAC 2 (5q31-33): comprende a genes implicados en la respuesta inmunológica y activación de sustancias mediadoras como las interleukinas.
- CELIAC 3 (2q33): comprende a genes CD28, CTLA4 e ICOS, implicados en la activación de linfocitos T.
- CELIAC 4 (19p13.1): genes implicados en remodelación del citoesqueleto.
- CELIAC 5: Cromosoma 15 (15q11-13)

### **1.1.5. Formas clínicas de presentación de la enfermedad celiaca**

La EC es una afección crónica que puede manifestarse a lo largo de la vida, aunque popularmente se crea que es una patología que se presenta exclusivamente en pacientes pediátricos en los primeros años de vida, esperando que estén presentes como signos determinantes las diarreas prolongadas, el vientre distendido y la desnutrición. Pero en los últimos tiempos la presentación clínica de la EC ha sido reconsiderada, caracterizándose por la heterogeneidad en la forma de manifestarse y en el tipo de sintomatología que desarrollan los pacientes celíacos. La EC puede estar oculta por décadas y puede manifestarse en cualquier etapa de la vida. Los síntomas pueden variar de un individuo a otro y pueden ser de origen intestinal o extraintestinal. Hay pacientes que desarrollan sintomatología típica, algunos son monosintomáticos con presencia de algún síntoma atípico y la mayor parte de los celíacos no presenta sintomatología alguna.

Esta variabilidad en la presentación clínica dificulta el diagnóstico. Para comprender mejor esto, se ha comparado a la EC con un iceberg (gran masa de hielo flotante cuya parte superior visible que sobresale de la superficie del mar es pequeña en comparación con la parte sumergida, significativamente mayor).



**Imagen 2.** Iceberg de la enfermedad celíaca

Como indica el gráfico, la zona emergente del iceberg representa tan solo un pequeño porcentaje del total de la población celíaca y corresponde a aquellos pacientes que han sido diagnosticados por presentar alguna sintomatología. El resto, lo sumergido, representa a todos aquellos sujetos que tienen la condición de ser celíacos pero aún no tienen conocimiento de ello. Dentro de este último grupo se incluyen a los denominados celíacos silentes, celíacos latentes y celíacos potenciales. Todas estas manifestaciones son definidas como formas ocultas de EC.

#### **1.1.5.1. Enfermedad celiaca clásica**

Incluye los casos que presentan signos y síntomas de malabsorción, pérdida de masa muscular, falta de apetito, distensión, diarrea, esteatorrea, pérdida de peso o fallo de medro. La EC clásica y la EC típica han sido tradicionalmente conceptos similares que definen la presencia de una enteropatía inducida por el gluten que se presenta con diarrea, desnutrición, o un síndrome de malabsorción (Ludvigsson, JF 2013).

#### **1.1.5.2. Enfermedad celiaca no clásica**

No presenta signos ni síntomas de malabsorción. Son pacientes con clínica mono u oligosintomática que no sea la diarrea ni esteatorrea (Ludvigsson, JF 2013).

#### **1.1.5.3. Enfermedad celiaca asintomática o silente**

No hay presencia de sintomatología o manifestación clínica de la enfermedad. Serología y estudio genético HLA DQ2/DQ8 positivos, biopsia intestinal compatible pero sin signos o síntomas definitorios de la enfermedad durante años (Ludvigsson, JF 2013).

#### **1.1.5.4. Enfermedad celiaca latente**

Cursa con o sin síntomas y/o serología compatible. Estudio genético HLA DQ2/DQ8 compatible. Biopsia yeyunal normal o sólo aumento de linfocitos intraepiteliales. Evolución hacia atrofia de vellosidades intestinales (Ludvigsson, JF 2013).

#### **1.1.5.5. Enfermedad celiaca potencial**

Se incluye a todos aquellos individuos con serología de celiaca positiva y estudio genético HLA DQ2/DQ8 compatible pero sin lesión en la mucosa intestinal obtenida por biopsia. Estos pacientes pueden tener o no síntomas y pueden o no desarrollar enteropatía en un futuro (Ludvigsson JF., 2013).

### 1.1.5.6. Enfermedad celiaca refractaria

Síntomas de malabsorción persistentes o recurrentes (diarrea, dolor abdominal, pérdida involuntaria de peso, niveles bajos de hemoglobina, y la hipoalbuminemia) asociada a la atrofia de las vellosidades a pesar de una dieta libre de gluten estricta durante más de 12 meses (tras confirmar su correcto cumplimiento por parte del paciente). La mayoría de los pacientes tienen serología de celiaca negativa en el momento del diagnóstico diferencial, pero la persistencia de títulos elevados de EMA y/o anticuerpos circulantes A\_TGt no descarta necesariamente el diagnóstico de enfermedad celiaca refractaria. En estos casos resulta muy importante descartar la presencia de un linfoma intestinal (Ludvigsson JF., 2013).

	EC Clásica	EC No Clásica	EC Latente	EC Potencial	EC Silente	EC Refractaria
<b>Síntomas</b>	Típicos	Atípicos	Atípicos	-	-	+
<b>Serología</b>	+	+	+	+	+	+ / -
<b>HLA DQ2/DQ8</b>	+	+	+	+	+	+
<b>Biopsia</b>	+	+	Enteropatía leve	Normal	+	+

**Tabla 1.** Formas clínicas de la enfermedad celiaca

### **1.1.6. Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas se pueden diferenciar según la forma clásica o no clásica, también se pueden diferenciar por rangos de edades.

#### **1.1.6.1. Forma clásica: hábito celiaco**

Los síntomas característicos con los que se manifiesta la EC son la malabsorción (diarrea, esteatorrea, déficit de vitaminas liposolubles, hierro, calcio y ácido fólico), falta de apetito, retraso del crecimiento. Dichos síntomas comienzan a presentarse entre los 9 y 24 meses de edad, suelen ir asociados a náuseas, vómitos, distensión abdominal, palidez de piel y mucosas, masas musculares hipotróficas y blandas, panículo adiposo escaso, abdomen prominente y nalgas aplanadas, lengua depapilada y seca, pelo ralo. El carácter del niño cambia hacia la tristeza o la irritabilidad, apatía, introversión e incluso la depresión. A partir de los 3 años de edad son habituales las heces blandas, talla baja, anemia ferropénica resistente al tratamiento y alteraciones del carácter. Cuando la enfermedad evoluciona sin tratamiento, particularmente en los niños entre el año y los dos años, puede derivar en la denominada crisis celíaca que se caracteriza por presentar alteraciones hidroelectrolíticas, hemorragias gástricas o epidérmicas graves, tetania hipocalcémica y edemas por hipoalbuminemia.

En la adolescencia la clínica de la EC es menos evidente y los síntomas digestivos quedan relegados a un segundo plano o no se manifiestan. El síntoma más común es el dolor abdominal de tipo cólico, acompañado de hinchazón abdominal fluctuante, mala digestión, reflujo gastroesofágico y alteración del hábito intestinal. Los síntomas más habituales son fatiga asociada o no a la anemia, dolor abdominal, anemia ferropénica, menarquia retrasada e irregularidades menstruales. El estreñimiento también está presente, y los pacientes frecuentemente son diagnosticados de síndrome de intestino irritable. La disminución de la densidad mineral ósea también son frecuentes, incluso en ausencia de malabsorción, con el consiguiente incremento del riesgo de fracturas (Polanco I., 2011).

### **1.1.6.2. Formas no clásicas**

En esta clasificación se incluye a todos aquellos celíacos que poseen la condición de serlo pero que todavía no han sido diagnosticados. Si bien es cierto que la enfermedad está presente, no hay sintomatología típica que permita sospechar y hacer un diagnóstico de la enfermedad. En este caso los síntomas que se presentan son digestivos y extradigestivos y por lo general despiertan muy baja sospecha para la EC, por lo que es muy difícil que puedan ser diagnosticados precozmente.

Los síntomas digestivos más frecuentes son la diarrea crónica, el estreñimiento, el prolapso rectal, dolor abdominal, vómitos, anorexia e hipertransaminasemia.

Los síntomas extradigestivos habituales son: ferropenia, anemia por déficit de ácido fólico o B12, hemorragias cutáneas o digestivas (defecto de vitamina K), estancamiento ponderal, talla baja, retraso puberal, calcificaciones intracraneales occipitales, alteraciones del sueño, depresión, edemas por hipoalbuminemia, alteraciones dentales, tetania, hipocalcémica. Disminución de la mineralización ósea. Más del 70% de pacientes con EC tienen una pérdida de masa ósea en la edad adulta (Hjelle et al., 2014).

<b>Clínica</b>	<b>Síntomas</b>	<b>Signos y alteraciones analíticas</b>
<b>Niños</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea crónica</li> <li>• Falta de apetito</li> <li>• Vómitos</li> <li>• Dolor abdominal recurrente</li> <li>• Laxitud</li> <li>• Irritabilidad</li> <li>• Apatía</li> <li>• Introversión</li> <li>• Tristeza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malnutrición</li> <li>• Distensión abdominal</li> <li>• Hipotrofia muscular</li> <li>• Retraso póndero-estatural</li> <li>• Anemia ferropénica</li> <li>• Hipoproteinemia</li> </ul>
<b>Adolescentes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuentemente asintomáticos</li> <li>• Estreñimiento</li> <li>• Dolor abdominal</li> <li>• Menarquía retrasada</li> <li>• Cefalea</li> <li>• Artralgias</li> <li>• Irregularidades menstruales</li> <li>• Hábito intestinal irregular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia ferropénica</li> <li>• Talla baja</li> <li>• Aftas orales</li> <li>• Hipoplasia del esmalte</li> <li>• Distensión abdominal</li> <li>• Artritis, osteopenia</li> <li>• Debilidad muscular</li> <li>• Queratosis folicular</li> </ul>
<b>Adultos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea crónica</li> <li>• Dispepsia</li> <li>• Dolor abdominal</li> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Síntomas que SII</li> <li>• Vómitos recidivantes</li> <li>• Estreñimiento</li> <li>• Dolores óseos y articulares</li> <li>• Astenia</li> <li>• Irritabilidad</li> <li>• Parestesias</li> <li>• Ansiedad, depresión, epilepsia, ataxia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malnutrición con o sin pérdida de peso</li> <li>• Edemas periféricos</li> <li>• Talla baja</li> <li>• Neuropatía periférica</li> <li>• Miopatía proximal</li> <li>• Anemia ferropénica sin explicación</li> <li>• Hipoesplenismo</li> <li>• Osteopenia u osteoporosis (especialmente en adulto joven)</li> <li>• Aftas bucales recidivantes</li> <li>• Descenso de albúmina sérica</li> <li>• Disminución del tiempo de protombina</li> <li>• Deficiencia de ácido fólico o vitamina B12 (sin explicación)</li> <li>• Hipertransaminasemia inexplicada</li> </ul>

**Tabla 2.** Manifestaciones clínicas de la enfermedad celiaca

### 1.1.7. Grupos de riesgo

**Familiares de 1º grado de pacientes ya diagnosticados.** La probabilidad de tener la enfermedad es más alta en familiares de primer grado entre un 10 a un 50%: según HLA)

**Dermatitis herpetiforme:** Lesiones vesiculares pruriginosas en piel sana sobre placas maculares en cabeza, codos, rodillas y muslos. Depósitos granulares de IgA en unión D-E. Lesión severa de mucosa intestinal.

- Déficit selectivo de IgA (4%).
- DM tipo I (8%).
- Síndrome de Down (15%).

ENFERMEDADES AUTOINMUNES	TRASTORNOS NEUROLÓGICOS Y PSIQUIÁTRICOS	OTRAS ASOCIACIONES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis herpetiforme</li> <li>• Diabetes tipo I</li> <li>• Déficit selectivo de IgA</li> <li>• Tiroiditis</li> <li>• Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>• Síndrome de Sjögren</li> <li>• Enfermedad de Addison</li> <li>• Lupus eritematoso sistémico</li> <li>• Nefropatía por IgA</li> <li>• Hepatitis crónica</li> <li>• Cirrosis biliar primaria</li> <li>• Artritis reumatoide</li> <li>• Psoriasis, vitíligo y alopecia areata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatía progresiva</li> <li>• Síndromes cerebelosos</li> <li>• Demencia con atrofia cerebral</li> <li>• Leucoencefalopatía</li> <li>• Epilepsia</li> <li>• Calcificaciones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Down</li> <li>• Fibrosis quística</li> <li>• Síndrome de Turner</li> <li>• Síndrome de Williams</li> <li>• Enfermedad de Hartnup</li> <li>• Cistinuria</li> </ul>

**Tabla 3.** Grupos de riesgo para presentar enfermedad celiaca

### 1.1.8. Diagnóstico

#### 1.1.8.1. Pruebas serológicas

Son de gran utilidad como indicadores de EC: se usan para identificar a aquellos pacientes en los que se sospecha la enfermedad celiaca. Sin embargo, la negatividad de estos marcadores no excluye definitivamente el diagnóstico, ya que puede haber casos de falsos negativos. Esta posibilidad sobre todo se da en niños menores de dos años, pacientes

con déficit de IgA y en aquellos que han excluido el gluten de la dieta durante más de 4 semanas cuando se hacen la analítica.

#### **1.1.8.1.1. Anticuerpos anti-gliadina**

Fueron los primeros en introducirse en los años 70, pudiendo determinarse tanto los de clase IgA (AGA) como IgG (AGG). Su eficacia para la detección de EC es mayor en niños que en adultos. Son tests que emplean como antígeno gliadina nativa, son poco específicos de EC, tienen un valor predictivo positivo del 30 % por lo que actualmente están en desuso y han dado paso a la determinación de anticuerpos de gliadina deaminada (anti-DGP o AC\_AGA si es IgA o AC\_AGG si es IgG). A partir del año 2000, los que se usan son los AC deaminados que utilizan como antígeno péptidos sintéticos de gliadina desaminada o deaminada. Estos anticuerpos son de utilidad en el diagnóstico, en situaciones especiales en las que otros pueden dar falsos negativos (niños menores de dos años, pacientes con déficit de IgA y Marsh 1 o 2) y para el seguimiento, ya que si existen transgresiones en la dieta sin gluten puede alterarse estos anticuerpos antigliadina deaminados y los antitransglutaminasa ser normales (García JM. et al. 2013).

#### **1.1.8.1.2. Anticuerpos antiendomiso (EMA)**

Son también de clase IgA. Su sensibilidad y su especificidad son variables según la edad del paciente. Son complejos de determinar, tienen un coste elevado, precisan un procesamiento manual de las muestras, por lo que son laboriosos y se prestan a una interpretación subjetiva. Sin embargo, niveles superiores a diez veces el valor límite de la normalidad pueden considerarse altamente específicos de EC incluso cuando los anticuerpos antitransglutaminasa tisular (AC\_TGt) son negativos. Se usan como segundo método diagnóstico de elección y como método confirmatorio. (Polanco I, 2011).

### **1.1.8.1.3. Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular humana de clase IgA (AC\_TGt)**

Los AC\_TGt son los marcadores más útiles, por eso generalmente se solicitan de forma exclusiva para el cribado de la EC. Su sensibilidad diagnóstica se correlaciona fundamentalmente con la presencia de atrofia vellositaria. La positividad de los anticuerpos anti-transglutaminasa depende directamente de la intensidad y gravedad de la lesión histológica duodenal. La sensibilidad es cercana al 100% cuando existe una atrofia vellositaria total, del 70% cuando existe atrofia subtotal y únicamente del 30% cuando la arquitectura de la mucosa duodenal está conservada y únicamente se detecta un aumento de los linfocitos intraepiteliales (Tursi A, et al., 2003). En niños con clínica compatible con EC, ante la presencia de serología francamente positiva de AC\_TGt (más de diez veces el valor límite de la normalidad, verificados por EMA) y con genética demostrada susceptible de EC (HLA DQ2 o DQ8 positivos) se podría evitar la necesidad de realizar una biopsia intestinal para la confirmación del diagnóstico de EC (Mubarak A, et al., 2011) y retirar el gluten de la dieta. Las respuestas clínica y serológica favorables permitirían confirmar definitivamente el diagnóstico.

### **1.1.8.2. Biopsia de intestino delgado**

Es considerada el “patrón oro” en el diagnóstico de la EC, y confirma los hallazgos serológicos. Sin embargo, la interpretación de la biopsia es compleja y presenta a menudo limitaciones: el número de piezas, el tamaño y orientación, la afectación parcheada de la enfermedad, la experiencia del patólogo, así como el tipo de técnicas de tinción pueden influir en el resultado del diagnóstico. Es frecuente el hallazgo de cambios mínimos tales como linfocitosis intra-epiteliales (LIEs) e incluso puede existir una biopsia histológicamente normal.

Se recomienda realizar biopsia múltiples, con un mínimo de 4, debido a que la EC afecta de forma parcheada o discontinua al intestino delgado (Polanco I, 2008) a lo largo del eje duodenal (o incluso en el yeyuno proximal), mientras el paciente se encuentra consumiendo gluten. El individuo debe estar ingiriendo gluten durante al menos 6 semanas (mínimo 3-4 rebanadas de pan diarias) para aumentar la sensibilidad diagnóstica de la

prueba. Además, es recomendable disponer de un estudio de coagulación previo a la biopsia.

Para la clasificación de las lesiones mucosas de la enfermedad celíaca se han propuesto diversas clasificaciones, la más acertada utilizada es la de Marsh en 1992, que fue modificada años después por Oberhuber en 1999 (Oberhuber G et al, 1999). En ella las lesiones del intestino delgado se clasifican artificialmente en 5 tipos histológicos:

- Tipo 0 (preinfiltrativa): histológicamente mucosa normal.
- Tipo 1 (infiltrativa): aumento de linfocitos intraepiteliales (LIE) con arquitectura vellositaria conservada.
- Tipo 2 (hiperplásica): elongación críptica y aumento de LIE
- Tipo 3 (destruktiva): atrofia vellositaria con hiperplasia críptica.
  - IIIA: atrofia vellositaria parcial
  - IIIB: atrofia vellositaria subtotal
  - IIIC: atrofia vellositaria total
- Tipo 4 (hipoplásica): lesión atrófica irreversible de la mucosa.

### **1.1.8.3. Nuevos algoritmos diagnósticos**

El diagnóstico de la enfermedad celiaca ha cambiado en los últimos años. La recomendación clásica consistía en la demostración de una atrofia vellositaria intestinal e hiperplasia de criptas mientras el paciente mantenía una dieta con gluten. Sin embargo pudo comprobarse que, en presencia de una clínica compatible, los títulos elevados más de diez veces el valor basal de anticuerpos antitransglutaminasa se correlacionaban con la atrofia vellositaria (Vivas S. et al., 2009). Así los criterios diagnósticos se vieron modificados en el año 2012 y la serología de la enfermedad se convirtió en un pilar fundamental en el diagnóstico por ser sensible, específica y fácilmente accesible (Husby S. et al., 2012).

La titulación de anticuerpos constituye la primera aproximación diagnóstica en todo paciente con síntomas compatibles. Así mismo es necesario determinar el título de IgA total

para descartar una deficiencia de los mismos, en cuyo caso habría que solicitar los IgG. Los anticuerpos anti péptidos de gliadina deaminada son más sensibles que los antitransglutaminasa y los antiendomiso por debajo de los 2 años de edad. Se utilizarán en pacientes en los que los anticuerpos antitransglutaminasa son negativos o en menores de 2 años. De todos ellos, se considera que los anticuerpos antiendomiso son los anticuerpos de referencia debido a su alta especificidad (98-100%) (Husby S et al., 2012), pero la técnica es más laboriosa por lo que se solicitan sólo para confirmación en paciente con sospecha de enfermedad celiaca.

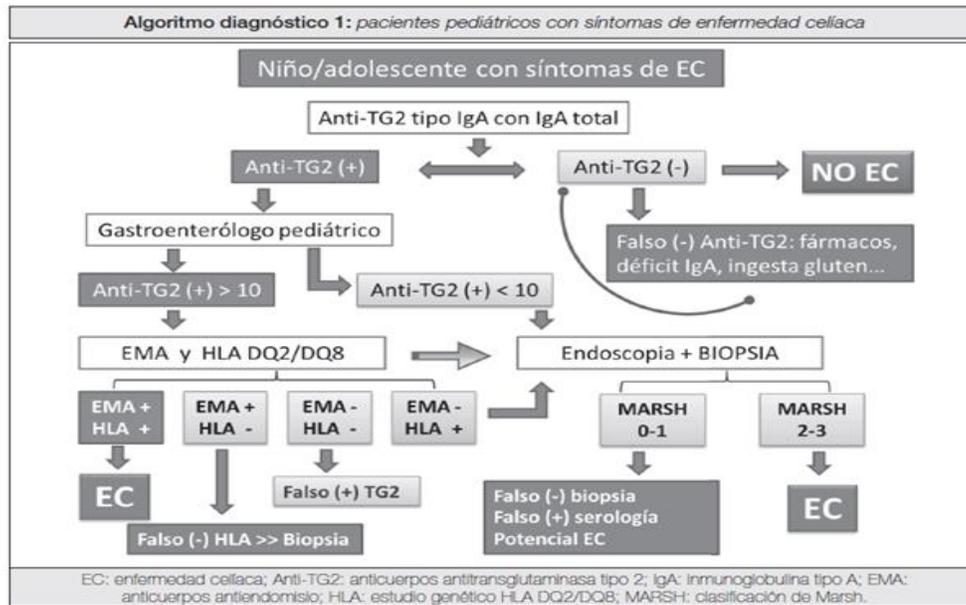
Por otro lado, la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad está fuertemente ligado al complejo mayor de histocompatibilidad HLA tipo II, codificado en el cromosoma 6. La expresión de HLA DQ2/HLA DQ8 es una condición necesaria pero no suficiente para ser celiaco, este haplotipo puede estar presente en aproximadamente un 30% de la población sana. Sin embargo tiene un alto valor predictivo negativo, ya que su ausencia permite excluir el diagnóstico de enfermedad celiaca con un 99% de certeza.

En base a esto se establecieron dos algoritmos diagnósticos en función de la clínica o no del paciente y de si pertenecen a algún grupo de riesgo.

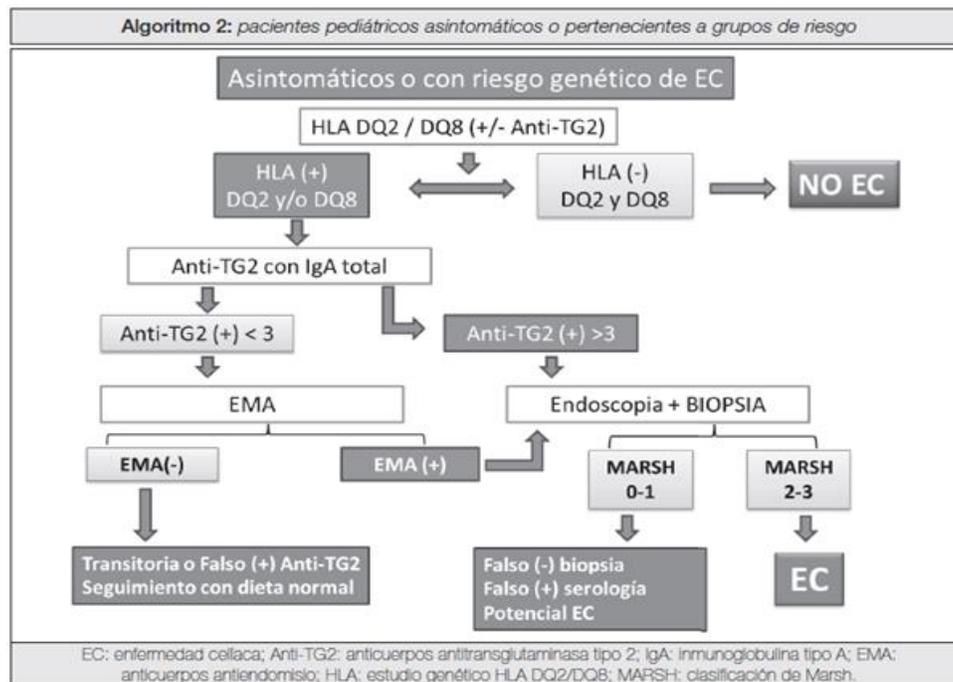
En el algoritmo de diagnóstico 1 se representan los pacientes sintomáticos (ver imagen 3). En el algoritmo 2 se muestran los procedimientos diagnósticos para los pacientes asintomáticos o pertenecientes a grupos de riesgo se realizará en primer lugar el estudio genético. Si el HLA D2/DQ8 resulta negativo, no es necesario realizar más determinaciones. Si es positivo, se determinará la presencia de niveles de Ig A total y anticuerpos antitransglutaminasa y se procederá en función de los resultados obtenidos (ver imagen 4) (Miranda Díaz M. et al., 2012).

Por tanto, podrá realizarse el diagnóstico de enfermedad celiaca en un paciente sintomático, con títulos elevados más de diez veces el valor normal de anticuerpos antitransglutaminasa, HLA compatible (DQ2 o DQ8) y anticuerpos antiendomiso positivos, sin necesidad de realizar biopsia (Husby S. et al., 2012).

La realización de biopsia queda relegada a casos seleccionados si existen dudas diagnósticas. Con estos nuevos criterios la realización de biopsia intestinal puede evitarse en 78% de los pacientes (Hill P. et al., 2015)



**Imagen 3:** Algoritmo diagnóstico 1: pacientes pediátricos con síntomas de enfermedad celíaca



**Imagen 4:** Algoritmo 2: pacientes pediátricos asintomáticos o pertenecientes a grupos de riesgo

## **1.1.9. Tratamiento**

### **1.1.9.1. Dieta sin gluten**

La intolerancia al gluten es permanente (Máki M. et al., 2008). La dieta sin gluten se debe establecer solo tras el diagnóstico, pues una alimentación exenta de gluten puede alterar los resultados serológicos y anatomopatológicos. Una vez confirmado el diagnóstico, la exclusión del gluten debe realizarse de por vida, siendo la única medida efectiva para evitar posibles complicaciones tardías y no conlleva ningún déficit nutricional. (Victoria JC. et al., 2013). La dieta libre de gluten debe aportar todos los nutrientes necesarios para el paciente según su edad, según la etapa evolutiva de la enfermedad y según la situación de gravedad.

La exclusión del gluten significa eliminar de la dieta: trigo, centeno, cebada y avena. Hay estudios que han puesto en entredicho la toxicidad de la avena, (Kanerva PM. et al., 2006), Aunque también se considera que siempre que su ingesta sea moderada (50 g/día) y su elaboración no esté contaminada con otros cereales, podría ser tolerada. Pero, como no se dispone de estudios concluyentes al respecto, la recomendación más generalizada es el desaconsejar su consumo.

Está demostrado que la ingesta, incluso de muy pequeñas cantidades de forma continuada, aunque no haya síntomas, puede dañar las vellosidades intestinales o provocar trastornos y alteraciones no deseables.

El Códex Alimentario establece que para que un producto sea considerado sin gluten el contenido máximo ha de ser 20 ppm para los alimentos exentos de gluten y de 200 ppm para los alimentos elaborados con almidón de trigo.

Aunque hay gran complejidad para detectar el gluten sobre todo en los productos elaborados, hoy en día se dispone de métodos inmunológicos y no inmunológicos de detección de gluten de alta sensibilidad, que permiten detectar gliadina a partir de 2 ppm.

