

Ignacio Ros Arnal

Influencia de los genotipos del HLA en la forma fenotípica de presentación de la enfermedad celíaca

Departamento
Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es
Garagorri Otero, Jesús María

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**INFLUENCIA DE LOS GENOTIPOS DEL HLA EN LA
FORMA FENOTÍPICA DE PRESENTACIÓN DE LA
ENFERMEDAD CELÍACA**

Autor

Ignacio Ros Arnal

Director/es

Garagorri Otero, Jesús María

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Pediatría, Radiología y Medicina Física

2012



Universidad
Zaragoza

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

**INFLUENCIA DE LOS GENOTIPOS DEL
HLA EN LA FORMA FENOTÍPICA DE
PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD
CELÍACA**

M E M O R I A

**Presentada para optar al Grado de Doctor
en Medicina y Cirugía por**

IGNACIO ROS ARNAL

Zaragoza, Enero de 2012

**D. JESÚS MARIA GARAGORRI OTERO, CATEDRATICO
DE LA FACULTAD DE MEDICINA Y DE LA UNIVERSIDAD DE
ZARAGOZA,**

I N F O R M A

Que D. Ignacio Ros Arnal, ha realizado su trabajo de Tesis Doctoral titulado “INFLUENCIA DE LOS GENOTIPOS DEL HLA EN LA FORMA FENOTIPICA DE PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD CELÍACA ”, bajo su dirección, cuyo proyecto fue aprobado por el Departamento de Pediatría y Radiología y Medicina Física con fecha 30 de Marzo de 2009 y ratificado por la comisión de doctorado.

Una vez finalizado dicho estudio, ha sido revisado, y se considera adecuado para su presentación como Tesis Doctoral para optar al Título de Doctor en Medicina y Cirugía por esta Facultad de Medicina.

**Para que conste y a efectos oportunos firmo la presente en
Zaragoza a 15 de Enero de 2012.**

Prof. Jesús María Garagorri Otero

"Casi todos los aspectos de la vida se organizan en el nivel molecular, y si no entendemos las moléculas nuestra comprensión de la vida misma será muy incompleta"

Francis Crick (1916-2004)

A mi hijo, a mi mujer, a mis padres

Agradecimientos

En primer lugar, a mi director de tesis, Profesor Garagorri Otero, mi agradecimiento por su gran apoyo y magnífica orientación en la elaboración de este trabajo.

Especialmente a mi padre, el Dr. Ros Mar, por su enorme soporte científico en tantas y tantas horas de discusión sobre el desarrollo de esta memoria y por su incansable estímulo para que este proyecto llegara a buen puerto.

Al Dr. Sanchez-Valverde Visus por su indispensable colaboración en el desarrollo estadístico y en los brillantes aportes al conjunto del trabajo en nuestras reuniones en Pamplona.

A Pilar Andrés, por su imprescindible labor en la recogida de datos y en la toma de medidas en nuestra consulta del Hospital Infantil.

A los Servicios de Anatomía Patológica, Bioquímica y Hematología del Hospital Miguel Servet. especialmente al Dr. Gimeno Lozano, por su ayuda en la comprensión del HLA y de la técnica de obtención del mismo en el laboratorio y al Dr. Lázaro Castillo por su colaboración en la redacción de los métodos.

A mi mujer, Carmen, por su lectura crítica de la memoria y por el ánimo que me brinda día con día para alcanzar nuevas metas, tanto profesionales como personales. A mi madre por su aliento perseverante y apoyo constante. A mi familia y amigos por su interés y preocupación para hacer este proyecto posible.

A los pacientes celíacos y a sus padres.

Gracias a todos y cada uno de los que lean y han leído este trabajo porque, por ese simple hecho, ya forman parte de él.

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	1
I. Justificación.....	2
II. Aspectos generales de la enfermedad celíaca.....	4
A. Historia y concepto.....	4
B. Criterios diagnósticos.....	5
C. Epidemiología.....	7
D. Etiopatogenia.....	9
III. Formas fenotípicas de presentación de la E.C.	13
A. Síntomas y formas clínicas.....	13
B. Enfermedades asociadas	19
C. Grado de atrofia intestinal.....	23
D. Anticuerpos específicos de la enfermedad.....	25
IV. Papel del HLA en la enfermedad celíaca.....	31
A. Conceptos generales del HLA.....	28
B. HLA en la genética de la enfermedad.....	33
C. HLA en la patogenia de la enfermedad.....	39
V. Artículos publicados que estudien la relación entre el fenotipo y el HLA en la enfermedad celíaca.....	45
VI. Anexos a la introducción.....	52
2. OBJETIVOS.....	58
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	60
I. Muestra.....	61
II. Método.....	62

4. RESULTADOS	73
1. Estudio descriptivo	74
2. Estudio estadístico	79
5. DISCUSIÓN	92
I. Grupos de riesgo genotípico según el HLA en la E.C.	95
II. Relación entre los grupos de riesgo del HLA y la edad de comienzo de síntomas y diagnóstico en la E.C.	97
III. Relación entre los grupos de riesgo del HLA y la sintomatología en la E.C.....	99
IV. Relación entre los grupos de riesgo del HLA y las medidas antropométricas en la E.C.....	103
V. Relación entre los grupos de riesgo del HLA y los valores analíticos nutricionales en la E.C.....	105
VI. Relación entre los grupos de riesgo del HLA y otros valores analíticos en la E.C.	109
VII. Relación entre los grupos de riesgo del HLA y el grado de atrofia intestinal en la E.C.	111
VIII. Relación entre los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos específicos de la E.C.	112
IX. Relación entre los grupos de riesgo del HLA y la patología autoinmune asociada en la E.C.	114
6. CONCLUSIONES	118
7. BIBLIOGRAFÍA	122

ANEXO DE RESULTADOS. TABLAS Y GRAFICAS

1.	Estudio descriptivo	146
1.	Variables generales de los pacientes de la muestra.....	151
2.	Distribución del HLA de los pacientes de la muestra.....	154
3.	Edad de aparición de síntomas y de diagnóstico de la E.C.	156
4.	Datos clínicos en los pacientes celíacos al diagnóstico de la enfermedad.	158
5.	Antropometría en el momento del diagnóstico de la E.C.	162
6.	Resultados analíticos nutricionales en suero y marcadores de malabsorción en heces en el momento del diagnóstico de la E.C.	164
7.	Resultados no nutricionales en suero en el momento del diagnóstico de la E.C.....	167
8.	Resultados de Anatomía Patológica según clasificación de Marsh en los pacientes con E.C.	168
9.	Anticuerpos séricos específicos de la enfermedad en el momento de diagnóstico de la E.C.	169
10.	Variables autoinmunes en el momento del diagnóstico de la E.C.	171
2.	Estudio estadístico	177
1.	Riesgo HLA y edad de comienzo de síntomas en la E.C.	179
2.	Riesgo HLA y datos clínicos de la E.C.	187
3.	Riesgo HLA y medidas antropométricas en la E.C.	215
4.	Riesgo HLA y malabsorción en heces en la E.C.	231
5.	Riesgo HLA y niveles séricos nutricionales en la E.C.	237
6.	Riesgo HLA y niveles séricos no nutricionales en la E.C.	271

7. Relación entre los grupos de riesgo HLA y grado de atrofia intestinal en la E.C.	287
8. Relación entre los grupos de riesgo HLA y los anticuerpos específicos de la E.C.	291
9. Relación entre los grupos de riesgo HLA y patología autoinmune en la E.C.	307

Lista de símbolos, abreviaturas y siglas

ATGt: Anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA.

AGA: Anticuerpos antigliadina IgA.

AGG: Anticuerpos antigliadina IgG.

ADN: Ácido dexosirribonucleico.

AMA: Anticuerpos antimitocondriales.

ANA Anticuerpos antinuclear.

ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos.

ASMA: Anticuerpos antimúsculo liso.

CPA: Células presentadora de antígenos.

dDNA: Anticuerpos anti ADN de cadena doble.

DM: Diabetes Mellitus

E.C.: Enfermedad celíaca.

ESPGHAN: European Society Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética o aspartato aminotransferasa.

GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica o alanina aminotransferasa

HLA: Antígeno leucocitario de Histocompatibilidad.

IFN: Interferon

IgA: Inmunoglobulina A.

IL: Interleuquina

IGF-BP3: Insulin-like growth factor-binding protein 3

LKM : Anticuerpos anti microsoma hepático-renal.

OMS: Organización mundial de la salud.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

PCR-SSP: reacción en cadena de la polimerasa con primers o cebadores de secuencia específicas.

RCT: Receptor de célula T.

RFLP : Polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción.

ssDNA: Anticuerpos anti ADN de cadena simple.

TMA: anticuerpo antimicrosomal tiroideo.

tTG: Transglutaminasa tisular.

T3: Triyodotironina.

T4: Tiroxina

TSH: Tirotropina

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

WHO: World Health Organization

Introducción

I. Justificación

En la última década, los conceptos sobre la Enfermedad Celíaca (E.C.) han evolucionado enormemente, pasando de ser considerada una alergia al gluten que producía cuadros de diarrea crónica y desnutrición grave, a considerarse una patología autoinmune con un fuerte componente genético y una extensa gama de signos y síntomas asociados.

Este gran elenco de signos y síntomas incluyen, además de manifestaciones digestivas en muy diversos grados, una gran cantidad de alteraciones extradigestivas, asociados o no a la malabsorción, así como un variable número de manifestaciones autoinmunes. Estos datos en su conjunto forman un amplio espectro de posibles formas de presentación de la enfermedad, desde cuadros muy intensos y muy precoces que cursan con desnutrición y con datos de laboratorio muy característicos, hasta situaciones sin apenas síntomas y con escasa repercusión nutricional, en los que el diagnóstico se realiza de manera casual.

Todavía en el siglo XXI no ha sido aclarada la causa de esta gran variabilidad en los síntomas clínicos en la E.C. Tampoco se conoce el motivo de los variables grados de desnutrición, de los diferentes hallazgos anatómo-patológicos o de laboratorio o de las diversas asociaciones autoinmunes. Todo ello a pesar de lo mucho que se ha avanzado en el conocimiento de la enfermedad. Una de las posibles causas de estas variaciones fenotípicas de presentación de la E.C. es la variabilidad genética asociada a la enfermedad.

La carga genética de la E.C. demostrada hasta el momento se ciñe al complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y dentro de esta a determinados alelos del gen DQ. Más concretamente, el alelo DQ2, y en mucha menor medida el alelo DQ8, han demostrado ser elementos prácticamente imprescindibles y limitantes para el desarrollo de la E.C., ya que son los únicos alelos, de toda la variedad de alelos de los diferentes HLA, que tienen la capacidad de captar el gluten y dar lugar a la lesión celíaca. Esta asociación tiene implicaciones diagnósticas, pues en base a los criterios actuales, la ausencia de estos determinados HLA va francamente en contra de la presencia de la enfermedad.

En un estudio previo que realizamos, y que fue motivo de nuestra tesina de fin de carrera, encontramos que el HLA era un factor limitante de la enfermedad. No solo eso, sino que además demostramos que, dentro del número de combinaciones genéticas del HLA que poseen el alelo DQ2 y que pueden producir la E.C., el riesgo de que un individuo la desarrolle es muy diferente en función de la forma genotípica que posea. Este dato está en relación directa con el número de células DQ2 capaces de captar el gluten que se forman en cada determinada forma genotípica.

Basándonos en estos hallazgos es razonable pensar que los cuadros clínicos con los que se puede presentar la E.C. pueden estar determinados por el tipo de HLA. De esta manera, los pacientes con un HLA que conlleve un mayor riesgo de producir la enfermedad y de presentar mejor el gluten, manifestarían unos signos y síntomas más precoces, más intensos, una mayor desnutrición, con una afectación analítica y anatomopatológica más importante y más complicaciones autoinmunes.

Esa suposición ha sido estudiada por algunos autores⁽¹⁻¹²⁾ sin llegar a unas conclusiones definitivas. Los resultados publicados son discordantes, con un número de trabajos limitados, que estudian un reducido grupo de pacientes y de variables y con metodologías diversas.

Estos resultados divergentes, podrían deberse a varios factores: a) La asociación es bastante débil. Debido a ello sería difícil de reproducir y no aparecería en poblaciones pequeñas. b) La variabilidad en los criterios de inclusión de los estudios. Incluyen edad pediátrica y adulta y en ocasiones procedentes de diversos centros. c) Los problemas en la clasificación de los diferentes fenotipos.

En este trabajo, en el que se valora la posible relación entre genotipo dependiente del HLA con el fenotipo, hemos tratado de evitar todos estos sesgos, recogiendo los datos de un amplio número de pacientes celíacos únicamente pediátricos, procedentes del mismo centro, estudiando numerosas variables, muchas de ellas puramente objetivas y recogidas con un solo criterio.

II. Aspectos generales de la enfermedad celíaca

II A: Historia y concepto

Hace 2.000 años, Areteo de Capadocia⁽¹³⁾ hizo referencia a sujetos malnutridos, con abdomen prominente que emitían heces voluminosas y malolientes. Sin embargo, no fue hasta 1888 cuando, desde el punto de vista clínico, se describió magistralmente la enfermedad por Samuel Gee, proponiendo el nombre de celíaca que proviene del griego *koilia* (vientre)⁽¹⁴⁾.

En 1950, Dicke⁽¹⁵⁾ comprobó la relación entre las harinas de trigo y centeno y el desencadenamiento de la enfermedad, demostrando junto con Weijers y Van de Kamer (en 1.953) que la acción tóxica de la harina de trigo iba ligada a su fracción proteica, el gluten y, de modo más concreto, a la gliadina⁽¹⁶⁾.

No obstante, no se obtuvieron resultados positivos en el conocimiento de la E.C. hasta que no se mejoraron las técnicas de examen del intestino delgado, siendo fundamental para ello la introducción en la práctica clínica de la biopsia intestinal peroral por Royer en 1.955⁽¹⁷⁾ y el sucesivo perfeccionamiento de su técnica mediante el empleo de sonda provista de corte y recogida de la mucosa, por Crosby en 1.957⁽¹⁸⁾.

Estos avances proporcionaron un rápido y eficaz medio diagnóstico y pusieron de manifiesto que la E.C. cursaba con atrofia severa de las vellosidades intestinales. Todo ello permitió definirla como un cuadro autónomo dentro del gran grupo de enfermedades que cursaban con diarrea crónica y que eran denominadas síndromes celiaquiformes.

La E.C. del niño y el esprúe no tropical del adulto, fueron englobadas por Frazer en 1.959⁽¹⁹⁾ bajo el término de «enteropatía sensible al gluten», abarcando tanto la situación del niño como la del adulto. Se caracterizaba por una lesión de la mucosa del intestino delgado y un defecto de utilización de nutrientes (principios inmediatos, sales o vitaminas) a nivel del tracto digestivo, con una repercusión clínica y funcional muy variable, en dependencia de la edad del sujeto y otros factores no bien precisados.

Pronto se vio que otros cuadros distintos a la E.C. también presentaban atrofia de las vellosidades intestinales, por lo que, para poder identificar por completo esta entidad, fue necesario no sólo conocer los aspectos histológicos de la mucosa, sino también los clínicos, bioquímicos, histoquímicos y la respuesta clínica.

En 1969⁽²⁰⁾ la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN), a fin de delimitar conceptualmente lo que debía entenderse por E.C., la definió como una intolerancia permanente al gluten, que cursa con atrofia severa de las vellosidades del intestino delgado y que se normaliza al retirar el gluten de la dieta.

En el momento actual se considera que la E.C. es una enfermedad autoinmune que, en sujetos genéticamente predispuestos, aparece por la ingestión de alimentos en los que existe gluten, contenido en las proteínas derivadas del trigo, centeno o cebada, y algún otro factor genético o ambiental todavía no conocido. La E.C cursa con un cuadro clásico de diarreas y fallo de medro o, más frecuentemente, con alguna de las formas oligosintomáticas, como se expone más adelante. Es frecuente que los síntomas aparezcan en una fase temprana de la vida, tras la introducción de los cereales en la dieta, sin embargo, la enfermedad se detecta también a veces por primera vez en la edad adulta sin que existan antecedentes previos de enfermedad activa en la infancia.

II B: Criterios diagnósticos

La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) es el organismo que ha definido y define las pautas diagnósticas para la E.C. en niños.

En 1970, en la reunión celebrada en Interlaken (Suiza), un grupo de expertos encabezados por el Prof. Meuwisse de la entonces denominada Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica (ESPG) definió los primeros criterios para el diagnóstico de la E.C.⁽²⁰⁾ que precisaba 3 biopsias para su diagnóstico: a) Mucosa yeyunal anormal al tomar dieta que contiene gluten. b) Normalización de la estructura de las vellosidades al tomar dieta sin gluten (2 años). c) Deterioro de la mucosa al reintroducir el gluten.