Es necesario revisar el etiquetado de todos los alimentos industriales para reconocer los alimentos libres de gluten. Solo son aptos aquellos en los que el contenido en gluten no supere 10 mg por kilo y no contengan los siguientes ingredientes pues contienen o pueden contener gluten: gluten, cereales, harina, almidones modificados (E-1404, E-1410, E-1412,

E-1413, E-1414, E-1420, E-1422, E1440, E-1442, E-1450), amiláceos, fécula, fibra, espesantes, sémola, proteína, proteína vegetal, hidrolizado de proteína, malta, extracto de malta, levadura, extracto de levadura, especias y aromas.

En las tablas aparecen los alimentos prohibidos o aptos para EC:

<b>ALIMENTOS SIN GLUTEN</b>	<b>ALIMENTOS CON GLUTEN</b>	<b>ALIMENTOS QUE PUEDEN CONTENER GLUTEN</b>
<p>Leche y derivados Carnes y vísceras Pescados y mariscos Huevos Verduras, hortalizas, tubérculos Frutas Arroz, maíz y tapioca Legumbres Azúcar y miel Aceites y mantequillas Café, infusiones, refrescos, vinos y bebidas espumosas Frutos secos crudos Sal, vinagre de vino, especias</p>	<p>Pan y harinas de trigo, cebada, centeno, avena o triticale Productos manufacturados en los que en su composición figure cualquiera de las harinas ya citadas y en cualquiera de sus formas: almidones, almidones modificados, féculas, harinas y proteínas Bollos, pasteles, tartas y demás productos de pastelería Galletas, bizcochos y productos de pastelería Pastas italianas (fideos, macarrones, tallarines, etc.) y sémola de trigo Bebidas malteadas Bebidas destiladas o fermentadas a partir de cereales: cerveza, agua de cebada, algunos licores</p>	<p>Yogures con trozos de fruta y de sabores Quesos fundidos, en porciones, de sabores Patés diversos Conservas de carnes, pescado con distintas salsas Productos de charcutería Caramelos y gominolas Sucedáneos chocolate, de café y otras bebidas Frutos secos fritos y tostados con sal Helados Colorante alimentario</p>

**Tabla 4.** Alimentos recomendados y no recomendados en la enfermedad celiaca

Una vez eliminado el gluten de la dieta, la recuperación no es inmediata. Los síntomas irán desapareciendo progresivamente al cabo de dos semanas. La serología se normalizará entre los 6 y 12 meses y las vellosidades intestinales se irán recuperando a partir del año en los niños y de los 2 años en el adulto.

Hasta que se recuperen las enzimas de la pared intestinal podría excluirse la lactosa, de la dieta al menos durante los primeros meses. Igualmente dependiendo de la edad, del estadio de la enfermedad o de la gravedad, habrá que aportar todos los nutrientes necesarios y recomendar una dieta adecuada pues algunos autores hablan de un déficit de vitaminas y oligoelementos en los pacientes con dieta sin gluten, basándose en el hecho de que muchos granos de cereal están enriquecidos con vitaminas y nutrientes (hierro, calcio, tiamina, riboflavina, ácido fólico, niacina, folatos), que no los ingerirían en su dieta; sin embargo, recientemente se ha demostrado que los déficit nutricionales no son debidos a la eliminación del gluten sino a una mala administración de la dieta.

En principio, una DGS nos conduce a un proceso progresivo de recuperación de la masa ósea, provocada por la EC, con mayor probabilidad de recuperación cuanto menor sea la edad del paciente.

Ciacci et al considera que únicamente se puede producir un aumento de masa ósea si la DSG se inicia antes de los 25 años de edad.

En el caso de los pacientes que con la DSG no se consiga una recuperación de masa ósea se recomendaría una ingesta de calcio y de vitamina D. Algunos autores como Annibale, no lo recomiendan hasta el sexto mes de iniciar la dieta sin gluten.

La deficiencia de hierro puede ser la única manifestación aparente de EC. El déficit de hierro se resuelve en la mayoría de los casos mediante una dieta sin gluten, aunque se puede recomendar el consumo de alimentos ricos en hierro y en algunos casos suplementos, ya que los cereales aptos para celíacos pueden carecer de él.

Todos los alimentos libres de gluten deben llevar un logotipo (la espiga barrada) en su etiqueta La Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE) controla el buen uso de este logotipo. Esta Federación es, también, la responsable de la Marca de Garantía “Controlado por FACE” creada en el año 1999.



**Imagen 5.** Logotipo de control de FACE

Con carácter informativo FACE confecciona anualmente una Lista de Alimentos aptos para Celíacos. En ella recoge marcas y productos, de aquellos fabricantes que han comunicado a FACE la ausencia de gluten en los mismos. Desde FACE también se recomienda que la persona celiaca utilice medicamentos en los que en sus excipientes, el gluten esté en  $< 20$  ppm, sobre todo si se toman de forma habitual. En España la legislación vigente en su Real Decreto 1345/2007 obliga a los laboratorios farmacéuticos a declarar en el prospecto si el gluten está presente como excipiente.

### **1.1.9.2. Nuevas terapias**

En el momento actual, el único tratamiento disponible para la EC sigue siendo la DSG. Sin embargo, el conocimiento de la etiopatogenia de la EC hace posible el desarrollo de estudios de tratamientos alternativos (Polanco Allué, I. et al., 2013).

#### **1.1.9.2.1. Manipular genéticamente el gluten**

Al llevar consigo dificultades para llevar a cabo con rigurosidad una dieta sin gluten por ser una dieta a largo plazo, desde hace unos años se busca una harina de trigo en la que la gliadina pierda su inmunogenicidad para los EC mediante manipulación genética.

### **1.1.9.2.2. Disfrazar la capacidad antigénica del gluten**

En esta opción terapéutica se ingiere el gluten y antes de que llegue a la mucosa intestinal lograr disminuir o anular la capacidad antigénica de los péptidos tóxicos de gliadina mediante:

- La detoxificación mediante bacterias probióticas añadiendo Lactobacilos a la masa fermentada de la harina de trigo o El VSL#3 (mezcla de tres tipos o especies de bacterias), al procesamiento de las harinas de trigo siendo capaz de disminuir la toxicidad de las gliadinas.
- Uso del Polímero sintético (poly) (hydroxyethylmethacrylateco-styrene sulfonate) para fijar el gluten que evita la acción de los enzimas favorecedores de la absorción de los péptidos tóxicos de gliadina.
- Un tratamiento enzimático para la hidrólisis de péptidos tóxicos de la gliadina:
  - Prolyl endopeptidasas (PEPs) que rompen o digieren polipéptidos ricos en prolina en pequeños péptidos que serán absorbidos por la mucosa intestinal.
  - ALV003 (mezcla de dos glutenasas), eficaz en apaciguar la reacción inmune de la mucosa intestinal.

### **1.1.9.2.3. Uso de Larazotida**

Para la prevención de la absorción de los péptidos tóxicos de la gliadina. La larazotida evita la apertura de las “tight junctions” de las células epiteliales de intestino delgado. Tiene un efecto protector de barrera y reduce la producción de citoquinas (estudios en fase I) y la disminución de los anticuerpos de la EC (en estudios en fase II).

#### **1.1.9.2.4. Bloqueadores de respuesta inmunológica**

- Inhibiendo la actividad de la transglutaminasa tisular intestinal, mediante el bloqueo de la unión del gluten a las moléculas HLA-DQ2 o HLA-DQ8
- Bloqueando la activación de linfocitos T específicos obstruyendo *la unión CCL25-CCR9* (quimiocina CCL25 y su receptor CCR9).
- Con antagonistas del receptor específico NKG2D que bloquean la activación de los linfocitos natural killer (NK) causantes de la atrofia de las de las vellosidades intestinales.

#### **1.1.9.2.5. Modulación de respuesta inflamatoria**

Mediante el tratamiento con citoquinas sobre todo EC refractaria con Antiinflamatorios (corticoides, budesonida o mesalazina) y Anticitoquinas.

#### **1.1.9.2.6. Inducción de la tolerancia**

El objetivo es el desarrollo de vacunas como inmunoterapia de tolerancia al gluten.

#### **1.1.9.2.7. Otras alternativas terapéuticas**

Algunas de ellas se estudian para ser utilizadas en otras enfermedades (de tipo autoinmune, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y otras) y que también serían eficaces en EC como los anti-CD3 y anti-CD20.

## 1.2. Densidad mineral ósea

### 1.2.1. Composición y estructura del hueso (Bass S. et al., 1999)

El hueso está formado por sustancia osteoide (compuesta por una matriz proteica y por componente mineral) y por células óseas que ocupan aproximadamente un 2 % de total.

El elemento esencial de la malla proteica orgánica es el colágeno tipo I. También existen otras proteínas no colágenas como la osteocalcina, osteonectina y fibronectina. En su conjunto constituyen el 33% del volumen total óseo. El componente mineral o inorgánico constituye el 65% del volumen total óseo y está formado fundamentalmente por calcio y fósforo, asimismo existen otros iones como el magnesio, potasio, citrato y bicarbonato.

Los cuatro tipos de células óseas que podemos diferenciar son:

1. **Osteoblastos:** estas células proceden de las células mesenquimales de la médula. Su principal misión es la formación de hueso. Se encargan de sintetizar, depositar y orientar las proteínas de la sustancia osteoide, para después fijar calcio y fosfato y así mineralizar el componente proteico.
2. **Osteocitos:** estas células son osteoblastos maduros que han concluido su misión de síntesis de matriz. Su función principal es registrar la tensión que soporta el hueso y enviar señales a las células próximas para que dé inicio el remodelamiento óseo.
3. **Osteoclastos:** estas células pertenecen al sistema mononuclear-fagocítico. Su principal tarea es la resorción del hueso. Este proceso lo realizan mediante ácidos (láctico y cítrico) que disuelven el mineral y enzimas proteolíticas, procedentes de sus lisosomas, que digieren la matriz proteica (Guyton C. et al., 2006).
4. **Pericitos:** estas células de apariencia plana, similares a los fibroblastos, recubren las superficies óseas libres.

Existen dos tipos de hueso:

1. **Hueso trabecular o hueso esponjoso:** 20% del total del esqueleto. Se encuentra principalmente en las vértebras, la pelvis, huesos planos, en los huesos largos y el calcáneo. Formado por trabéculas, no hay osteonas o unidades estructurales de hueso. Presenta mayor tasa de recambio metabólico que el hueso cortical. Su función es fundamentalmente metabólica participando en la homeostasis del calcio extracelular. Contiene la médula ósea y por lo tanto la función hematopoyética.
2. **Hueso cortical o hueso compacto:** corresponde al 80% del total del esqueleto. Formado por osteonas, que contienen un conducto sanguíneo central llamado “de Havers” y alrededor laminillas de matriz ósea calcificada. Su función principal es mecánica y protectora, aunque también participa en el recambio metabólico en situaciones de déficit óseo.

### 1.2.2. Funciones del hueso

El esqueleto no es un solo un órgano estático con una función estructural, sino que es plástico y dinámico interviniendo en múltiples funciones metabólicas.

Tiene una función estructural o mecánica que nos permite realizar actividades motoras como el ejercicio, la respiración y además protege a los órganos internos.

En su interior se encuentra la médula ósea que aloja al sistema hematopoyético con el que el hueso intercambia células y factores de regulación.

Tiene función metabólica sobre la homeostasis del fósforo, calcio, carbonatos. Además es capaz de fijar sustancias tóxicas que circulan por el torrente sanguíneo.

### 1.2.3. Mineralización del hueso

#### 1.2.3.1. Modelado y remodelado

Embriológicamente el esqueleto se forma a partir de las células mesenquimales derivadas de tres líneas distintas: de la cresta neural se forma la parte craneal; del esclerotoma se forma el esqueleto axial (vertebras, costillas); y del mesodermo lateral se forma el esqueleto apendicular (los huesos de las extremidades, el esternón y las cinturas pélvicas y escapular) (Connie M. et al., 2014).

El hueso es un órgano en continuo movimiento, en su desarrollo intervienen procesos de formación y resorción ósea. La formación de hueso se puede realizar de dos formas: mediante modelado que es sustituir el tejido cartilaginoso por tejido óseo (ya se inicia en el periodo fetal, pero también se realiza a lo largo de la infancia y de la adolescencia) y mediante remodelado que supone mover y reemplazar estructuras óseas ya existentes.

El hueso inicialmente se forma con fibras de colágeno desestructuradas dentro de la matriz ósea. Posteriormente estas fibras de colágeno se colocan de forma bien organizada alrededor de los vasos sanguíneos, lo que se denomina hueso laminar.

**Modelado:** durante la infancia el cartilago crece y posteriormente se forma hueso endocondral, con aposición periostica llevado a cabo por los osteoblastos. Además los osteoclastos ocasionan resorción endóstica, con aumento de la cavidad medular. Durante la pubertad e inicio de la edad adulta se mantiene la aposición endóstica y el engrosamiento trabecular alcanzando el pico de masa ósea.

**Remodelado:** ocurre en los huesos largos, convierte las espículas débiles de cartílago en hueso fuerte calcificado. El remodelado se produce en respuesta a una tensión mecánica o a un daño en el hueso, los osteoclastos se adhieren a esa superficie afectada y la disuelven. Los osteoblastos se movilizan hasta allí para reparar los defectos con matriz colágena, posteriormente se mineraliza con calcio y cristales de fosfato. Todo esto bajo la influencia del RANKL (el ligando del receptor activador del factor nuclear- $\kappa$ B). El remodelado óseo en niños es más rápido que en adultos, los huesos crecen alargándose.

### 1.2.3.2. Células implicadas en la fisiología del hueso y vías de señalización

La formación y resorción ósea son procesos complejos en cuales están implicados diferentes tipos celulares y vías de señalización.

**Osteoblastos:** derivan de las células mesenquimales y para que se desarrollen necesitan expresar el factor de transcripción **RUNX2** (factor de transcripción relacionado con runx 2) (Gaur T et al, 2005).

Existen múltiples proteínas y hormonas que interfieren en la activación de este gen ya que si éste sufre alguna delección el esqueleto cartilaginoso no podría transformarse en óseo. La activación del RUNX2 se puede inducir a través de las proteínas SMAD que son fosforiladas tras la interacción de las proteínas BMPs (*bone morphogenetic proteins*) con sus receptores. El factor de crecimiento transformador- $\beta$ , el factor de crecimiento fibroblástico (FGF2), y la hormona paratiroidea (PTH) también afectan al RUNX2, de forma directa o mediada por la activación de las protein-quinazas MAPK (preteín-quinazas activadoras de la mitosis). La interacción de las proteínas SMADs con las proteínas AP-1 asimismo favorece la expresión de RUNX2 (Franceschi RT et al, 2003). Osterix es otra molécula esencial implicada en la diferenciación de los osteoblastos ya que activa a RUNX2 (Koga T et al, 2012).

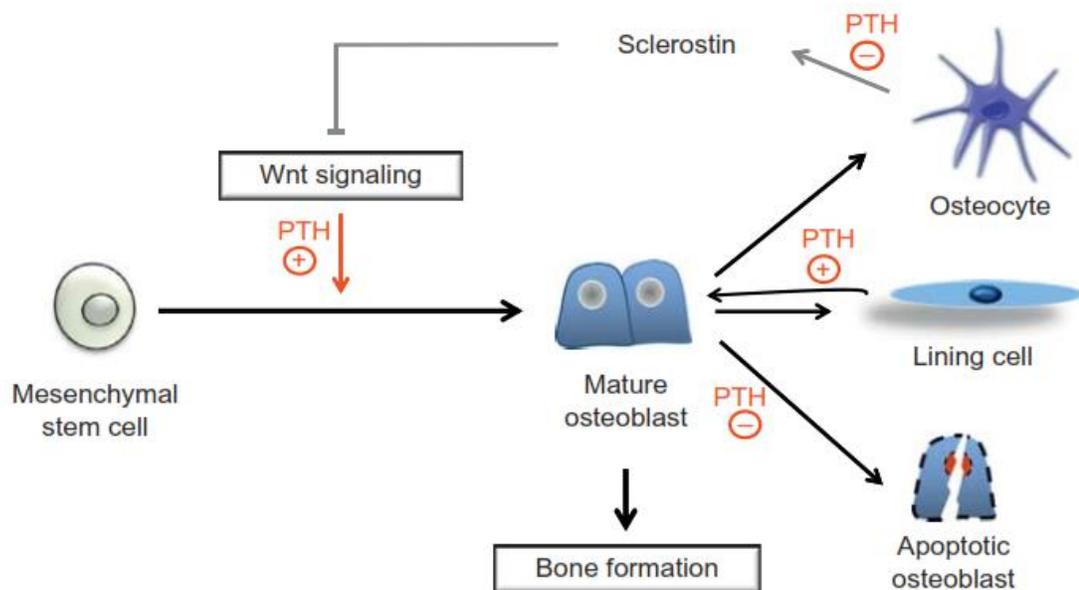
Otro sistema que favorece la osteoblastogénesis es la **vía de señalización de Wnt**. Son glicoproteínas que se unen a un complejo receptor formado por el receptor Frizzled y los receptores de las lipoproteínas de baja densidad (LRP). Cuando las proteínas Wnt se unen el receptor se inhibe la proteína GSK3b (glucógeno sintasa quinasa 3b), permitiendo que la catenina  $\beta$  entre en el núcleo y se una al factor de células T (TCF-1) en la región promotora de runx2 para inducir la osteoblastogénesis (Kubota T et al, 2009). Esta vía tiene dos efectos: contribuye a la maduración de los osteoblastos porque incrementa el RUNX2, inhibe la adipogénesis y condrogénesis a nivel de la médula ósea, y por otro lado inhibe la resorción ósea al estimular la osteoprotegerina (Gaur T et al, 2005).

La PTH también utiliza la vía de  $\beta$ -catenina (inhibiendo la GSK3) para la activación de los osteoblastos. La vía de señalización de las Wnt puede ser inhibida por varias moléculas: DKK1 (Dickkopf-related protein 1) y por las esclerostina (Kubota T et al, 2009). La DKK1 se une a LRP5 o LRP6 mediante un co-receptor para formar un complejo

que es endocitado, eliminando así los LRP5/6 de la superficie celular y evitando su unión a Wnt. La esclerostina es producida por los osteocitos, se une también a LRP5/6 inhibiéndolos, además inhibe las BMP.

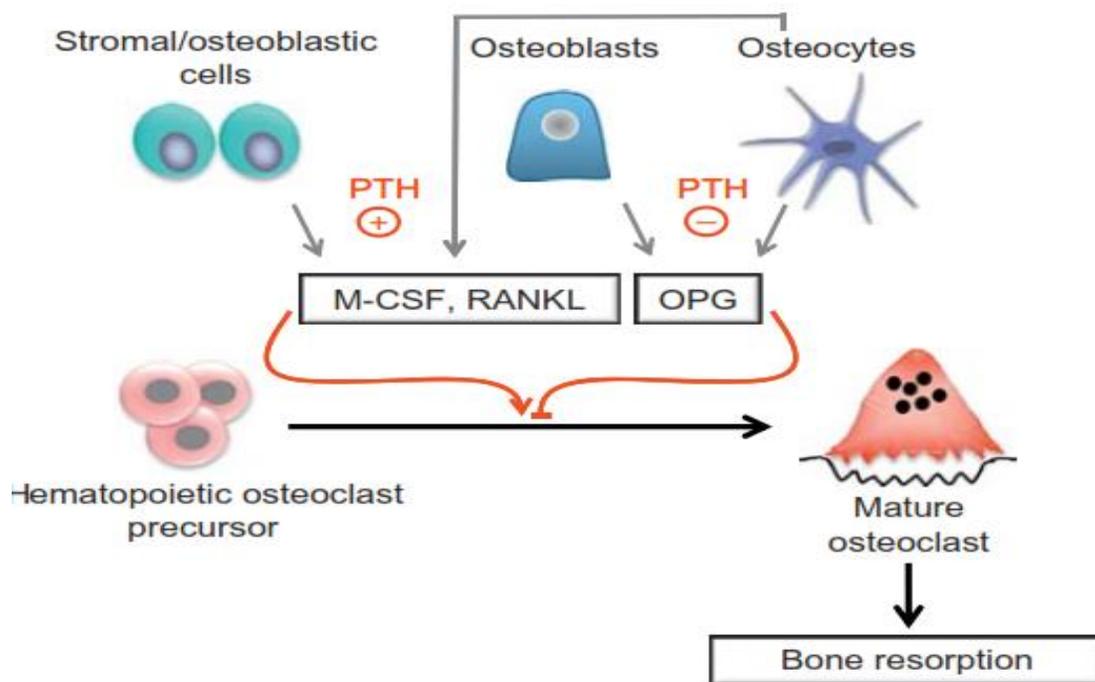
La vía del **factor nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)** desempeña un papel en la supresión de la actividad de los osteoblastos. La expresión de la osteocalcina, del receptor de la PTH, de la esclerostina y del receptor activador del NF- $\kappa$ B ligando (RANKL), entre otros genes, es característica del linaje de los osteoblastos. Esta última asimismo interviene en la diferenciación de los osteoblastos hacia osteoclastos cuando se une a NF- $\kappa$ B o RANK.

Los osteoblastos ya diferenciados producen las **proteínas de la matriz proteica (como el colágeno 1, la osteopontina y la osteonectina)**, pero además la **osteoprotegerina (OPG)**, que inhibe la activación de los osteoclastos.



**Imagen 6.** Estímulo de la paratohormona para la formación de osteoblastos

**Osteocitos:** la mayoría de los osteoblastos se transforman en osteocitos salvo algunos que se convierten en células de revestimiento de la superficie ósea. Forman una amplia red a lo largo de hueso, permitiendo mecanismos de detección y transducción. Regulan el remodelado óseo produciendo esclerostina, molécula que activa a los osteoclastos e inhibe a los osteoblastos. Los osteocitos expresan en su membrana la glicoproteína 130 (Gp130) a la que se unen citoquinas como la oncostanina M (OSM), la interleuquina-6, el factor inhibidor de la leucemia y otras citoquinas enviando señales intracelulares. Estas citoquinas en ocasiones ya se han unido en el torrente sanguíneo a otras proteínas solubles circulantes (cadena alfa) y al unirse a la cadena  $\beta$  (Gp130) forman un complejo trimolecular. Los osteocitos pueden morir por proapoptosis. La PTH se une a su receptor de los osteoblastos que activa la expresión del RANKL y a la vez reduce la expresión de la osteoprotegerina, con lo que activa los osteoclastos.



**Imagen 7.** Estímulos de la paratohormona para regular la expresión de citoquinas pro o anticlastogénicas en los osteoblastos

**Osteoclastos:** se forman en la médula ósea a partir de la célula madre hematopoyética. Por la acción del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) se diferencian hacia monocitos y macrófagos y tras distintos estímulos proliferan hacia las células progenitoras de osteoclastos. Posteriormente se activa el receptor activador **del NF-κB (RANK)** que es un receptor de la familia de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF) que se une a **RANKL**. RANKL se encuentra en la membrana de los osteoblastos, células T, fibroblastos y en forma soluble. Cuando se unen RANKL y RANK se activan la vía de transducción de señales de forma consecutiva: receptor TNF-factor 6, quinasas como MAPK14, MAPK8 y proteínas AP1. La familia AP-1 incluye muchas proteínas (FOS, FOSB, FOS-relacionado con el antígeno 1 (FRA1), FRA2, JUN, JUNB y JUND), se encarga de regular la diferenciación, proliferación y apoptosis de varios tipos de células. El receptor TNF-factor asociado al factor 6 puede también activar al receptor de IL-1 asociado a la quinasa 1 (IRAK1) o al IRAK3, y por lo tanto activar la vía del NF-κB.

**NFATC1** es un factor de transcripción importante para la formación de osteoclastos, se puede activar por FOS o por otra vía mediante señales que utilizan ITAMs (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs).

La **proteína quimiotáctica de monocitos 1 y su receptor (CCR2)** están implicados en la osteoclastogénesis por aumentar la expresión de RANK. Los fibroblastos y los **linfocitos T** activados también pueden expresar RANKL y por ello pueden inducir la pérdida de masa ósea. El **TNF** expresado por las células T puede desempeñar una función primordial en la osteoporosis inducida por la deficiencia de estrógenos. La osteoclastogénesis está regulada por **micro-RNAs (miRNAs)** de aproximadamente 20 nucleótidos que provocan la represión de la translación o la silenciación de los genes. El **miR-223** regula especialmente la actividad de los osteoclastos y los osteoblastos. Existen genes que transcriben proteínas que provocan la acidificación y la degradación ósea como son la calcitonina, la fosfatasa ácida tartrato resistente, la H<sup>+</sup>-ATPasa, la metaloproteínasa 13 y la catepsina K.

### 1.2.3.3. Factores que influyen en la formación de hueso y adquisición de un adecuado pico de masa ósea

El proceso de formación de hueso está predispuesto genéticamente en un 60-80%, (Greenfield et al 1998). Se ve influido por factores ambientales algunos de ellos modificables y otros no. Dentro de los factores modificables tenemos el ejercicio, la exposición solar, el aporte dietético (calórico, proteico, calcio, fósforo, Vitamina D) la ingesta de sustancias tóxicas (alcohol, tabaco, fármacos como los corticoides). Dentro de los parcialmente modificables se encuentran algunas enfermedades crónicas (sobre todo digestivas que cursen con alteraciones nutricionales y de la absorción de calcio como la enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, también aquellas enfermedades neurológicas o traumatológicas en las que predomine el reposo) y enfermedades endocrinas con disregulaciones hormonales (Alonso M. et al., 2010).

La mineralización del hueso adquiere su pico máximo en las primeras décadas de la vida, la velocidad de adquisición de hueso es muy rápida en el tercer trimestre de gestación y primeros 3 años de vida, posteriormente asciende de forma lenta, e igual por sexos, hasta los 10 años y a partir de este momento aumenta más en las niñas, mientras que en los niños se realiza de forma más tardía, alcanzando en la adolescencia casi el 85% del máximo de masa ósea. Desde la pubertad a la edad adulta sigue ascendiendo hasta la tercera década de la vida, momento a partir del cual se mantiene estable.

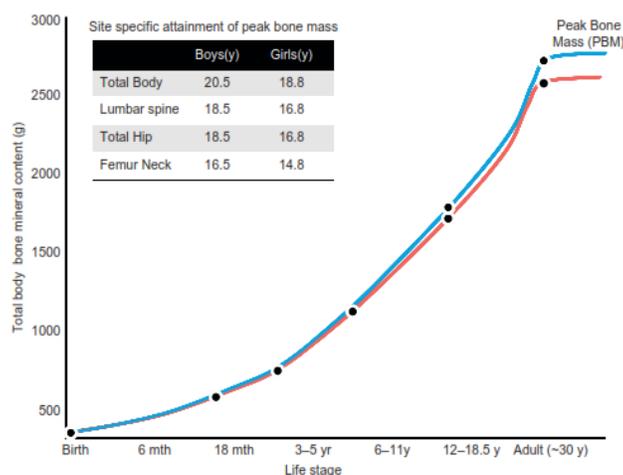


Imagen 8. Pico de masa ósea (Connie M. et al., 2014)

Existen tres periodos críticos durante el periodo de formación del esqueleto, en los cuales los estímulos ambientales actúan positiva o negativamente sobre la mineralización del hueso y la adquisición de un adecuado pico de masa ósea. Estos periodos en los que el desarrollo del esqueleto es más susceptible son la vida fetal, los tres primeros años de vida y la pubertad. Es durante estos momentos de la vida donde es más importante la prevención para evitar la aparición de osteoporosis.