Estos criterios suponían un período de tiempo excesivamente largo para confirmar el diagnóstico, siendo necesarias tres o más biopsias intestinales. A ello hay que añadirle el que antes de practicar la tercera biopsia, era necesaria una "provocación" con gluten, lo que motivaba en ocasiones rechazo por parte de la familia y generaba dudas en los facultativos acerca de la necesidad de la misma.

Por ello los criterios fueron modificados en 1989 por el grupo de trabajo dirigido por el Prof. Walker-Smith, en el congreso de la entonces Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición (ESPGAN) en Budapest (Hungría)⁽²¹⁾, con los siguientes criterios necesarios para el diagnóstico: a) Atrofia de vellosidades intestinales e hiperplasia de las criptas cuando el paciente está tomando una adecuada cantidad de gluten. b) Tras retirar el gluten, exista una respuesta clínica con mejoría rápida (semanas), clara e inequívoca. El hallazgo de anticuerpos antigliadina IgA y antiendomiso IgA al diagnóstico y su desaparición tras la retirada del gluten añade peso al diagnóstico. Únicamente se precisaría una segunda biopsia tras la retirada del gluten en los siguientes casos: 1) Paciente asintomático en el momento de la primera biopsia (con sólo anticuerpos positivos y negativización posterior tras retirada de gluten). 2) Cuando la respuesta clínica a la retirada dietética del gluten es dudosa. 3) Cuando el diagnóstico de sospecha (sobre la base de la primera biopsia) se haya realizado en pacientes menores de 2 años de edad. 4) Pacientes a los que se les retiró el gluten sin práctica de biopsia previa.

En los últimos años ha existido la sensación generalizada de que esta secuencia de biopsias está obsoleta y que era necesario un cambio. Se ha cuestionado la necesidad de realizar dos biopsias en menores de dos años, e incluso si es realmente necesario la realización de la biopsia intestinal en todos los pacientes con sospecha de E.C.^(22,23), ya que existe una correlación de hasta el 99% entre los títulos altos de los anticuerpos antitransglutaminasa IgA y atrofia intestinal grado 3b ó 3c⁽²⁵⁾.

Esto hizo que en 2005 se constituyera un grupo de trabajo de la ESPGHAN (Sociedad Europea de Hepatología, Gastroenterología y Nutrición Pediátrica), para la revisión de los criterios diagnósticos de la E.C., dirigidos inicialmente por

el Prof. Maki. Los resultados de esta comisión fueron comunicados en la reunión de Estambul de 2010 y finalmente publicados en Enero de 2012⁽²⁵⁾, donde se establecieron unas recomendaciones para llevar a cabo el diagnóstico de E.C. sin necesidad de biopsia intestinal. Así, según estas recomendaciones, es posible realizar el diagnóstico de E.C. en los casos de pacientes que presenten los siguientes criterios, sin necesidad de biopsia intestinal: a) Síntomas de E.C. b) Anticuerpos antitransglutaminasa 10 veces por encima del valor de normalidad para el laboratorio. c) Anticuerpos antiendomiso positivo. d) HLA compatible.

En un futuro, muy probablemente, el desarrollo de técnicas genéticas y autoinmunes más específicas permitirá el diagnóstico de la E.C. únicamente mediante la realización de analíticas sanguíneas, sin necesidad de realizar biopsias intestinales en casi ningún caso.

II C: Epidemiología

La E.C. ha sido descrita con más frecuencia en sujetos de raza caucásica que en sujetos de raza negra o asiática⁽²⁶⁾.

Inicialmente se describió una mayor frecuencia de la enfermedad en Europa que en Estados Unidos, pero estudios recientes indican que la incidencia es similar, por lo que las diferencias originales se producían más por la reticencia americana a aceptar la importancia de la enfermedad que por la realidad⁽²⁶⁾.

El desarrollo de técnicas de laboratorio para la detección de posibles enfermos celíacos mediante los denominados anticuerpos específicos de la E.C., anticuerpos antigliadina (AAG), antirreticulina (AAR) y antiendomiso (AAE), hizo que la prevalencia se cifrara en 1/250 en toda Europa y algo menos en Estados Unidos en los años 80 y 90⁽²⁶⁾.

En la actualidad, la utilización para el diagnóstico de la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa, método inmunológico con una sensibilidad y especificidad superior a las de otros marcadores y con un coste mucho menor, ha permitido la realización de test diagnósticos a grandes grupos de población. Esto ha motivado que las cifras de prevalencia hayan aumentado espectacularmente a costa de formas asintomáticas u oligosintomáticas⁽²⁷⁾. Los estudios realizados en

Introducción

los últimos años en diversas partes del mundo, realizando *screening* en grupos amplios de población, parecen avalar estas afirmaciones, siendo los resultados de estos estudios los expuestos en la siguiente tabla.

País	Prevalencia encontrada	Año del estudio
Hungría ⁽²⁸⁾	1/85	1999
Nueva Zelanda ⁽²⁹⁾	1/82	2000
Suecia ⁽³⁰⁾	1/66	2001
Argentina ⁽³¹⁾	1/167	2001
Israel ⁽²⁷⁾	1/157	2002
Finlandia ⁽³²⁾	1/99	2003
Denver (USA) ⁽³³⁾	1/111	2003
Estados Unidos ⁽³⁴⁾	1/133	2003
España ⁽³⁵⁾	1/118	2004
Italia ⁽³⁶⁾	1/96	2004
Turquía ⁽³⁷⁾	1/76	2004
Túnez ^(38,39)	1/700, 1/350	2006
Brasil ⁽⁴⁰⁾	1/273	2006
Reino Unido ⁽⁴¹⁾	1/101	2007
Australia ⁽⁴²⁾	1/178	2009
India ⁽⁴³⁾	1/100	2009
Polonia ⁽⁴⁴⁾	1/124	2009
Europa (Italia, Finlandia, Reino Unido, Alemania) ⁽⁴⁵⁾	1/100	2010

Prevalencia de enfermedad celíaca en diferentes países y año en el que se realizó el estudio

II D: Etiopatogenia

El porqué y cómo se desarrolla la E.C. es un tema de estudio que no está en absoluto resuelto, pero del que cada día se tiene más información. En la actualidad se tiende a considerar que la etiopatogenia de la E.C. es multifactorial, donde se implican factores genéticos, ambientales, alimentarios, con una mayor o menor causalidad.

El trigo, el centeno, la cebada y, en menor medida, la avena, siguen siendo el pilar de la etiopatogenia de la E.C., ya que son los únicos elementos descritos indispensables para que se desarrolle la enfermedad. La toxicidad del trigo es producida por una fracción proteica de éste, el gluten, y más concretamente por la gliadina, la secalina en el centeno y la hordeína en la cebada. Respecto a la avena, existe todavía una cierta controversia al respecto.

El gluten corresponde a la fracción proteica insoluble en agua del trigo, que se localiza en el núcleo del grano de trigo y es el responsable de la elasticidad de la harina. Dentro del gluten podemos encontrar dos familias de proteínas, las gliadinas, extraíbles en soluciones de alcohol, y las gluteninas, extraíbles en ácido acético diluido. Las gliadinas se subdividen en fracciones α , β , γ y ω , mientras que las gluteninas en proteínas de bajo y alto peso molecular. En la E.C. se produce una respuesta inadecuada principalmente a unos péptidos determinados de la alfa - gliadina.

La forma en la que el gluten da lugar a la lesión celíaca ha sido objeto de controversia y se han desarrollado diversos razonamientos para justificar su mecanismo de acción. Así, en los años 80, se propusieron varios tipos de mecanismos de acción. Unos se apoyaban en una base tóxica⁽⁴⁶⁾ y otros en una infecciosa.^(47,48)

La hipótesis tóxica se basaba en un posible déficit de una peptidasa intestinal desconocida, que al degradar insuficientemente la gliadina, permitiría que ésta ejerciera un efecto tóxico. La base de esta hipótesis fue la observación de que, en los pacientes celíacos, la digestión del gluten con pepsina, tripsina o papaina purificadas no eliminaba la toxicidad del mismo, lo que hizo pensar que

la toxicidad del gluten era debida a pequeños péptidos resistentes al proceso proteolítico⁽⁴⁶⁾.

En cambio, la hipótesis infecciosa sostiene que la infección del adenovirus 12 podría ser el desencadenante que pusiera en marcha la reacción en cadena que causa la enfermedad. Dicha afirmación se basa en la demostración de que la secuencia de aminoácidos de la alfa-gliadina se encuentra en el genoma del adenovirus 12⁽⁴⁷⁾ y la observación de que en pacientes celíacos aparecen anticuerpos antiadenovirus en el 30% de los casos frente al 0,05% del grupo control⁽⁴⁸⁾. En otros estudios no se ha encontrado el ADN viral ni anticuerpos específicos en los pacientes celíacos⁽⁴⁹⁾. Más recientemente, se ha implicado a la proteína 1 de la pared de la *Candida albicans* en la patogenia de la enfermedad, al demostrarse que comparte una secuencia homóloga a la alfa y gamma gliadinas, si bien no ha sido confirmado su papel en estudios experimentales⁽⁴⁹⁾.

En la actualidad existe unanimidad en aceptar una tercera hipótesis, a la que se denomina autoinmune, como la más válida para explicar la patogenia de la E.C.⁽⁴⁹⁾. Dicha hipótesis define la enfermedad como un desorden intestinal causado por una inapropiada respuesta inmune a la ingesta del gluten del trigo, centeno o cebada. Para dar lugar a la respuesta inmune en los pacientes celíacos, el gluten debe de ser fraccionado, atravesar la pared intestinal, alcanzar la submucosa y ser presentado por las células presentadoras de antígenos.

En primer lugar, el gluten es fraccionado por las endopeptidasas intestinales, fraccionándolo en gliadina y glutamina. La gliadina, dado su alto contenido en prolina, es llamativamente resistente a la acción proteolítica de las enzimas lumbinales y del borde en cepillo, por lo que fragmentos más grandes de lo habitual permanecen intactos después de la digestión, siendo por lo tanto potencialmente inmunogénicos⁽⁵⁰⁾.

Una vez fraccionado, el gluten debe alcanzar la submucosa. Hay que tener en cuenta que la pared intestinal de los pacientes celíacos es diferente a la de las personas sanas, siendo la del celíaco más permeable a la entrada de antígenos que la de los individuos no celíacos⁽⁵¹⁾. Existe por tanto un incremento en la

translocación de los péptidos de gliadina en la pared intestinal de los enfermos celíacos que toman gluten, que desaparece al llevar una dieta sin gluten⁽⁵¹⁾.

El modo en que los solutos pasivos fluyen, tanto a lo largo de la barrera epitelial como endotelial, y su status funcional, está regulado, al menos en parte, a nivel de las *tight junctions* intercelulares, es decir entre las uniones laterales de las células. En la E.C. existe una reducción del número de *tight junctions* lo que disminuye la resistencia al paso de solutos, y produce un intestino más permeable a través de la vía paracelular⁽⁵²⁾. El grupo de Fassano y cols. han expuesto una hipótesis sobre la entrada del gluten a la submucosa⁽⁵²⁾. Esta hipótesis afirma que el aumento de la permeabilidad se explicaría por la existencia de una mutación en la zonulina, proteína reguladora de la apertura de las *tight junctions* intestinales y por lo tanto de la entrada de antígenos. Esta mutación permitiría la entrada de grandes cantidades de gluten en la submucosa intestinal, donde podrían desencadenar una respuesta autoinmune⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. Otra hipótesis que intenta explicar la entrada de gluten en la mucosa es la que sugiere un posible rol del IFN- γ . Éste favorecería la internalización de las *tight junctions* lo que produciría una debilitación de la barrera intestinal y una mayor entrada de gluten a la mucosa^(50,55).

Además de esta mayor permeabilidad del gluten por la vía paracelular, en la E.C. está aumentado el paso de gliadina a través de la vía transcelular. Un gran número de péptidos inmunogénicos son capaces de alcanzar la submucosa por esta vía en los enfermos celíacos no tratados, siendo en ellos 10 veces más activa que en los pacientes no celíacos o celíacos tratados en los que se produce una degradación de los mismos^(50,56). Se ha especulado sobre la existencia de un mecanismo mediado por receptores para este transporte transepitelial de la gliadina, más concretamente el receptor de transferrina CD71, que internalizaría complejos gliadina-antigliadina IgA⁽⁵⁷⁾, o el receptor neonatal Fc, que transportaría complejos gliadina-antigliadina IgG⁽⁵⁸⁾.

Una vez que el gluten alcanza la submucosa, es endocitado por las células presentadoras de antígenos. Los antígenos son capturados y degradados por las células fagocíticas y dendríticas que los “procesan” y “presentan” de forma

apropiada a los linfocitos con receptores específicos. Los linfocitos con un receptor específico para un determinado antígeno se unen al antígeno en cuestión y, con ello, se inicia la respuesta inmune contra el mismo. En la E.C. con lesión activa existe un aumento de las células presentadoras de antígenos con respecto a los individuos sanos, que se normaliza con la dieta sin gluten^(50,59). En esta presentación de los antígenos juega un papel fundamental el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), tal y como se desarrolla más adelante.

Una vez que las células presentadoras de antígenos han mostrado la gliadina a los linfocitos T CD4+ de la lámina propia, activándolos, se producen una serie de citoquinas relacionadas con el aumento de las células de las criptas y con una mayor pérdida de células epiteliales que conducen a la atrofia. Existe, en la actualidad, controversia sobre cuales son las interleuquinas que median en la producción del daño intestinal, siendo el modelo actual sinérgico en cuanto a la actuación, en mayor o menor medida, de las IL-15 e IL-21, con un papel efector muy importante del IFN-gamma^(60,61).

Igualmente, los linfocitos T gamma-delta, podrían jugar un papel importante en la destrucción de células del epitelio al reconocer las moléculas del HLA no clásicas MIC inducidas por el estrés. El gluten, por si mismo, podría poseer efectos inmunes adicionales independientes de los linfocitos T, con una cinética muy rápida mediante la activación de los linfocitos intraepiteliales, en lo que se ha denominado la respuesta innata de la E.C.⁽⁴⁹⁾.

III. Formas fenotípicas de presentación de la enfermedad celíaca

III A: Síntomas y formas clínicas

***Síndrome celiaco o forma clásica sintomática**

Durante muchos años la clínica de la E.C. se describía con lo que se denominaba síndrome celíaco. Este síndrome en la actualidad tiene lugar en contadas ocasiones debido a los adelantos tecnológicos y científicos, pero sobre todo gracias al mayor conocimiento por parte de los pediatras y médicos de la enfermedad, que permiten establecer un diagnóstico y un tratamiento adecuado y precoz mucho antes de llegar al síndrome celíaco.

El síndrome celiaco es más frecuente en niños menores de dos años de edad, con manifestaciones principalmente digestivas, como la descripción clásica, realizada por Samuel Gee en 1888 de la E.C.⁽¹⁴⁾: *“Existe un tipo de indigestión crónica que se presenta en personas de todas las edades, aunque especialmente afecta a los niños entre 1 y 5 años. Las heces son pastosas, pero no líquidas. Su inicio es gradual, la pérdida de peso es constante al igual que la presencia de un abdomen distendido y prominente...”*.

En los casos típicos se relaciona el inicio del cuadro clínico con la introducción del gluten en la dieta. La diarrea constituye el síntoma inicial más frecuente y suele comenzar de forma insidiosa, con emisión de 2-3 deposiciones diarias pastosas, malolientes, pálidas, abundantes y voluminosas que pueden alternarse con despeños de heces líquidas, fuertemente ácidas y que causan dermatitis del pañal. La distensión abdominal es el signo físico más frecuente y clásico⁽⁶²⁾.

Existe un estancamiento ponderal, siendo en algunas ocasiones el motivo de la primera consulta. Igualmente, si se deja evolucionar, presentan un fallo de medro asociado al retraso ponderal. La antropometría mostrará escasa masa muscular, sobre todo en las partes proximales de los miembros. La palidez y la presencia de pelo fino también suelen formar parte del hábito celiaco típico, y suele acompañarse de anorexia y cambio de carácter con irritabilidad⁽⁶²⁾.

El desarrollo del síndrome celiaco ocurre generalmente entre los 6 y los 18 meses de edad. Generalmente los síntomas tienden a aparecer con la introducción de la alimentación complementaria y por lo tanto del gluten, si bien no tiene porque existir una relación clara. Un determinado número de pacientes que cada vez es más pequeño, pueden presentar la denominada “crisis celíaca”, un cuadro de hipotonía y edemas acompañado de shock, potencialmente letal⁽⁶²⁾.

***Asintomáticos**

Esta forma de presentación de la E.C., es cada vez más frecuente, debido a que cada vez más a menudo se diagnostican pacientes que no muestran ningún tipo de clínica, o clínica no atribuible a la enfermedad^(63,64). El concepto de E.C. silente corresponde a los casos sin sintomatología con biopsia intestinal alterada, serología positiva y genética compatible.

Este aumento en el número de pacientes diagnosticados asintomáticos, viene motivado por la mayor concienciación de la enfermedad, que ha hecho que se realice marcadores específicos de E.C. a muchos niños con clínica no relacionada con ella, como pueden ser diarreas infecciosas en niños que acuden a guardería, bajo peso constitucional, retraso constitucional de crecimiento o lactantes con malos hábitos dietéticos y dieta selectiva. Igualmente existe una tendencia a ampliar la búsqueda de la E.C. a los familiares, no ya de primer grado, si no también de segundo grado de los enfermos celiacos.

La relación de la E.C. con diferentes grupos o patologías de riesgo es cada vez más conocida⁽⁶²⁻⁶⁷⁾. Si bien, en muchas patologías existe poca evidencia de esta asociación (como el síndrome de hiperactividad y déficit de atención o el autismo), la búsqueda de manera sistemática de la enfermedad, ha hecho que un gran porcentaje de la población sea sometida a cribado no sistemático y consecuentemente ha aumentado el diagnóstico de las formas asintomáticas de ésta.

***Oligosintomáticos**

Entre la forma clásica o síndrome celiaco y las formas asintomáticas de la E.C., existe un rango cada vez mayor de posibilidades clínicas, Son lo que se denominan formas oligosintomáticas o atípicas, y que actualmente constituyen la

forma de presentación más frecuente de la enfermedad⁽⁶²⁾. Estas formas clínicas incluyen síntomas aislados o incompletos del síndrome celiaco pero también un gran grupo de síntomas “atípicos” no incluidos en la forma clásica, que no son digestivos, pero que forman parte del espectro clínico de la enfermedad⁽⁶³⁻⁶⁷⁾. Podemos dividirlos en función de que sean o no secundarios a la malabsorción:

1) **Síntomas extraintestinales secundarios a la malabsorción**^(62,64,67,68):

La atrofia intestinal va a producir una menor absorción de numerosos nutrientes, minerales, oligoelementos o vitaminas, con su consecuente repercusión clínica.

- **Retraso de crecimiento:** Existe una prevalencia muy variable de E.C. entre los pacientes que consultan por retraso de crecimiento. Esta variabilidad va desde un 1% hasta un 20% entre los pacientes que acuden a una consulta de endocrinología por talla baja⁽⁶⁹⁾. A pesar de que los resultados son muy dispares, es aconsejable la búsqueda de E.C. en el protocolo de estudio de los niños con talla baja sin otra causa demostrada^(69,70). La patogénesis de la talla baja asociada a la E.C. no está del todo clara. El fallo de crecimiento se ha relacionado tradicionalmente con una malnutrición generalizada o selectiva, y de hecho frecuentemente hay un crecimiento recuperador en los primeros años de la dieta sin gluten. Por otro lado, este crecimiento recuperador se acompaña de una maduración ósea importante y no en todos los niños el "catch-up" es completo. El hecho de que un paciente con talla baja presente una E.C., no implica necesariamente que sea la causa de su fallo de crecimiento, ya que podría tratarse de formas de presentación de E.C. asintomáticas en los que la talla baja se deba a otros factores. Uno de estos factores es el déficit de GH que podría aparecer hasta en un 35% de los celíacos que se diagnostican por talla baja⁽⁶⁹⁾. Por ello ante cualquier niño celiaco que presente retraso estatural y no mejore con dieta sin gluten, se debe descartar el déficit de la hormona de crecimiento.
- **Deficiencias vitamínicas:** En la E.C. se altera fundamentalmente la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K). La deficiencia de

vitamina A puede producir ceguera nocturna, sequedad conjuntival y queratomalacia. La malabsorción de vitamina D va a dar lugar a osteomalacia, debilidad muscular y dolor musculoesquelético. El déficit de vitamina E se asocia con anemia hemolítica, alteraciones en la marcha y neuropatía. Los niveles bajos de vitamina K, que se detectan por un alargamiento del tiempo de protrombina, produce una menor síntesis de los factores II, VII, IX y X de la coagulación, predisponiendo a la hemorragia⁽⁷¹⁾.

- Anemia: Es una de los signos/síntomas más frecuentes de la E.C. y puede ser su única manifestación. Es mayoritariamente ferropénica microcítica, aunque también se puede encontrar macrocítica por déficit de vitamina B12 o de folato. La prevalencia de anemia ferropénica en la E.C. es de un 10% a un 50% y así mismo, un 3% de los adultos con anemia ferropénica idiopática padecen E.C.⁽⁷²⁾. La patogénesis de la ferropenia es multifactorial: 1) Malabsorción de hierro en el tracto gastrointestinal, ya que el hierro se absorbe exclusivamente en el duodeno, que es la zona más frecuentemente afectada en la E.C. 2) La sangre oculta en heces es también un factor contribuyente para la deficiencia de hierro. De hecho, este factor aparece en un 40-50 % de los pacientes celíacos⁽⁷³⁾.
- Osteopenia/osteoporosis: La manifestación ósea de la E.C. más frecuentemente descrita es la baja densidad mineral ósea y por tanto la osteopenia y la osteoporosis, que ha sido demostrada en los enfermos celíacos en numerosos estudios tanto en niños como en adultos⁽⁷⁴⁾. La patogenia de esta baja densidad mineral ósea es multifactorial: 1) La atrofia intestinal produce una malabsorción de calcio, con el correspondiente hiperparatiroidismo que aumenta el "turn-over" óseo. 2) Malabsorción de vitamina D por la misma atrofia intestinal 3) El incremento de las citoquinas inflamatorias IL-1 e IL 6 en el proceso autoinmune de la enfermedad, que pueden producir un descenso de la masa mineral ósea⁽⁷⁵⁾.

- Otros síntomas carenciales Las aftas orales recurrentes pueden ser un síntoma de E.C., apareciendo entre un 10 y un 40% de los celíacos no tratados. Igualmente los calambres musculares, la astenia o las alteraciones del esmalte dentario, son síntomas frecuentes en la E.C., de etiología multifactorial carencial, sin haberse encontrado ningún factor determinante. Todos estos síntomas son inespecíficos y frecuentes en la población general, pero deben orientarnos al diagnóstico de E.C.
- 2) Síntomas extraintestinales aparentemente no relacionados con la malabsorción^(62, 64, 67, 68):

La E.C. es el resultado de una respuesta inmune a las fracciones del gluten, que incluye una potente y amplia reacción contra autoantígenos dando lugar a un daño sustancial en la estructura y funciones del intestino y de otros órganos.

- Alteraciones hepáticas: La inflamación hepática es uno de los signos extraintestinales más frecuentes de la E.C. Las manifestaciones hepáticas de la E.C. varían desde una elevación asintomática de las enzimas hepáticas a un fallo hepático severo. La elevación leve-moderada de las transaminasas se encuentra en un 15 a un 55% de los casos nuevos de E.C., siendo ésta la causa de la hipertransaminasemia inexplicada en un 10 % de los casos⁽⁷⁶⁾. La normalización de las transaminasas ocurre en las primeras fases de la dieta sin gluten. Se ha postulado la posibilidad de que esta elevación de las transaminasas se deba al aumento de permeabilidad que presentan los enfermos celíacos, que posibilitaría un paso importante de una gran carga de toxinas y antígenos que alcanzarían el hígado a través de la circulación portal⁽⁷⁷⁾. Este aumento de transaminasas es totalmente reversible con la dieta sin gluten. La E.C. se ha asociado en mayor o menor grado a otras enfermedades hepáticas, como la enfermedad hepática colestática, hígado graso no alcohólico, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria⁽⁷⁶⁾.

- Alteraciones reproductivas: Diversos estudios han implicado a la E.C. subclínica como la causa de abortos de repetición, infertilidad, descenso de la edad de menopausia, bajo peso al nacimiento de los niños y un incremento del riesgo de crecimiento intrauterino retardado⁽⁷⁸⁻⁸²⁾. La prevalencia de recién nacidos pequeños para su edad gestacional de madres celíacas no diagnosticadas encontrada en un estudio es del 1,6% frente al 0,9% de la población general⁽⁷⁸⁾. Los mecanismos que explican estas asociaciones incluyen la malnutrición oculta en la madre, mecanismos autoinmunes o disminución de la angiogénesis placentaria secundaria a los niveles altos de anticuerpos antitransglutaminasa.
- Formas neurológicas: Se ha relacionado la E.C. con diversas enfermedades neurológicas, hipotetizándose que la producción de anticuerpos antitransglutaminasa tipo 6 se depositan en las paredes arteriales del sistema nervioso, aumentando la permeabilidad y produciendo alteraciones de diferente índole. Así, se ha encontrado una prevalencia de la ataxia por gluten entre un 11 y 40% de los pacientes adultos con ataxia idiopática y de 34% de neuropatía por gluten entre los pacientes con neuropatía esporádica idiopática^(68, 83-85). Igualmente, en adultos, la prevalencia de anticuerpos antigliadina en los pacientes con miopatía inflamatoria es del 37%⁽⁸⁶⁾. La asociación con epilepsia se describió como muy alta, encontrándose entre un 3,5 y un 5,5% de pacientes celíacos con epilepsia⁽⁸⁷⁾ si bien, donde más clara relación existe es con la epilepsia con calcificaciones occipitales⁽⁸⁸⁾, descrito por Visakorpi en 1970⁽⁸⁹⁾. También hay diversos artículos que sugieren una asociación con el síndrome de déficit de atención e hiperactividad, si bien no son del todo concluyentes⁽⁸⁸⁾.
- Formas psiquiátricas: Se han descrito alteraciones del comportamiento asociadas a formas clínicas de malabsorción intestinal o bien como única manifestación de la enfermedad, como reacciones psiconeuróticas⁽⁹⁰⁾ o demencias en adultos, que mejoran con la dieta sin gluten⁽⁹¹⁻⁹³⁾. Parece que la aparición de estos cuadros estaría en relación con el paso incrementado de sustancias que habitualmente no lo hacen, si la barrera

intestinal mantuviera su integridad, y que actúan a nivel del sistema nervioso central⁽⁸⁷⁾.

- Dermatitis herpetiforme: La dermatitis herpetiforme es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de depósitos inmunes tipo IgA en la piel y la presencia de enteropatía. Sus manifestaciones clínicas son lesiones pápulo-vesiculosas pruriginosas localizadas en las superficies extensoras de extremidades, cuello y tronco y lesiones intestinales semejantes a la E.C. Estas manifestaciones mejoran con una dieta exenta de gluten, recidivando ambas lesiones con la reintroducción de éste, por lo que más que una asociación habría que considerar la dermatitis herpetiforme como una forma especial de presentación de la E.C.⁽⁹⁴⁾. Menos de un 10% de los pacientes con dermatitis herpetiforme tienen síntomas gastrointestinales sugestivos de E.C., pero todos tienen enteropatía sensible al gluten que varía desde una mucosa lisa a una arquitectura normal de las vellosidades⁽⁹⁴⁾. La introducción de la dieta exenta de gluten es el tratamiento para los pacientes afectados de dermatitis herpetiforme, aunque el hecho de que la mejoría de las lesiones tarde alrededor de 6 meses, indica que la respuesta de la piel es mucho más lenta comparada con la curación de la mucosa intestinal⁽⁹⁴⁾. La hipótesis actual que explicaría las lesiones de la dermatitis herpetiforme se basan en una reacción contra la transglutaminasa epidérmica o tipo 3 (TG3)⁽⁹⁵⁾.

***Enfermedad celiaca Latente**

Se denomina E.C. latente a la situación de un individuo potencialmente celiaco, consumidor de dieta con gluten, en el que la biopsia intestinal es normal meses o años antes de desarrollar las lesiones histológicas típicas de la E.C. Esta se ha descrito con frecuencia en niños y en adultos⁽⁹⁶⁾. Una posible explicación para esta situación sería un error a la hora de realizar la biopsia, al no recoger suficiente muestra de la mucosa o recogerla de la primera porción de duodeno donde la histología puede ser normal. Otra explicación sería la necesidad de factores ambientales para la expresión de la enfermedad⁽⁹⁷⁾.

III B: Enfermedades/condiciones asociadas a la Enfermedad celíaca

La prevalencia de enfermedades autoinmunes asociadas está claramente aumentada en la E.C. En 1999, un estudio llevado a cabo por Ventura y cols.⁽⁹⁸⁾ demostró un incremento en la prevalencia de enfermedades autoinmunes en 909 pacientes que padecían E.C. al compararlo con los controles, no encontrando diferencias significativas al comparar éstos con 163 pacientes afectados de enfermedad de Crohn. El análisis de regresión logística mostró que la edad al diagnóstico de la E.C. fue un predictor significativo del desarrollo posterior de enfermedades autoinmunes. Algunos estudios prospectivos han señalado el tiempo de exposición al gluten en los pacientes celíacos como predictor de aparición de otras enfermedades autoinmunes, si bien esta relación no se ha encontrado en todos los trabajos^(99,100).

Se ha descrito igualmente una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes (4,6%) entre los familiares de primer grado de los enfermos celíacos cuando se comparan con el grupo control (0,9%). En los familiares de los pacientes celíacos en los que se encontró la E.C., la prevalencia de enfermedades autoinmunes fue incluso mucho mayor que en los familiares que no padecían la enfermedad (un 20% frente a un 3,8%)^(101,102).

Las enfermedades asociadas, se podrían dividir en tres grupos según su grado de relación con la E.C.

1. **Asociación clara** (avalada por numerosos estudios) diabetes mellitus insulino-dependiente, déficit de IgA, y síndrome de Down;
2. **Asociación probable** (avalada por bastantes estudios) como enfermedades tiroideas autoinmunes, asma y atopia, síndrome de Sjögren
3. **Asociación posible** (avalada por algunos estudios) como enfermedad de Addison, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar primaria y otras enfermedades hepáticas, insuficiencia pancreática, artritis reumatoide y otras conectivopatías.

- Diabetes Mellitus: Existe diversas pruebas de asociación entre la E.C. y la Diabetes Mellitus (DM), que se cifra entre un 2 y un 8%⁽¹⁰³⁻¹¹²⁾. Hasta el 8% de los pacientes con DM tienen las características clínicas de E.C. en la biopsia duodenal. Esta prevalencia podría estar subestimada, pues estudios realizados a largo plazo han demostrado la existencia de casos adicionales con marcadores serológicos inicialmente negativos^(106,107,113). Los síntomas de DM tipo 1 generalmente aparecen años antes de que lo hagan los síntomas de E.C.⁽¹¹⁴⁾. La relación causal entre E.C. y DM es compleja, no siendo bien conocida, pero implica factores genéticos, inmunológicos y hormonales. El HLA está fuertemente implicado en la asociación de la E.C. a la DM 1, ya que los anticuerpos antiendomiso o antitransglutaminasa aparecen predominantemente en los pacientes DQ2 o DQ8^(115,116). Hasta un tercio de los diabéticos con HLA DQ2 tienen TTG positiva, apareciendo en menos del 2% de los diabéticos sin DQ2 o DQ8⁽¹¹⁵⁾. En los familiares de primer grado de diabéticos, la E.C. aparece predominantemente en aquellos con DQ2 (80%) y el resto son DQ8⁽¹¹⁵⁾.
- Síndrome de Down /Turner: Se ha encontrado evidencia de asociación entre el síndrome de Down y la E.C. La prevalencia de E.C. entre los pacientes afectados de síndrome de Down varía entre el 5% y el 12%^(117,118). Aproximadamente un tercio de todos los pacientes con síndrome de Down y E.C. no tienen síntomas gastrointestinales, aunque tienen más frecuentemente anemia, sideremias y calcemias bajas, y menores percentiles de peso y talla⁽¹¹⁸⁾. Las cohortes de pacientes con síndrome de Down de mayor edad, tienen una prevalencia de E.C. mayor que las de menor edad, lo que sugiere que ésta se incrementa con el tiempo⁽¹¹⁸⁾. Una mayor prevalencia ha sido también descrita en el síndrome de Turner (4-8% de los pacientes) y síndrome de Williams (8,2% de los pacientes)⁽¹¹⁹⁻¹²³⁾. La E.C. en pacientes con síndrome de Down está asociada a la presencia de DQ2, en prácticamente el 100% de los casos, aunque solo unos pocos casos de síndrome de Down con E.C. asociados al DQ8 han sido descritos⁽¹²⁴⁾. Todas las niñas con

síndrome de Turner y E.C. son portadoras de HLA DQ2, pese a que la prevalencia de DQ2 en el síndrome no está aumentada con respecto a la población general⁽¹²⁵⁾.