Durante el periodo prenatal los niveles de vitamina D y calcio maternos son muy importantes, ya que si están bajos condicionan una menor masa ósea en los niños (Javaid et al., 2006), (Connie M. et al., 2014). El tabaquismo y el consumo de alcohol materno pueden también comprometer el esqueleto fetal. El tabaco por alterar la función placentaria y la oxigenación del feto, y el alcohol por inhibir la diferenciación, proliferación y función de los osteoblastos, producir un fallo en la producción de 1,25 (OH) vitamina D y con ello los niveles de calcio se vuelven más inestables. La diabetes gestacional puede conllevar hipocalcemia neonatal por alteración del transporte de calcio transplacentario, macrosomía en el recién nacido (futuros niños con insulinoresistencia y tendencia a adiposidad, lo que se ha visto relacionado con aceleración del crecimiento en la pubertad). En algunos estudios se han detectado niveles más altos de C-terminal telopéptido y de osteocalcina, dos marcadores séricos importantes de la remodelación ósea. Cualquier deterioro placentario que ocasione una alteración del transporte de calcio puede provocar una deficiencia en la composición corporal ósea del feto. Esto es especialmente importante durante el tercer trimestre de la gestación que es cuando se forma la mayor parte de la mineralización del esqueleto del recién nacido (80%). (Connie M. et al., 2014).

Durante el primer año de vida el niño crece rápidamente. Sufre un aumento de la longitud de los huesos largos y de la cavidad ósea, con la consecuente disminución de la densidad mineral ósea. El hueso se distribuye de la zona endocortical a la perióstica ganando en fuerza pero disminuyendo la densidad mineral ósea. (Connie M. et al., 2014). Durante los 3 primeros años eventos como el síndrome de malabsorción, tratamientos con corticoides de forma prolongada, la prematuridad, mantener una dieta deficitaria pueden comprometer la correcta mineralización del hueso. Aunque es una etapa que en la que si estos factores de riesgo se corrigen se pueden compensar y llegar a alcanzar el pico de masa ósea (Alonso M. et al., 2010). Los niños prematuros o con bajo peso para la edad

gestacional alcanzan menor contenido mineral óseo en la edad adulta (Javaid et al., 2011) y necesitan suplementos diarios de calcio (100-120mg/kg), fósforo (50-60mg/kg) y vitamina D 400UI para evitar la osteopenia de la prematuridad. Por lo tanto, el crecimiento fetal predice la densidad mineral ósea en la infancia (Connie M. et al., 2014).

Durante la pubertad aumentan los factores de riesgo osteoporóticos (inicio de hábitos tóxicos como la ingesta de alcohol y tabaco, vida más sedentaria sobre todo en mujeres) y pueden aparecer enfermedades (algunas desencadenadas por la presión social como son los trastornos de la conducta alimentaria, otras como la enfermedad inflamatoria intestinal que tienen mayor prevalencia en la adolescencia, o cualquier tipo de enfermedad inflamatoria crónica) y además se termina el tiempo en el que se puede adquirir el pico de masa ósea (Alonso M. et al., 2010).

El equilibrio en la mineralización ósea depende de la absorción a nivel intestinal, la excreción renal y el depósito en el esqueleto de minerales como el calcio y fosfato. La PTH y la vitamina D tienen efectos importantes en la regulación de estas acciones. Además existen otras hormonas que regulan la mineralización del hueso.

### **1.3. Baja densidad mineral ósea en la enfermedad celiaca**

Los términos osteoporosis y osteopenia en pediatría se han revisado recientemente y no deben utilizarse en pediatría, es más correcto hablar de baja densidad mineral ósea cuando el Z-score de densidad mineral ósea (DMO) sea  $< -2$  desviaciones estándar. Estos valores están extraídos en base a unas tablas de referencias para edad y sexo, por lo tanto el consejo de ISCD 2013 sugiere denominar "DMO baja para la edad cronológica" a todas aquellas DXA que tengan una puntuación  $Z < -2$  DS.

Existen enfermedades crónicas que cursan con disminución de la DMO por distintos mecanismos. La DXA es la técnica de elección para determinar si la salud del hueso está afectada y por lo tanto debemos solicitarla en aquellas patologías en las que el riesgo de fractura sea alto. La evaluación ósea y el diagnóstico de LBMD es útil para el inicio de un tratamiento precoz y la prevención de fracturas en la edad adulta.

Las directrices anteriores indicaban la realización de DXA al diagnóstico y durante el seguimiento de enfermedades crónicas en las que la salud ósea pudiera encontrarse afectada. En cambio, en las últimas recomendaciones, se reserva su uso a aquellas situaciones en las que se sospeche que hacerla pueda suponer la detección de fracturas y un beneficio para el paciente y también se restringe su uso por aspectos de gestión.

En la enfermedad celiaca se produce una malabsorción de calcio a nivel intestinal por la atrofia vellositaria intestinal, lo que supone una disminución en la materia prima mineral del hueso, poniéndose en marcha mecanismos compensatorios para mantener la calcemia. Se estimulan hormonas reguladoras, aumenta la PTH, la vitamina D, se pone en marcha la reabsorción de calcio y fósforo a nivel renal y la resorción ósea. Además se activan otros mecanismos como citoquinas proinflamatorias, y se incrementa la remodelación ósea por la vía RANKL/RANK e inhibición de la osteoprotegerina. Si esta situación se mantiene en el tiempo puede provocar una disminución de la DMO, lo que podríamos observar si realizamos una DXA. Con la exclusión del gluten tras el diagnóstico se produce una normalización de las vellosidades duodenales y una restitución de la salud ósea en niños con enfermedad celíaca (Larussa T. et al., 2012).

La DXA no está indicada de forma rutinaria para la valoración de niños celiacos, únicamente en aquellos que presenten una desnutrición grave, con importante afectación de la curva de crecimiento y aquellos que no mejoren a pesar de una dieta estricta sin gluten. Aunque la indicación de la DXA no sea generalizada para todos los niños diagnosticados de celiaquía, la enfermedad celiaca es un factor de riesgo para tener una densidad mineral ósea disminuida y existen muchos estudios en pacientes adultos que demuestran la asociación entre celiaca y fracturas óseas. (Fouda MA. Et al., 2012). En niños esta relación es desconocida, hay algún estudio que establece un factor de riesgo FR de 2.6, que indica que existe 2.6 veces más probabilidad de padecer fractura de cadera en niños celiacos que en la población general, (Ludvigsson JF et al., 2007), mientras que otro un presentaba una OR de 1.43.

Cuándo realizar la primera DXA y cuándo repetir las evaluaciones son dos cuestiones claves. Depende del riesgo que tenga la enfermedad, de los factores de riesgo asociados, de si existe baja DMO o si se detectan fracturas en la primera determinación, de si se relacionan cambios clínicos con cambios en la DXA.

## **2. OBJETIVOS**

## **2.1. Principal**

Obtener información sobre la densidad mineral ósea de los niños celíacos cuando son diagnosticados de esta patología y conocer el efecto que provoca sobre ella la realización de una dieta sin gluten durante 6-12 meses.

## **2.2. Secundarios**

2.2.1. Describir las características clínicas, analíticas, anatomopatológicas y genéticas de los enfermos celíacos de la muestra cuando son diagnosticados.

2.2.2. Apreciar los cambios que se producen en la situación clínica y en los parámetros analíticos de los pacientes tras la realización de tratamiento con una dieta sin gluten.

2.2.3. Conocer la correlación existente entre las distintas variables clínico-analítico-radiológicas en el momento del diagnóstico y tras la realización de una dieta sin gluten

2.2.4. Definir un perfil de pacientes con mayor probabilidad de presentar afectación de la densidad mineral ósea en base a diversas características clínicas, analíticas y dependientes de la anatomía patológica, de forma que sea posible realizar indicaciones de densitometría ósea en pacientes celíacos en la edad pediátrica en función de sus características individuales

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1. Descripción del estudio**

Estudio observacional, analítico, longitudinal y prospectivo realizado en los pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca en la consulta de gastroenterología infantil del Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE) entre Agosto de 2010 y Noviembre de 2013.

Se incluyeron un total de 24 pacientes que cumplían los criterios exigidos, con un rango de edad de entre 3-13 años. En los sujetos estudiados se obtuvo información sobre los antecedentes personales y familiares, sobre la forma de presentación clínica y sobre sus características antropométricas. Se determinaron, además, diversos parámetros analíticos y de densidad mineral ósea en dos momentos evolutivos, cuando fueron diagnosticados de enfermedad celiaca y tras un periodo de exclusión del gluten de la dieta.

### **3.2. Criterios de inclusión**

Se exigió como requisito para su inclusión en el estudio que los pacientes tuvieran más de 3 años de edad por la necesidad de contar con la colaboración del niño en la realización de alguna de las técnicas (densitometría). Se excluyeron, pues, los pacientes que se diagnosticaron de enfermedad celiaca con una edad menor de 3 años, porque se supuso que no iban a colaborar para estar inmóviles en la mesa de la densitometría durante el tiempo de exploración, y también se excluyó a aquellos niños a los que no se les pudo realizar la densitometría de forma adecuada por no permanecer suficientemente quietos.

El diagnóstico de enfermedad celiaca se realizó utilizando los criterios de la European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) vigentes en el momento que fueron atendidos en la consulta.

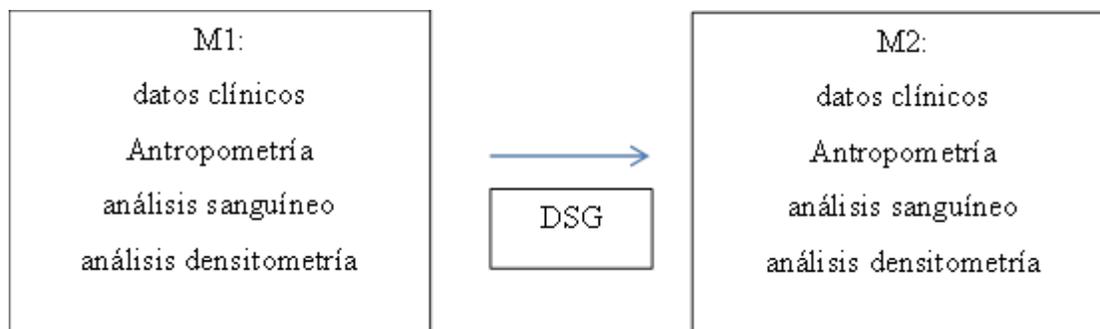
Para diagnosticar de enfermedad celiaca a los niños que fueron vistos en consulta antes del año 2012 se aplicaron los criterios establecidos por la ESPGHAN en 1990, que requería la realización de una única biopsia intestinal a pacientes con síntomas sugestivos y encontrar en ella lesiones características. Además, como hallazgo adicional, era posible detectar elevación de los anticuerpos antigliadina IgG (Revised criterios, 1990). En la

biopsia de los pacientes celíacos debería encontrarse un grado de atrofia vellositaria mayor o igual a 2 de la clasificación de Marsh modificada (Oberhuber G. et al., 1999).

A partir del 2012, cuando se implantaron los nuevos criterios diagnósticos de la ESPGHAN, se pudo prescindir de la biopsia si los pacientes cumplían todos los criterios clínico-analíticos. Es decir, si los pacientes presentaban manifestaciones clínicas digestivas y/o extradigestivas compatibles con enfermedad celíaca, niveles elevados de anticuerpos antitransglutaminasa tisular por encima de 10 veces los valores normales y genética compatible (Husby S. et al., 2012). La mayor parte de nuestros pacientes precisó estudio endoscópico para la obtención de biopsias duodenales.

### 3.3. Protocolo de estudio

Se estudió a la población seleccionada en dos etapas: en el momento del diagnóstico de enfermedad celíaca (M1) y tras 6-12 meses de tratamiento con una dieta sin gluten (DSG) (M2).



**Figura 1.** Representación del protocolo de estudio y variables analizadas en cada periodo

### **3.4. Descripción de las variables**

#### **3.4.1. Antecedentes familiares**

Al diagnóstico se preguntó a los pacientes y/o a sus padres sobre antecedentes familiares de enfermedad celiaca y de otras enfermedades autoinmunes

#### **3.4.2. Antecedentes personales**

Al diagnóstico se preguntó a los pacientes y/o a sus padres sobre edad gestacional, tipo de parto (eutócico, distócico, cesárea), variables antropométricas al nacimiento, tipo y tiempo de lactancia (diferenciando si seguían las recomendaciones de la OMS que promocionan la lactancia materna exclusiva durante 6 meses y manteniéndola con la introducción de alimentos) (OMS, 2011), edad de introducción del gluten en la dieta (diferenciando si practicaban las recomendaciones de introducirlo antes de los 7 meses) (Agostoni C et al., 2008), historia de gastroenteritis agudas en el primer año de edad, toma frecuente de antibióticos en el primer año de edad.

#### **3.4.3. Manifestaciones clínicas de los pacientes**

Al diagnóstico y, de nuevo, tras la realización de DSG se preguntó a los pacientes y/o a sus padres sobre la presencia de sintomatología característica de enfermedad celiaca (vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea, estreñimiento, hiporexia y fallo de medro) y duración de los síntomas hasta la llegada a la consulta de gastroenterología infantil. (Ludvigsson et al, 2013).

#### **3.4.4. Antropometría**

Realizada en los dos momentos del estudio. Incluye medición de peso y talla, junto con determinación del índice de masa corporal (IMC) y de los Z-scores de los parámetros anteriores.

Los pacientes fueron pesados de pie, sin ropa o con ropa ligera, en una báscula calibrada (Seca ®), distribuyendo el peso de forma uniforme en la plataforma de la báscula y redondeando el peso obtenido a decigramos.

Los niños se midieron con un tallímetro rígido de pared (Año-Sayol Barcelona ®), descalzos, con los pies juntos, lo más rectos posible y con las manos pegadas a la piernas. Se decide valoración de la relación peso/talla mediante el Índice de Masa Corporal (IMC) que se obtiene dividiendo el peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado. Este índice es útil cuando se quieren comparar medidas en varios periodos de tiempo y cuando los pacientes tienen más de dos años de edad.

Los Z-score para el peso, talla e IMC de los pacientes según su edad y sexo se calcularon utilizando tablas de referencia nacionales (Fernández et al 2011).

### **3.4.5. Parámetros analíticos**

Los siguientes parámetros analíticos fueron medidos antes y después de que el paciente recibiera una DSG durante 6-12 meses:

#### **3.4.5.1. Relacionados con anemia (hemoglobina, hierro y ferritina)**

Determinados en el laboratorio con método de espectrofotometría, utilizando el analizador Cobas 8000 de Roche. Los niveles de hemoglobina se expresaron en g/dl, los de ferritina en ng/ml y los de hierro sérico en mcg/dl. Los rangos de los valores de hemoglobina considerados normales fueron: para la edad de 2 a 6 años: entre 11,5-13,5 g/dl; de 6 a 12 años: 11,5-15,5 g/dl; para niñas mayores de 12 años: 12-14 g/dl y para los niños mayores de 12 años: 13-16 g/dl. Se consideran valores normales de hierro a cifras de 60-150 mcg/dl. Las cifras normales de ferritina se consideraron de 15-200 ng/ml.

### **3.4.5.2. Parámetros analíticos relacionados con el metabolismo mineral óseo (fosfatasa alcalina, calcio y fósforo)**

Determinados en el laboratorio ordinario del hospital con método de espectrofotometría en analizador Cobas 8000 de Roche. Teniendo los siguientes rangos de normalidad para el calcio: 8.5-10.8 mg/dl, fósforo 4-6.5 mg/dl y fosfatasa alcalina: 100-300 U/L, pero puede elevarse hasta cifras de 1300, según edad (Turan S et al., 2011).

### **3.4.5.3. Parámetros analíticos específicos de enfermedad celiaca**

#### **3.4.5.3.1. Anticuerpos antigliadina deaminada IgA e IgG**

Realizados con los kits EliA de ImmunoCap, del fabricante ThermoFisher Scientific, cuyo punto de corte de normalidad es de 10 mg/l. Se consideraron necesarios niveles >100 mg/l para catalogar las cifras de anticuerpos como 10 veces superiores a los valores normales.

#### **3.4.5.3.2. Anticuerpos antitransglutaminasa**

Realizados con los kits EliA de ImmunoCap, del fabricante ThermoFisher Scientific, cuyos niveles de normalidad son de 0-3 UI IgA/ml. Para el análisis se consideraron necesarios niveles >30 UI IgA/ml para catalogar las cifras de anticuerpos como 10 veces superiores a los valores normales.

#### **3.4.5.3.3. Anticuerpos antiendomiso IgA por inmunofluorescencia**

Esta determinación sólo se solicitó en el momento del diagnóstico. Se detectaron por inmunofluorescencia indirecta usando tejido de esófago de mono como antígeno (Atom Biosystems, Barcelona). Se consideraron títulos positivos a partir de una dilución 1/5. (Fernández ML et al, 2005).

### **3.4.6. Estudio genético**

En el momento inicial para poder realizar el genético de enfermedad celiaca se tipó la molécula HLA-DQ con el kit de PCR-SSP para HLA-DQB1\* de One Lambda. Los moléculas relacionados con la enfermedad celiaca fueron los HLA-DQ2 (DQA1\*0501 y DQB1\*0201 alelos) y HLA-DQ8 (DQA1\*03 y DQB1\*0302 alelos). Para el análisis se dividieron los pacientes en los que tenían un genotipo de alto riesgo de enfermedad celiaca (homocigosis DQ2/DQ2) y los que eran heterocigotos para éstos genes.

### **3.4.7. Edad ósea**

Para conocer la edad ósea se realizó, en el momento del diagnóstico de la enfermedad celiaca, una radiografía de carpo izquierdo y se comparó con las radiografías del Atlas de Greulich Pyle. (Greulich WW et al, 1959)

### **3.4.8. Estudio anatomopatológico de las biopsias digestivas**

El estudio anatomopatológico fue realizado en el momento del diagnóstico de la enfermedad celiaca y para su valoración se utilizó la clasificación de Marsh modificada (Oberhuber G et al, 1999), en la que se dividen los resultados de la biopsia según el grado de atrofia observado en:

- Tipo 0 (preinfiltrativa): histológicamente mucosa normal
- Tipo 1 (infiltrativa): aumento de linfocitos intraepiteliales (LIE) con arquitectura vellositaria conservada
- Tipo 2 (hiperplásica): elongación críptica y aumento de LIE
- Tipo 3 (destruictiva): atrofia vellositaria con hiperplasia críptica.
  - IIIA: atrofia vellositaria parcial
  - IIIB: atrofia vellositaria subtotal
  - IIIC: atrofia vellositaria total
- Tipo 4 (hipoplásica): lesión atrófica irreversible de la mucosa

### 3.4.9. Densitometría

Realizada al diagnóstico y después del periodo de DSG mediante técnica de absorciometría de rayos X de energía dual (**DXA**), utilizando un densitómetro de la marca Lunar Prodigy Primo ® (GE Healthcare).

El densitómetro fue calibrado diariamente antes de cada medición según las instrucciones del fabricante. Para la realización del estudio, se pesa, se mide al paciente y se le retiran todos los objetos metálicos del cuerpo. Se indica a la madre que espere fuera de la sala en el caso de que exista posibilidad de embarazo. Se coloca al sujeto en decúbito supino sobre la superficie de la mesa. Se inicia la medición utilizando el densitómetro de la marca Lunar Prodigy Primo ® que incorpora un software pediátrico (version 1.5e; Lunar Radiation Corp enCORE v.13) que permite realizar el cálculo de la composición corporal incluso en pacientes recién nacidos, preescolares y escolares. Se realiza un barrido de la zona a estudio con un brazo móvil donde se encuentra el detector sensor/haz de radiación ionizante. Se ejecutan tres mediciones: cuerpo total, fémur izquierdo y columna lumbar (L1-L4). Para realizar la medición corporal total se sitúa al paciente en posición horizontal en decúbito supino, a 4 cm del borde superior y dentro del marco de barrido dibujado con unas líneas. Se sujetan las piernas fijadas con una cinta y se colocan las extremidades superiores separadas discretamente del cuerpo sin sobrepasar las líneas. Para la medición de la cadera se coloca la extremidad inferior izquierda en abducción con un ángulo de 45° con la ayuda de un separador, se inicia la medición a 5cm por debajo de la línea que marca la sínfisis del pubis. Para la medición de la columna lumbar se mantiene al paciente en el centro de la mesa alineado con el eje de la misma y se posiciona un cubo que hace de altillo para elevar las piernas y conseguir que la columna esté bien apoyada en la superficie de la mesa. Se inicia la medición a 5 cm por debajo de la cresta iliaca anterosuperior y se realiza un barrido de toda la columna lumbar dese L1 a L4. La duración de la medición más prolongada es de 5-10 minutos. Los resultados de DMO se miden en g/cm<sup>2</sup>. El software calcula los Z-score teniendo en cuenta los datos de referencia poblacional para pacientes con la misma edad y sexo. Todas las mediciones se llevaron a cabo previa estandarización de los investigadores. De todas las variables resultantes de la densitometría se seleccionaron la densidad mineral ósea de cuerpo total con exclusión de la cabeza

(TBLH\_DMO), el Z-score de TBLH\_DMO, el Z-score de la DMO a nivel de columna lumbar (L1-L4\_Z) y la DMO total a nivel del fémur.

### **3.5. Análisis de variables**

#### **3.5.1. Determinación y comparación de la diferencia entre cada una de las variables al diagnóstico y tras el tratamiento con una dieta sin gluten**

Se determinaron los cambios sufridos por las siguientes variables entre los dos momentos del estudio (delta  $\Delta$ ), comparándose los valores obtenidos en cada momento en la población total y dividida por sexos

- Variables antropométricas: Peso, Talla e IMC, Z-Score de peso, de talla y de IMC.
- Variables analíticas: hemoglobina, hierro, ferritina, fosfatasa alcalina, calcio y fósforo.
- Niveles de anticuerpos: anticuerpos antigliadina deaminada IgA e IgG y anticuerpos antitransglutaminasa.
- Variables de densitometría: TBLH\_DMO, TBLH\_Z-Score, L1-L4 Z-score y DMO del fémur.

#### **3.5.2. Comparación de variables fraccionando la muestra en función de algunas características clínicas y de los resultados de algunos exámenes complementarios**

Las siguientes variables:

- Variables antropométricas: Z-Score de peso, Z-Score de Talla y Z-Score IMC.
- Variables analíticas: hemoglobina, hierro, ferritina, fosfatasa alcalina, calcio y fósforo.
- Niveles de anticuerpos: anticuerpos antigliadina deaminada IgA e IgG y anticuerpos antitransglutaminasa.
- $\Delta$  anticuerpos antigliadina deaminada IgA,  $\Delta$  anticuerpos antigliadina deaminada IgG,  $\Delta$  anticuerpos antitransglutaminasa.

- Variables de densitometría: TBLH\_DMO, TBLH\_Z-Score, L1-L4 Z-score y DMO del fémur.

fueron comparadas entre sí en diversos grupos de pacientes obtenidos dividiendo a la muestra total de acuerdo a los parámetros clínicos y dependientes de los exámenes complementarios que se muestran a continuación:

#### **3.5.2.1. Según la presencia manifestaciones clínicas**

Se dividió a los niños según si presentaban clínica al diagnóstico o no, y también se estratificó según si presentaban diarrea o no.

#### **3.5.2.2. Según el tiempo de evolución**

Se clasificaron los pacientes en dos grupos en función de si cuando fueron diagnosticados llevaban más o menos de 12 meses de evolución con los síntomas.

#### **3.5.2.3. Según los niveles de ferritina**

Se dividió a los pacientes entre aquellos que tenían niveles de ferritina por debajo de 15 ng/ml de los que tenían cifras por encima. Entendiendo que las cifras más bajas de ferritina puede aparecer en pacientes con mayor afectación clínica o mayor gravedad de la enfermedad.

#### **3.5.2.4. Según los niveles de anticuerpos**

Se consideraron pacientes con criterios analíticos de mayor afectación serológica a aquellos que presentaban títulos de anticuerpos  $>$  a 10 veces el valor normal del laboratorio. Se eligió este punto de corte en base a las nuevas recomendaciones de la ESPGHAN, que diagnostican a los pacientes de enfermedad celiaca si los niveles de anticuerpos

antitransglutaminasa son 10 veces superiores a los normales (Husby S et al, 2012). Además se procedió a extrapolar este razonamiento a los anticuerpos antigliadina deaminada, tanto IgG como IgA. Por lo que también se dividió a los pacientes entre los que presentaban o no cifras 10 veces superiores a los valores normales.

#### **3.5.2.5. Según el resultado de la genética**

Se dividió a los pacientes entre aquellos que tenían un genotipo HLA-DQ 2 homocigoto y los que tenían un haplotipo heterocigoto para HLA-DQ2. Considerando a los homocigotos como población con un perfil de mayor gravedad.

#### **3.5.2.6. Según el resultado de la biopsia**

Se subclasificó a los pacientes en dos grupos dependiendo de si tenían una afectación más grave de la biopsia intestinal, es decir un grado IIIC de Marsh modificado, o si en la biopsia intestinal presentaban grados más bajos de afectación, es decir grados IIIA y IIIB.

#### **3.5.3. Correlación entre variables cuantitativas**

Las siguientes variables cuantitativas fueron correlacionadas entre sí: meses de lactancia materna exclusiva, meses de lactancia materna total, meses de evolución clínica antes del diagnóstico, peso, talla, IMC, Z-scores de peso, talla e IMC, hemoglobina, hierro, ferritina, calcio, fósforo, FA, niveles de IgA TGt, IgA antigliadina deaminada, IgG antigliadina deaminada,  $\Delta$  de IgA TGt, delta  $\Delta$  de IgA antigliadina deaminada, delta  $\Delta$  de IgG antigliadina deaminada, TBLH\_DMO, TBLH\_Z-Score, L1-L4 Z-score y DMO del fémur.

### 3.6. Análisis estadístico

Para realizar el análisis estadístico de los resultados, se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 18. Para el análisis de variables demográficas cuantitativas se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar). Para el análisis descriptivo de variables cualitativas se usaron frecuencias y rangos.

Para comparar las variables categóricas o cualitativas se utilizó el test de la Chi cuadrado, utilizando tablas de contingencia. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

Para el análisis de las variables cuantitativas, primero se comprobó si tenían una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Después de demostrar que las variables seguían una distribución normal se compararon mediante el Test de t-Student para muestras relacionadas cuando se comparaban las variables entre los momentos M1 y M2, y mediante el Test de t- Student para muestras independientes cuando se comparaban los pacientes según el sexo en el mismo momento de la medición (M1 ó M2). Se consideró que existía una diferencia significativa si el valor de  $p < 0,05$  y altamente significativa si  $p < 0,01$ . Se utilizaron test no paramétricos cuando la distribución de la muestra no fue normal, para la comparación de variables dependientes el test de Wilcoxon y para variables independientes el test de Kruskal Wallis o el test U de Mann Whitney.