- Déficit de IgA: La prevalencia de déficit de IgA en los enfermos celíacos es más de diez veces la de los controles. Según estudios que abarcan a 3.200 adultos y niños, en Italia e Irlanda, la frecuencia de déficit selectivo de IgA y E.C. es del 2%⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾. Entre el 2 y el 8% de los individuos europeos con déficit selectivo de IgA padecen también la E.C.⁽¹²⁶⁾. Estos pacientes con déficit de IgA y E.C. suelen ser asintomáticos con una mayor frecuencia de enfermedades alérgicas asociadas, incluyendo asma, dermatitis atópica y alergias gastrointestinales⁽¹²⁶⁾. Dado que los títulos de los anticuerpos específicos de la E.C. son de tipo IgA, es obligatorio valorar la presencia de déficit de IgA para poder descartar la enfermedad con seguridad.
- Síndrome de Sjögren: Varios estudios muestran una prevalencia mayor de E.C. en los pacientes con síndrome de Sjögren, si bien los resultados son variables. Desde un 14,7% en 34 pacientes hasta un 4,5% en 111 pacientes mostraban atrofia vellositaria asociada en el síndrome de Sjögren^(129,130).
- Enfermedad tiroidea: La prevalencia de E.C. en los pacientes con tiroiditis autoinmune, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves y enfermedad autoinmune tiroidea pediátrica varía entre un 2 y un 7,8% (4,1% de media)⁽¹³¹⁾. Igualmente entre un 2,2 y un 13% de los enfermos celíacos adultos padecen hipotiroidismo^(131,132). Aunque la evidencia de asociación entre el hipotiroidismo y la E.C. en niños es débil^(133,134), en un trabajo se encontró una prevalencia del 8%, apareciendo anticuerpos antitiroideos en un 25% de los pacientes⁽¹³⁵⁾. Hay que tener en cuenta que algunos de los síntomas de la E.C. como la astenia, puede ser debido a un hipotiroidismo subyacente.

- Otros: La incidencia de la enfermedad de Addison y E.C. varía entre un 1,2% y un 8% en diversos estudios⁽¹⁰²⁾. Hace ya más de 20 años se describió la coexistencia de E.C. y cirrosis biliar primaria estableciéndose una prevalencia de hasta un 3% de los pacientes celíacos⁽⁷⁶⁾. Existen algunos trabajos que encuentran una mayor incidencia de enfermedad celíaca en los pacientes con Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y esclerosis sistémica, si bien no está del todo clara⁽¹⁰²⁾.

Además de los anticuerpos específicos de la E.C. (antigliadina, antiendomiso-antitransglutaminasa), diferentes autoanticuerpos pueden ser positivos en la E.C. no tratada.

Se ha descrito un 25% de autoanticuerpos no específicos de la enfermedad en niños y adultos celíacos comparado con un 5% de la población normal sana⁽¹³⁵⁾. El autoanticuerpo que apareció con más frecuencia en este estudio fue el anticuerpo antimicrosomal tiroideo (TMA) seguido de los anticuerpos antinuclear (ANA), antimúsculo liso (ASMA) y anti parietal gástrico, siendo negativos los anticuerpos antimitocondrial (AMA) y anti microsoma hepático-renal (LKM)⁽¹³⁵⁾.

En una publicación realizada sobre 61 niños celíacos al diagnóstico⁽¹³⁶⁾, se encuentran cifras más bajas de anticuerpo autoinmunes, apareciendo ANA positivo en un 8%, ASMA en 7%, antiperoxidasa 8% Anti-ADN, AMA y LKM en ninguno.

En niños celíacos, buscando anticuerpos antiendomiso, previo al descubrimiento de los anticuerpos antitransglutaminasa, se encontró un aumento con respecto a población normal de los anticuerpos anti ADN de cadena simple y doble (ssDNA y dDNA) y anticardiolipina (CL)⁽¹³⁷⁾. Sin embargo, en ese mismo estudio no se observó una mayor incidencia de anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA)⁽¹³⁷⁾. Otro trabajo describe un claro incremento de los anticuerpos antitiroideos, antiperoxidasa, antitiroglobulina y antireceptor de TSH en los niños celíacos⁽¹³⁸⁾.

III C: Atrofia intestinal

El diagnóstico de certeza de la E.C. sólo se ha podido realizar, hasta Agosto de 2011^(21,25), mediante la realización de la biopsia intestinal que confirme la existencia de atrofia intestinal a nivel del duodeno o yeyuno, en presencia de un cuadro compatible y en ausencia de otras causas de atrofia intestinal⁽⁶⁸⁾.

Existen dos métodos para obtener la biopsia intestinal, la endoscopia y la cápsula endoscópica. Ambos métodos son comparables para obtener un espécimen para el diagnóstico⁽¹³⁹⁾. Con ambas técnicas se obtiene una muestra satisfactoria en aproximadamente el 90% de los casos según la literatura⁽⁹⁷⁾ y de un 97%, según la experiencia en nuestro centro, mediante el uso de cápsula (datos personales no publicados).

La lesión de la mucosa intestinal se inicia con un aumento de los linfocitos intraepiteliales (>30 linfocitos por 100 enterocitos), que es el primero y más sensible efecto del gluten. También se observa un índice mitótico linfocitario superior al 0,2%, disminución de la altura de las células epiteliales, pérdida de la polaridad nuclear, disminución en el número de células caliciformes y anormalidades en el borde en cepillo. Los cambios estructurales incluyen inicialmente hiperplasia de las criptas y posteriormente el desarrollo de diversos grados de atrofia de las vellosidades intestinales.

Estas alteraciones de la mucosa intestinal en la E.C., que se van produciendo de forma secuencial, fueron clasificadas por Marsh⁽¹⁴⁰⁾ y modificadas posteriormente por Oberhuber⁽¹⁴¹⁾:

Tipo 0: Mucosa normal.

Tipo 1: Lesión infiltrativa : Caracterizada por un aumento de linfocitos intraepiteliales.

Tipo 2: Lesión hiperplásica. Tipo 1 + Elongación de criptas

Tipo 3: Lesión destructiva. Tipo 2 + Atrofia vellositaria

- 3a Atrofia vellositaria parcial

- 3b Atrofia vellositaria subtotal

- 3c Atrofia vellositaria total

Tipo 4: Lesión hipoplásica: Atrofia total + Hipoplasia de criptas

Estas lesiones no son patognomónicas de la E.C., sobre todo en sus fases iniciales, ya que puede aparecer en la enteritis eosinofílica, en pacientes muy malnutridos, infección por *Giardia lamblia*, infección por VIH o en el sprue tropical⁽¹⁴²⁾.

Existe una buena evidencia de que la atrofia intestinal (Marsh tipo 3) es claramente un hallazgo de la E.C. En cambio, la evidencia de que los cambios de hiperplasia (Marsh tipo 2) sean hallazgos distintivos de la E.C. no está tan clara. La presencia de lesión Marsh tipo 2 es sugestiva de la E.C., pero en estos casos el diagnóstico debe de reforzarse, al menos, con serologías de E.C. positivas, y, en el caso de que no aparecieran, deben buscarse otras causas para los cambios intestinales⁽¹⁴³⁾.

La presencia de cambios infiltrativos en la mucosas (Marsh tipo 1) en la biopsia intestinal no es específico en niños. El hallazgo de este tipo de lesión en el contexto de serologías de E.C. positivas no es suficiente para el diagnóstico, el cual debe de reforzarse con otras estrategias (HLA, realización de segunda biopsia tras dieta sin gluten...)⁽¹⁴³⁾.

III D: Anticuerpos específicos de la enfermedad

Aunque la biopsia intestinal se ha considerado necesaria para el diagnóstico de la E.C., los test serológicos se usan muy frecuentemente para identificar individuos en los que se debe realizar la biopsia. Los test comerciales disponibles utilizados en la actualidad incluyen los anticuerpos antigliadina IgA e IgG, antiendomiso IgA y anticuerpos antitransglutaminasa IgA. Estos test son particularmente útiles en pacientes sin síntomas gastrointestinales, en aquellos que padecen enfermedades asociadas a la E.C. y en el *screening* de la enfermedad.

En 1.983 se comenzó a implantar la determinación de anticuerpos antigliadina⁽¹⁴⁴⁾ y, posteriormente, se desarrollaron los anticuerpos antiendomiso IgA⁽⁹⁵⁾. El autoantígeno que es reconocido por los anticuerpos antiendomiso es el anticuerpo antitransglutaminasa IgA, que se descubrió en 1997⁽¹⁴⁵⁾, y en poco

tiempo reemplazó a los anticuerpos antigliadina IgA y antiendomiso IgA.

Numerosas publicaciones han evaluado la precisión de estos tests en diversas poblaciones en muchos países^(142,143,146). El diseño de estos estudios incluye datos de *screening*, referencias a grupos preseleccionados en los que se iba a llevar a cabo endoscopia y biopsia, trabajos retrospectivos que comparan la utilidad de los test en muestras de sangre almacenadas y estudios prospectivos de pacientes consecutivos.

La interpretación de los resultados de estos datos en la práctica clínica puede ser problemática por numerosas razones^(143,146): La población utilizada en ellos difiere de la realidad, al existir una relación mayor entre pacientes celíacos y no celíacos; existe una falta de estandarización entre los laboratorios comerciales y las variaciones de los puntos de corte, que pueden afectar tanto a la sensibilidad como a la especificidad; el número, tamaño y lugar de las biopsias obtenidas son diferentes a las de la clínica y existen diversas interpretaciones del diagnóstico cierto de la E.C. en biopsias sin atrofia. Por estas razones, la fiabilidad de los estudios serológicos en la práctica clínica, puede no ser tan buena como lo comunicado en los estudios de investigación.

La sensibilidad y especificidad de los diferentes anticuerpos varían mucho entre diferentes estudios^(142,143,146). Para los anticuerpos antigliadina IgA, la sensibilidad en niños varía entre 52% y 100%⁽¹⁴⁴⁾. En una revisión sistemática de estudios, la mitad de éstos mostraron una sensibilidad mayor del 80% y mayor del 90% en un tercio. La especificidad varía entre un 80 y un 95%, con la mitad de los trabajos con una especificidad mayor del 90%. La sensibilidad de los anticuerpos antigliadina IgG es similar a la de IgA, pero con una especificidad muy heterogénea con muchas publicaciones por debajo del 70%^(142,143,146).

Los anticuerpos antiendomiso IgA se basan en un procedimiento de inmunofluorescencia y se originan contra ciertas estructuras no colágenas de la matriz extracelular, generalmente usando esófago de mono o cordón umbilical⁽⁹⁵⁾. Es una técnica que requiere ser realizada manualmente, cuyo resultado depende del observador y que es cara. En 1997 se identificó el antígeno contra el que están dirigidos los anticuerpos antiendomiso que es la transglutaminasa, creándose

técnicas de ELISA para su cuantificación, inicialmente frente a la proteína de conejillo de indias, y posteriormente contra proteína humana⁽¹⁴⁵⁾.

La sensibilidad y especificidad de los anticuerpos antiendomiso IgA y antitransglutaminasa IgA son claramente superiores a los anticuerpos antigliadina. Para los anticuerpos antiendomiso la sensibilidad en niños varía de 88% a 100% y la especificidad de 91% al 100%, siendo en prácticamente todos los estudios superior al 90%^(142,143,146). Para los anticuerpos antitransglutaminasa IgA contra proteína humana o recombinante humana los resultados son similares, con sensibilidad en niños entre el 96 y 100% y con una especificidad similar^(142,143,146), siendo algo más baja en los anticuerpos antitransglutaminasa de cobaya⁽¹⁴⁶⁾.

Los estudios que comparan la sensibilidad y especificidad de los anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa, muestran resultados muy concordantes⁽¹⁴³⁾.

Existe una buena evidencia de que los anticuerpos antitransglutaminasa IgA y los antiendomiso IgA son muy sensibles y específicos para identificar individuos con E.C. En los pacientes sintomáticos, el valor predictivo positivo de ambos es cercano al 100%, en cambio, en pacientes detectados por *screening*, el valor predictivo positivo varía entre 60 y 100%⁽¹⁴³⁾. En los casos de un test serológico positivo para antitransglutaminasa IgA o antiendomiso IgA con biopsia normal, puede representar un falso positivo de los anticuerpos, E.C. en fases iniciales o E.C. latente.

En las situaciones de déficit de IgA asociado a la enfermedad es necesario el uso de anticuerpos IgG. Los anticuerpos antitransglutaminasa IgG presentan una sensibilidad y especificidad mayor a la de los anticuerpos antigliadina IgG, si bien existen menos trabajos que los estudien⁽¹⁴⁶⁾. Parece que la sensibilidad y la especificidad está en torno al 90% con un valor predictivo positivo del 63% en la población con síntomas compatibles⁽¹⁴³⁾. En los últimos años se han comercializado los anticuerpos contra el péptido deamidado de la gliadina IgG, con una sensibilidad y especificidad aparentemente similar a los anticuerpos antitransglutaminasa IgA y que serían válidos para detectar la enfermedad celíaca en los pacientes con déficit de IgA⁽¹⁴⁷⁾.

IV. Papel del Antígeno Leucocitario de Histocompatibilidad (HLA) en la Enfermedad Celíaca

IV A: Aspectos generales del antígeno leucocitario de histocompatibilidad (HLA)

La discriminación entre lo propio y lo extraño es esencial para que el sistema inmune pueda destruir cualquier agente invasor, una vez registrado como ajeno al organismo. Los linfocitos T no son capaces de reconocer directamente a los antígenos, sino que tienen que ser facilitados por unas células específicas que procesan el antígeno, son las llamadas células presentadoras de antígenos.

El HLA o antígeno linfocitario de histocompatibilidad es un conjunto de genes que dan lugar a una serie de proteínas, con funciones muy específicas en la discriminación de lo propio y lo extraño. En un principio estas proteínas se descubrieron e investigaron en el campo de los trasplantes⁽¹⁴⁸⁾, ya que las personas que tienen un HLA idéntico son las que pueden transplantarse, es decir las personas cuyas proteínas que identifican lo propio y lo extraño son iguales, son las que pueden intercambiar órganos sin que aparezca rechazo.

Genes del sistema HLA

Los genes que dan lugar a las proteínas del HLA son un complejo de genes, que pueden tener funciones inmunológicas o no, y que están presentes en todos los vertebrados estudiados hasta ahora. Fueron descubiertos por Gorer P. durante estudios de trasplantes en ratones en 1937⁽¹⁴⁸⁾.

El núcleo central del sistema genético, que codifica el complejo HLA en el hombre, está situado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.31) y recoge una región de unos 3.6 Mbp. El complejo del HLA está dividido clásicamente en tres regiones (propuestas por Klein J en 1977): clase I, II y III⁽¹⁴⁹⁾. El mapa genético con las diferentes genéticas del HLA aparecen en el **Anexo I**.

La región de clase I contiene los genes clásicos HLA-A, HLA-B y HLA-C y los no-clásicos HLA-E, HLA-F y HLA-G y codifican las cadenas pesadas de moléculas de clase I.

La región de clase II⁽¹⁵⁰⁾ se asienta en una serie de subregiones, cada una con genes A y B que codifican cadenas α y β respectivamente, tanto en los más conocidos HLA DQ, DP y DR, como en los HLA DM y DO. La familia de los genes DR la constituyen un solo gen DRA y hasta nueve genes DRB (DRB1 a DRB9). El gen DRA codifica una cadena α invariable y se une a varias cadenas β codificadas por los genes DRB. La especificidad antigénica del HLA-DR (DR1 a DR18) viene determinada por el polimorfismo de la cadena DR β 1 codificados por los alelos DRB1. Las familias DP y DQ tienen cada una de ellas, un gen expresado A y B para las cadenas α y β y pseudogenes adicionales no expresados. Los productos de los genes DPA1 y DPB1 se asocian para formar las moléculas DP y los de los genes DQA1 y DQB1 para formar las moléculas DQ, correspondiendo la especificidad antigénica al polimorfismo de la cadena beta.

La región de clase III no codifica moléculas del HLA, pero contiene genes para componentes complementarios.

Proteínas del sistema HLA

Las proteínas producidas a partir de los genes anteriormente citados, son las proteínas del HLA, glicoproteínas de membrana compuestas de dos cadenas.

No todos los genes del complejo HLA I, II y III dan lugar a proteínas con funciones presentadoras de antígenos a los linfocitos T. Existe una gran cantidad de genes, con funciones inmunológicas o no, que se localizan en el complejo genético del HLA pero que no dan lugar a glicoproteínas de membrana.

Las glicoproteínas de membrana HLA, encargadas de mediar entre las células presentadoras de antígenos y los linfocitos T, se dividen en función de la parte del complejo HLA en la que se codifiquen, es decir en moléculas HLA tipo I y HLA tipo II.

Las proteínas del HLA de clase I consisten en cadenas glicosiladas pesadas codificadas por los genes del HLA de clase I y una β 2 microglobulina extracelular⁽¹⁵⁰⁾. La β 2-microglobulina humana es invariable y es codificada desde un gen del cromosoma 15. La cadena pesada de clase I (codificada por el HLA de clase I) tiene tres dominios extracelulares (α 1, α 2, α 3), una región

transmembrana y un dominio intracitoplasmático. Los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ contienen una secuencia de aminoácidos variable. Estos dominios determinan la especificidad antigénica de las moléculas de clase I. Los dominios $\alpha 3$ y $\beta 2$ -microglobulina forman la parte constante. No expresan HLA de clase I los hematíes, sincitiotroblastos y algunos escasos timocitos. Las moléculas HLA de clase I mejor conocidas son las denominadas clásicas: HLA-A, HLA-B y HLA-C.

Las glicoproteína HLA de clase II están presentes en la superficie de las células presentadoras de antígenos: en las del sistema mononuclear fagocítico y en los linfocitos B. Las tres clases de moléculas HLA de clase II más conocidas son las producidas por los genes DR, DP y DQ⁽¹⁵⁰⁾. Cada una a ellas dan lugar a un heterodímero de dos cadenas (α y β) polipeptídicas glicosiladas asociadas no covalentemente. Estas cadenas α y β son proteínas transmembrana con una porción extracelular compuesta de dos dominios ($\alpha 1$ y $\alpha 2$; $\beta 1$ y $\beta 2$) que se anclan en la membrana por una corta región transmembrana, y un dominio citoplasmático. El polimorfismo de las moléculas de clase II se encuentra en el primer dominio aminoterminal $\beta 1$ de los productos de los genes DRB1, DQB1 y DPB1. Los dominios $\alpha 1$ y $\beta 1$ se encuentran plegados formando una especie de canal o ranura de anclaje al antígeno, que constituye el sitio de unión de los péptidos naturales.

La región denominada como HLA tipo III tiene la densidad más alta de genes, pero no dan lugar a ningún tipo de glicoproteína de membrana HLA y muchos de sus genes no están relacionados con la respuesta inmune^(150, 151). Si que existe un grupo de genes relacionados con la respuesta inmune, que dan lugar a proteínas que actúan en otro lugar diferente a la presentación de antígenos por la célula presentadora de antígenos. Entre los genes que son de interés en esta región se encuentran el HSP70, TNF, C4A, C4B, C2, BF y CYP21.

Determinación y nomenclatura del HLA

En el momento actual se conocen numerosos serotipos de cada tipo de HLA⁽¹⁵¹⁾ reflejados en el **Anexo II**.

La *determinación* del HLA a nivel serológico se basa en poner en contacto linfocitos aislados del sujeto a estudiar, con un panel de aloanticuerpos o

anticuerpos monoclonales anti-HLA capaces de reconocer determinadas especificidades antigénicas. Es la técnica clásica de determinación de los tipos del HLA, pero la reactividad cruzada de los antisueros empleados en la técnica y los problemas existentes para su adquisición han hecho que sea cada vez menos empleada⁽¹⁵⁰⁾.

El alto grado de polimorfismo del sistema HLA hizo que comenzara a determinarse el genotipo del HLA a nivel molecular mediante la técnica de polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP), francamente mejorada con la amplificación de los fragmentos del ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los métodos más difundidos que emplean PCR incluyen la amplificación de ADN con primers o cebadores de secuencia específicas (PCR-SSP). Éstos discriminan las diferentes variantes que puede presentar el locus, de forma que solo se produce reacción de amplificación cuando el ADN contiene el alelo que corresponde con el grupo de primers o cebadores de la reacción particular⁽¹⁵⁰⁾.

A nivel molecular los genes que dan lugar a estas cadenas se clasifican y se nombran según la *nomenclatura* de la OMS⁽¹⁵²⁾. Así, las diferentes variantes de la cadena beta, comienzan siempre por el gen del HLA seguido de $\beta 1^*$ (p.ej. DQ $\beta 1^*$) y un número de 4-6-8 dígitos (p.ej. DQ $\beta 1^*02$ DQ $\beta 1^*0201$ DQ $\beta 1^*020101$) y la cadena alfa comienza por gen- $\alpha 1^*$ seguido igualmente de 4-6-8 dígitos. Todos los alelos tienen al menos 4 dígitos, pero no todos tienen 6 u 8. Los primeros dos dígitos describen el tipo, lo cual corresponde a menudo con el antígeno serológico. El tercer y cuarto dígito se usa para determinar el subtipo. Los números se asignan en el orden en el que las secuencias del ADN son determinadas. Los alelos cuyos números difieren en los primeros cuatro dígitos son diferentes en uno ó más nucleótidos que cambiaran la secuencia de aminoácidos que codifica la proteína. Los alelos que difieren en solo una sustitución sinónima de un nucleótido (también llamada sustitución silente o no-codificante) a lo largo de la secuencia de codificación, se distinguen por el uso del quinto o sexto dígito. Los alelos que solo difieren en la secuencia del polimorfismo en los intrones en las regiones no transcritas que flanquean los exones y los intrones se distinguen por el uso del séptimo y octavo dígito⁽¹⁵¹⁾. En

el momento actual se han descrito 4447 alelos de los genes del HLA, de cada clase de HLA ⁽¹⁵¹⁾. El resumen de la nomenclatura y el número de alelos, proteínas y genes nulos de cada uno de los tipos de HLA aparecen en el **Anexo III**.

La mayoría de los serotipos se corresponden con los dos primeros dígitos tras el asterisco de la nomenclatura molecular, aunque no siempre es así. Para conocer la correlación exacta entre determinado alelo en la determinación molecular y su serotipo se publica periódicamente por la OMS el WHO Nomenclature committee for factors of the HLA system⁽¹⁵²⁾.

Función del sistema HLA

El modo por el que las proteínas del HLA realizan sus funciones inmunológicas se relaciona con la presentación de antígenos. Al incorporarse sustancias extrañas son endocitadas y procesadas por células del sistema monocito-macrófago (o presentadoras de antígenos) y expuestas en la cara externa de su membrana. Estas moléculas antigénicas no pueden ser expuestas aisladamente en la membrana plasmática, sino que deben de hacerlo asociadas a unas proteínas de membrana: el HLA o antígeno linfocitario de histocompatibilidad.

Este complejo HLA-péptido antigénico de la célula presentadora de antígenos puede ser ya identificado por los linfocitos T por medio de un receptor, de célula T (RCT), capaz de asociarse al complejo HLA-péptido de la célula presentadora de antígenos. Una vez realizado el reconocimiento del antígeno se activa el linfocito T y se ponen en marcha mecanismos humorales y celulares que desencadenan la respuesta inmune.

El hecho de que los linfocitos T no reconozcan al antígeno más que en combinación con moléculas HLA, añade a la fase de reconocimiento inmunitario un grado adicional de complejidad que puede tener repercusiones funcionales.

Las moléculas HLA deben poseer la cualidad de poder combinarse con cualquier péptido, aunque la afinidad de esta combinación dependa de la estructura del péptido y de la molécula HLA correspondiente. El hecho de que cada individuo posea varias moléculas de clase I y de clase II, puede constituir una ventaja, pues permitirá combinar más eficazmente a un mayor número de

péptidos. La colección de moléculas HLA que cada individuo posee le confieren un carácter específico de individualidad para organizar la respuesta inmune. Las proteínas del HLA se expresan de forma codominante, es decir, se expresan tanto el recibido de la madre como el del padre, sin que predomine ninguno de los dos.

El genotipo HLA es la simple enumeración de los alelos de estas proteínas definidos en un individuo, ya sea en su variante serológica o molecular (p. Ej. De manera serológica: A3, A29, B7, B44, C1, C3, DR2, DR7, DP1, DP1, DQ1, DQ2). Si se conocen los alelos que corresponden a cada cromosoma, se puede definir el genotipo. La mitad del genotipo, es decir, lo que corresponde a cada uno de los cromosomas o, lo que es lo mismo, lo que cada individuo hereda de cada progenitor, se denomina haplotipo. En el ejemplo anterior, A3, B7, DR2, C1, DP1 y DQ1 conforman un haplotipo que se hereda de uno de los progenitores y A29, B44, C3, DR7, DP1 y DQ2 el otro haplotipo del otro progenitor.

Desequilibrio de ligamento

Una característica del sistema HLA es la aparición de combinaciones preferentes en un mismo haplotipo, al heredarse el HLA en bloque de manera conjunta, salvo casos raros de recombinación.

Por ejemplo, los alelos HLA-A1, B8, DR3 y DQ2 se asocian con mayor frecuencia de lo que cabría esperar de acuerdo con sus respectivas frecuencias antigénicas. El fenómeno se denomina desequilibrio de asociación o de ligamiento y describe la asociación no aleatoria de marcadores asociados en una población. El resultado es generalmente dependiente de la distancia física.

En consecuencia, a pesar del enorme número de alelos conocidos en cada loci, el número de haplotipos diferentes observados en la población es mucho más pequeño de lo esperado.

IV B: HLA tipo II y genética de la enfermedad celíaca

El alto índice de coexistencia de E.C. entre familiares de primer grado indica la fuerte influencia genética en la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad⁽¹⁵³⁾. La asociación de la E.C. al complejo principal de

histocompatibilidad HLA tipo II se ha cifrado en torno a un 40% de la asociación genética, mientras que al resto del genoma el restante 60%⁽¹⁵⁴⁻¹⁵⁷⁾.

La primera relación entre el HLA y la E.C. fue la observación de que el HLA A8 aparecía en un 80% de los celíacos frente al 21% de la población de la población general⁽¹⁵⁴⁾. Posteriormente se demostró mucho más importante la asociación con el HLA de tipo II y más concretamente con el HLA DQ2 y DR3^(158,159) y en mucha menor manera con el HLA DQ8⁽¹⁵⁷⁾ o el HLA DR7⁽¹⁶⁰⁾. Estos alelos HLA tipo II no son sólo una parte de la genética característica de los enfermos celíacos o “marcadores del HLA”, como sucede en otros padecimientos, sino que juegan un papel fundamental en la patogenia autoinmune de la enfermedad, tal y como se explicará más adelante.

Los alelos del HLA DQ2 y DR3 que se asocian a la E.C., se encuentran en claro desequilibrio de ligamiento y pueden formar parte del haplotipo A1-B8-DQ2-DR3^(159,161). Este haplotipo se extiende por una región de unos 6Mb desde el loci HLA-A8 hasta el microsatélite D6S276, incluyendo por tanto el HLA-B8, HLA-DQ2 y HLA-DR3 y se asocia a un gran número de condiciones inmunopatológicas^(26,162). Este haplotipo aparece con una frecuencia mucho mayor de la esperada, según la media de recombinación del genoma o del desequilibrio de ligamento, según su distancia física y podría formar parte de los denominados haplotipos extensos o ancestrales^(26,162).

La alta frecuencia de el haplotipo A1-B8-DQ2-DR3 también podría deberse a que se trate de un haplotipo “joven”⁽¹⁶²⁾, en el que el alto grado de desequilibrio de ligamento se debe al insuficiente tiempo de evolución, y por tanto de recombinaciones. Otra justificación sería el intentar mantener juntos alelos que funcionan bien unidos en determinadas funciones. Así, ciertas fracciones del genoma se transmitirían en bloque, en “bloques de haplotipos”, para conseguir una funcionalidad más óptima, como una mejor función inmune, en el caso de haplotipo HLA A1-B8-DR3⁽¹⁶³⁾. Todo el genoma podría estar organizado en “bloques de haplotipos” separados por sitios altamente recombinables^(26,164,165).

En cualquier caso, los alelos DQ2-DR3 se encuentran en un porcentaje importante de la población, mucho mayor de lo esperado si no se heredaran como un haplotipo.

Dentro de los alelos DQ2 y DR3, el HLA DQ2 supone el marcador actual más importante de E.C., ya que se asocia a una alta sensibilidad (90-95%) de padecer la enfermedad, pero tiene el inconveniente de su baja especificidad ya que lo posee el 20 % de la población^(3,166). Es decir, la ausencia de DQ2 va muy en contra de padecer la E.C., pero su presencia no es indicativa necesariamente de padecer la enfermedad.

Los estudios genéticos han demostrado que los alelos DQ2 que confieren susceptibilidad para la E.C. están formados por un heterodímero de dos cadenas. Una cadena beta codificada, desde el punto de vista molecular, por el alelo DQβ1*02 (tanto *0201 como *0202) y una cadena alfa codificado por el alelo DQα1*0501⁽⁵⁹⁾. Estos alelos suponen el 60 y el 48 % respectivamente, de todos los alelos presentes en el genotipo de los pacientes celíacos. La conjunción de estos alelos dan lugar al heterodímero DQα1*0501-DQβ1*02, también denominado DQ2.5, presente en un 90-93% de los pacientes con E.C. frente a un 20-30% de la población sana^(3,166).

De esta forma, la susceptibilidad genética a la E.C. aparecerá predominantemente en aquellos individuos DQ2, aunque no siempre de igual manera, teniendo en cuenta algunas consideraciones importantes:

- 1.- La transmisión del dímero DQα1*0501/β*0201, responsable de la susceptibilidad a la enfermedad, puede producirse de dos maneras: a) en la transmisión denominada en “cis”, formando parte del mismo cromosoma (cromosoma A: DQα1*0501/β*0201 y cromosoma B: DQαX/βX) como en el caso de los individuos que poseen HLA DQ2DR3; b) en la forma en “trans”, donde cada una de las cadenas del heterodímero viene aportado por diferentes cromosomas (cromosoma A: DQα1*0501/β*X y cromosoma B: DQα1*X/β*0201) como ocurre en los casos DQ7-DR5/ DQ2-DR7^(59, 167) (**Figura 1**).

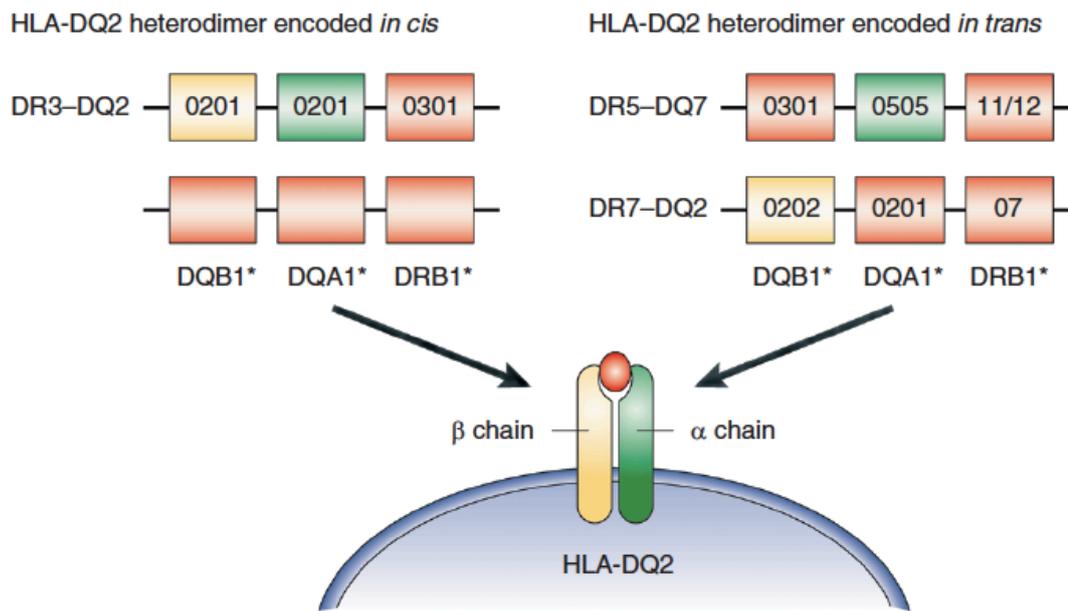


Figura 1. Formación del heterodímero HLA DQB1 02 y HLA DQA1 05 en cis o en trans⁽²⁶⁾.