Para la comparación de las variables entre más de dos grupos se utilizó el análisis de la varianza (Anova), con pruebas post hoc (tipo Bonferroni) cuando fue necesario.

Se realizó análisis de correlación empleando la prueba de Pearson. Se analizó el coeficiente de Correlación de Pearson ( $r$ ) entre las distintas variables cuantitativas de la muestra tanto de las variables antropométricas como de la DXA o analíticas. También se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Cuanto más aproximado a 1 era el valor del coeficiente de correlación mayor grado de correlación positiva. Si el valor “ $r$ ” se acercaba a -1 mayor era la correlación negativa. Cuando “ $r$ ” era de 0 no existía correlación entre las variables analizadas.

### **3.7. Consentimiento informado**

Se informó a los padres de los pacientes de forma pormenorizada de las características del estudio así como de los procedimientos que se iban a llevar a cabo; aceptando, todos ellos, participar en él.

Se solicitaron las pruebas protocolarias necesarias para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad celiaca. También, a pesar de no ser una técnica complementaria estandarizada, se realizaron densitometrías óseas para una valoración más completa del estado de salud de los niños celiacos.

## **4. RESULTADOS**

## **4.1. Descripción general de la muestra**

### **4.1.1. Pacientes**

Se incluyeron en el estudio un total de 24 niños celíacos (12 de los cuales fueron varones) con una media de edad de  $104,8 \pm 39,58$  meses ( $8,7 \pm 3,3$  años), oscilando el rango de edad entre 3,6 años y 13,3 años. La media de edad para los niños varones fue de  $121,2 \pm 27,9$  meses, con un rango de edad entre 77,3 a 148,5 meses. La media y DS de las niñas fue de  $88,4 \pm 43,5$  meses, con un rango de edad entre 43,07 y 159,7 meses.

### **4.1.2. Variables relacionadas con antecedentes familiares**

La frecuencia de enfermedad celíaca y de enfermedades autoinmunes entre los familiares de primer y segundo grado de los pacientes incluidos en el estudio fue del 16,7% y 37,5 % respectivamente.

#### **4.1.2.1. Familiares que padecen enfermedad celíaca**

La mayoría de los pacientes (83,3%) no tenían antecedentes familiares de enfermedad celíaca. El 16,7 % tenían algún familiar celíaco, siendo de primer grado en el 12,5%, incluyendo como familiares de primer grado a padres y hermanos.

#### **4.1.2.2. Familiares que padecen enfermedades autoinmunes y otras patologías**

El 62,5 % no tenían antecedentes familiares con enfermedades autoinmunes asociadas. El 33,3% de los pacientes tenían familiares con enfermedades autoinmunes y en un caso una madre había presentado abortos de repetición (4,2 %). De las enfermedades autoinmunes la patología tiroidea fue la más frecuente.

La mayoría de los antecedentes familiares afectados de enfermedades autoinmunes eran familiares de primer grado con un 20,8 %, mientras que los familiares de segundo grado suponían el 16,5 % (ver Tabla 5).

<b>Enfermedad</b>	<b>Abuelos (n=3)</b>	<b>Padre (n=1)</b>	<b>Madre (n=6)</b>	<b>Hermanos (n=1)</b>
<b>Diabetes</b>	2 (8,33 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>E. Tiroideas</b>	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (12,5 %)	1 (4,16 %)
<b>E. Reumatológicas</b>	1 (4,16 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>Psoriasis</b>	0 (0 %)	1 (4,16 %)	2 (8,33 %)	0 (0 %)
<b>Abortos</b>	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (4,16 %)	0 (0 %)

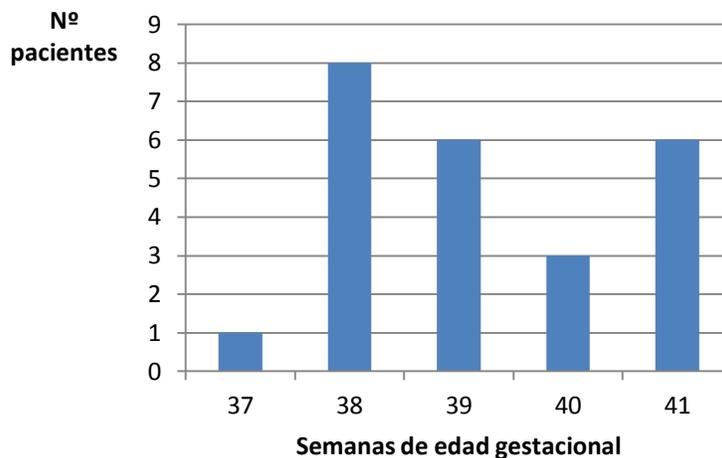
**Tabla 5.** Frecuencia de enfermedades autoinmunes diferenciado por tipo de parentesco

E: Enfermedades

### 4.1.3. Variables relacionadas con antecedentes personales

#### 4.1.3.1. Edad gestacional

El 100% de los pacientes nacieron a término, con un rango entre 37 y 41 semanas de edad gestacional (EG). Las frecuencias de pacientes según la edad gestacional se muestra en la figura (ver Figura 2). El 33% de los pacientes nacieron con una edad gestacional de 38 semanas, siendo la media de 39.21 semanas de EG y la mediana de 39 semanas de EG.



**Figura 2.** Frecuencias de pacientes según la edad gestacional

#### 4.1.3.2. Tipo de parto

El 70,8% de los niños incluidos en el estudio nacieron mediante un parto eutócico. Aproximadamente la quinta parte del total (20,8%) nacieron mediante cesárea y el resto (8,3%) tuvieron un parto vaginal distócico que precisó ayuda de fórceps o ventosa.

#### 4.1.3.3. Variables antropométricas al nacimiento

La media del peso de recién nacido fue de  $3.165 \pm 441,1$  gramos. No hubo ningún niño en la muestra que fuera bajo peso para la edad gestacional ( $DS \leq -2$ ) o que fuera macrosómico ( $DS \geq +2$ ). La media de talla de recién nacido fue de  $49.43 \pm 2,1$ cm, con un rango entre 46 cm y 54 cm.

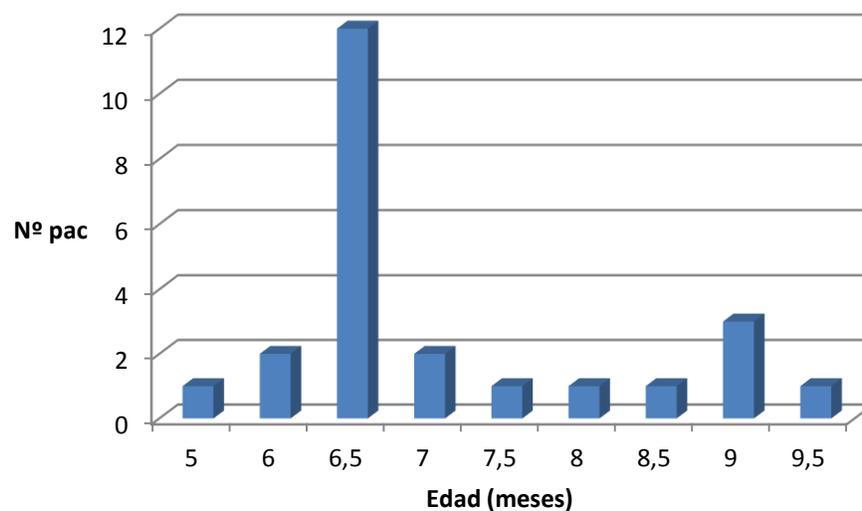
#### 4.1.3.4. Tipo y tiempo de lactancia

En nuestra muestra el 83.3% de las madres amamantaron a sus hijos con lactancia materna exclusiva una duración variable, oscilando entre 1 mes y 18 meses. Hubo una madre que dio el pecho a su hijo durante 18 meses, introduciendo el resto de alimentación complementaria, pero no lactancia mixta. La mantuvieron menos de 6 meses el 62,5% de los pacientes, La media de tiempo que se administra al paciente leche materna exclusiva es de 4,52 meses, con una mediana de 4 meses; mientras que si hablamos de lactancia materna

complementada con lactancia artificial, es decir lactancia materna mixta, la media de duración es de 5,19 meses. El 16,7% de las madres ofrecieron a su hijo lactancia artificial desde el inicio.

#### 4.1.3.5. Edad de introducción del gluten

La introducción del gluten en la alimentación complementaria del lactante se realizó antes de los 7 meses en un 62,5 % de los pacientes, mientras que un 37,5 % lo hicieron de forma tardía. Un paciente introdujo el gluten a los 5 meses de edad, siendo la introducción más precoz dentro del grupo estudiado. En la Figura 3 se representa mediante un gráfico de columnas la edad en meses a la que nuestros pacientes introdujeron el gluten.



**Figura 3.** Edad de introducción del gluten

#### 4.1.3.6. Toma de antibióticos frecuentes en el primer año de edad

El 25% de los pacientes habían presentado infecciones de repetición ( $\geq 3$ ) que precisaran el uso de antibioterapia en el primer año de vida.

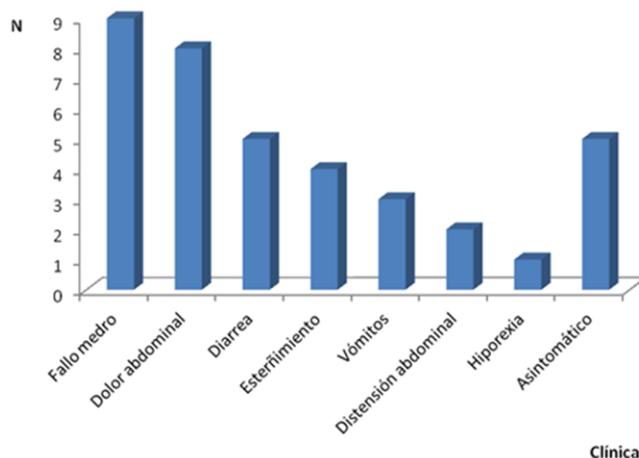
#### 4.1.3.7. Padecimiento de gastroenteritis en el primer año de edad

El 29,9 % de los pacientes de nuestra muestra sufrieron un episodio o más de gastroenteritis en el primer año de vida.

### 4.2. Descripción de la muestra en el momento del diagnóstico de la enfermedad celiaca (M1)

#### 4.2.1. Forma de presentación

En cuanto a la sintomatología clínica, el 79,2 % de los pacientes presentaban algún síntoma, mientras que el 20,8% restante se encontraban asintomáticos y la detección de una serología de celiaca alterada fue un hallazgo casual al realizar una analítica por otros motivos. Las distintas manifestaciones clínicas se representan en la Figura 4.



**Figura 4.** Frecuencia de las manifestaciones clínicas

La duración de la clínica hasta acudir a consulta de gastroenterología infantil y hasta realizar el diagnóstico fue de 29,17 meses con una desviación típica de 53,28 meses.

El 62,5% de los pacientes iniciaron las manifestaciones clínicas  $\leq$  1 año antes de acudir a la consulta, por el contrario el 37,5% tuvieron síntomas durante  $\geq$  13 meses hasta que finalmente fueron diagnosticados.

#### **4.2.2. Antropometría**

En la siguiente tabla (Tabla 6) se representa las variables antropométricas de peso (kg), talla (cm), IMC (kg/m<sup>2</sup>) y los Z-Score de peso, talla e IMC (DS) para el total de nuestra muestra y distribuida por sexos.

Los valores de Z-score del peso e IMC para todos los pacientes de la muestra se encuentran dentro de la normalidad. En cuanto al Z-score de talla existen dos pacientes con Z-Score por debajo de -2 DS, teniendo una paciente una edad ósea acorde a la cronológica y la otra paciente un retraso de la maduración ósea de 39 meses.

Al segmentar la muestra por sexos y analizar estas variables obtuvimos resultados estadísticamente significativos para el Z-score de peso y talla. Las niñas tienen un Z-Score de ambas variables más bajo que los niños, lo que se observa con resultados significativos. No se hallaron diferencias estadísticas en el Z-score del IMC.

Variables	TOTAL (n=24)			NIÑOS (n=12)			NIÑAS (n=12)		
	Media	±	DS	Media	±	DS	Media	±	DS
PESO (kg)	27,36	±	10,80	33,04	±	10,16	21,68	±	8,37
TALLA (cm)	128,87	±	19,70	139,50	±	13,52	118,23	±	19,54
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	15,71	±	1,83	16,50	±	2,04	14,91	±	1,20
ZS_PESO (DS)	- 0,68	±	0,69	- 0,34	±	0,71	- 1,02	±	0,48*
ZS_TALLA (DS)	- 0,63	±	1,08	- 0,15	±	1,08	- 1,11	±	0,88*
ZS_IMC (DS)	- 0,61	±	0,59	- 0,38	±	0,61	- 0,84	±	0,48

**Tabla 6.** Variables antropométricas al diagnóstico. Muestra total y distribución por sexos  
Significación para comparación entre sexos \*=p<0,05.

#### 4.2.3. Parámetros analíticos

##### 4.2.3.1. Parámetros analíticos de anemia (Hemoglobina, hierro, ferritina)

Los valores medios de hemoglobina en el momento inicial antes del diagnóstico fueron de 13,52 g/dl con una desviación estándar de 1,06 g/dl. Sólo un paciente tenía datos de anemia de acuerdo a las cifras normales para su edad. Los valores para el hierro resultaron de  $78,67 \pm 28,35$  mcg/dl (media  $\pm$  DS). El 25% de los pacientes presentaban sideremia menor de 60 mcg/dl. Los valores de ferritina fueron de  $31,09 \pm 22,14$  ng/ml. El 25% de los pacientes presentaban ferritinemia menor de 15mcg/dl.

#### **4.2.3.2. Parámetros analíticos óseos (calcio, fósforo, Fosfatasa alcalina)**

La media y desviación estándar para los distintos parámetros del metabolismo mineral óseo en el momento del diagnóstico fueron de: calcio:  $9,69 \pm 0,52$  mg/dl, fósforo:  $4,95 \pm 0,4$  mg/dl y fosfatasa alcalina  $428,88 \pm 148$  U/L (estando todas las medias dentro de los valores normales). Analizando de forma individual las cifras de fosfatasa alcalina para cada paciente según su edad obtuvimos 3 pacientes con cifras bajas de FA. La calcemia y fosforemia fueron normales en todos los niños.

#### **4.2.3.3. Serología de enfermedad celiaca**

##### **4.2.3.3.1. Anticuerpos antigliadina deaminada IgA e IgG**

La media de los valores de anticuerpos antigliadina IgA fue de  $56,42 \pm 69,31$  mg/l. La media para los anticuerpos antigliadina IgG fue  $51,73 \pm 55,77$  mg/l. El 70,1% de los AGA y el 79,2% de los AGG tenían cifras positivas ( $>10$ mg/dl) en el momento del diagnóstico. El 20,8% de los pacientes tenían niveles de IgA antigliadina deaminada 10 veces por encima de lo normal, mientras que el porcentaje era del 16,7 % si eran IgG.

##### **4.2.3.3.2. Anticuerpos antitransglutaminasa IgA**

La media de los niveles de anticuerpos antitransglutaminasa IgA (AC\_ TGt) después del tratamiento fue de  $88,6 \pm 53,5$  UI IgA/ml. El 100% tenían niveles de AC\_ TGt positivos al diagnóstico. El 70,8% de ellos, presentaban cifras de AC\_ TGt por encima de 30 UI IgA/ml.

#### 4.2.3.3.3. Anticuerpos antiendomiso

Se realizaron en 6 pacientes con títulos de anticuerpos muy positivos, oscilando entre 1/80 y 1/320. Sirvieron para confirmación del diagnóstico en los pacientes que fueron diagnosticados con los nuevos criterios de ESPGHAN 2012.

#### 4.2.3.4. Genética de enfermedad celiaca

Los haplotipos encontrados en pacientes con enfermedad celiaca en relación con el complejo mayor de histocompatibilidad son: HLA-DQ2 (DQA1\*0501 y DQB1\*0201 alelos) y HLA-DQ8 (DQA1\*03 y DQB1\*0302 alelos).

En la siguiente tabla (Tabla 7) se muestran los alelos registrados para cada paciente. Se representan parejas de números, significando cada número el tipo de haplotipo DQ que se encuentra en cada alelo (un alelo procedente del padre y otro de la madre). El guion significa que no lo conocemos porque no pudo tiparse ese alelo.

Para el análisis se dividieron los pacientes en los que tenían un genotipo de alto riesgo de enfermedad celiaca (homocigosis DQ2/DQ2) y los que eran heterocigotos para éstos genes. El 28,6% tenían el haplotipo HLA DQ2, DQ2. El 95,4% presentaban un alelo que codificaba DQ2 y en un paciente se encontró la genética HLA-DQ 8 (4,7%).

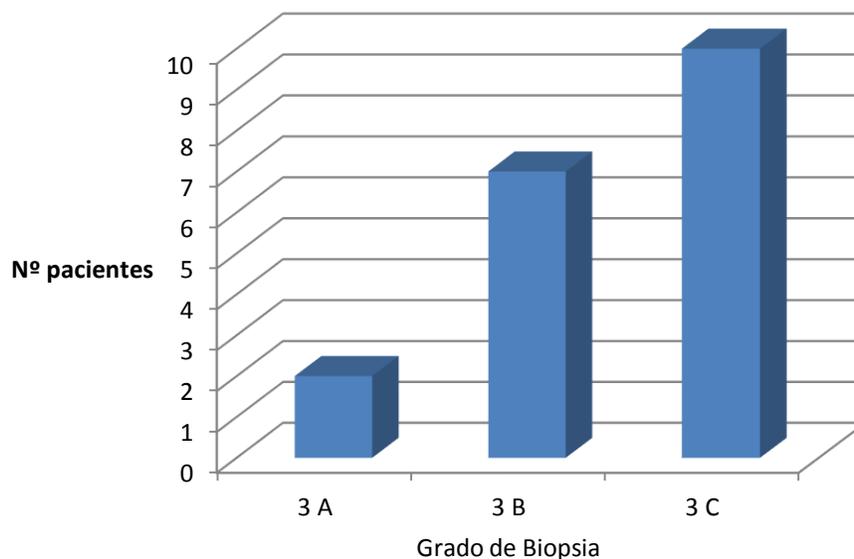
HLA-DQ	N
2, -	3
2, 2	6
2, 5	2
2, 6	8
2, 7	1
8, -	1

**Tabla 7.** Frecuencia de los distintos tipos de haplotipos HLA-DQ

N: Número de pacientes; - :Haplotipo no filiado

#### 4.2.4. Valores relacionados con la biopsia intestinal

De acuerdo con la clasificación de Marsh modificada, el 41,7% de los pacientes tenían un grado avanzado de atrofia vellositaria (ver Figura 5).



**Figura 5.** Frecuencia de los distintos grado de atrofia vellositaria

Al 20 % de los pacientes no se les realizó la biopsia duodenal porque cumplieron los criterios nuevos de la ESPGHAN que se instauraron en el 2012, por lo tanto cumplían criterios clínicos, analíticos y genéticos de enfermedad celiaca.

#### 4.2.5. Valores relacionados con la densitometría

Las variables analizadas con la DXA en el momento inicial expresadas como media $\pm$ DS se describen en la siguiente tabla. De todas las variables de la DXA se seleccionaron las más representativas de cada exploración realizada. (ver Tabla 8). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sexos en los Z-Score de la DXA.

Variables	TOTAL (n=24)			NIÑOS (n=12)			NIÑAS (n=12)		
	Media	±	DS	Media	±	DS	Media	±	DS
TBLH_DMO	0,72	±	0,13	0,78	±	0,11	0,66	±	0,13
TBLH_Z	- 0,11	±	0,91	0,11	±	0,82	- 0,55	±	1,00
L1-L4_Z	- 0,54	±	0,94	- 0,51	±	0,99	- 0,60	±	0,91
Total_DMO_fem	0,76	±	0,17	0,84	±	0,15	0,68	±	0,14

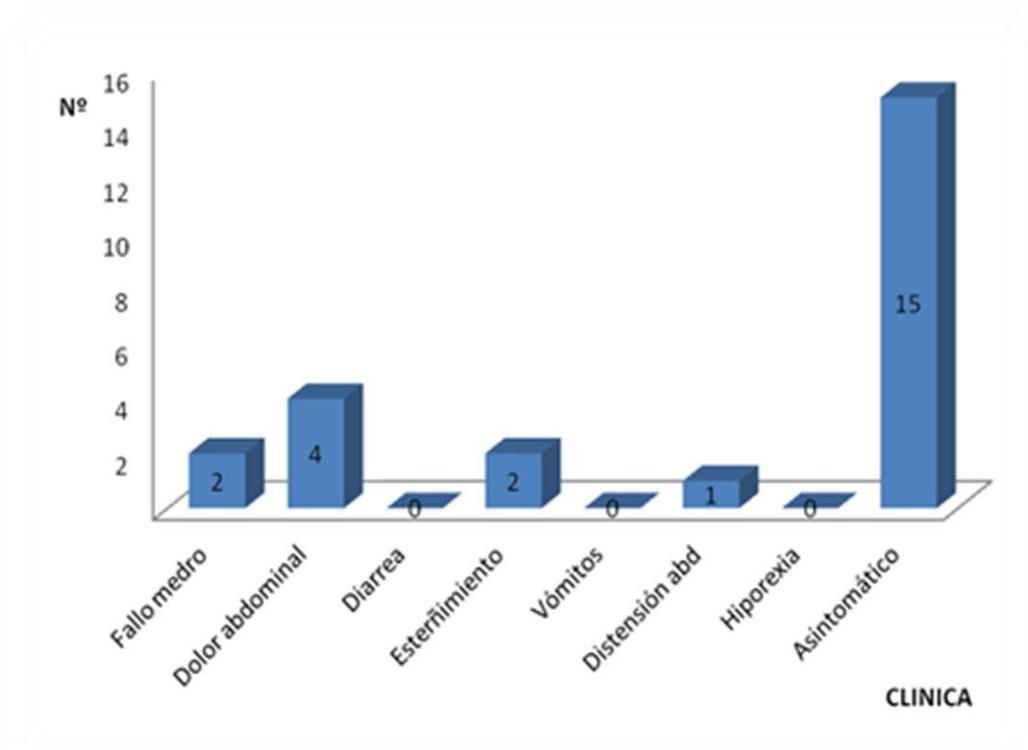
**Tabla 8.** Variables de DXA de la muestra inicial. Muestra total y distribución por sexos

**TBLH\_DMO:** Densidad mineral ósea corporal total exceptuando el cráneo; **TBLH\_Z:** Z-score de TBLH; **L1-L4\_Z:** Z-score de densidad mineral ósea de la región lumbar L1-L4; **Total\_DMO\_fem:** Densidad mineral ósea total del fémur

### 4.3. Descripción de la muestra después de la realización de una dieta sin gluten (M2)

#### 4.3.1. Manifestaciones clínicas

Tras realizar una DSG durante 6-12 meses, la sintomatología desapareció en las 2/3 partes (65,25%) de los pacientes que la presentaban en el momento del diagnóstico. La frecuencia de las manifestaciones que todavía persistían tras el tratamiento se muestra en la Figura 6.



**Figura 6.** Representación de la frecuencia de los distintos síntomas tras DSG  
Nº: Número de pacientes

#### 4.3.2. Antropometría

En la siguiente tabla se representan las variables antropométricas de peso, talla, IMC y los Z-Score de todos ellos para el total de nuestra muestra y distribuidos por sexos (ver Tabla 9).

Variables	TOTAL (n=24)			NIÑOS (n=12)			NIÑAS (n=12)		
	Media	±	DS	Media	±	DS	Media	±	DS
PESO (kg)	30,27	±	12,36	36,18	±	11,69	24,85	±	10,70
TALLA (cm)	134,23	±	20,66	145,05	±	14,30	124,32	±	21,05
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	16,01	±	2,16	16,77	±	2,50	15,31	±	1,60
ZS_PESO (DS)	- 0,53	±	0,68	- 0,22	±	0,89	- 0,83	±	0,64
ZS_TALLA (DS)	- 0,54	±	0,81	- 0,03	±	0,94	- 0,80	±	1,14
ZS_IMC (DS)	- 0,43	±	1,10	- 0,38	±	0,77	- 0,67	±	0,57

**Tabla 9.** Variables antropométricas tras el tratamiento. Muestra total y distribución por sexos

Cuando observamos la muestra de forma global, los valores de Z-Score del peso y Z-Score del IMC se mantienen normales tras realizar la dieta sin gluten. En cuanto al Z-score de talla sigue habiendo dos pacientes con Z-Score por debajo de -2 DS, pero estos resultados no son estadísticamente significativos.

Al dividir la muestra por sexos no hubo diferencias significativas en la comparación de los Z-Scores antropométricos en el momento 2 del estudio.

### 4.3.3. Parámetros analíticos específicos de enfermedad celiaca

#### 4.3.3.1. Parámetros analíticos de anemia (hemoglobina, hierro, ferritina)

Los valores medios de hemoglobina después de 6-12 meses de tratamiento con la dieta sin gluten fueron de 13,87g/dl con una desviación estándar de 1,08 g/dl. Los valores para el hierro resultaron: 91,46 ± 31,15mcg/dl. Los valores de ferritina fueron de 46,31 ± 27,66 ng/ml. Ningún paciente tenía anemia según los valores de referencia para su edad y

sexo. En dos miembros de la muestra se hallaron niveles bajos de hierro por debajo de 60 mcg/dl en la analítica realizada tras el tratamiento. Un paciente tenía la ferritina descendida por debajo de 15ng/ml.

#### **4.3.3.2. Parámetros analíticos óseos (FA, calcio, fósforo)**

La media y desviación estándar para los distintos parámetros del metabolismo mineral óseo en el momento 2 del estudio estuvieron dentro del rango de normalidad siendo las cifras de calcio:  $9,77 \pm 0,44$  mg/dl, fósforo:  $4,94 \pm 0,54$  mg/dl y fosfatasa alcalina  $417,7 \pm 87,26$  U/L. La calcemia y fosforemia se mantuvieron normales en todos los pacientes. La fosfatasa alcalina se encontraba descendida en 3 pacientes, según los niveles de referencia para su edad.

#### **4.3.3.3. Serología de celiaca**

##### **4.3.3.3.1. Anticuerpos antigliadina deaminada IgA e IgG**

La media de los valores de anticuerpos antigliadina IgA después del tratamiento fue de  $3,74 \pm 3,46$  mg/dl y para los anticuerpos antigliadina deaminada IgG fue  $6,64 \pm 7,02$  mg/dl.

En todos los pacientes tras el tratamiento descendieron las cifras de anticuerpos tanto de IgA como de IgG de forma sustancial, manteniéndose positivos (cifras por encima de 10 mg/dl) en 1 paciente para los IgA y en 6 pacientes para los IgG, aunque ninguno de ellos tenía cifras por encima de 10 veces los valores normales.

##### **4.3.3.3.2. Anticuerpos antitransglutaminasa IgA**

La media de los niveles de anticuerpos antitransglutaminasa IgA después del tratamiento fue de  $14,49 \pm 27,06$  UI IgA/ml. En el 66% del total se mantuvieron positivos tras la dieta, pero sólo en 3 niños estas cifras estaban por encima de 30 IgA/ml.