2.- Aunque una copia del HLA-DQ α 1*05-DQ β 1*02 es suficiente para predisponer a la E.C., no todos los genotipos que contienen este heterodímero confieren el mismo riesgo de producir la enfermedad. Diversos autores han demostrado el efecto doble dosis de la cadena beta (DQ β 1*02) en la E.C., en las formas HLA-DQ α 1*05-DQ β 1*02-DR β 1*03 (DQ2-DR3) en homocigosis o HLA-DQ α 1*05-DQ β 1*02-DR β 1*03 (DQ2-DR3) y HLA-DQ α 1*05-DQ β 1*02-DR β 1*07 (DQ2-DR7) en heterocigosis^(6,168). Más allá de este efecto doble dosis de la cadena beta del HLA DQ2 no se ha encontrado una mayor predisposición a padecer la enfermedad independiente del efecto doble dosis del HLA DQ2⁽¹⁶⁹⁾.

3.- Se ha demostrado que únicamente la asociación DQ α 1*0501/ β *0201 es la que aparece en los enfermos celíacos, y no así la DQ α 1*0201/ β *0201 (DQ2.2)⁽¹⁷⁰⁾. Por tanto no todos los pacientes que son DQ2 + en la serología tienen un incremento de su susceptibilidad a la E.C. Esta asociación tienen una base inmunopatogénica relacionada con los residuos de anclaje que poseen y que se expone más adelante⁽⁵⁹⁾.

4.-El DQ8 en mucha menor medida también se asocia a la E.C., siendo los individuos DQ8 portadores del heterodímero $DQ\beta 1^*0301/DQ\alpha 1^*03$ y que teóricamente está presente en una gran parte de los individuos celíacos no HLA-DQ2⁽¹⁶⁶⁾.

Resumiendo, dentro de los pacientes con HLA $DQ\alpha 1^*0501/\beta^*0201$: la asociación a la E.C. se produce cuando son homocigotos para el α^*0501/β^*0201 o heterocigotos en la forma $\alpha^*0501/\beta^*0201 - \alpha^*0201/\beta^*0201$ y no con otras formas heterocigotas⁽¹⁶⁶⁾.

Todas estas posibilidades dan lugar a diversas eventualidades genéticas con HLA DQ2, en las que algunas se asociaran a la E.C. y otras no. El riesgo genético de desarrollar la enfermedad va a estar determinado por la cantidad y cualidad de los dímeros de HLA DQ2 expresados, ya sea como α^*0501/β^*0201 o como α^*0201/β^*0201 acompañando al primero⁽⁴⁹⁾.

El número de genotipos de la población en los que se puede generar el heterodímero de riesgo α^*0501/β^*0201 (o α^*0301/β^*0303 en los casos de DQ8) es limitado, existiendo las siguientes posibilidades:

- HLA DQ2DR3/ DQ2DR3
- HLA DQ2DR3/ DQ2DR7
- HLA DQ2DR7/ DQ7DR5
- HLA DQ2 DR3/ DQ7DR5
- HLA DQ2DR3/ DQ*DR* (diferente a DQ2DR3/ DQ2DR3 y DQ2DR3/ DQ2DR7 y HLA DQ2DR3/ DQ7DR5)
- HLA DQ8DR4 /DQ*DR*

La capacidad de generar heterodímeros de riesgo de E.C. va a ser diferente en cada uno de estos casos, ya sean capaces de producir el heterodímero de riesgo en cis, en trans o en ambos. Las diferentes posibilidades de producción de el heterodímero de riesgo en cada genotipo aparecen en el **Anexo IV**.

De esta forma, desde el punto de vista teórico, los individuos que poseen los genotipos que generan dímeros de presentación de gluten DQ2 en cis y en trans

(homocigotos HLA DQ2DR3 y heterocigotos HLA DQ2DR3/ DQ2DR7) tienen un riesgo *alto* de presentar la enfermedad. Mientras, los individuos que puedan generar dímeros DQ2 de riesgo solo con una de sus combinaciones tanto en cis como en trans (HLA DQ2DR7/ DQ7DR5 y HLA DQ2DR7/ DQ7DR5) tienen un riesgo algo más bajo pero *sustancial* de presentar la enfermedad.

Tendrán, teóricamente, un riesgo *moderado* de desarrollar la enfermedad, las combinaciones genotípicas que son capaces de producir heterodímero de riesgo, únicamente en una de sus combinaciones en cis (genotipos DQ2DR3/ DQ*DR* diferente a DQ2DR3/ DQ2DR3 y DQ2DR3/ DQ2DR7 y HLA DQ2DR3/ DQ7DR5) y las que contengan el DQ8 (HLA DQ8DR4 /DQ*DR*).

Los individuos que generan moléculas HLA-DQ2, que no pueden dar lugar al repertorio completo de péptidos de gluten (HLA-DQ2DR7) o que no poseen el HLA DQ2 o DQ8, no tienen riesgo teórico de desarrollar la enfermedad^(170,171), si bien constituyen un 1% de los enfermos celíacos en la mayoría de las series, sin estar aclarados cuáles son los genotipos que confieren susceptibilidad en ellos.

La frecuencia real de estos diferentes genotipos de riesgo genético en los pacientes celíacos han sido bien caracterizados en la población de Europa, encontrándose diferentes haplotipos en el norte en relación con el sur de Europa^(168,169,173-175).

En el norte de Europa, los pacientes son mayoritariamente portadores del haplotipo ancestral A1-B8-DR3^(168,169), siendo el DR3 prácticamente el único HLA DR que aparece en los enfermos celíacos, estando presente en homocigosis en un 30%. En el sur de Europa se ha descrito que el haplotipo DQ2DR3 se asocia con una mayor frecuencia al DQ2DR7, así como una mayor aparición del genotipo en trans DQ2DR7/ DQ7DR5, excepto en la población de Sardinia^(6,160,169,173-175), siendo la asociación de HLA DR3 en homocigosis rara, constituyendo alrededor de un 10%⁽¹⁷⁵⁾.

Se ha propuesto que la variación en la susceptibilidad de estos alelos, en las diferentes poblaciones, se deba a una mayor o menor presencia de los mismos en la población general de la zona. Se ha hipotetizado con la posibilidad de que otros alelos presentes en algunos haplotipo HLA DQ2DR7 puedan conferir un mayor

riesgo de E.C., siendo esta hipótesis corroborada por algunos trabajos realizados en Italia⁽⁶⁾, aunque en otros estudios del norte de Europa o de España no se ha llegado a las mismas conclusiones^(169,176).

En un estudio previo que realizamos en 2.007⁽¹⁷⁷⁾, calculamos el riesgo en la práctica clínica de padecer E.C. asociado al HLA de los pacientes que acudían a una consulta de Gastroenterología Pediátrica, para comprobar si este riesgo teórico asociado al HLA, en función de la presentación de los heterodímeros de riesgo, se correspondía con la realidad.

En el **Anexo V** se recogen los resultados de los diferentes genotipos de riesgo, con su capacidad de producir heterodímeros de riesgo, y el riesgo (Odds ratio) de padecer E.C. en dicho trabajo⁽¹⁷⁷⁾.

IV C: HLA y patogenia de la Enfermedad Celíaca

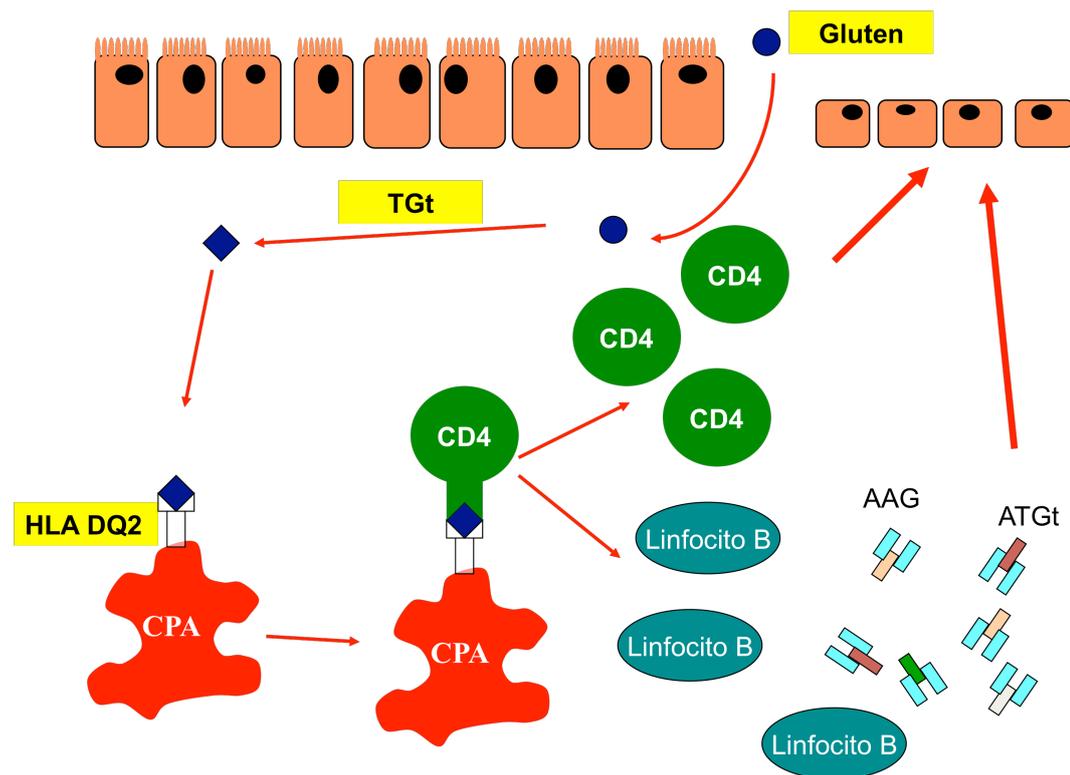


Figura II. Esquema de la etiopatogenia de la enfermedad celíaca. Los péptidos de gluten atraviesa la submucosa, son deamidados por la transglutaminasa tisular (TGt), captados por la célula presentadora de antígenos (CPA) que poseen HLA DQ2 que lo presentan a los linfocitos T (CD4). Esto da lugar a la lesión celíaca sobre el intestino

Tal y como se ha desarrollado previamente, en la E.C. el gluten es fraccionado por las endopeptidasas intestinales, en gliadina y glutamina, alcanzando la submucosa. Es endocitado por las células presentadoras de antígenos, que lo presentan de forma apropiada, para que puedan ser reconocidos por los linfocitos T con receptores específicos. Es en este punto donde juega un papel fundamental el HLA (Antígeno leucocitario de histocompatibilidad) **(Figura II)**.

Los linfocitos T disponen en su membrana del receptor de célula T (RCT), que está sujeto a la restricción histocompatible del HLA de clase I o de clase II, para su presentación desde las (CPA) a los linfocitos CD4.

Las células presentadoras de antígenos (CPA) recogen el gluten que consigue atravesar la submucosa, lo procesan y presentan a los linfocitos T CD4, pero solo lo presentan si poseen un HLA DQ2 DR3 positivas (u otras formas que posean el fragmento DQ α 1*02/DQ β 1*05) o las que poseen el DQ8 DR4⁽⁵⁹⁾.

El mecanismo por el cual se produce esta restricción del HLA en la presentación de los péptidos del gluten está relacionado con la estructura física, química y eléctrica de la unión del HLA a los péptidos y la presentación de este complejo a los linfocitos CD4, ya que no todas los HLA son capaces de presentar el gluten y no todos los péptidos de gluten pueden ser presentados por todos los HLA **(Figura III)**.

Las moléculas del HLA se unen a los péptidos antigénicos del gluten mediante múltiples uniones de hidrógeno entre determinados aminoácidos del HLA y las principales secuencias de la cadena del péptido⁽¹⁷⁸⁾. Estos aminoácidos del HLA difieren entre las diferentes variantes alélicas (DQ2, DQ3, DQ5..) y contribuyen a la formación de huecos específicos de unión al péptido, al encajar dentro de ellos las cadenas laterales de los aminoácidos del péptido antigénico (también llamadas residuos de anclaje).

La unión del péptido de gliadina con el HLA tiene lugar específicamente en una región de nueve residuos de anclaje del péptido. La química y el tamaño de los huecos del HLA varían entre los diferentes alelos de clase II, y por lo tanto, algunos aminoácidos son aceptados y otros no⁽⁵⁹⁾.

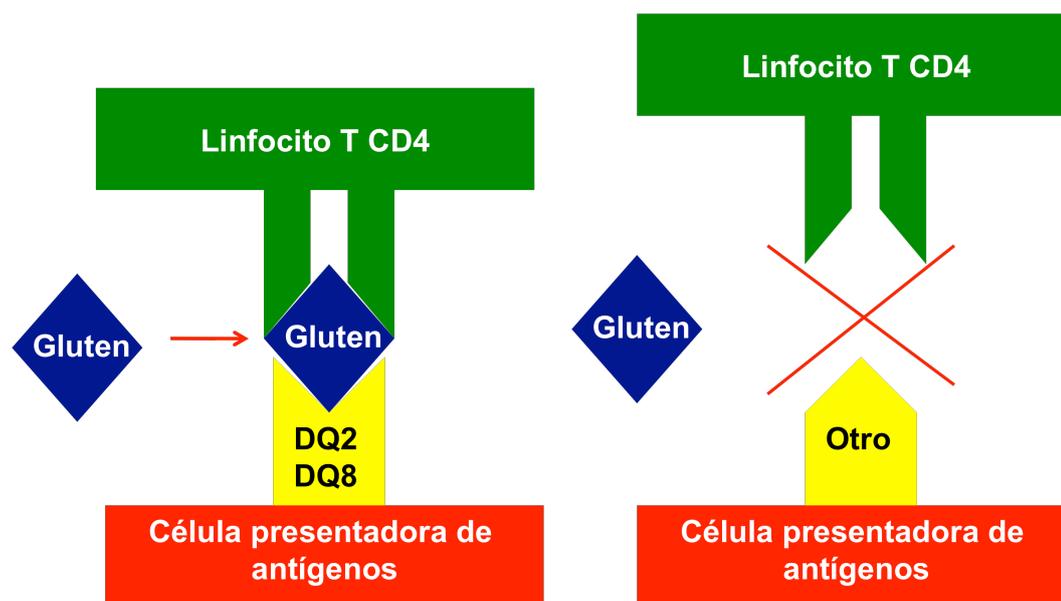


Figura III. Presentación restrictiva de los péptidos de gluten. Solo las células presentadoras de antígenos con HLA DQ2 y DQ8 son capaces de captar el gluten y presentarlos a los linfocitos T CD4.

En general, los péptidos que son capaces de unirse al HLA DQ2 poseen residuos de anclaje en las posiciones P1, P4, P6, P7 y P9. Estos péptidos que son capaces de unirse al HLA DQ2 son similares a los que puede aceptar el HLA DP u otros HLA DQ. Los sitios de unión al péptido del HLA DQ2 poseen una característica que los hace diferentes, ya que son los únicos que tienen preferencia por péptidos con residuos de prolina y cargados negativamente en las posiciones 4, 6 y 7. El HLA DQ8, también tiene preferencia por los péptidos cargados negativamente aunque en otras posiciones⁽⁵⁹⁾.

En las proteínas de gliadina, causantes de la E.C., existe una gran cantidad de residuos de glutamina y prolina con muy poca cantidad de ácido glutámico y de ácido aspártico, y por lo tanto con pocos residuos cargados negativamente. Este dato haría sospechar que no tendría afinidad por el DQ2 ó DQ8 ya que éstos tienen preferencia por los residuos cargados negativamente⁽¹⁷⁹⁾.

Por lo tanto, es necesario, al menos en parte, una conversión de la gliadina para que pueda ser presentado el HLA DQ2. Este paso consiste en la deamidación de la gliadina, que convierte algunos de los residuos de glutamina en ácido glutámico, creando residuos de carga negativa. Esto hace que la molécula del

gluten puede ser procesada y presentada por las células presentadoras de antígenos DQ2 ó DQ8⁽¹⁷⁹⁾.

La deamidación de la gliadina se produce por el enzima tisular de transglutaminasa (tTG)⁽¹⁸⁰⁾. La tTG es una enzima que se expresa en múltiples tejidos del organismo, y concretamente en el duodeno, en la forma tTG tipo 2, lo hace en la pared intestinal justo por debajo del epitelio. La función de esta enzima es el ensamblamiento de la matriz extracelular o adhesión celular. La deamidación producida por la tTG tipo 2 actúa en un escaso número de residuos de glutamina, convirtiéndolos en ácido glutámico, aumentando mucho la afinidad del péptido por los lugares de anclaje del HLA DQ2 ó DQ8⁽⁵⁹⁾.