#### 4.3.4. Valores relacionados con la densitometría

Se analizaron las variables de DXA tras 6-12 meses del tratamiento y observamos diferencias significativas la DMO corporal entre ambos sexos que se representan en la Tabla 10. Los niños tienen mayor Z-score corporal total que las niñas.

Variables	TOTAL (n=24)			NIÑOS (n=12)			NIÑAS (n=12)		
	Media	±	DS	Media	±	DS	Media	±	DS
TBLH_DMO	0,746	±	0,154	0,837	±	0,136	0,692	±	0,142
TBLH_Z	- 0,087	±	1,007	0,516	±	0,88	- 0,47	±	0,918*
L1-L4_Z	- 0,445	±	0,98	- 0,079	±	0,907	- 0,677	±	0,993
Total_DMO_fem	0,788	±	0,191	0,917	±	0,189	0,712	±	0,154

**Tabla 10.** Variables de DXA tras 6-12 meses. Muestra total y distribución por sexos

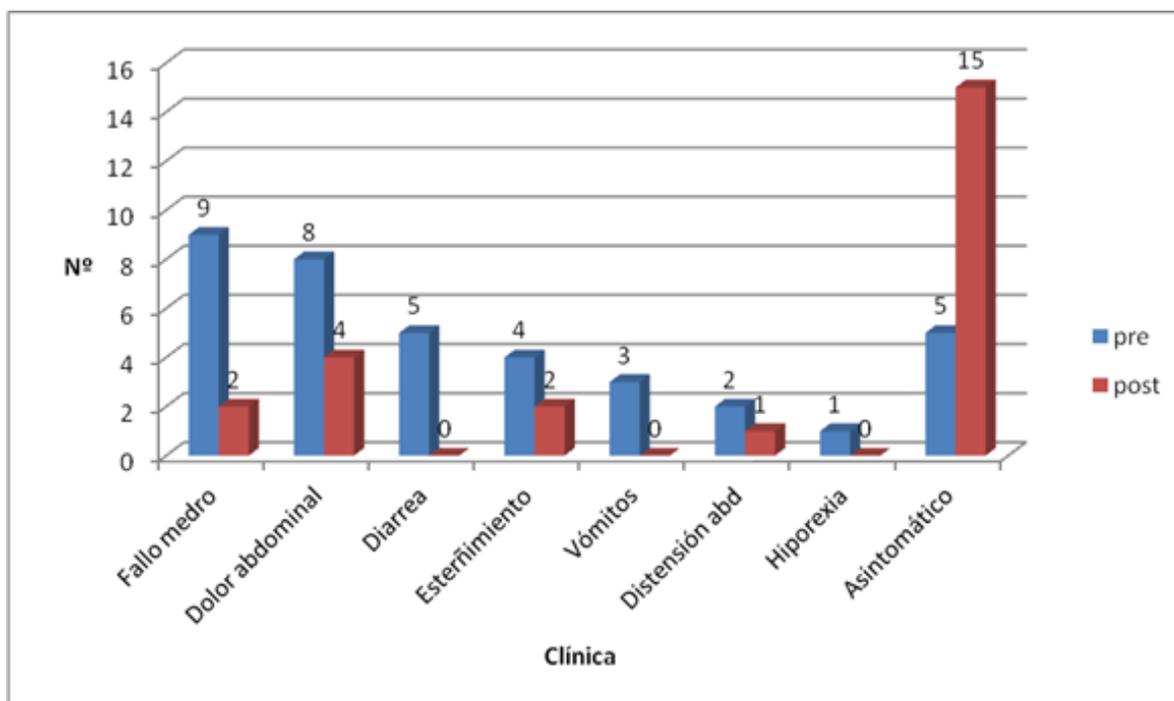
**TBLH\_DMO:** Densidad mineral ósea corporal total exceptuando el cráneo; **TBLH\_Z:** Z-score de TBLH; **L1-L4\_Z:** Z-score de densidad mineral ósea de la región lumbar L1-L4; **Total\_DMO\_fem:** Densidad mineral ósea total del fémur. Significación para comparación entre sexos  $*=p<0,05$ .

## 4.4. Análisis de variables

### 4.4.1. Determinación y comparación de la diferencia entre cada una de las variables al diagnóstico y tras el tratamiento con una dieta sin gluten (M1-M2)

#### 4.4.1.1. Forma de presentación

En la Figura 7 se representan el número de pacientes que tenían cada síntoma en los dos momentos del estudio. Se observando un descenso del número de pacientes con clínica y su consecuente aumento de los pacientes que se encuentran asintomáticos.



**Figura 7.** Frecuencia de los diferentes síntomas clínicos

**Pre:** momento del diagnóstico, M1; **Post:** tras realizar el tratamiento, M2

#### 4.4.1.2. Antropometría: peso, talla, índice de masa corporal y Z-scores

En la tabla 11 se muestran los parámetros antropométricos en el momento inicial (M1) y tras un periodo de tratamiento (M2) tanto para la muestra total como por sexos. A continuación en la tabla x` se muestran las diferencias de estos parámetros entre los dos momentos del estudio ( $\Delta$ ), expresándola tanto en valores absolutos como en porcentajes.

El total de los pacientes presentan una ganancia del Z-score de peso al realizar la dieta sin gluten, siendo estos resultados estadísticamente significativos.

Las niñas presentan una mejoría de su Z-score de peso y de talla al realizar el tratamiento, lo que se aprecia con resultados significativos.

Variables	NIÑOS (n=12)		NIÑAS (n=12)		TOTAL (n=24)	
	M1	M2	M1	M2	M1	M2
Peso (Kg)	33,0 ± 10,1	36,18 ± 12	21,7 ± 8,37	24,85 ± 10,7	27,4 ± 11	30,27 ± 12,4
Talla (cm)	139,5±13,5	145,0 ± 14	118,2 ± 19,5	124,3 ± 21,1	128,9±20	134,2 ± 20,6
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	16,5 ± 2	16,77 ± 2,5	14,9 ± 1,2	15,31 ± 1,6	15,7± 1,8	16,01 ± 2,2
ZS_Peso	- 0,3 ± 0,7	- 0,22 ± 0,9	- 1 ± 0,48	- 0,83 ± 0,64 **	- 0,7 ± 0,7	- 0,54 ± 0,8*
ZS_Talla	- 0,2 ± 1,1	- 0,03 ± 0,9	- 1,1 ± 0,88	- 0,8 ± 1,14 *	- 0,6 ± 1,1	- 0,43 ± 1,1
ZS_IMC	- 0,4 ± 0,6	- 0,38 ± 0,8	- 0,8 ± 0,48	- 0,67 ± 0,6	- 0,6 ± 0,6	- 0,53 ± 0,7

**Tabla 11.** Variables antropométricas. Muestra total y distribución por sexos

**IMC:** Índice de masa corporal; **ZS:** Z-Score; Significación para comparación entre M1 y M2 \*=p<0,05;

\*\*=p<,01.

En la Tabla 12 se representan los distintos deltas ( $\Delta$ ) que son las diferencias que existen entre los dos momentos del estudio, tanto en la muestra total como desglosando por sexos. No observamos diferencias en los deltas de las variables antropométricas que resultasen estadísticamente significativas comparando entre los sexos.

Variables	NIÑOS (n=12)		NIÑAS (n=12)		TOTAL (n=24)	
	$\Delta$ /Abs	$\Delta$ /%	$\Delta$ /Abs	$\Delta$ /%	$\Delta$ /Abs	$\Delta$ /%
Peso (Kg)	3,39 $\pm$ 1,71	10,32 $\pm$ 5,59	3,18 $\pm$ 2,75	13,26 $\pm$ 7,75	3,28 $\pm$ 2,26	11,86 $\pm$ 6,81
Talla (cm)	5,3 $\pm$ 2,5	3,48 $\pm$ 1,79	6,08 $\pm$ 2,98	5,11 $\pm$ 2,35	5,71 $\pm$ 2,72	4,50 $\pm$ 2,15
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,5 $\pm$ 1,01	2,89 $\pm$ 6,05	0,39 $\pm$ 0,67	2,53 $\pm$ 4,29	0,45 $\pm$ 0,83	2,70 $\pm$ 5,09
ZS_Peso	0,08 $\pm$ 0,26	- 50,12 $\pm$ 135,8	0,19 $\pm$ 0,21	- 31,04 $\pm$ 37,24	0,14 $\pm$ 0,24	- 40,16 $\pm$ 95,78
ZS_Talla	-0,06 $\pm$ 0,59	- 38,3 $\pm$ 91,9	0,32 $\pm$ 0,41	- 32,3 $\pm$ 59,02	0,14 $\pm$ 0,53	-35,34 $\pm$ 75,28
ZS_IMC	0,03 $\pm$ 0,38	- 13,2 $\pm$ 95,12	0,16 $\pm$ 0,38	- 49,91 $\pm$ 142,8	0,09 $\pm$ 0,38	- 32,34 $\pm$ 121,1

**Tabla 12.** Cambios en las variables antropométricas. Muestra total y distribución por sexos  
**IMC:** índice de masa corporal; **ZS:** Z-score;  $\Delta$ : diferencia entre M2 - M1; **Ab:** valores absolutos; **%:** valores en porcentaje.

#### 4.4.1.3. Parámetros analíticos de anemia y metabolismo mineral óseo

En la Tabla 13 no se aprecian diferencias significativas en los resultados analíticos de los niños, de las niñas y del total de la población, salvo aumento de las cifras de hierro en los niños, mejoría de los valores de hemoglobina y fósforo en las niñas e incremento de la ferritina en el total de la muestra.

Variables	NIÑOS (n=12)		NIÑAS (n=12)		TOTAL (n=24)	
	M1	M2	M1	M2	M1	M2
Hb (g/dl)	14 ± 1,3	13,94 ± 1,1	13 ± 0,73	13,82 ± 1,1 **	14 ± 1,1	13,87 ± 1,1
Fe (mcg/dl)	78 ± 28	95,17 ± 34*	80 ± 29,9	88,09 ± 30	79 ± 28	91,46 ± 31
Ferritina (ng/ml)	37 ± 28	51,88 ± 26	26 ± 14,2	41,75 ± 29,4	31 ± 22	46,31 ± 28*
Ca (mg/dl)	9,6 ± 0,5	9,71 ± 0,5	9,8 ± 0,57	9,825 ± 0,42	9,7 ± 0,5	9,773 ± 0,4
P (mg/dl)	4,8 ± 0,4	5,106 ± 0,6	5,1 ± 0,31	4,83 ± 0,5 ***	5 ± 0,4	4,941 ± 0,5
FA (U/L)	482 ± 159	436,1 ± 47	376 ± 124	400,8 ± 112	429 ± 148	417,7 ± 87

**Tabla 13.** Variables obtenidas en la analítica. Muestra total y distribución por sexos

**Hb:** Hemoglobina; **Fe:** hierro; **Ca:** calcio; **P:** fósforo; **FA:** fosfatasa alcalina; Significación para comparación entre M1 y M2 \*=p<0,05; \*\*=p<,01; \*\*\*=p<0,001

En la Tabla 14 se representan los cambios que existen en las variables del laboratorio entre los dos momentos del estudio, en la muestra total y siguiendo una distribución por sexos. Observando diferencias en las cifras medias, aunque estos resultados no resultan estadísticamente significativos comparando entre sexos.

Variables	NIÑOS (n=12)		NIÑAS (n=12)		TOTAL (n=24)	
	$\Delta$ /Abs	$\Delta$ /%	$\Delta$ /Abs	$\Delta$ /%	$\Delta$ /Abs	$\Delta$ /%
Hb (g/dl)	0 $\pm$ 1,2	0,46 $\pm$ 8,5	0,6 $\pm$ 0,69	4,76 $\pm$ 5,21	0,34 $\pm$ 0,96	2,81 $\pm$ 7,1
Fe (mcg/dl)	28 $\pm$ 33	49,76 $\pm$ 73	9,9 $\pm$ 50,2	33,15 $\pm$ 74,2	19,29 $\pm$ 41,7	41,94 $\pm$ 72
Ferritina (ng/ml)	14 $\pm$ 29	131,6 $\pm$ 221	17,7 $\pm$ 31,1	353,6 $\pm$ 1069	16,03 $\pm$ 29,5	253,7 $\pm$ 79
Ca (mg/dl)	0,2 $\pm$ 0,5	2,39 $\pm$ 5,4	- 0,15 $\pm$ 0,73	- 1,17 $\pm$ 7,45	0,02 $\pm$ 0,64	0,49 $\pm$ 6,6
P (mg/dl)	0,4 $\pm$ 0,9	8,48 $\pm$ 17	- 0,43 $\pm$ 0,12	- 8,35 $\pm$ 2,28	- 0,03 $\pm$ 0,74	0,07 $\pm$ 15
FA (U/L)	- 37 $\pm$ 188	9,78 $\pm$ 67	43 $\pm$ 89,2	20,81 $\pm$ 40,12	3 $\pm$ 148,3	15,29 $\pm$ 53

**Tabla 14.** Cambios en las variables analíticas. Muestra total y distribución por sexos

**Hb:** hemoglobina; **Fe:** Hierro; **Ca:** Calcio; **P:** Fósforo; **FA:** Fosfatasa alcalina;  $\Delta$ : diferencia entre M2 y M1; **Ab:** valores absolutos; **%:** valores en porcentaje.

#### 4.4.1.4. Serología de celiaca: Anticuerpos antigliadina deaminada IgA e IgG, Anticuerpos antitransglutaminasa IgA

En la Tabla 15 se aprecia un descenso de los distintos tipos de anticuerpos de serología de celiaca entre los dos momentos, obteniendo resultados significativos en todos los tipos de muestras (en el total de la muestra, en niños y en niñas).

En nuestra muestra existe un descenso de los anticuerpos de forma significativa con la exclusión del gluten de la dieta.

Variables	NIÑOS (n=12)		NIÑAS (n=12)		TOTAL (n=24)	
	M1	M2	M1	M2	M1	M2
AC_AGA (mg/dl)	66 ± 86	5,293 ± 4*	47 ± 50,2	2,45 ± 2,4*	56 ± 69	3,74 ± 3,5***
AC_AGG (mg/dl)	49 ± 54	7,078 ± 5,3*	55 ± 60,1	6,31 ± 8,3*	52 ± 56	6,638 ± 7***
AC_TG (UI IgA/ml)	84 ± 59	19,87 ± 38**	93 ± 49,2	10 ± 11,9***	89 ± 53	14,49 ± 27***

**Tabla 15.** Variables de la serología de celiaca. Muestra total y distribución por sexos

**AC\_AGA:** anticuerpos antigliadina IgA; **AC\_AGG:** anticuerpos antigliadina IgG; **AC\_TG:** anticuerpos antitransglutaminasa; Significación para comparación entre M1 y M2 \*= $p < 0,05$ ; \*\*= $p < 0,01$ ; \*\*\*= $p < 0,001$

Con respecto al cambio sufrido entre la primera y segunda determinación de anticuerpos no se detectaron diferencias significativas entre el grupo de los niños y el grupo de las niñas (ver Tabla 16).

Variables	NIÑOS (n=12)		NIÑAS (n=12)		TOTAL (n=24)	
	$\Delta$ /Abs	$\Delta$ /%	$\Delta$ /Abs	$\Delta$ /%	$\Delta$ /Abs	$\Delta$ /%
AC_AGA (mg/dl)	- 68 ± 89	- 80,8 ± 20	- 45 ± 50,3	- 88,5 ± 11	- 55 ± 70	- 85 ± 16
AC_AGG (mg/dl)	- 48 ± 55	- 71,2 ± 34	- 48 ± 54,8	- 87,8 ± 9,26	- 48 ± 53	- 80,3 ± 24
AC_TG (UI IgA/ml)	- 66 ± 57	- 73 ± 31	- 83 ± 46,7	- 89,3 ± 11,5	- 76 ± 51	- 81,9 ± 24

**Tabla 16.** Cambios ( $\Delta$ ) en la serología de celiaca. Muestra total y distribución por sexos

**AC\_AGA:** anticuerpos antigliadina IgA; **AC\_AGG:** anticuerpos antigliadina IgG; **AC\_TG:** anticuerpos antitransglutaminasa;  $\Delta$ : diferencia en valores entre el M2 y M1; **Ab:** valores absolutos; **%:** valores en porcentaje.

#### 4.4.1.5. DXA

Los resultados más importantes de la densitometría se resumen en la Tabla 17. El Z-score de la densitometría corporal total (TBLH\_Z) no cambia de forma significativa con la exclusión del gluten. Tampoco hay cambios significativos en el Z-Score de la columna lumbar con la modificación de la dieta.

Variables	NIÑOS (=12)		NIÑAS (=12)		TOTAL (=24)	
	M1	M2	M1	M2	M1	M2
TBLH_DMO	0,8 ± 0,1	0,837 ± 0,1	0,7 ± 0,13	0,692 ± 0,14	0,7 ± 0,1	0,746 ± 0,2
TBLH_Z	0,1 ± 0,8	0,516 ± 0,9	- 0,6 ± 1	- 0,47 ± 0,92	- 0,1 ± 0,9	- 0,99 ± 1
L1-L4_Z	- 0,5 ± 1	- 0,08 ± 0,9	- 0,6 ± 0,91	- 0,68 ± 0,99	- 0,5 ± 0,9	- 0,44 ± 1
Total_DMO_fem	0,8 ± 0,2	0,917 ± 0,2	0,7 ± 0,14	0,712 ± 0,15	0,8 ± 0,2	0,788 ± 0,2

**Tabla 17.** Variables de la DXA. Muestra total y distribución por sexos

**TBLH\_DMO:** Densidad mineral ósea corporal total exceptuando el cráneo; **TBLH\_Z:** Z-score de TBLH; **L1-L4\_Z:** Z-score de densidad mineral ósea de la región lumbar L1-L4; **Total\_DMO\_fem:** Densidad mineral ósea total del fémur.

Comparando las diferencias entre las dos mediciones por sexos no encontramos resultados estadísticamente significativos con respecto a la DXA, en la tabla x se representan los cambios producidos en valores absolutos y porcentuales.

Variables	NIÑOS (n=12)		NIÑAS (n=12)		TOTAL (n=24)	
	$\Delta$ /Abs	$\Delta$ /%	$\Delta$ /Abs	$\Delta$ /%	$\Delta$ /Abs	$\Delta$ /%
TBLH_DMO	0 $\pm$ 0	4,66 $\pm$ 2,4	0 $\pm$ 0,02	5,02 $\pm$ 2,35	0,04 $\pm$ 0,02	4,88 $\pm$ 2,3
TBLH_Z	0,1 $\pm$ 0,2	34,32 $\pm$ 118	0,1 $\pm$ 0,28	14,12 $\pm$ 43,1	0,06 $\pm$ 0,25	25 $\pm$ 88,45
L1-L4_Z	0,2 $\pm$ 0,2	42,12 $\pm$ 540	0 $\pm$ 0,41	14,53 $\pm$ 38	0,1 $\pm$ 0,32	29,38 $\pm$ 383
Total _DMO_fem	0 $\pm$ 0	3,76 $\pm$ 5,9	0 $\pm$ 0,03	5,34 $\pm$ 4,9	0,03 $\pm$ 0,04	4,76 $\pm$ 5,2

**Tabla 18.** Cambios ( $\Delta$ ) en las variables de DXA con valores absolutos y en porcentaje. Muestra total y distribución por sexos

**TBLH\_DMO:** Densidad mineral ósea corporal total exceptuando el cráneo; **TBLH\_Z:** Z-score de densidad mineral ósea corporal total exceptuando el cráneo; **L1-L4\_Z:** Z-score de densidad mineral ósea de la región lumbar L1-L4; **Total\_DMO\_fem:** Densidad mineral ósea total del fémur;  $\Delta$ : diferencia en valores entre el M2 y M1. Ab: valores absolutos; %: valores en porcentaje.

#### 4.4.2. Comparación de variables fraccionando la muestra en función de algunas características clínicas y de los resultados de algunos exámenes complementarios

##### 4.4.2.1. Según la presencia de manifestaciones clínicas

Se compararon los niveles de anticuerpos y variables de la DXA en dos grupos de pacientes: los pacientes que tenían algún tipo de síntoma cuando eran diagnosticados y los pacientes que estaban asintomáticos. Los pacientes que tuvieron síntomas en el momento del diagnóstico tuvieron niveles más bajos de DMO a nivel de la columna lumbar con respecto a los que estaban asintomáticos, con resultados estadísticamente significativos (ver Tabla 19).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de anticuerpos de AGA y la elevación de AGA por encima de 10 veces los valores normales entre los pacientes que presentaban diarrea en el momento del diagnóstico de los que no la tenían (ver Tabla 20). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los Z-Score de la DXA entre estos grupos de pacientes.

Variables	CLÍNICA	
	SÍ	NO
	MEDIA ± DS	MEDIA ± DS
L1-L4_Z	- 0,9 ± 0,9	- 0,1 ± 0,5 * p=0.03

**Tabla 19.** Comparación de las distintas variables. Distribución según la variable clínica al diagnóstico  
**L1-L4\_Z:** Z-score de densidad mineral ósea de la región lumbar L1-L4; \*=p≤0,05; \*\*=p≤0,01

Variables	DIARREA	
	SÍ	NO
	MEDIA ± DS	MEDIA ± DS
AC_AGA_1	110,3 ± 104,0	38,4 ± 44,2 * p=0.049
AC_AGA_1_nom	1,5 ± 0,5	1,9 ± 0,3 * p=0.047

**Tabla 20.** Comparación de las distintas variables. Distribución según la variable diarrea al diagnóstico  
**AC\_AGA:** anticuerpos antigliadina IgA; \*=p≤0,05; \*\*=p≤0,01

#### 4.4.2.2. Según el tiempo de evolución

No se encontró, en el momento 1, diferencias en los niveles de anticuerpos ni en las variables densitométricas entre los pacientes cuya evolución era mayor o menor a 1 año en el momento del diagnóstico.

#### 4.4.2.3. Según los niveles de ferritina

Se encontraron diferencias estadísticas significativas en las siguientes variables: niveles de Ac\_AGA, niveles de Ac\_AGA por encima de 10 veces los valores normales y diferencia de los niveles de Ac\_AGA entre el momento 1 y 2, entre los dos grupos. El grupo de pacientes con niveles de ferritina por debajo de 15 ng/ml presentaban cifras más elevadas de anticuerpos en comparación con los que tenían el perfil férrico normal.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los Z-Score de la DXA entre estos grupos de pacientes.

Variables	FERRITINA	
	SÍ	NO
	MEDIA ± DS	MEDIA ± DS
AC_AGG	114,0 ± 65,6	35,5 ± 38,2 ** p=0.007
AC_AGG_nom	1,4 ± 0,5	1,9 ± 0,3 ** p=0.002
Δ_AGG_ab	98,9 ± 63,7	- 33,7 ± 39,2 * p=0.016

**Tabla 21.** Comparación de los niveles de anticuerpos según la variable ferritina <15 ng/ml al diagnóstico AC\_AGG: anticuerpos antigliadina IgG; AC\_AGG\_nom: cifras anticuerpos antigliadina IgG >10 veces los valores normales; Δ\_AGG\_ab: diferencia en valores absolutos de las cifras de AC\_AGG entre el M1 y M2. \*= $p \leq 0,05$ ; \*\*= $p \leq 0,01$ .

#### 4.4.2.4 Según los niveles de anticuerpos

Se evaluaron dos grupos de pacientes en el momento del diagnóstico: el grupo 1, en el cual los pacientes tenían cifras de anticuerpos antitransglutamina tisular por encima de 10 veces los valores normales, y el grupo 2, los que no llegaban a sobrepasar esta cifra. Es decir, en el grupo 1 los niveles de AC\_TG eran >30 UI IgA/ml y en el grupo 2 los niveles eran menores a esta cifra. En la tabla x se muestran las diferencias que encontramos entre

estos dos grupos con respecto a distintas variables analíticas, no se encontraron diferencias en las variables de DXA.

Variables	AC_TG_nom	
	1	2
	MEDIA ± DS	MEDIA ± DS
AC_AGA_1	75,34 ± 74,4	10,46 ± 13,3 *** p=0.001
AC_AGG_1	71,20 ± 58,1	10,01 ± 6,0 *** p=0.001
Δ_AGA_ab	- 72,8 ± 74,5	- 8,68 ± 11,8 ** p=0.002
Δ_AGA_por	- 91,38 ± 7,4	67,86 ± 20,5 ** p=0.01
Δ_AGG_ab	- 66,39 ± 54,7	- 6,17 ± 4,3 ** p=0.003
Δ_TG_ab	- 100,37 ± 35,3	- 9,40 ± 6,1 *** p=0.001
Ferritina	23,68 ± 12,9	52,07 ± 30,2 ** p=0.002

**Tabla 22.** Comparación de los niveles de anticuerpos según la variable anticuerpos transglutaminasa >10 veces los valores normales al diagnóstico

**AC\_TG\_nom:** Niveles de Anticuerpos antitransglutaminasa >10 veces los valores normales; **AC\_AGA\_1:** anticuerpos anti gliadina IgA en M1; **AC\_AGG\_1:** anticuerpos anti gliadina IgG en M1; **Δ:** diferencia en valores de AC entre el M1 y M2; **%:** Valores en porcentaje; **Ab:** Valores absolutos; **1=**grupo 1; **2=**grupo 2; \*= $p \leq 0,05$ ; \*\*= $p \leq 0,01$ ; \*\*\*= $p \leq 0,001$

Los pacientes con títulos altos de AC\_TGt asocian títulos más altos de AC\_AGG y AC\_AGG y cifras más bajas de ferritina al diagnóstico de forma altamente significativa., así como las diferencias que ocurren en las cifras de los anticuerpos entre el momento 1 y 2.

#### 4.4.2.5. Según el resultado de la genética

Los pacientes que presentan el haplotipo HLA-DQ 2 en sus dos alelos (homocigotos) tienen niveles de anticuerpos más elevados al diagnóstico y también tienen una diferencia de anticuerpos mayor tras la exclusión del gluten en comparación con los pacientes heterocigotos. Estas diferencias son estadísticamente significativas (ver Tabla 23). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los Z-Score de la DXA entre estos grupos de pacientes.

Variables	HLA-DQ 2 HOMOCIGOTO	
	SÍ	NO
	MEDIA ± DS	MEDIA ± DS
AC_AGG_1	50,6 ± 65,9	58,5 ± 44,4 * p=0.022
AC_TG_1	66,0 ± 56,8	128,0 ± 0,0 * p=0.05
AC_TG_1_nom	1,5 ± 0,5	1,0 ± 0,0 * p=0.046
Δ_AGA_ab	- 29,8 ± 34,8	- 79,1 ± 61,8* p=0.023
Δ_TG_ab	- 53,7 ± 52,2	- 116,8 ± 12,7 * p=0.039

**Tabla 23.** Comparación de variables. Distribución según la genética al diagnóstico

AC\_AGG\_1: Anticuerpos antigliadina IgG en M1; AC\_TG\_1: Anticuerpos antitransglutaminasa IgA en M1; AC\_TG\_nom: Niveles de Anticuerpos antitransglutaminasa >10 veces los valores normales;

Δ: Diferencia en valores de AC entre el M2 y M1; Ab: Valores absolutos; \* = p ≤ 0,05; \*\* = p ≤ 0,01; \*\*\* = p ≤ 0,001

#### 4.4.2.6. Según el resultado de la biopsia

En la siguiente tabla se representan las diferencias encontradas entre los pacientes con atrofia vellositaria con mayor grado de afectación (3C) y aquellos que tenían un grado inferior de forma agrupada (grados 3A y 3B de la clasificación de Marsh modificada). No

hubo ningún paciente con biopsia duodenal con afectación grado 2 de la clasificación. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los Z-Score de la DXA entre estos grupos de pacientes.

Variables	BIOPSIA	
	3C	3A + 3B
	MEDIA ± DS	MEDIA ± DS
AC_AGA_1	21,7 ± 22,4	99,8 ± 90,1 * p=0.018
AC_AGA_1_nom	2,0 ± 0,0	1,5 ± 0,5 * p=0.016
AC_AGG_1	37,2 ± 63,4	53,6 ± 46,4 * p=0.048
AC_TG_1_nom	1,7 ± 0,5	1,1 ± 0,3 * p=0.013
Δ_AGA_ab	- 19,1 ± 21,9	- 112,5 ± 89,2 ** p=0.005
Δ_AGA_%	- 75,7 ± 20,6	- 92,8 ± 6,6 * p=0.043

**Tabla 24.** Comparación de variables. Distribución según el grado de atrofia intestinal al diagnóstico  
**AC\_AGA\_1:** Anticuerpos antigliadina deaminada IgA en M1; **AC\_AGA\_nom:** Niveles de Anticuerpos >10 veces los valores normales; **AC\_AGG\_1:** Anticuerpos antigliadina IgG en M1; **AC\_TG\_nom\_1:** Niveles de Anticuerpos antitransglutaminasa >10 veces los valores normales en M1; **Δ:** diferencia en valores de AC entre el M2 y M1; **Ab:** valores absolutos; **%:** valores en porcentaje; \*= $p \leq 0,05$ ; \*\*= $p \leq 0,01$ ; \*\*\*= $p \leq 0,001$

Los pacientes con mayor grado de atrofia intestinal tienen niveles de anticuerpos más elevados de AGA, AGG e incluso en el rango de 10 veces los valores normales para AC TGt, AGA en el momento inicial, en comparación con los que tienen un grado menor de afectación vellositaria, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. También existen diferencias significativas entre los pacientes que tienen más o menos 10 veces los valores normales de TGt en los delta de los AGA.

#### 4.4.3. Correlación entre variables cuantitativas

Las siguientes variables cuantitativas fueron correlacionadas entre sí: meses de lactancia materna exclusiva, meses de lactancia materna total, meses de evolución clínica antes del diagnóstico, peso, talla, IMC, Z-scores de peso, talla e IMC, niveles de IgA TGt, IgA antigliadina deaminada, IgG antigliadina deaminada, delta de IgA TGt, delta de IgA antigliadina deaminada, delta de IgG antigliadina deaminada, densidad mineral ósea corporal total (TBLH\_DMO), densidad mineral ósea del fémur (Total\_DMO\_fem), Z-Score de la densidad de la columna lumbar (L1-L4\_Z) y Z-Score de todo el cuerpo (TBLH\_Z).

Los principales resultados obtenidos fueron los que se muestran en las siguientes tablas.

Variables	TBLH_DMO	Total_DMO_fem	Ferritina (ng/ml)	Hb (g/dl)	introducción gluten (meses)
EDAD	0,899**	0,784**	0,518*	0,505*	- 0,424*

**Tabla 25.** Correlación (valor r) entre la edad y distintos tipos de variables

**Hb:** Hemoglobina (g/dl); **TBLH\_DMO:** Densidad mineral ósea corporal total exceptuando el cráneo (g/cm<sup>3</sup>); **Total\_DMO\_fem:** Densidad mineral ósea total del fémur (g/cm<sup>3</sup>); \*= $p < 0,05$ ; \*\*= $p < 0,01$

La edad se relacionó de forma positiva con las cifras de hemoglobina ( $r=0.505$ ;  $p=0,014$ ), ferritina ( $r=0.518$ ;  $p=0,011$ ), densidad mineral ósea corporal total (TBLH\_DMO) ( $r=0.899$ ;  $p=0$ ), densidad mineral ósea del fémur ( $r=0,784$ ;  $p=0$ ). La edad se correlacionó de forma negativa con la edad de introducción del gluten ( $r = - 0,424$ ;  $p=0,039$ ).

En cuanto a los datos antropométricos obtuvimos que el Z-score del IMC se correlacionó de forma positiva con la TBLH\_DMO ( $r=0,463$ ;  $p=0,023$ ) y DMO femoral ( $r=,430$ ;  $p=0,036$ ).

Var	T° Evol	ZS_IMC	AC_AGA	AC_AGG	AC_TG	TBLH_DMO	TBLH_Z	L1-L4_Z	Total_fem
Hb	0,191	0,313	0,146	- 0,088	-0,325	0,579**	0,570*	0,179	0,417*
Fe	0,074	0,471*	- 0,462*	- 0,377	-0,265	0,061	- 0,212	- 0,246	- 0,038
Fer	0,022	- 0,023	- 0,104	- 0,505*	-0,513*	0,542**	0,281	0,066	0,496*
Ca	- 0,523*	- 0,274	0,034	- 0,016	-0,238	- 0,331	- 0,074	- 0,336	- 0,412
P	- 0,449	- 0,029	0,025	0,409	-0,318	- 0,47	- 0,464	- 0,692*	- 0,623*
FA	0,455	0,199	0,017	- 0,029	0,052	0,474	0,582*	0,336	0,407

**Tabla 26.** Correlación (valor r) entre variables analíticas con las variables DXA y serología de celiaca  
**Hb:** Hemoglobina (g/dl); **Fe:** Hierro (mcg/dl); **Fer:** Ferritina: (ng/ml); **Ca:** calcio (mg/dl); **P:** fósforo (mg/dl); **FA:** fosfatasa alcalina (U/L); **T° Evol:** Tiempo de evolución de la clínica hasta M1; **AC\_AGA:** anticuerpos antigliadina IgA; **AC\_AGG:** Anticuerpos antigliadina IgG; **AC\_AGA:** Anticuerpos antigliadina IgA; **AC\_AGG:** Anticuerpos antigliadina IgG; **AC\_TG:** Anticuerpos antitransglutaminasa; **TBLH\_DMO:** Densidad mineral ósea corporal total exceptuando el cráneo; **TBLH\_Z:** Z-score de TBLH; **L1-L4\_Z:** Z-score de densidad mineral ósea de la región lumbar L1-L4; **Total\_DMO\_fem:** Densidad mineral ósea total del fémur. \*= $p < 0,05$ ; \*\*= $p < 0,01$

El tiempo de evolución hasta ser visto en consulta se correlaciona de forma negativa ( $r = -0,523$ ) con las cifras de calcio, con resultados significativos ( $p = 0,031$ ).

Las cifras de hemoglobina están relacionadas con la edad, densidad mineral ósea a nivel corporal total, con su Z-score y además con la DMO a nivel de fémur.

El hierro se correlaciona de forma directa y significativa con el Z-score del IMC y guarda una correlación inversa con los niveles de anticuerpos antigliadina IgA.

La ferritina guarda una correlación positiva con los g/cm<sup>2</sup> de densidad mineral ósea en región corporal total y cabeza de fémur, mientras que tienen una correlación negativa entre los títulos de anticuerpos TG y AAG.

La fosforemia tiene un coeficiente de correlación de Pearson de -0.69 cuando la comparamos con Z\_L1-L4. Asimismo sigue una correlación negativa con la densidad del fémur.

La fosfatasa alcalina se relaciona con el Z\_TBLH\_DMO de forma positiva.

La correlación entre las cifras de los distintos anticuerpos y la correlación entre ellos con los Delta de los anticuerpos, se representan a continuación en la tabla 27.

Variables	AC_AGA_1	AC_AGA_2	AC_AGG_1	AC_AGG_2	AC_TG_1	AC_TG_2
AC_AGA_1	-	-	-	-	-	-
AC_AGA_2	0,574**	-	-	-	-	-
AC_AGG_1	0,33	0,03	-	-	-	-
AC_AGG_2	0,13	0,19	0,611**	-	-	-
AC_TG_1	0,427*	0,24	0,42	0,41	-	-
AC_TG_2	0,02	0,20	0,452*	0,554**	0,32	
$\Delta$ _AGA_ab	- 0,9**	- 0,54**	- 0,32	- 0,12	- 0,41	- 0,01
$\Delta$ _AGA_%	- 0,47*	0,0	- 0,49*	- 0,18	- 0,6**	- 0,04
$\Delta$ _AGG_ab	- 0,32	- 0,01	- 0,994**	- 0,523*	- 0,42	- 0,40
$\Delta$ _AGG_%	- 0,20	0,07	- 0,31	0,26	- 0,13	- 0,08
$\Delta$ _TG_ab	- 0,42	- 0,14	- 0,39	- 0,33	- 0,87**	0,19
$\Delta$ _TG_%	- 0,15	0,15	- 0,18	0,03	- 0,15	0,764**

**Tabla 27.** Correlación (valor r) entre anticuerpos de serología de celiaca, entre sí y con el Delta de los mismos  
**AC\_AGA\_1:** Anticuerpos antigliadina IgA en M1; **AC\_AGA\_2:** Anticuerpos antigliadina IgA en M2;  
**AC\_AGG\_1:** Anticuerpos antigliadina IgG en M1; **AC\_AGG\_2:** Anticuerpos antigliadina IgG en M2;  
**AC\_TG\_1:** Anticuerpos antitransglutaminasa en M1; **AC\_TG\_2:** Anticuerpos antitransglutaminasa en M2;  
 $\Delta$ : Diferencia en valores de AC entre el M1 y M2; %: Valores en porcentaje; **Ab:** Valores absolutos.  
 \*=p<0,05; \*\*=p<0,01

	$\Delta\_AGA\_ab$	$\Delta\_AGA\_%$	$\Delta\_AGG\_ab$	$\Delta\_AGG\_%$	$\Delta\_TG\_ab$	$\Delta\_TG\_%$
$\Delta\_AGA\_ab$	-	-	-	-	-	-
$\Delta\_AGA\_%$	0,485*	-	-	-	-	-
$\Delta\_AGG\_ab$	0,325	0,502*	-	-	-	-
$\Delta\_AGG\_%$	0,209	0,211	0,364	-	-	-
$\Delta\_TG\_ab$	0,421	0,595**	0,378	0,121	-	-
$\Delta\_TG\_%$	0,157	0,448*	0,198	0,247	0,561**	-

**Tabla 28.** Correlación (valor r) entre variables los deltas ( $\Delta$ ) de los anticuerpos de la serología de celiaca  
 $\Delta$ : Diferencia en valores de AC entre el M1 y M2; **AGA**: Anticuerpos antigliadina; **AGG**: Anticuerpos antigliadina; **TG**: Anticuerpos antitransglutaminasa; **%**: Valores en porcentaje; **Ab**: Valores absolutos; \*= $p < 0,05$ ; \*\*= $p < 0,01$

Se pudo observar cómo los títulos de anticuerpos antigliadina IgA y antitransglutaminasa siguen una correlación directa en el momento del diagnóstico. También cómo los deltas siguen una correlación negativa con los títulos de anticuerpos, hay que tener en cuenta que los delta de los anticuerpos se calcularon restando los valores en el momento 2 menos el momento 1. Los deltas de los AGA se correlacionan positivamente con los delta de los TG y de los AGG, siguen una misma tendencia.

Los niveles de anticuerpos antigliadina IgA se correlacionaron de forma estadísticamente significativa con los meses de evolución clínica hasta el diagnóstico con un coeficiente de correlación de Pearson de 0.695 con una “p” altamente significativa.

En cuanto a la correlación de las variables de la densitometría no se detectó correlación con las variables antropométricas, ni con el mes en el que se introdujo el gluten, ni con los meses de lactancia materna exclusiva ni lactancia materna total, ni con la antropometría al nacimiento, ni tampoco con la serología de celiaca. Se observó correlación con la edad, con el Z-score de IMC, con algunos parámetros analíticos como la hemoglobina, ferritina, fosforemia y fosfatasa alcalina, según se describió en las tablas previamente.

## **5. DISCUSIÓN**

## 5.1. Descripción de la muestra

La muestra seleccionada se obtuvo de los pacientes derivados desde atención primaria a la consulta de atención especializada de gastroenterología infantil de nuestro hospital. Se incluyeron todos los pacientes que eran diagnosticados de enfermedad celiaca de forma consecutiva durante el periodo del estudio. Se realizó de forma prospectiva. Se trata de una muestra de un tamaño no muy elevado, debido a que un gran número de los pacientes que se iban diagnosticando durante el periodo de inclusión eran menores de 3 años y tuvieron que excluirse del estudio por no disponer de los medios adecuados para realizar una sedación en el recinto universitario (lugar donde se realizaba la DXA).

En nuestro estudio no había una predisposición por sexo. La ratio obtenida en nuestra muestra es de 1:1. No hay demasiados estudios donde se evidencie un predominio por sexo en la población infantil, parece que es algo más prevalente en el género femenino, lo que se confirma en publicaciones sobre pacientes celíacos adultos donde sí se ha observado una mayor prevalencia de enfermedad celiaca en mujeres; al igual que en otras enfermedades de origen autoinmune. El investigador Ivarsson et al, 2003, en un estudio realizado en población infantil obtuvo un riesgo relativo de 2 a favor de las niñas con respecto a los niños para padecer la enfermedad celiaca y atribuyeron la posibilidad de ser estas más susceptibles genéticamente a los factores del ambiente para desarrollar la enfermedad (Ivarsson A et al., 2003).

MJ Llorente-Alonso también estableció una ratio masculino:femenino de 1:2 en población pediátrica, mientras que en adultos esta relación puede ser más elevada, hasta de 1:4. (MJ Llorente-Alonso et al, 2006).

Recientemente, en Madrid, se ha investigado sobre la prevalencia en pacientes con factores de riesgo y se ha obtenido que el género femenino tenía una OR 5,7 (Cilleruelo ML et al, 2015).

Sin embargo, curiosamente, en un estudio de prevalencia catalán se detectaron 1042 niños frente a 968 niñas, lo que supondría una relación de 1.1:1, prácticamente similar a los datos obtenidos en nuestra serie (Mariné M et al., 2011).

Esto, quizá, nos indica que el género, de momento, no es un factor determinante en el impacto de la enfermedad durante la infancia.

El rango de edades de nuestros pacientes analizados estaba comprendido entre los 3,6 y 13,3 años. En otras series pediátricas, en las que también se realizan densitometrías a niños, como las publicadas por Blazina S. et al 2010, Balci et al 2011, Mager MR et al 2011, amplían el margen superior hasta los 16-18 años. (Blazina S et al., 2010), (Balci TA et al., 2011), (DR Mager et al., 2012).

El nuestro caso el rango de edad superior se limitó a los 14 años porque en la consulta de gastroenterología especializada sólo recibimos pacientes inferiores a esta edad según lo regulado en nuestra comunidad de Castilla y León.

En nuestro estudio la limitación en la edad inferior se debe, según lo expuesto anteriormente, a la dificultad que preveíamos para que los niños permanecieran inmóviles durante 15 minutos en la mesa de exploración sin poder ser sometidos a técnicas de sedonalgesia. En los estudios mencionados en el párrafo superior también acotaron la edad a los 3 años de edad, mientras que otros como Heyman R et al, 2009 analizaron la DMO desde pacientes de 2,3 años (Heyman R et al., 2009) e incluso alguno fue realizado en pacientes en período neonatal con controles a los 3 y 6 meses, sin sedación, justo tras la toma de alimentación. (Quintal VS et al., 2014).

## **5.2. Enfermedad celiaca y antecedentes familiares**

Según estudios de prevalencia, la probabilidad de padecer la enfermedad celiaca en familiares de enfermos celíacos aumenta en un porcentaje variable dependiendo del grado de consanguinidad y del haplotipo que presente el familiar. Así por ejemplo, Dubé et al 2005, describen 5 investigaciones realizadas en las décadas de los 70 y 90 en el norte de Europa, que analizaban a familiares de primer grado mediante biopsia digestiva, con un muestra total de 494 pacientes y se detectaron una prevalencia de enfermedad celiaca entre el 5,5- 22,5 %, siendo la prevalencia combinada del 16%. Por otra parte, en otros 12 estudios, en los que además de analizar las biopsias se hacía screening serológico, se evidenció una prevalencia variable en función del grado de atrofia considerada para el

diagnóstico de enfermedad celiaca, así pues la prevalencia en familiares de primer grado sería del 7,6%, ascendiendo al 44,1% si el diagnóstico se hiciera con una alteración de la mucosa tipo I de la clasificación de March. También en este artículo se hace referencia a la prevalencia en familiares de segundo grado obteniendo distintos resultados de prevalencia, en un estudio estadounidense donde se realizaba detección de anticuerpos y se confirmaba con biopsia digestiva la prevalencia fue 19,5% en el segundo grado familiares y 17,0% en primos carnales. En otro estudio de EEUU se obtuvo un 2,6 % y en otro húngaro un 5,5% (Dubé C et al., 2005). Según el pediatra Vitoria JC et al, en hermanos de enfermos celíacos la probabilidad de padecer la misma enfermedad oscila entre el 2-14%. Aunque este porcentaje es variable dependiendo del genotipo del parentesco, si es HLA DQ 2 homocigoto o heterocigoto. Comenta que el 40 % de los hermanos tendrán una probabilidad <1% de ser celíacos, el 30% una probabilidad entre 1-10% y en el otro 30% restante la probabilidad de padecer la enfermedad será mayor al 25% (Vitoria JC et al., 2013).

Si el familiar se trata de un hermano gemelo dicigótico la concordancia de afección de enfermedad celiaca es del 25 %, pero si es un gemelo monocigoto se incrementa sustancialmente hasta un 75% (Vitoria JC et al., 2013).

En nuestra serie la incidencia de familiares con enfermedad celiaca fue de un 16,7%. También, es sabida, la asociación que existe entre la celiaca y otras enfermedades autoinmunes. En la literatura existe una prevalencia del 5% de tiroiditis autoinmune en la población celiaca, de los pacientes celíacos el 14 % asociará una tiroiditis autoinmune. (Counsell CE et al., 1994). En nuestra muestra se detecta patología tiroidea en un 16% de los familiares. La diabetes melitus (DM) tipo 1 se asocia a enfermedad celiaca; entre un 4-8% de los diabéticos desarrollará una celiaquía, mientras que de los celíacos hasta un 8% padecerán DM1. El 3,5% de los hijos de padres diagnosticados de DM1 padecerán EC.

### **5.3. Enfermedad celiaca y antecedentes personales**

#### **5.3.1. Enfermedad celiaca y antecedentes perinatales**

##### **5.3.1.1. Tipo de parto**

En nuestro estudio el 20,8% de los pacientes habían nacido mediante cesárea. En el CAULE se registran el 20 % de cesáreas del total de recién nacidos vivos coincidiendo con el porcentaje de nuestra muestra. En la literatura ha habido informes contradictorios en cuanto a los factores prenatales y perinatales que afectan el riesgo para el desarrollo de la enfermedad celíaca.

Existen distintos estudios que hablan sobre la asociación entre factores perinatales y enfermedad celiaca. Un grupo de autores españoles (Pozo-Rubio T et al., 2013) intentaron relacionar cómo los factores ambientales, pueden influir en la flora intestinal y así en la respuesta inmune mediada por células T. Observaron cómo el parto por cesárea se asoció con un menor porcentaje de células CD4 + CD25 +, que son moléculas receptoras que están en los linfocitos y que favorecen la activación de la respuesta inmune, por lo tanto, la cesárea sería un factor ambiental “protector” para desarrollar la enfermedad celiaca. (Pozo-Rubio T et al, 2013) Por otro lado, Canova C, realizó un estudio de cohortes en una población del norte de Italia a lo largo de 23 años y obtuvo un total de 866 niños celíacos confirmados mediante biopsia, analizó los factores perinatales de éstos pacientes, incluyendo cesárea, sin percibir un aumento del riesgo de celiaquía en la infancia (Canova C et al, 2014). Recientemente Emilsson L et al, 2015 ha publicado un estudio prospectivo en el que se describió una amplia cohorte de madres e hijos de la población noruega, en el cual no encontraron relación ni en cuanto al tipo de parto (OR de 0,83) ni en cuanto al peso y talla al nacimiento (Emilsson L et al., 2015). Por el contrario otros investigadores obtuvieron datos a favor de la relación entre el parto por cesárea y la aparición de enfermedad celiaca como Franks I (Franks I. et al., 2010). También Decker E, 2010 obtuvo una odd ratio de 1,8. (Decker E et al., 2010). Siguiendo con su hipótesis de que si el parto es vaginal o por cesárea la microbiota que tendrá el recién nacido será diferente y de la misma manera variará el modo en que responda el sistema inmune del huésped, un año

después publicó otro artículo donde también detectó asociación entre EC y parto mediante cesárea (Decker E. et al., 2011).

### **5.3.1.2. Antropometría al nacimiento y edad gestacional**

La media del peso de recién nacido fue de  $3.165 \pm 441,1$  gramos. La media de talla de recién nacido fue de  $49.43 \pm 2,1$  cm, con un rango entre 46 cm y 54 cm.

En nuestra serie no había ningún paciente con bajo peso para la edad gestacional, todos los pacientes tenían un Z-score dentro de lo normal entre -2 DS y +2 DS. Existen estudios que exponen el riesgo de presentar retraso del crecimiento intrauterino, bajo o muy bajo peso al nacer y prematuridad en madres con enfermedad celiaca no diagnosticadas ni tratadas durante el embarazo. Estos estudios muestran un grado de asociación variable aunque positiva. Así por ejemplo Ludvigsson JF et al. en el año 2005 describieron una relación entre las madres celiacas no tratadas y recién nacidos con bajo peso al nacimiento con una odd Ratio de 2,13; Salvatore S. et al en 2007 en Italia, obtuvo una OR de 6.97 y Khashan AS et al 2010 en Dinamarca, encontró una relación algo inferior (de 1,31) (Ludvigsson JF, et al, 2010). En el año 2014 se publicó un artículo que hacía una revisión de la literatura de este tema concluyendo que las madres con enfermedad celiaca sin diagnosticar tenían más probabilidad de tener hijos con bajo peso al nacer o mediante parto prematuro. (Moore ML et al, 2014).

Así en nuestra serie sólo existían 2 pacientes que tenían madres celiacas, la antropometría de peso y talla de las niñas hijas de madres celiacas no estaba alterada, es decir, era  $>$  de -2DS, además no fueron pacientes prematuras, las dos nacieron con una edad gestacional de 38 semanas. Una de las madres ya estaba diagnosticada de celiaca mientras que la otra se diagnosticó a partir del diagnóstico de la niña, así que tomó gluten durante el embarazo. No se puede sacar ningún tipo de conclusión al respecto, ya que se trata de dos experiencias aisladas. Si bien, la paciente cuya madre tomó gluten durante el embarazo tenía un Z score de -1,36 DS de peso y -1.01 DS de talla para la EG de 38 semanas.

Martínez-Mesa J realizó una revisión en el 2011 donde se incluyeron distintos estudios longitudinales que medían la columna vertebral, cuello femoral o la masa ósea total corporal por DXA, entre ellos había cuatro que eran pediátricos, como conclusión establecieron la influencia del PRN sobre la DMO del adulto. En nuestro estudio no hubo ningún individuo que fuera PEG, por lo que no podemos tener ese posible factor de confusión entre los resultados.

### **5.3.2. Enfermedad celiaca y tipo de lactancia**

Muchos de los estudios tienen por hipótesis que cambios en la dieta pueden influir en la patogenia de la enfermedad, por lo que buscan entre las posibles variables la asociación de factores alimentarios como el tipo de lactancia y la duración de la misma en la aparición de EC. Así pues, Ivarsson A. et al. describieron el cambio de incidencia de enfermedad celiaca en la población sueca relacionado con el cambio en las pautas de introducción del gluten. A partir de 1995 se preconizó la recomendación de introducción del gluten entre los 4 y 6 meses según se estaba amamantando con la lactancia materna (Ivarsson A et al., 2000). Este mismo autor en el año 2013, estudia dos cohortes de niños a los 12 años de edad, unos procedentes de la cohorte de 1993 (dentro de los años de la epidemia sueca) y la otros pertenecientes a una cohorte de 1997 (cuando la introducción del gluten se recomendaba con lactancia materna por considerarse un factor protector) observando una menor incidencia en la segunda y considerando que la recomendación de la lactancia materna como factor inmunomodulador habría que mantenerla (Ivarsson A et al., 2013). La recomendación de la ESPGHAN en el 2008 promueve el amamantamiento con lactancia materna mientras se realiza la introducción del gluten (Agostoni C et al. 2008). A partir de las investigaciones publicadas en el 2014 estas indicaciones se ponen en duda. Lionetti E et al., en su estudio que incluyeron niños con familiares de primer grado afectados de enfermedad celiaca y administraron gluten en dos momentos diferentes, a un grupo a los 6 meses y al otro a los 12 meses, observaron cómo la incidencia a los 2 años parecía ser más elevada en el grupo de introducción precoz, pero esta incidencia se igualaba cuando se valoraban los mismos pacientes a los 5 años. Además en el estudio se valoró la variable de si la introducción del gluten se realizó estando con lactancia materna o artificial y la

duración de lactancia, sin encontrarse asociación entre la lactancia materna y el desarrollo de EC. Concluyeron que la lactancia no modificó el riesgo de la enfermedad celíaca entre los lactantes en riesgo (Lionetti E et al., 2014).

Vriezinga SL et al, en el proyecto PREVENTCD en el que administraban pequeñas cantidades de gluten vs placebo a familiares de grupos de riesgo estando tomando lactancia materna y se valoraba la incidencia de enfermedad a los 3 años, ultimaron que la lactancia, independientemente de si era exclusiva o si se estaba administrando durante la introducción del gluten, no influyó significativamente en el desarrollo de la enfermedad celíaca (Vriezinga SL et al., 2014).

Jansen MA. et al describieron un subconjunto de niños que eran genéticamente de alto riesgo, HLA-DQ2 o HLA-DQ8 positivos, dentro de una cohorte de base poblacional a los que retrospectivamente se evaluaron distintas variables: la lactancia materna, momento de introducción del gluten y la aparición de anticuerpos antitransglutaminasa. Las conclusiones derivadas de este estudio demostraron que la duración de la lactancia materna más de 6 meses no disminuye el desarrollo de anticuerpos, ni la aparición de la enfermedad celíaca a la edad de 6 años (Jansen MA. et al., 2014).

Estos últimos autores comentan que no hay datos estadísticamente significativos que orienten a decir que la lactancia materna sea un factor protector para el desarrollo de celiaquía, pero hay otros investigadores, como Størdal K et al, que no sólo eso, sino que por el contrario, refieren que la lactancia materna aumenta el riesgo de padecerla si se prolonga por encima de los 12 meses. Estos autores analizaron una cohorte de 82.167 niños noruegos, diagnosticando 324 celíacos, y observando en sus resultados un mayor riesgo en los niños amamantados por encima de los 12 meses de edad. Es importante señalar algunas limitaciones del estudio, como que la cohorte los niños no se estratificó según el riesgo genético que el estudio tiene una importante pérdida de pacientes y que la recogida de información no fue del todo adecuada. (Størdal K et al., 2015). La lactancia materna tiene muchos beneficios y recortar su duración, si tuviéramos en consideración este último artículo podría tener graves consecuencias para los niños. La OMS la recomienda hasta los 2 años y de forma exclusiva hasta los 6 meses. La lactancia materna posee múltiples efectos

beneficiosos a muchos niveles (infecciosos, neurocognitivos, prevención de obesidad, tensión arterial, diabetes) y debe seguir promocionándose.