La tTG 2 puede ser enzimáticamente activada por unas adecuadas señales de lesión, por lo que se hipotetiza que la modificación necesaria de las moléculas de gluten sólo pueden llevarse a cabo en presencia de daño tisular primario, como el causado por una infección o una inflamación en las fases precoces de la E.C.⁽¹⁸¹⁾.

La formación de los anticuerpos antitransglutaminasa específicos de la enfermedad es un aspecto en controversia. La teoría original propone un mecanismo tipo hapteno-transportador, por el que la tTG tipo 2 se une a la gliadina mediante una unión estable, siendo este complejo endocitado por las células B, que lo degrada intracelularmente y lo presenta en su superficie⁽¹⁸²⁾. El descubrimiento de que la tTG tipo 2 cambia su estructura conformacional al inducir el calcio su activación, abre la posibilidad de que los anticuerpos se dirijan contra un “neo-epítipo” producido al activarse la tTG y no contra la tTG no activa⁽⁶⁰⁾.

Una vez la gliadina es deamidada por la tTG, no toda la molécula es procesada y presentada, sino sólo una parte de ella. Se han identificado una serie de epítipos del gluten capaces de ser procesados y presentados por el HLA de las células presentadoras de antígenos, principalmente procedentes de gliadina, y unos pocos de la glutenina, avenina y cebada⁽¹⁸³⁾. La mayoría de ellos son específicos de DQ2 y solo tres son capaces de ser presentados por el HLA DQ8⁽¹⁸⁴⁾. No todos los epítipos son capaces de desencadenar la misma respuesta inmune, algunos parecen ser inmunodominantes al evocar la respuesta de los

linfocitos T en una gran mayoría de los pacientes, mientras otros parecen ser menos inmunogénicos⁽⁴⁹⁾.

El primer péptido descrito con epítomos capaces de ser presentados fue el péptido de 33-aminoácidos de la alfa-2-gliadina (LQLQPFPPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF) cuyas características fueron descritas por Shan y cols⁽¹⁸⁵⁾ y que son las siguientes:

- a) Es estable frente a la acción de los jugos gástricos, pancreáticos y enzimas proteolíticas del borde en cepillo de la membrana del enterocito, permaneciendo durante 15 horas inalterado en estudios “in vitro”.
- b) Es un potente inductor de las células T humanas intestinales que dan lugar a la respuesta inmune.
- d) La transglutaminasa tisular posee una gran especificidad sobre él.

Estos epítomos del gluten tienen característicamente un alto contenido en prolina que va a determinar diversas propiedades que los hace aptos para dar lugar a la lesión celíaca, ya que:

- Contribuye a la resistencia proteolítica de los enzimas de la luz intestinal y del borde en cepillo ya que los enzimas pancreáticos y gástricos carecen de actividad de lisis post-prolina⁽¹⁸⁶⁾.
- La tTG tipo 2 tiene un alta especificidad por determinadas secuencias de prolina⁽¹⁸⁷⁾.
- El HLA DQ2 tiene, al contrario que el resto de HLA, una gran afinidad por los epítomos con residuos de prolina, aceptándolos en las posiciones P1, P3, P5 y P8 siendo el único que es capaz de aceptarla en la posición P1. Los epítomos con mayor afinidad por el DQ2, incluyendo todos los que aparecen en el péptido inmunodominante de 33 aminoácidos, son los que poseen un residuo de prolina en esta posición P1⁽¹⁸⁴⁾.
- El HLA DQ8 no es capaz de aceptar epítomos con residuos de prolina en la posición P1, por lo que no puede presentar los

péptidos inmunodominantes. Los epítomos de la alfa gliadina descritos que son capaces de presentar el HLA DQ8, se encuentra en una zona pobre en prolina y por lo tanto más sensible a la proteolisis⁽¹⁸⁴⁾.

Por lo tanto debido a su especial habilidad para acomodar péptidos ricos en residuos de prolina y su preferencia por el glutamato cargado negativamente, la molécula de DQ2 está adaptada de manera única para unirse a los fragmentos de gliadina ricos en prolina y glutamato procedentes de digestión luminal y la deamidación de la tTG. El DQ8 comparte algunas de estas características pero está mucho menos adaptado para unirse y presentar los péptidos de gluten⁽⁵⁰⁾.

V. Artículos publicados que estudien la relación entre el fenotipo y el HLA en la enfermedad celíaca

Dada la gran variabilidad de presentaciones clínicas y el papel fundamental que juega el genotipo en el riesgo de desarrollar la E.C., sería lógico pensar que pueda existir una relación entre la genética y la forma de presentación de la enfermedad. Esta hipótesis se basa en la variabilidad de los posibles genotipos HLA DQDR de los pacientes celíacos con diferentes probabilidades de producir la E.C. al variar el número de células presentadoras de antígenos que portan el heterodímero de riesgo DQ α 1*05 DQ β 1*0201 capaces de desencadenar la lesión celíaca. En los genotipos de más riesgo, la forma de presentación, las manifestaciones clínicas, la lesión en la biopsia duodenal o las alteraciones analíticas, podrían ser más llamativas o más intensas que en los pacientes que posean unos genotipos HLA DQ-DR con una menor probabilidad de producir la E.C.

Existen algunos trabajos en la literatura que analiza esta hipótesis⁽¹⁻¹²⁾. Estos estudios analizan de diversas maneras diferentes variables con una metodología dispar en un número limitado de pacientes y, sobre todo, con resultados discordantes. El resumen de estos estudios aparecen pormenorizados aquí según año de publicación.

- ***Congia M, Cucca F, Frau F, Lampis R, Melis L, Clemente MG, Cao A, De Virgiliis S. A gene dosage effect of the DQA1*0501/DQB1*0201 allelic combination influences the clinical heterogeneity of celiac disease. Hum Immunol. 1994;40(2):138-42.***

Material: 62 niños celíacos en la región de Sardinia (Italia).

Método: Se dividieron los pacientes homocigotos y heterocigotos para DQ2-DR3.

Se valoró la edad de presentación y la clínica, con 3 grupos clínicos: 1) forma completa (36 pacientes) 2) forma incompleta (26 pacientes) y un grupo 3) de pacientes control (26).

Resultados: La edad de presentación fue más baja y la homocigosis para DQ2-DR3 más frecuente en la forma completa de presentación con respecto a la incompleta y control.

- **Greco L, Percopo S, Clot F, Bouguerra F, Babron MC, Eliaou JF, Franzese C, Troncone R, Clerget-Darpoux F. Lack of correlation between genotype and phenotype in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;26(3):286-90.**

Material: 145 niños celíacos en Italia

Método: 9 categorías genotípicas: DR3DR3 4,8%, DR3DR7 26,9%, DR3DR5 9,7%, DR3DRX 15,2%, DR3DR4 2,8%, DR5DR7 30,3%, DR4DR4 DR4DR7 DR7DR7 3,4%, DR4DRX DR7DRX 3,4%, DR5DRX 3,4%.

Se recogió edad al diagnóstico, edad de comienzo de los síntomas o edad en el momento del *screening*, características clínicas, desviación típica de altura, peso y peso para la talla.

Resultados: No aparecieron diferencias estadísticas entre los grupos de HLA y la edad de comienzo de síntomas, edad de comienzo de dieta sin gluten, ni en los pacientes por *screening*, ni en síntomas de ningún tipo, ni en antropometría. La edad al diagnóstico fue menor en homocigotos (no estadística).

- **Zubillaga P, Vidales MC, Zubillaga I, Ormaechea V, García-Urkía N, Vitoria JC. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genetic markers and clinical presentation in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34(5):548-54.**

Material: Estudio de 133 pacientes pediátricos en Bilbao entre $3,1 \pm 3,23$ años.

Método: División genotípica según HLA DQ α 1*0501 y DQ β 1*0201: DQ2 homocigotos 14,3% con β 10201 y 33,1% con β 10202, DQ2 heterocigotos 78,9% (33,5% con DQ β 1 0301), DQ8 3% y no DQ2 no DQ8 3%.

Se dividieron en categoría clínica: Síntomas clásicos (71,4%): esteatorrea, fallo de medro, distensión abdominal, cambio de carácter; síntomas atípicos (21,8%), consistentes con E.C. pero sin el cuadro completo; asintomáticos (6,8%). También se recogió sexo, edad de desarrollo de los síntomas, edad al diagnóstico, tiempo entre síntomas y diagnóstico, porcentaje de peso para la talla al diagnóstico, enfermedades asociadas, severidad de la biopsia y anticuerpos antigliadina.

Resultados: Apareció una tendencia a mayor clínica atípica en los DQB1 con una sola copia y DQ α 1*0501/DQB1*0201 monocigotos, sin asociación estadística. Si que encontraron diferencias estadísticas en edad al diagnóstico y tiempo de latencia, más altas en DQ2 heterocigoto. Los síntomas clásicos fueron más frecuentes en DQ2 homocigotos y las enfermedades asociadas más prevalentes en los pacientes DQ2 (DQ α 1*0501 y DQB1*0201).

- ***Mustalahti K, Holopainen P, Farell K, Mäki M, Partanen J. Genetic dissection between silent and clinically diagnosed symptomatic forms of coeliac disease in multiplex families. Dig Liver Dis. 2002; 34 (12): 842-5.***

Material: 28 familias donde un hermano tiene presentación sintomática y otro silente.

Resultados: No se encontraron diferencias en la distribución de los haplotipos HLA DQ y DR.

- ***Karinen H, Kärkkäinen P, Pihlajamäki J, Janatuinen E, Heikkinen M, Julkunen R, Kosma VM, Naukkarinen A, Laakso M. Gene dose effect of the DQB1*0201 allele contributes to severity of coeliac disease. Scand J Gastroenterol. 2006;41(2):191-9.***

Material: Estudio de 154 pacientes adultos en Finlandia con una media de edad $42,5 \pm 15,5$ años, evaluados en el momento del diagnóstico.

Métodos: El genotipo de HLA fue dividido en tres grupos: DQ2 homocigotos (DQB1*0201-DQ α 1*0501/ DQB1*0201-DQ α 1*0501) que se encontró en un 13,2%, DQ2 heterocigotos (DQB1*0201-DQ α 1*0501) en

81,2%, ya sea en la forma DQ2/DR3 o DQ2/DR5-DR7, y DQ2 negativos o no portadores de DQB1*0201-DQ α 1*0501 en un 5,6% de los pacientes.

Recoge biopsias duodenales divididas en función del grado de atrofia (total, subtotal, parcial severa, parcial leve, normal).

Constan los niveles de anticuerpos específicos de E.C. (antigliadina, antireticulina y antiendomiso), datos analíticos (hemoglobina, hierro, folato, calcio, albúmina), un cuestionario de síntomas recogidos en el momento del diagnóstico: frecuencia de deposiciones por día, grado de diarrea y dolor abdominal (ninguno, leve, moderado, grave).

Resultados: La homocigosis del HLA DQB1*0201 se correlacionó con una atrofia vellositaria más severa y una recuperación más lenta de las vellosidades con la dieta sin gluten, edad media al diagnóstico menor, mayor frecuencia de deposiciones, mayor grado de diarrea, mayor presencia de dolor abdominal, niveles menores de hemoglobina. Los niveles de hierro y de folatos tendieron a ser menores sin diferencias estadísticas.

- **Jores RD, Frau F, Cucca F, Grazia Clemente M, Orrù S, Rais M, De Virgiliis S, Congia M. HLA-DQB1*0201 homozygosis predisposes to severe intestinal damage in celiac disease. Scand J Gastroenterol. 2007;42(1):48-53.**

Material: 187 celíacos pediátricos de la región de Sardinia (Italia) entre 7,1 \pm 7,1 años.

Métodos: Divididos en HLA DQB1*02 homocigotos, heterocigotos y negativo.

Se determinaron anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa, antiendomiso. También edad, sexo y signos clínicos fraccionados: 1) formas clásicas (79): un síntoma gastrointestinal (diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal o vómito) y fallo de medro (peso, talla o ambos) o ferropenia 2) monosintomáticos (108): un solo dato (anemia ferropénica, amenorrea, fallo de medro en peso o talla, fatiga crónica, estreñimiento, estomatitis, prolapso rectal, pubertad o edad ósea retrasada). Se estudió el

daño intestinal según la clasificación de Marsh (3a, 3b, 3c, se excluyen tipo 1 y 2).

Resultados: No encontraron diferencias entre las formas clínicas y el HLA. Los pacientes DQ2 homocigotos presentaron estadísticamente un mayor daño intestinal que los heterocigotos, independientemente de que fueran DR3/DR3 y DR3/DR7.

- **Murray JA, Moore SB, Van Dyke CT, Lahr BD, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Kroning CM, El-Yousseff M, Czaja AJ. HLA DQ gene dosage and risk and severity of celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(12):1406-12.**

Material: 84 celíacos, mayoritariamente adultos, con media de 49 años, entre 0 y 84 años realizado en Minnesota (USA) en base al estudio epidemiológico de Rochester, que se llevó a cabo entre 1950 y 2001.

Métodos: Genotipaje de HLA DQB1 (41% homocigotos, 54% heterocigoto, otros 5%) y HLADQA1.

Recoge la edad al diagnóstico, la edad de comienzo síntomas, la presencia de clínica grave (pérdida de 10 libras de peso y diarrea), los anticuerpos antiendomiso y el grado de atrofia vellositaria (total o subtotal).

Resultados: No apareció relación entre los serotipos del HLA DQ y ninguna de las variables estudiadas.

- **Kuloğlu Z, Doğancı T, Kansu A, Demirçeken F, Duman M, Tutkak H, Ensari A, Girgin N. HLA types in Turkish children with celiac disease. Turk J Pediatr. 2008;50(6):515-20.**

Material: 75 niños turcos. Edad media $7,3 \pm 4,09$ años.

Métodos: 3 grupos: 1) formas clásicas (45); 2) formas atípicas (30); 3) grupo control. Se relacionó las formas clínicas con los diferentes alelos de los HLA DQ y DR.

Resultados: Forma clásica más frecuente en pacientes con DR5 y con DQ7.

- **Nenna R, Mora B, Megiorni F, Mazzilli MC, Magliocca FM, Tiberti C, Bonamico M. HLA-DQB1*02 dose effect on RIA anti-tissue transglutaminase autoantibody levels and clinicopathological expressivity of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(3):288-92.**

Material: 124 pacientes celíacos en Roma. Edad: 6,8 años (1- 45 años).

Método Se dividió el HLA según DQ2. Homocigotos DQ2 20,9% (DR3/DR3 8,1%; DR3DR7 12%; DR7DR7 0,8%); heterocigotos DQ2 68,5%; otro 10,6%.

Se determinaron anticuerpos antitransglutaminasa al diagnóstico, clínica típica-subclínica (atípica o silente) y grado de atrofia (Marsh).

Resultados: Los niveles de anticuerpos antitransglutaminasa fueron significativamente mayores en los homocigotos para DQ2 con respecto a los heterocigotos y éstos sobre el grupo de DQ2 negativo. Esta secuencia apareció, pero no fue significativa en la edad al diagnóstico, los síntomas clínicos típicos y la presencia de atrofia total. No se encontraron diferencias en los niveles de hemoglobina.

- **Gudjónsdóttir AH, Nilsson S, Naluai AT, Ek J, Amundsen SS, Wahlström J, Ascher H. Association between genotypes and phenotypes in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(2):165-9.**

Material: 107 familias de Suecia y sur de Noruega, con al menos dos niños con E.C. (total 224 familiares). El estudio fenotipo/genotipo se hace solo con un miembro de cada familia (98 pacientes).

Métodos Se recogió genotipo clasificados en 3 grupos de riesgo: alto DQ2DQ2/DR3DR7 DQ2DQ2/DR3DR7 (41%); intermedio DQ2DQX/DR3DRX o DQ2DQ7/DR5DR7 (53%); o bajo (6%) cualquier otro.

Se estudió fenotipo: grado uno: síntomas clásicos (50%); grado 2 o medio con síntomas medios o atípicos (41%); grado 3 asintomáticos (9%). También se estudiaron genotipos CTLA4 posición49 A/G.

Resultados: No aparecieron diferencias estadísticas entre la edad al diagnóstico, sexo, la presentación clínica y el genotipo HLA. Si que encontraron diferencias entre el genotipo CTLA4 y la presentación clínica.