En nuestra muestra casi el 80% de las madres de nuestros pacientes siguieron las recomendaciones de la OMS, no se obtuvieron resultados significativos cuando se correlacionó la duración de la lactancia materna ni de la lactancia mixta con la existencia de mayor afectación clínica ni una evolución más precoz, ni alteraciones analíticas con datos de malabsorción, ni con mayor afectación de la serología de celiaca, ni con el grado de biopsia intestinal, por lo tanto, según nuestro estudio no existe una relación entre la duración ni el tipo de lactancia con la aparición de datos de enfermedad celiaca.

Por lo tanto, debería revisarse la indicación de introducir el gluten mientras se está administrando lactancia materna, así como la recomendación de Størdal K et al de restringir la duración de la lactancia hasta los 12 meses por el riesgo de desarrollo de EC. Esto último implicaría una contradicción con la recomendación de la OMS que incita a amamantar hasta los 2 años de edad ya que son muchos los beneficios de la lactancia materna sobre la salud y otras enfermedades.

### **5.3.3. Enfermedad celiaca y momento de introducción del gluten**

Para hablar de la relación entre el momento de introducción del gluten en la alimentación del lactante y el desarrollo de enfermedad celiaca hay que remontarse al siglo XX. Antes de los años 80 se recomendaba la introducción del gluten entre los 4 y 6 meses de edad. A partir de esta década, se pasó a indicar que se hiciera a los 6 meses. En estudios epidemiológicos se describió que entre 1985 a 1987 la tasa de incidencia anual de enfermedad celiaca en niños menores de 2 años de edad se cuadruplicó a 200-240 casos por 100.000 personas/año. A este aumento de incidencia se le conoció como la epidemia sueca y se consideró que fue debida a cambios en la alimentación, al haber retrasado el momento de introducción del gluten a los 6 meses, también consideraban que podía tener que ver con la cantidad de gluten administrada durante la introducción y el tipo de lactancia, por todo ello se cambiaron las pautas de nuevo y se recomendó la introducción a los 4-6 meses como previamente, con introducción gradual y asociando lactancia materna. En un estudio epidemiológico realizado en Suecia en el año 2000, observaron un descenso de la

incidencia a partir de 1995, con este último cambio en el hábito alimentario, cayendo a 50-60 casos por 100.000 personas/año (Ivarsson A et al., 2000).

Ante estos resultados, aparentemente tan evidentes, y otro estudio de Norris et al, que obtiene conclusiones en la misma línea, la ESPGHAN recomendó en 2008 introducir el gluten entre los cuatro y los seis meses de forma progresiva, mientras la madre aún amamanta (Agostoni C et al. 2008). El estudio de Norris es prospectivo observacional realizado en Colorado, entre 1994 a 2004 analizando a 1560 niños pertenecientes a grupo genético de riesgo. Se encontraron a 51 niños celíacos y se observó un riesgo más alto, hasta 5 veces más, de padecer la enfermedad celíaca en aquellos niños que habían introducido el gluten cuando tenían menos de 3 meses y también, en aquellos que lo habían hecho tardíamente, es decir, a una edad mayor de 7 meses (Norris JR et al., 2005). De este modo los últimos años hemos vivido con la propuesta de introducir el gluten entre los cuatro y los seis meses de forma gradual, en pequeñas cantidades y coincidiendo con una alimentación preferentemente a base de leche materna. También se ha recalcado sobre que si la introducción de gluten se realiza antes de los 3 meses de edad o después de los 7 meses de edad, aumenta el riesgo de enfermedad celíaca. Se ha hablado de la tolerancia inmunológica que se genera al introducirlo progresivamente y del papel inmunomodulador y protector de la lactancia materna.

Muchos autores ratifican estas ideas como Ivarsson A et al y Størdal K en sus estudios publicados en el año 2013. Ivarsson A vuelve a confirmar la existencia de relación entre cómo y cuándo introducir el gluten con el desarrollo de enfermedad celíaca. En su estudio analiza dos cohortes de niños a los 12 años de edad, los que nacieron en los años de epidemia sueca y en la otra cohorte los que nacieron posteriormente a la misma (en el 1997) y observó que la segunda cohorte tenía menor incidencia de enfermedad. Størdal K et al en Noruega, describe un aumento del riesgo de EC en niños que introducen el gluten después de 6 meses en una cohorte de 82.167 niños donde se diagnosticaron 324 celíacos, en este estudio también se obtiene como resultados un mayor riesgo en los niños amamantados por encima de los 12 meses de edad, lo que se comentará en el siguiente apartado (Ivarsson A et al., 2013).

Más recientemente, en Octubre del 2014, se han publicado tres estudios importantes y bien elaborados que están en contraposición con las investigaciones y recomendaciones anteriores. El primero de ellos se trata de un estudio prospectivo aleatorizado y doble ciego, en el que han participado múltiples centros a nivel internacional y que fue dirigido por la italiana Lionetti. Se incluyeron niños con familiares de primer grado afectados de enfermedad celiaca y se estratificaron al azar en dos grupos, a uno se les introducía el gluten a los 6 meses y al otro grupo a los 12 meses. Se analizaron los anticuerpos y el HLA en distintos momentos hasta los 10 años de edad y se obtuvo como resultados que a los 2 años la incidencia de niños diagnosticados de celiaca era más alta en el grupo que introdujo el gluten a los 6 meses de edad, pero cuando se analizaban a los 5 años esta incidencia se igualaba. Por lo tanto, el momento de introducción del gluten influye en el momento de aparición de la enfermedad, pero no modificó el riesgo de la enfermedad celíaca entre los lactantes con genotipo de riesgo. Es decir, la introducción posterior de gluten sólo se asoció con un retraso en la aparición de la enfermedad, pero no aumentó su probabilidad de padecerla. Lo que sí que establecieron fue que un genotipo de alto riesgo es el mejor predictor para padecer la enfermedad (Lionetti E et al., 2014).

El segundo, es el conocido como proyecto PreventCD, se trata de un ensayo clínico con fuerte evidencia científica en el que muestran que la ingesta de gluten en pequeñas cantidades no reduce la incidencia de EC. Se incluyeron niños familiares de primer grado de un enfermo celiaco y se estratificaron al azar en dos grupos, a uno se le administraban 100 mg de gluten entre los 4 y 6 meses de edad y al otro se le aportaba un placebo. Se analizó la autoinmunidad periódicamente y los diagnósticos se confirmaron mediante biopsia. Se valoró la incidencia de enfermedad celiaca en ambos grupos sin encontrarse resultados significativos. Como conclusión comentaron que la introducción de pequeñas cantidades de gluten entre las 16 a 24 semanas de edad no redujo el riesgo de enfermedad celiaca a la edad de 3 años en este grupo de niños de alto riesgo (Vriezinga SL et al., 2014).

El tercer estudio lo realizaron en Holanda, Jansen MA et al, con 1679 participantes pertenecientes a grupo de riesgo por presentar la genética HLA DQ 2 o DQ8. Se estudió la serología de celiaca a los 6 años de edad (desglosando si los títulos superaban 10 veces el valor normal) y se registró mediante cuestionario el momento de introducción del gluten y la duración y tipo de lactancia (indicando, en ambas, si antes o después de los 6 meses de

edad). Como resultados obtuvieron que la introducción del gluten por encima de los 6 meses de edad no se relacionó con concentraciones más elevadas de anticuerpos de la serología de celiaca. Por lo tanto, retrasar la introducción del gluten no aumenta el riesgo de enfermedad (Jansen MA et al., 2014).

Cada uno de estos estudios han proporcionado una evidencia para proceder al cambio de concepto que se venía teniendo en las últimas dos décadas.

En nuestra muestra la mayoría de los pacientes introdujeron el gluten antes de los 7 meses y no se correlacionó con la existencia de mayor afectación clínica ni analítica con datos de malabsorción ni con mayor afectación de la serología de celiaca ni con el grado de biopsia intestinal, por lo tanto según nuestro estudio no existe una relación entre el momento de introducción del gluten en la dieta del lactante y la aparición de datos de enfermedad celiaca.

Por lo tanto se debe cambiar la idea de que el momento de introducción del gluten de forma precoz o tardía es perjudicial, al igual que el hecho de que esta introducción debe hacerse de forma conjunta con la lactancia materna. Estos estudios recientes, al menos, exigen la revisión de las recomendaciones actuales.

#### **5.3.4. Enfermedad celiaca e ingesta de antibioterapia**

Hay autores que consideran que los factores medioambientales como la ingesta de antibióticos pueden alterar la microbiota y la respuesta inmune y estar implicados en la aparición de la enfermedad celiaca, mientras que otros han encontrado que no existe relación.

Canova et al., en el noreste de Italia, encontró asociación entre el uso de antibióticos y aparición de EC (detectando datos significativos con TIR=1,24), además de observar una relación dosis-respuesta. Por tanto, en este estudio se concluye que parece que durante el primer año de vida la ingesta de antibioterapia puede facilitar la aparición de celiacía mediante la alteración de la microflora intestinal y la barrera del intestino. (Canova C et al., 2014).

Un grupo de españoles elaboraron un estudio multicéntrico llamado PROFICEL, que consistió en captar a pacientes de 4 meses que tuviesen un familiar de primer grado con enfermedad celiaca y medir las subpoblaciones linfocitarias y la microbiota existentes en su intestino, además de clasificarlos según distintas variables entre las que se encontraba el padecimiento de infecciones de forma temprana, el uso de antibióticos y la vacunación contra el rotavirus entre otras. Se observó cómo la ingesta de antibióticos en edad infantil se correlacionó con recuentos bajos de *Bifidobacterium longum* y títulos altos de *Bacteroides fragilis* y concluyeron que la ingesta de antibióticos en los primeros 4 meses de vida son los factores medioambientales precoces relacionados con más fuerza y más frecuentemente a las subpoblaciones de linfocitos y la composición de la microbiota, respectivamente, en los recién nacidos en riesgo de EC. (Pozo-Rubio T et al. 2013). Siguiendo la hipótesis de que el uso de antibióticos juega un importante papel en el desequilibrio microbiano intestinal y su ulterior desarrollo de EC. Mårild analizó en un estudio de casos y controles, cerca de 3000 niños con atrofia vellositaria y obtuvo una odds ratio de 1,4, datos concluyentes con su hipótesis inicial. (Mårild K et al., 2013).

En nuestro estudio sólo el 25% de los pacientes habían requerido el uso de antibióticos en al menos 3 ocasiones, estos datos se analizaron mediante test de chi cuadrado con otras variables cualitativas sin observarse relación entre el uso de antibióticos y el tener síntomas al diagnóstico de celiaca o con un grado de biopsia digestiva más afectada.

### **5.3.5. Enfermedad celiaca e infecciones gastrointestinales**

En la patogenia de la enfermedad celiaca además de tener importancia el componente genético que es necesario para desarrollar la enfermedad, también influyen factores medioambientales. Estos factores modulan la flora del intestino y la respuesta inmune. La investigación acerca de cuáles son estos factores es primordial, ya que son sobre los que se puede intentar interceder y modificar, para prevenir o tratar la enfermedad. Así Vitoria et al, 2013 comenta la relación que se describe entre las gastroenteritis por rotavirus y el desarrollo de celiaca, considerando que el rotavirus tiene epítomos similares con la gliadina y que la respuesta inflamatoria infecciosa local puede favorecer la

activación de la enzima transglutaminasa tisular, y por ello poner en marcha la consecuente cascada inmunológica. Da relevancia a la prevención de infecciones virales gastrointestinales con campañas de vacunación. Además comenta la importancia de la microbiota intestinal como posible factor medioambiental desencadenante y también propone el uso de probióticos en la primera infancia como medida preventiva (Vitoria JC et al, 2013). Otros autores como Canova C, siguiendo la misma hipótesis analizan a 203.000 bebés nacidos entre los años 1989 a 2.012, obteniendo una fuerte asociación entre las infecciones gastrointestinales y la aparición de enfermedad celiaca con una tasa de TIR = 2,04, postulan que debido a la afectación de la microflora intestinal y la barrera mucosa intestinal (Canova C et al., 2014). Siguiendo con el estudio PROFICEL, se observó cómo las infecciones infantiles se asociaron con la presencia de un mayor número de moléculas de membrada presentes en los linfocitos que están implicados en la respuesta inmune relacionada con la enfermedad celiaca (CD3+, CD4+, CD4+CD38 +, CD4+CD28 + y CD3+CD4+ CD45RO+; CD4 + CD25 +, CD4 + HLA-DR +) y también con mayores recuentos de células natural Killer (NK). Por el contrario, la administración de la vacuna contra el rotavirus se asoció con un menor porcentaje de células CD4 + CD25 +. Concluyen que las infecciones infantiles a una edad precoz son factores medioambientales relacionados con las subpoblaciones linfocitarias que intervienen en la respuesta inmune de la enfermedad celiaca (Pozo-Rubio T et al, 2013). Otros estudios epidemiológicos han concluido resultados opuestos, como el publicado en la revista *Pediatrics*, una de las de mayor impacto a nivel internacional en el mundo de la pediatría, en el año 2010 donde se seleccionó una cohorte de recién nacidos de una de Suecia, donde se obtuvieron algo más de 9400 niños, de los cuales 44 fueron celíacos confirmados por biopsia. Se registraron las infecciones padecidas en todos los niños en el momento de introducir el gluten. Finalmente concluyeron que no había relación entre padecer una infección en el momento de la introducción del gluten y el consiguiente desarrollo de la enfermedad celiaca (Welander A. et al., 2010).

## 5.4. Manifestaciones clínicas de la enfermedad celiaca

La sintomatología más frecuente en nuestro estudio fue la clásica con fallo de medro o estancamiento ponderoestatural, dolor abdominal y diarrea. Le siguen en frecuencia formas oligosintomáticas como estreñimiento, vómitos e hiporexia. Un 20% se encontraban asintomáticos y fueron diagnosticados por la detección, de forma casual, de elevación de los anticuerpos de la serología de celiaca en analíticas solicitadas por sus pediatras de atención primaria realizadas por otros motivos. Kuloğlu Z. realizó un estudio en 109 niños turcos celiacos con una media de edad de 8,8 años, similar a la nuestra, observando que la sintomatología clínica de sus pacientes fue de diarrea, seguido de retraso ponderoestatural y dolor abdominal, aunque sólo describía un 2% de pacientes asintomáticos (Kuloğlu Z. et al., 2009).

Los pacientes más pequeños suelen tener mayor sintomatología, según se va aumentando en edad, la clínica suele ser menos florida. Al excluir del estudio a los pacientes menores de 3 años, las manifestaciones clínicas de nuestros pacientes pueden no ser tan llamativas o encontrarnos un mayor número de pacientes paucisintomáticos o con formas no clásicas o asintomáticos. En nuestro medio, un porcentaje notable de niños celiacos se encuentran asintomáticos cuando son diagnosticados.

El tiempo de evolución desde que inician la clínica hasta que se diagnostican no es muy alto, dado que la enfermedad celiaca cada vez se sospecha más por los médicos pediatras de atención primaria y muchas veces derivan a los pacientes con alteraciones serológicas pero escasa o ninguna sintomatología. En nuestro estudio la mayoría llevan menos de un año de evolución en el momento del diagnóstico, los niños con mayor tiempo de evolución de los síntomas eran niños paucisintomáticos que presentaban uno o dos síntomas digestivos.

## **5.5. Parámetros analíticos**

### **5.5.1. Parámetros analíticos de anemia y óseos**

No hemos percibido alteraciones sustanciales en los niveles de hemoglobina, hierro, ferritina, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina en los análisis realizados, únicamente el 25 % de los pacientes tenían niveles de hierro y ferritina descendidos en el momento del diagnóstico. Por lo tanto no existen grandes déficits carenciales al diagnóstico en nuestra muestra.

Al contrario que en nuestro estudio, Kuloğlu Z. describió un 80% de anemia ferropénica en su población, una incidencia mucho más elevada que en la nuestra, junto con mayor afectación se otros parámetros analíticos como hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipertransaminasemia, no siendo concordantes con nuestro estudio. Podría explicarse bien por un diagnóstico más tardío o bien por formas más graves de la enfermedad, en el estudio no figura en el artículo el tiempo de evolución de los síntomas al diagnóstico, pudiendo explicarse las alteraciones más graves por ese motivo (Kuloğlu Z. et al., 2009).

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, siguiendo los resultados de nuestro estudio podríamos concluir que la determinación de estos parámetros no nos aportaría suficiente información para sospechar un diagnóstico de enfermedad celiaca, pero nos sirve para el seguimiento y para comprobar que se está realizando la dieta de forma adecuada.

### **5.5.2. Serología de enfermedad celiaca**

La determinación de anticuerpos de la serología de celiaca ha sido esencial en el diagnóstico de la EC. Los anticuerpos antitransglutaminasa en algunos protocolos se han recomendado que sean los únicos que se soliciten ante la sospecha inicial de enfermedad celiaca. En nuestro estudio el 100% de los pacientes celiacos tenían niveles de AC\_ TGt positivos al diagnóstico, incluso el 70,8% de ellos, presentaban cifras por encima de 10 veces los valores normales. En nuestro medio también suelen pedirse los anticuerpos antigliadina deaminada, aunque estos anticuerpos tienen mucha más utilidad en los 2-3 primeros años de vida. El 70,1% de los pacientes presentaban anticuerpos positivos contra

AGA y el 79,2% tenían los AGG en el momento del diagnóstico. Sólo una quinta parte tenían cifras por encima de 10 veces los valores de lo normal. Por lo tanto, hay niños de nuestro estudio, celíacos, con anticuerpos antitransglutaminasa tisular positivo y anticuerpos antigliadina deaminada negativos. Los anticuerpos antitransglutaminasa junto con los antiendomiso se considera que son los que tienen mayor sensibilidad y especificidad (Giersiepen K. et al., 2012).

Los anticuerpos antiendomiso (EMA) sólo se pidieron para confirmar el diagnóstico de los niños con enfermedad celíaca en los que no se realizó la biopsia intestinal. Son muy específicos pero la técnica es muy laboriosa y no se solicitan de rutina ni para el seguimiento. En nuestra muestra sólo se solicitaron a 6 niños, todos ellos fueron positivos a títulos altos, pero no sometimos estos datos a un procesamiento estadístico por el escaso número de muestras. Hay estudios que han comunicado una asociación entre títulos altos de EMA y atrofia intestinal, e incluso describen que este tipo de anticuerpo tiene un valor predictivo positivo para desarrollar la enfermedad en el futuro, en aquellos individuos en los que la biopsia fue normal y se mantiene la DCG (Kurppa K. et al., 2012).

En nuestro estudio se observó que existía correlación entre los niveles de algunos anticuerpos de la serología de celíaca con los parámetros del perfil férrico, sin hallarse resultados estadísticamente significativos entre los anticuerpos y cifras de hemoglobina. De forma más detallada podemos decir, que encontramos correlación positiva entre los AC AGA y el hierro, así como entre los AC TGt y AGG y la ferritina. En el estudio de Bel'mer SV se observó que el 20 % de los celíacos presentaban anemia y en el de Ertekin V se observó que de pacientes que presentaban anemia el 20 % tenía serología positiva para enfermedad celíaca. (Bel'mer SV. et al., 2014), (Ertekin V. et al., 2013)

Pudimos comprobar cómo los anticuerpos de la serología de celíaca guardaban una relación unos con otros, mediante el estudio de correlación de Pearson, pero también al dividir la muestra en aquellos que presentaban cifras por encima de 10 veces los valores normales de AC\_TGt, donde se encontraron diferencias significativas.

En nuestro estudio también se evidenció que los pacientes con mayor grado de atrofia intestinal tienen niveles de anticuerpos más elevados de AGA, AGG y TGt, e incluso en el rango de 10 veces los valores normales para AC TGt. Estos resultados ya los pudieron correlacionar Vivas S. en el año 2009, que hizo un estudio en nuestro hospital y

analizó a pacientes celíacos pediátricos y adultos publicando un artículo donde se concluye que en presencia de una clínica compatible, los títulos elevados más de diez veces el valor basal de anticuerpos antitransglutaminasa se correlacionaban con la atrofia vellositaria (Vivas S et al., 2009). Otros autores como Alessio MG. indicaron que cifras de AC\_TGt  $\geq$  7 veces el límite de normalidad confirmado con EMA positivos tenían una alta probabilidad de daño duodenal (Alessio MG. et al., 2012). Estos y otros artículos contribuyeron al cambio en las nuevas guías diagnósticas publicadas por la ESPGHAN en el 2012. (Husby et al., 2012). Lo cual ha sido un gran avance científico en el mundo de la celiaquía, no sólo por el gran ahorro de recursos económicos sanitarios por no precisar la realización de endoscopia bajo sedoanalgesia en unidades especializadas, sino por lo que es más importante, evitar someter al paciente a una prueba cruenta y con un riesgo anestésico y endoscópico.

Con el cambio de las nuevas recomendaciones se han publicado múltiples estudios que correlacionan los niveles de AC tGt con los grados de biopsia. El estudio de indica que los AC TGt tienen un valor predictivo positivo del diagnóstico del 100% para diagnosticar EC cuando estos títulos son más de 14 veces el valor de corte, pero refieren que en su estudio recogieron un 43% de celíacos que no sobrepasaban 2 veces los valores normales con una biopsia vellositaria grado Marsh 2, por este motivo recomiendan la realización de la biopsia (Singh P. et al., 2015).

### **5.5.3. Genética de enfermedad celíaca**

La enfermedad celíaca tiene una base genética, asociada al complejo mayor de compatibilidad, y con las moléculas del sistema HLA-DQ. Habiéndose descrito relación con el haplotipo HLA-DQ2 y DQ8 que están codificados por los alelos DQA1\*0501-DQB1\*0201 y DQA1\*03-DQB1\*0302. Se ha descrito un mayor riesgo genético para desarrollar la enfermedad en aquellos individuos que codifican los dos alelos para formar la molécula HLADQ2 de forma homocigota.

En nuestra muestra hemos encontrado un 95,23 % de pacientes portadores del haplotipo HLA-DQ2, el 28,6 % de los cuales lo eran en homocigosis y un 4,76% de pacientes eran portadores del genotipo HLA-DQ8, siguiendo una distribución porcentual

igual que ocurre habitualmente en la población celiaca. No hemos encontrado resultados estadísticamente significativos al relacionar la genética con las distintas variables clínicas, parámetros analíticos de anemia y del metabolismo fosfocálcico, ni con los niveles de anticuerpos ni con el grado de gravedad de la atrofia vellositaria. Aunque al agrupar los marcadores genéticos en aquellos que eran homocigotos o heterocigotos para el HLA-DQ2 obtuvimos diferencias en la serología de celiaca de estos dos grupos. En los individuos HLA DQ2,DQ2 se hallaban cifras más elevadas de anticuerpos TGt, AGG, y los delta de los AGA, al igual que en la cifras de AC\_TGt mayor a 10 veces los valores normales. Parece, por lo tanto, que el genotipo homocigoto presenta cifras más altas de anticuerpos de celiaca.

## **5.6. Afectación de la mucosa intestinal**

El nuestro estudio cerca de la mitad de los pacientes que fueron sometidos a biopsias digestivas presentaban un grado de atrofia severo.

En algunos estudios se ha detectado un mayor grado de atrofia a nivel de la mucosa intestinal en aquellos pacientes que presentan en la analítica unos títulos de anticuerpos más altos y que tienen mayor afectación clínica (Santiago Vivas et al., 2009) (Donaldson, et al., 2008). Por este motivo, en el año 2012, la ESPGHAN cambió el modo de diagnosticar la enfermedad celiaca, no precisando realizar biopsias cuando los títulos de anticuerpos superaban 10 veces los valores normales en pacientes genéticamente compatibles y con una clínica asociada.

En nuestra muestra analizamos, mediante test de Anova, los títulos de anticuerpos antitransglutaminasa y la gravedad de la biopsia, obteniendo resultados estadísticamente significativos. Todos los pacientes que fueron sometidos a biopsias intestinal tuvieron un grado de atrofia tipo IIIA o mayor; por lo tanto, podemos concluir que existe relación entre la elevación del título de anticuerpos y el grado de atrofia digestiva por encima de un grado de biopsia mayor a IIIA. Este hallazgo también se ha observado en los estudios anteriormente citados de S. Vivas y Alessio. (Vivas S et al., 2009), (Alessio MG. el al., 2012).

Al desglosar la muestra en dos grupos dependiendo si tenían un grado de atrofia más avanzado (IIIC) o un grado inferior (IIIA+IIIB) obtuvimos títulos de anticuerpos antitransglutamina más altos en el grupo con mayor atrofia con resultados estadísticamente significativos. Por lo tanto, podemos añadir que cuanto mayor es el título de anticuerpos mayor es la atrofia. Además analizamos los pacientes que tenían elevados los anticuerpos más de 10 veces los valores normales con el grado de atrofia IIIC mediante el test U de Mann Whitney obteniendo resultados estadísticamente significativos, por lo que podemos discernir que a mayores títulos de anticuerpos existe mayor gravedad de la biopsia.

## **5.7. Valores relacionados con la densitometría al diagnóstico**

En nuestro medio los niños con enfermedad celiaca tienen una densidad mineral ósea normal en el momento en el que son diagnosticados de enfermedad celiaca.

En el estudio de Kuloğlu Z. que estudió a 109 celíacos se detectó una baja DMO en aproximadamente un 25% del total, (50% de los que se evaluó), teniendo en cuenta este dato podría alentarnos a evaluar al diagnóstico a todos los pacientes celíacos, si bien hay que decir que el perfil de los pacientes que describió presentaban en un alto porcentaje (en torno al 40%) retraso de las variables antropométricas y en porcentajes más elevados alteraciones analíticas del perfil férrico, por lo que los datos de la densitometría podrían estar influidos por la gravedad de la clínica de los pacientes expuestos (Kuloğlu Z. et al., 2009).

Fouda MA dirigió una revisión por un equipo multidisciplinario en el 2012 que describió cómo dos tercios de los adultos celíacos presentan baja densidad mineral ósea en el momento del diagnóstico y que en los niños con EC también está disminuida. Realizando unas recomendaciones para los niños indicando que en los niños debe solicitarse DXA para evaluar la DMO después de un año del diagnóstico, si la adherencia al tratamiento no es adecuada (Fouda MA. et al., 2012).

## **5.8. Comparación de las variables tras el tratamiento con la dieta sin gluten**

En nuestro estudio, tras realizar una dieta sin gluten (DSG) durante 6-12 meses, la sintomatología desapareció en las 2/3 partes los pacientes, se produjeron cambios antropométricos con mejoría de los Z-score de peso en el total de la muestra, y de Z-score de peso y Z-score de talla en el grupo de las niñas, hubo un aumento de los valores de hierro en los niños, de hemoglobina y fósforo en las niñas, e incremento de la ferritina en el total de la muestra. Con la retirada del gluten descendieron las cifras de todos los anticuerpos (AGA, AGG, ATGt). Aunque aparentemente la muestra inicial no tenía déficits marcados de oligoelementos ni en otras variables analíticas, la realización del tratamiento con exclusión del gluten de la dieta conlleva una mejora en estas determinaciones. Por lo tanto, en nuestra muestra la realización de una dieta sin gluten provoca una mejoría evidente y significativa en las variables antropométricas, en las manifestaciones clínicas, en los parámetros analíticos y en la serología de los pacientes celíacos.

En un estudio italiano, las concentraciones de fosfatasa alcalina en suero de los celíacos fueron significativamente inferiores a los de los sujetos control en el momento del diagnóstico con un aumento durante el tratamiento. (Barera G. et al., 2004)

En cuanto a la evolución de la DMO de nuestra muestra con la exclusión del gluten, dicha densidad mineral ósea no sufre modificaciones significativas tras la realización de la dieta.

Por el contrario en la literatura se describen numerosos estudios en los que se observa una recuperación de la salud del hueso con el tratamiento.

En un estudio muy similar realizado por Mora et al., analizaron al diagnóstico a 44 pacientes celíacos e hicieron un control tras 1 año de tratamiento con DSG a 25 de ellos, además compararon la muestra con controles sanos. Detectaron menor DMO en los pacientes celíacos en el momento del diagnóstico y observaron cómo tras 1 año de tratamiento ya no había diferencias significativas entre los grupos (Mora S. et al., 1998).

Otro estudio posterior, realizado por el mismo grupo de trabajo, analizó la DMO mediante DXA a 22 pacientes al momento del diagnóstico y después de 2, 6, y 12 meses de la DSG. Se comparó con 428 niños blancos sanos, obtuvieron resultados en la misma línea,

el CMO de los pacientes fue significativamente menor que el de los controles, pero no después de 1 año de DSG (Barera G. et al., 2004).

Una dieta libre de gluten promueve un rápido aumento de la DMO que lleva a una recuperación de la mineralización ósea.

## **5.9. Comparación de variables fraccionando la muestra en función de algunas características clínicas y de los resultados de algunos exámenes complementarios**

En pacientes con características clínicas, analíticas, serológicas y anatomopatológicas similares a las de los pacientes de nuestro estudio no es necesario realizar valoración de su densidad mineral ósea, puesto que resulta muy improbable que se encuentre alterada.

En los niños de nuestro estudio que presentaban un perfil clínico-analítico de mayor gravedad como sería el compuesto por los pacientes con cifras más bajas de ferritina, con niveles de anticuerpos más elevados, genética con HLA-DQ2 en homocigosis y con mayor atrofia vellositaria en la biopsia intestinal tampoco se observó que la DMO estuviera afectada.

Algunos estudios han detectado afectación de DMO en los pacientes celíacos al diagnóstico y han percibido mejoría en la evaluación tras 1 año de tratamiento. (Barera G. et al., 2004). (Mora S., et al., 1998), aunque no sabemos qué características clínico-analíticas-serológicas tenían esos pacientes.

Por lo tanto, es interesante tener unas indicaciones claras de cuándo realizar este procedimiento diagnóstico.

En las últimas recomendaciones, se reserva el uso de la DXA a aquellas situaciones en las que se sospeche que hacerla pueda suponer la detección de fracturas ósea y un beneficio para el paciente y también se restringe su uso por aspectos de gestión. Concluyendo que la DXA no está indicada de forma rutinaria para la valoración de niños celíacos y únicamente se solicitará en aquellos que presenten una desnutrición grave, con importante

estancamiento ponderoestatal y aquellos que no mejoren a pesar de una dieta estricta sin gluten. (Bianchi ML. El al., 2014).

Por lo tanto, por el momento se seguirá las indicaciones del ISCD del 2013, pero es un aspecto importante continuar definiendo las características del paciente en el que estaría indicado realizar la DXA, en cuanto tiempo realizar el seguimiento o conocer si estudiar la DMO sirve para conocer el pronóstico de padecer fracturas en la edad adulta. Por nuestra parte el único grupo de niños en los que podría estar indicada la realización de una densitometría ósea cuando son diagnosticados de enfermedad celiaca sería el formado por aquéllos que presentaran clínica de una evolución superior a un año.

## **6. CONCLUSIONES**

1. En nuestro medio, los niños con enfermedad celíaca tienen una densidad mineral ósea normal en el momento en el que son diagnosticados. Dicha densidad mineral ósea no sufre modificaciones significativas tras la realización de una dieta sin gluten
2. En nuestro medio, un porcentaje notable de niños celíacos se encuentran asintomáticos cuando son diagnosticados. Cuando tienen síntomas, la mayoría llevan menos de un año de evolución en el momento del diagnóstico.
3. Las manifestaciones clínicas más habituales de la enfermedad celíaca en nuestro medio son el fallo de medro, el dolor abdominal y la diarrea. Los datos analíticos de anemia y de alteración del metabolismo calcio fósforo no son frecuentes.
4. La realización de una dieta sin gluten provoca una mejoría evidente y significativa en las variables antropométricas, en las manifestaciones clínicas, en los parámetros analíticos y en la serología de los pacientes celíacos.
5. Cifras bajas de hemoglobina y altas de fosfatasa alcalina y fósforo se correlacionan con menor densidad mineral ósea. Asimismo se correlacionan las alteraciones en el perfil férrico con títulos altos de anticuerpos y también los niveles de anticuerpos entre sí.
6. En pacientes con características clínicas, analíticas, serológicas y anatomopatológicas similares a las de los pacientes de nuestro estudio no es necesario realizar valoración de su densidad mineral ósea, puesto que resulta muy improbable que se encuentre alterada. Esto es así incluso para el grupo de niños con un perfil clínico-analítico de mayor gravedad como sería el compuesto por los pacientes con cifras más bajas de ferritina, con niveles de anticuerpos más elevados y con mayor atrofia vellositaria en la biopsia intestinal
7. Aunque ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentaba baja densidad mineral ósea ni hipocalcemia cuando fueron diagnosticados, los únicos factores, entre los analizados, que parece influir sobre el metabolismo calcio-fósforo son la presencia de manifestaciones clínicas y su duración antes del diagnóstico. Los niveles de calcio sérico son menores cuanto más larga haya sido la evolución clínica

y la densidad mineral ósea a nivel de la columna lumbar es menor si los niños ya presentan sintomatología al ser diagnosticados. El único grupo de niños en los que podría estar indicada la realización de una densitometría ósea cuando son diagnosticados de enfermedad celiaca sería, por tanto, el formado por aquéllos que presentaran clínica de una evolución prolongada previa al diagnóstico, superior, al menos, a un año.

## **7. LIMITACIONES**

- La limitación más evidente es el tamaño muestral, se recogieron todos los niños diagnosticados en el área de León durante el periodo de recogida de datos, pero el número de pacientes no fue muy elevado.
- Los niños menores a 3 años que se diagnosticaron tuvieron que excluirse e incluso alguno de mayor de esta edad por imposibilidad de estar inmóvil, lo que supuso una restricción del número de pacientes incluidos en el estudio.
- En el CAULE, la edad pediátrica está acotada a los 14 años, por lo que no pudieron incluirse niños con una edad superior, siendo esta edad un periodo crítico en la adquisición del pico de masa ósea y posiblemente el diagnóstico tardío de enfermedad celiaca en estos pacientes pudiera ir relacionado con una baja densidad mineral ósea.
- Para hacer una mejor valoración del metabolismo óseo, se tendría que haber recogido de forma cuantificada la ingesta de alimentos, registrando el aporte de calcio, fósforo y vitamina D de forma más específica. Además nos habría aportados más datos el solicitar en la analítica niveles de vitamina D3, PTH, osteocalcina y otros marcadores óseos.
- A nivel de la DXA, la mayor limitación fue que no existen Z-Score de fémur para ninguna edad ni tampoco existen Z-Score de cuerpo total ni de columna para edades inferiores de 5 años. La limitación del Z-Score de columna lumbar pudimos resolverla calculando el Z-Score a partir de la DMO de los pacientes y los valores de referencia de DMO y DS establecidos en las tablas de referencia de Carrascosa (Del Rio L. et al., 1994).
- Los resultados de la DMO total del fémur se mostraron en las tablas y se analizaron pero no se indicó la significación estadística puesto que el propio crecimiento del paciente en el periodo de seguimiento podía suponer una ganancia en g/cm<sup>2</sup>.

## **8. FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN**

- Evaluar mediante DXA a los pacientes que lleven un mal control de la enfermedad celiaca, para intentar conocer y definir mejor las indicaciones para realizar DXA en los niños celiacos.
- Estudiar la afectación de la densidad mineral ósea como consecuencia de enfermedades crónicas intestinales que puedan alterar la absorción de nutrientes como la enfermedad inflamatoria intestinal y fibrosis quística en la edad pediátrica.
- Analizar la densidad mineral ósea en enfermedades controladas en la consulta de gastroenterología que puedan tener alteraciones óseas por otros motivos distintos a la absorción intestinal como pacientes encefalópatas, con hepatopatías autoinmune, etc.
- Valorar el efecto del tratamiento sobre los cambios en la densidad ósea en dichos pacientes con enfermedades digestivas crónicas.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:99-110.

Alessio MG, Tonutti E, Brusca I, Radice A, Licini L, Sonzogni A, Florena A, Schiaffino E, Marus W, Sulfaro S, Villalta D; Study Group on Autoimmune Diseases of Italian Society of Laboratory Medicine. Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and histological finding in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:44-9.

Alonso Franch M, Redondo Del Río MP, Suárez Cortina L; En Nombre del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Nutrition and bone health in children. *An Pediatr (Barc).* 2010 Jan;72:80.e1-11.

Andersen H, D. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease clinical and pathologic study. *Am J Dis Child.* 1938;56:344-399.

Balcı TA, Koç ZP, Mitil HA. Bone mineral densitometry findings of children with newly diagnosed celiac disease. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2011;20:59-62.

Barera G, Beccio S, Proverbio MC, Mora S. Longitudinal changes of bone metabolism and bone mineral content in children with celiac disease during consumption of a gluten free diet. *Am J Clin Nutr* 2004;79:148-54.

Bass S, Delmas PD, Pearce G, Hendrich E, Tabensky A, Seeman E. The differing tempo of growth in bone size, mass, and density in girls is region-specific. *J Clin Invest.* 1999;104(6):795-804.

Bel'mer SV, Mitina EV, Karpina LM, Smetanina NS. Iron deficiency anemia and anemia in chronic celiac disease in children. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2014;(1):23-9.

Bianchi ML, Leonard MB, Bechtold S, Högler W, Mughal MZ, Schönau E, Sylvester FA, Vogiatzi M, van den Heuvel-Eibrink MM, Ward L; International Society for Clinical Densitometry. Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may affect the skeleton: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2014;17:281-94.

Blazina S, Bratanic N, Campa AS, Blagus R, Orel R. Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Bone*. 2010;47:598-603.

Canova C, Zabeo V, Pitter G, Romor P, Baldovin T, Zanotti R, Simonato L. Association of maternal education, early infections, and antibiotic use with celiac disease: a population-based birth cohort study in northeastern Italy. *Am J Epidemiol*. 2014 1;180:76-85.

Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59:S7-9.

Catassi C; Kryszak D, Louis- Jacques O, Duerksen DR, Detection of Celiac Disease in Primary Care: A Multicenter case- Finding study in North America. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1454-60.

Cilleruelo ML, Fernández-Fernández S, Jiménez-Jiménez J, Rayo AI, Larramendi CH. Prevalence and Natural History of Celiac Disease in a Cohort of at-Risk Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Oct 16. [Epub ahead of print]

Cilleruelo ML, Roman-Riechmann E, Sanchez-Valverde F, Donat E, Manuel-Ramos J, Martín-Orte E, López MJ, García-Novo D, García S, Pavón P, Martín M, Ortigosa L, Barrio J, Gutierrez C, Espin B, Castillejo G, Peña-Quintana L, Hualde I, Sebastián M, Calvo C, Fernández S, De Manueles J, Armas H, Urruzuno-Tellerias P, Juste M, Bousoño C, Ribes-Koninckx C. Spanish national registry of celiac disease: incidence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:522-6.

Connie M. et al., Skeletal Growth and Development. In David B. Burr, and Matthew R. Allen, compiler. *Basic and Applied Bone Biology*. Indiana University, Indiana, US. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-416015-6.00012-5>)

Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut.* 1994;35:844-846.

Decker E, Engelmann G, Findeisen A, Gerner P, Laass M, Ney D, Posovszky C, Hoy L, Hornef MW. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics.* 2010;125:e1433-40.

Decker E, Hornef M, Stockinger S. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Gut Microbes.* 2011;2:91-8.

- Del Rio L, Carrascosa A, Pons F, Gusinyé M, Yeste D, Domenech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in white Mediterranean Spanish children and adolescents: changes related to age, sex, and puberty. *Pediatr Res*. 1994;35:362-6.
- Dicke WK, Weijers HA, Van de Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr*. 1953; 42: 34-42.
- Donaldson, Matthew R. MD; Book, Linda S. MD; Leiferman, Kristin M. MD; Zone, John J. MD; Neuhausen, Susan L. PhD Strongly Positive Tissue Transglutaminase Antibodies are Associated With Marsh 3 Histopathology in Adult and Pediatric Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Mar;42:256-60.
- Dowd B, Walker Smith J. Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *Br Med J*. 1974 April 6; 45-47.
- Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garritty C, M Sampson, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, J Macneil, Mack D, D Patel, Moher D. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005; 128: S57-67.
- Emilsson L, Magnus MC, Størdal K. Perinatal risk factors for development of celiac disease in children, based on the prospective Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 May;13:921-7.
- Ertekin V, Tozun MS, Küçük N. The prevalence of celiac disease in children with iron-deficiency anemia. *Turk J Gastroenterol*. 2013;24:334-8.

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: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003;163:286-92.

Fernández C., H. Lorenzo, K. Vrotsou, U. Aresti, I. Rica, E. Sánchez. Estudio de crecimiento de Bilbao. Curvas y tablas de crecimiento (estudio transversal). Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre, (2011).

Fernández ML, Vivas S, Ruiz de Morales JM, Marugán JM. Usefulness of anti-transglutaminase antibodies in the diagnosis of celiac disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:437-40.

Fouda MA, Khan AA, Sultan MS, Ríos LP, McAssey K, Armstrong D. Evaluation and management of skeletal health in celiac disease: position statement. *Can J Gastroenterol.* 2012; 26: 819-29.

Franceschi RT, Xiao G. Regulation of the osteoblast-specific transcription factor, Runx2: responsiveness to multiple signal transduction pathways. *J Cell Biochem* 2003; 88:446-54.

Franks I. Celiac disease: Celiac disease in children is associated with cesarean delivery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:418.

Galbe Sánchez-Ventura J, García Aguado J, Martínez Rubio A, Mengual Gil JM, Merino Moína M, Pallás Alonso CR, et al. ¿Cuál es la edad adecuada para la introducción del gluten en la dieta de los lactantes? *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2015;17:271-4.

García Nieto VM. Cámaras celíacas y patocativismo o la historia de la enfermedad celíaca en España. Granada: Editorial Comares; 1995.

García Ruiz de Morales J.M., S. Calleja Antolín, M. Llorente Herranz. Utilidad de los marcadores serológicos: Anticuerpos anti-gliadina y anti-péptidos desamidados de gliadina en Enfermedad celiaca presente y futuro. Isabel Polanco Allué Editora. Ergón. Madrid. 2013: 47-50

Gaur T, Lengner CJ, Hovhannisyan H, Bhat RA, Bodine PV, Komm BS, Javed A, van Wijnen AJ, Stein JL, Stein GS, Lian JB. Canonical WNT signaling promotes osteogenesis by directly stimulating Runx2 gene expression. *J Biol Chem* 2005; 280:33132-40.

Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:229-41.

Greulich WW, Pyle SI, Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist (2n edition) Stanford University Press. Standord, CA, 1959.

Guandalini S. Impact: The University of Chicago Celiac Disease Center, Summer 2007. Vol 7 Issue 3. Retrieved 2012-02-09.

Guggenbuhl P, Corbel A, Bridoux-Henno L, Tourtelier Y, Balençon-Morival M, de Kerdanet M, Dabadie A. Effect of a gluten-free diet on bone mineral density in children with celiac disease. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;33:109-14.

Guyton, C.G. and Hall, J.E. *Tratado de Fisiología Médica.* 11ª Edición. Elsevier, 2006

Hill P, Austin A, Forsyth J, Holmes G. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of celiac disease. *Gut.* 2015; 64: 691-2.

Hjelle AM, E. Apalset, P. Mielnik, J. Bollerslev, K. E. A. Lundin, G. S. Tell. Celiac disease and risk of fracture in adults. *Osteoporos Int.* 2014;25:1667–1676

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman 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 guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54:136-60.

Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, Hernell O. The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing twofold higher risk in girls compared to boys may reflect gender specific risk factors. *Eur J Epidemiol.* 2003;18:677-84.

Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, Dannaeus A, Lindberg T, Lindquist B, Stenhammar L, Hernell O. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr.* 2000;89:165-71.

Ivarsson A, Myléus A, Norström F, van der Pals M, Rosén A, Högberg L, Danielsson L, Halvarsson B, Hammaroth S, Hernell O, Karlsson E, Stenhammar L, Webb C, Sandström O, Carlsson A. Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *Pediatrics*. 2013 Mar;131:e687-94.

Jansen MA, Tromp II, Kiefte-de Jong JC, Jaddoe VW1, Hofman A, Escher JC, Hooijkaas H1, Moll HA. Infant feeding and anti-tissue transglutaminase antibody concentrations in the Generation R Study. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:1095-101.

Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, Arden NK, Godfrey KM, Cooper C; Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet*. 2006;367:36-43.

Javaid MK1, Prieto-Alhambra D, Lui LY, Cawthon P, Arden NK, Lang T, Lane NE, Orwoll E, Barrett-Conner E, Nevitt MC, Cooper C, Cummings SR; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Self-reported weight at birth predicts measures of femoral size but not volumetric BMD in elderly men: MrOS. *J Bone Miner Res*. 2011;26:1802-7.

Kalle Kurppa, Tiia Räsänen, Pekka Collin, Sari Iltanen, Heini Huhtala, Merja Ashorn, Päivi Saavalainen, Katri Haimila, Jukka Partanen, Markku Mäki, Katri Kaukinen. Endomysial antibodies predict celiac disease irrespective of the titers or clinical presentation. *World J Gastroenterol* 2012; 28:: 2511-2516

Kanerva PM, Sonntag-Strohm TS, Ryo`ppyPH, analysis of barley contamination in oat using R5 and omega-gliadin antibodies. *J Cereal Sci*2006;44:347–52.

Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, McNamee R, McCarthy FP, Pedersen MG, Kenny LC. The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: a Danish population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2010;25:528-34.

Koga T, Matsui Y, Asagiri M, Kodama T, de Crombrughe B, Nakashima K, Takayanagi H. NFAT and osterix cooperatively regulate bone formation. *Nature Med* 2005; 11:880–5.

Kuloğlu Z, Kırşacıoğlu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease: presentation of 109 children. *Yonsei Med J.* 2009;50:617-23.

Láin Entralgo P. *Historia de la Medicina.* Barcelona: Salvat Editores; 1978; 102.

Larussa T, Suraci E, Nazionale I, Abenavoli L, Imeneo M, Luzzza F. Bonemineralization in celiac disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:198025.

Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnostics of celiac disease. *Int Rev Immunol.* 2011;30:185-196.

Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, Barbato M, Barbera C, Barera G, Bellantoni A, Castellano E, Guariso G, Limongelli MG, Pellegrino S, Polloni C, Ughi C, Zuin G, Fasano A, Catassi C; SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med*. 2014;371:1295-303.

López Piñero JM. La Medicina en la Antigüedad. Madrid. Cuadernos Historia. 1985; 16: 18-24.

Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekbom A, Montgomery SM. Coeliac disease and the risk of fractures - a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:273-85.

Ludvigsson JF, et al, Montgomery SM, Ekbom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:454-63) (Salvatore S, Finazzi S, Radaelli G, Lotzniker M, Zuccotti GV; Premacel Study Group. Prevalence of undiagnosed celiac disease in the parents of preterm and/or small for gestational age infants. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:168-73.

Ludvigsson JF, Daniel A Leffler, Julio Bai, Federico Biagi, Alessio Fasano, Peter HR Green, Marios Hadjivassiliou, MD, Katri Kaukinen, Ciaran Kelly, Jonathan N Leonard, Knut E Lundin, Joseph A Murray, David S Sanders, Marjorie M Walker, Fabiana Zingone, and Carolina Ciacci The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan; 62: 43–52.

Llorente-Alonso MJ, MJ Fernández-Aceñero, M Sebastián. Gluten intolerance: Sex-and age-related features. *Can J Gastroenterol*. 2006 November; 20: 719–22.

- 
- Macrae O., Morris, N. Metabolism studies in coeliac disease. *Arch Dis Child* 1931 6: 75-96.
- Mager DR, J Qiao, J Turner. Vitamin D and K status influences bone mineral density and bone accrual in children and adolescents with celiac disease. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66:488-95.
- 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;348:2517-24.
- Mäki M. Celiac disease. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman P, Shneider BL, eds. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. 5th ed. Hamilton: BCDecker;2008:319–27.
- Mårild K, Ye W, Lebwohl B, Green PH, Blaser MJ, Card T, Ludvigsson JF. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control study. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:109.
- Mariné M, Farre C, Alsina M, Vilar P, Cortijo M, Salas A, Fernández-Bañares F, Rosinach M, Santaolalla R, Loras C, Marquès T, Cusí V, Hernández MI, Carrasco A, Ribes J, Viver JM, Esteve M. The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:477-86.

- Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). *Gastroenterology* 1992;102:330–54.
- Martínez-Mesa J, Restrepo-Méndez MC, González DA, Wehrmeister FC, Horta BL, Domingues MR, Menezes AM. Life-course evidence of birth weight effects on bone mass: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2013;24:7-18.
- Miranda Díaz M., Alonso Romero L., De Castro Ochoa M., Millán Jiménez A. Enfermedad celíaca: nuevos criterios diagnósticos. *Vox Paediatrica* 2012; XIX:28-33.
- Miller R. Two Cases of Coeliac Infantilism in the Convalescent (Non-diarrhoeic) Stage *Proc R Soc Med.* 1923; 16(Sect 20th Century. American Society for Nutritional Sciences. *J. Nutr.* 2001;131: 398–400.
- Moore ML, Gainer CL. Celiac disease and preterm and/or low birthweight births. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2014;39:88-93.
- Mora S, Barera G, Ricotti A, Weber G, Bianchi C, Chiumello G. Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1998;67:477-81.
- Mubarak A, Wolters VM, Gerritsen SA, Gmelig-Meyling FH, Ten Kate FJ, Houwen RH. A biopsy is not always necessary to diagnose celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:554-557.

Norris JM., MPH, PhD; Katherine Barriga, MSPH; Edward J. Hoffenberg, MD; Iman Taki, BS; Dongmei Miao, BS; Joel E. Haas, MD; Lisa M. Emery, MSPH; Ronald J. Sokol, MD; Henry A. Erlich, PhD; George S. Eisenbarth, MD, PhD; Marian Rewers, MD, PhD. Risk of Celiac Disease Autoimmunity and Timing of Gluten Introduction in the Diet of Infants at Increased Risk of Disease FREE. *JAMA*. 2005;293:2343-51.

Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185-94.

OMS. La lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses es lo mejor para todos los niños. Centro de prensa. Ginebra. Declaración 15.1.2011.

Ortigosa del Castillo L. Historia de la enfermedad celíaca (1), Samuel Gee. *Can Pediatr*. 2008; 32: 57-9.

Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea. Jejunal and lymphnode biopsies. *Br Med J*. 1954; 2: 1318-21.

Pyle SI, Reed RB, Stuart HC. Patterns of skeletal development in the hand. *Pediatrics*. 1959 Nov; 24:886-903.

Polanco Allué I. Diagnostico precoz de la enfermedad celiaca. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008.

Polanco Allué I. Estado actual del diagnóstico de la enfermedad celíaca en el niño y adolescente. *Evid Pediatr.* 2011;7:52.

Polanco Allué I. *Enfermedad celiaca. Presente y futuro.* Madrid: Ed. Ergon 2013.

Pozo-Rubio T, de Palma G, Mujico JR, Olivares M, Marcos A, Acuña MD, Polanco I, Sanz Y, Nueva E. Influencia de los factores ambientales tempranos sobre las subpoblaciones de linfocitos y la microbiota intestinal de niños con riesgo de desarrollar enfermedad celíaca; el estudio PROFICEL. *Hosp Nutr.* 2013; 28: 464-73.

Quintal VS, Diniz EM, Caparbo Vde F, Pereira RM Bone densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in preterm newborns compared with full-term peers in the first six months of life. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90:556-62.

Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child.* 1990;65:909-11.

Rodrigo L y Salvador Peña A. (Ed.). *Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity.* OmniaScience 2014.

Shamir R, Heyman MB, Koning F, Wijimenga C, Gutierrez-Achury J, Catassi C, Gatti S, Fasano A, Discepolo V, Korponay-Szabó IR, Zevit N, Maki M, Schaart MW, Mearin ML, Troncone R. Celiac disease: past, present, and future challenges: dedicated to the memory of our friend and colleague, Prof David Branski (1944-2013). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:S1-20.

- Singh P, Kurray L, Agnihotri A, Das P, Verma AK, Sreenivas V, Dattagupta S, Makharia GK. Titers of anti-tissue transglutaminase antibody correlate well with severity of villous abnormalities in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:212-7.
- Størdal K, White RA, Eggesbø M. Early feeding and risk of celiac disease in a prospective birth cohort. *Pediatrics*. 2013;132:e1202-9.
- Turan S, Topcu B, Gökçe İ, Güran T, Atay Z, Omar A, Akçay T, Bereket A. Serum alkaline phosphatase levels in healthy children and evaluation of alkaline phosphatase z-scores in different types of rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011; 3:7-11.
- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36: 219-221
- Vitoria JC, Bilbao JR. Updates on coeliac disease. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78:1-5.
- Vivas S, José G Ruiz de Morales, Sabino Riestra, Laura Arias, Dolores Fuentes, Noemi Alvarez, Sara Calleja, Mercedes Hernando, Blanca Herrero, Javier Casqueiro, Luis Rodrigo. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4775-80.

Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, Kolářek S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mummert E, Polanco I, Putter H, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Szajewska H, Werkstetter K, Greco L, Gyimesi J, Hartman C, Hogen Esch C, Hopman E, Ivarsson A, Koltai T, Koning M, Martínez-Ojinaga E, te Marvelde C, Pavic A, Romanos J, Stoopman E, Villanacci V, Wijmenga C, Troncone R, Mearin ML. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.* 2014;371:1304-15.

Welander A, Tjernberg AR, Montgomery SM, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. Infectious disease and risk of later celiac disease in childhood. *Pediatrics.* 2010 Mar;125:e530-6.

Yesner R., Schwartz R.D., and Spiro H.M. Duodenal Biopsy in Diarrhea and Steatorrhea *Yale J Biol Med.* 1960; 32: 361–369.

Zhang C, Molecular mechanisms of osteoblast-specific transcription factor Osterix effect on bone formation. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2012;44: 659-65.