- **Vermeulen BA, Hogen Esch CE, Yuksel Z, Koning F, Verduijn W, Doxiadis II, Schreuder GM, Mearin ML. Phenotypic variance in childhood coeliac disease and the HLA-DQ/DR dose effect. Scand J Gastroenterol. 2009;44(1):40-5.**

Material: Estudio de 113 niños en Holanda (149 en total menos 4 no caucásico, 5 familiares. Incluye 27 niños diagnosticado por *screening*) en el momento del diagnóstico mediante revisión de historias clínicas.

Métodos: Categoría de HLA genotípica dividida según riesgo: Alto (DR3DQ2 homocigotos, DR3DQ2-DR7DQ2); sustancial (DR3DQ2/DR7DQ2 y DR5DQ7/DR3DQ2); moderado DR3DQ2/DR4DQ8 y DR3DQ2/DR*DQ* diferente de DR3DQ2, DR4,DQ8, DR5DQ7, y DR7DQ2); y bajo (DR7DQ2/DR*DQ* diferente de DR3DQ2, DR4,DQ8, DR5DQ7 y DR4DQ8/DR*DQ* diferente de DR3DQ2, DR4,DQ8, DR5DQ7 o DR7DQ2).

Recoge edad al diagnóstico, edad de comienzo de los síntomas (en 69 niños), tiempo entre comienzo de los síntomas y diagnóstico, la clínica al diagnóstico (Diarrea crónica, distensión abdominal, fallo de medro, dolor abdominal, altura para la edad y peso para la edad), el grado de atrofia intestinal (Marsh 3B, 3C o Marsh 3A) y la presencia de enfermedades asociadas.

Resultados: No hubo diferencias entre el tipo de HLA y la edad al diagnóstico o al inicio de los síntomas ni en la presentación clínica, con excepción de una mayor frecuencia de distensión abdominal y menor síntomas no-gastrointestinales en el grupo de riesgo sustancial de HLA que mostró menor talla para su edad que en los otros grupos. La DM tipo 1, el síndrome de Down y la deficiencia selectiva de IgA fueron significativamente más frecuentes en el grupo de niños de riesgo moderado.

Anexo II: Alelos del HLA determinados a nivel serológico⁽¹⁵¹⁾.

A	B	C	D	DR	DQ	DP
A1	B5	Cw1	Dw1	DR1	DQ1	DPw1
A2	B7	Cw2	Dw2	DR103	DQ2	DPw2
A203	B703	Cw3	Dw3	DR2	DQ3	DPw3
A210	B8	Cw4	Dw4	DR3	DQ4	DPw4
A3	B12	Cw5	Dw5	DR4	DQ5(1)	DPw5
A9	B13	Cw6	Dw6	DR5	DQ6(1)	DPw6
A10	B14	Cw7	Dw7	DR6	DQ7(3)	
A11	B15	Cw8	Dw8	DR7	DQ8(3)	
A19	B16	Cw9(w3)	Dw9	DR8	DQ9(3)	
A23(9)	B17	Cw10(w3)	Dw10	DR9		
A24(9)	B18		Dw11(w7)	DR10		
A2403	B21		Dw12	DR11(5)		
A25(10)	B22		Dw13	DR12(5)		
A26(10)	B27		Dw14	DR13(6)		
A28	B2708		Dw15	DR14(6)		
A29(19)	B35		Dw16	DR1403		
A30(19)	B37		Dw17(w7)	DR1404		
A31(19)	B38(16)		Dw18(w6)	DR15(2)		
A32(19)	B39(16)		Dw19(w6)	DR16(2)		
A33(19)	B3901		Dw20	DR17(3)		
A34(10)	B3902		Dw21	DR18(3)		
A36	B40		Dw22			
A43	B4005		Dw23	DR51		
A66(10)	B41		Dw24	DR52		
A68(28)	B42		Dw25	DR53		
A69(28)	B44(12)		Dw26			
A74(19)	B45(12)					
A80	B46					
A	B	C	D	DR	DQ	DP
	B47					
	B48					
	B49(21)					
	B50(21)					
	B51(5)					

Introducción

	B5102					
	B5103					
	B52(5)					
	B53					
	B54(22)					
	B55(22)					
	B56(22)					
	B57(17)					
	B58(17)					
	B59					
	B60(40)					
	B61(40)					
	B62(15)					
	B63(15)					
	B64(14)					
	B65(14)					
	B67					

Anexo III: Nomenclatura y número de alelos del HLA determinados a nivel molecular⁽¹⁵¹⁾.

Nomenclatura	Indicación
HLA	La región HLA y el prefijo para un gen HLA
HLA-DQB1	Un determinado locus HLA (p.ej. DQB1)
HLA-DQB1*02	Un grupo de alelos que codifican el antígeno DQ2
HLA-DQB1*0201	Un alelo específico

<i>Numero de alelos del HLA</i>	
Alelos HLA Clase I	3,249
Alelos HLA Clase II	1,198
Alelos HLA	4,447
Otros alelos no-HLA	109
Número Alelos no codificados	5

<i>HLA de clase I</i>						
Gen	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>E</i>	<i>F</i>	<i>G</i>
Alelos	965	1,543	626	9	21	46
Proteínas	718	1,230	464	3	4	15
Nulos	53	43	11	0	0	2

<i>HLA de clase I-pseudogenes</i>										
Gen	<i>H</i>	<i>J</i>	<i>K</i>	<i>L</i>	<i>P</i>	<i>T</i>	<i>U</i>	<i>V</i>	<i>W</i>	<i>X</i>
Alelos	12	9	6	5	4	0	0	3	0	0
Proteínas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nulos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>HLA de clase II</i>										
Gen	<i>DRA</i>	<i>DRB</i>	<i>DQA1</i>	<i>DQB1</i>	<i>DPA1</i>	<i>DPB1</i>	<i>DMA</i>	<i>DMB</i>	<i>DOA</i>	<i>DOB</i>
Alelos	3	855	35	107	28	138	4	7	12	9
Proteínas	2	657	26	78	16	120	4	7	3	4
Nulos	0	10	1	1	0	3	0	0	1	0

<i>HLA de clase II- alelos DRB</i>									
Gen	<i>DRB1</i>	<i>DRB2</i>	<i>DRB3</i>	<i>DRB4</i>	<i>DRB5</i>	<i>DRB6</i>	<i>DRB7</i>	<i>DRB8</i>	<i>DRB9</i>
Alelos	762	1	52	14	19	3	2	1	1
Proteínas	591	0	42	8	16	0	0	0	0
Nulos	5	0	0	3	2	0	0	0	0

Anexo IV: Capacidad de producir heterodímeros de riesgo en los diferentes genotipos de riesgo del HLA de la E.C.

1- HLA DQ2DQ2/DR3DR3

Genotipo	DQβ1	DQα1	DRβ1	Heterodímeros βα en cis	Heterodímeros βα en trans
DQ2DR3	02	05	03	02/05	02/05
DQ2DR3	02	05	03	02/05	02/05

El 100% de los heterodímeros producidos son de riesgo.

2- HLA DQ2DQ2/DR3DR7

Genotipo	DQβ1	DQα1	DRβ1	Heterodímeros βα en cis	Heterodímeros βα en trans
DQ2DR3	02	05	03	02/05	02/02
DQ2DR7	02	02	07	02/02	02/05

El 100% de los heterodímeros producidos son de riesgo

3 HLA DQ2DQ7/DR5/DR7

Genotipo	DQβ1	DQα1	DRβ1	Heterodímeros βα en cis	Heterodímeros βα en trans
DQ2DR7	02	02	07	02/02	02/05
DQ7DR5	03	05	05	03/05	03/02

El 50% de los heterodímeros producidos son de riesgo

4- HLA DQ2DQ7/DR3DR5

Genotipo	DQβ1	DQα1	DRβ1	Heterodímeros βα en cis	Heterodímeros βα en trans
DQ2DR3	02	05	03	02/05	02/05
DQ7DR5	03	05	05	03/05	03/05

El 50% de los heterodímeros producidos son de riesgo

5- HLA DQ2DQ*/DR3DR* (diferente a DQ2DQ2/DR3DR3 y DQ2DQ2/DR3DR7 y HLA DQ2DQ7/DR3DR5)

Genotipo	DQβ1	DQα1	DRβ1	Heterodímeros βα en cis	Heterodímeros βα en trans
DQ2DR3	02	05	03	02/05	02/*
DQ*DR*	*	*	*	*/*	*/05

El 25% de los heterodímeros producidos son de riesgo

6- HLA DQ8DQ*/DR4DR*

Genotipo	DQβ1	DQα1	DRβ1	Heterodímeros βα en cis	Heterodímeros βα en trans
DQ8DR4	0302	03	04	0302/03	0302/*
DQ*DR*	*	*	*	*/*	*/03

El 25% de los heterodímeros producidos son de riesgo

Anexo V: Tanto por ciento teórico de heterodímeros capaces de presentar el gluten, odds ratio y clasificación del riesgo de padecer la enfermedad asociado a cada genotipo de riesgo en nuestra serie, según un estudio previo⁽¹³⁵⁾.

HLA-DQ2 genotipo	Combinaciones α/β	% de heterodímeros que son capaces de presentar el gluten	Odds ratio	Riesgo de presentar la enfermedad (teórico/práctico)
DR3/DR3 DQ2/DQ2	$\alpha 05, \beta 02$	100	7,01 (2,73-17,92)	Alto/ Alto
DR3/DR7 DQ2DQ2	$\alpha 05, \beta 02 /$ $\alpha 02, \beta 02$	100	11,78 (5,1-27,6)	Alto/ Alto
DR5/DR7 DQ7/DQ2	$\alpha 02, \beta 02$	50	3,44 (1,6-7,2)	Sustancial/ Sustancial
	$\alpha 05, \beta 03$			
	$\alpha 02, \beta 03$			
	$\alpha 05, \beta 02$			
DR3/DR5 DQ2/DQ7	$\alpha 02, \beta 02$	50	2,83 (1,05 -7,60)	Sustancial/ Sustancial
	$\alpha 05, \beta 03$			
	$\alpha 02, \beta 03$			
	$\alpha 05, \beta 02$			
DR3/* DQ2/* (\times)	$\alpha 05, \beta 02$	25	1,09 (0,72-1,65)	Moderado/ Moderado
	$\alpha^{**}, **$			
	$\alpha 05, \beta^{**}$			
	$\alpha^{**}, \beta 02$			
DQ8/* DR4/*		25	0,07 (0,02-0,23)	Moderado/ Bajo
Otro	$\alpha 02, \beta 02$	0	0,02 (0,00-0,07)	Bajo/bajo

(\times) Diferente a HLA DQ2DQ2/DR3DR3, HLA DQ2DQ2/DR3DR7 y HLA DQ2DQ7/DR3DR5

Objetivos

- Clasificar los pacientes, de una muestra de la población pediátrica celíaca aragonesa, en función de su genotipo de HLA, según el riesgo que confieren de padecer la E.C. Todo ello fundamentado en un estudio previo en el que se determinó el riesgo de cada genotipo del HLA.
- Conocer los síntomas digestivos y extradigestivos, las formas clínicas y los datos antropométricos que presentaron los pacientes al diagnóstico de la enfermedad.
- Obtener las variables en el momento del diagnóstico de la enfermedad, los valores analíticos hematológicos y de heces, así como los niveles de los anticuerpos específicos de la enfermedad, el grado de atrofia intestinal y la presencia de enfermedades asociadas.
- Determinar las diferencias al diagnóstico de la E.C., en los síntomas, índices antropométricos, variables analíticas serológicas y de heces, grado de atrofia intestinal, niveles de marcadores específicos de la enfermedad y la presencia de enfermedades asociadas, entre los genotipos HLA clasificados según el riesgo que confieren de padecer la E.C.
- Establecer si existe una relación lineal entre el riesgo de padecer la E.C., determinado por el genotipo HLA, y la intensidad de los síntomas y grado de alteración de las variables estudiadas.
- Averiguar si el HLA puede considerarse un elemento independiente en el proceso diagnóstico de la E.C., o si, por el contrario, va a estar condicionado por otros factores y por lo tanto, ser dependiente de la intensidad de estos.

Material y métodos

I. **Material**

Pacientes celíacos pediátricos que cumplieran los siguientes criterios.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de E.C. en Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza realizado entre el 1 de Enero de 1988 y el 31 de Diciembre de 2008.
- Diagnóstico de E.C. siguiendo las pautas de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) que en 1970 (Interlauken) definió los criterios para el diagnóstico de la E.C.⁽²⁰⁾ y modificados posteriormente en 1989 (Budapest)⁽²¹⁾.
- Tener menos de 15 años en el momento del diagnóstico.
- Determinación del complejo mayor de histocompatibilidad DQ y DR dentro del estudio diagnóstico de E.C.
- Disponer de datos del paciente al diagnóstico de la enfermedad.

Cumplían estos criterios 413 pacientes antes de aplicar criterios de exclusión.

Criterios de exclusión

- Pacientes no caucásicos.
- Biopsia intestinal realizada en otro centro.
- Hermanos de pacientes celíacos que se diagnostican por screening.

Se excluyeron 5 pacientes por no ser caucásicos (2 procedentes de Marruecos, 2 saharauis y 1 ecuatoriano) y 9 por haberse realizado la biopsia en otro centro (2 en Huesca, 3 en Barcelona, 2 en Hospital Clínico Zaragoza, 2 en Madrid) y 8 hermanos de pacientes de la muestra.

El número final de la muestra para el estudio fue de 391 pacientes, con una distribución por sexos de 229 mujeres y 162 varones (*Tabla I*).

Los niños nacieron entre los años 1979 y 2007, con un aumento progresivo de frecuencia hasta el año 2000, año en el que nacieron 45 pacientes de la muestra, con una posterior estabilización (*Gráfico II*). La primera biopsia intestinal se realizó entre los años 1983 y 2008, con una evolución ascendente, sobre todo desde el año 2000, siendo el año en el que se realizaron un mayor número de biopsias el 2007, con 53 (*Gráfico III*).

II. Métodos

Recogida de datos

Se recogieron datos identificativos, antropométricos, HLA DQ y DR, anatómo-patológicos, analíticos de heces y sangre, clínicos y de patología autoinmune.

Los datos hacen referencia al momento de diagnóstico antes de empezar la dieta sin gluten, estando todos los pacientes tomando una dieta libre.

Se han usado los datos de la visita previa a la biopsia (máximo dos meses), del día de la biopsia o de la visita posterior a la biopsia cuando se instauró la dieta exenta sin gluten (máximo de un mes). La única excepción fue la determinación del HLA que se pudo realizar en cualquier momento anterior o posterior a la retirada del gluten de la dieta.

En los casos en los que para la realización del diagnóstico fue necesaria más de una biopsia, se han usado los datos del momento de la primera biopsia.

Se empleó la base de datos File Maker Pro 5.0 para Macintosh para el almacenamiento de datos.

a) Datos identificativos

- Historia
- Apellidos
- Nombre
- Sexo
- Fecha nacimiento

- Fecha de primer día
- Fecha estudio
- Fecha inicio dieta sin gluten

b) HLA DQ y DR

- HLA DQ β 1
- HLA DR β 1

Se ha utilizado la nomenclatura de la OMS (WHO nomenclature committee for Factors of the HLA system)⁽¹⁵²⁾.

Se realizó en el laboratorio de Hematología-HLA del Hospital Miguel Servet el tipaje de los alelos de las cadenas beta del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II DR y DQ para tipaje genérico. Se ha empleado la técnica de biología molecular aprovechando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y utilizando cebadores específicos de secuencia (SSP) descrita por K. Welsh y M. Bunce.

El proceso se ha realizado en 3 fases.

- 1) Aislamiento del ADN: A partir de sangre periférica (como fuente de leucocitos) anticoagulada con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Se empleó tanto técnicas automatizadas basadas en extracción de inmunomagnética (Magtration-Magzorb*DNA de Precion System Science Co; Matsudo-shi, Chiba, Japon) con aparato Magtration System 12GC, como no automatizadas con extracción alcohólica (QIAamp*DNA blood, distribuido por IZASA, España).
- 2) Amplificación: Se realizó sobre el exón 2 polimórfico de los genes HLA clase II DR β 1 (280 pb) y DQ β 1 (255 pb). El ADN aislado se añadió a una mezcla que contenía el tampón o buffer de la reacción, oligonucleóticos en exceso, la enzima polimerasa y los cebadores específicos de secuencia. Reactivos de One Lambda (Canoga Park, Los Angeles, EEUU), suministrados por RAFAER (Zaragoza, España). Dicha mezcla se pasó al termociclador programado con ciclos de calentamiento

y enfriamiento. Se realizaron múltiples reacciones PCR cada una específica para un alelo o grupo de alelos para los dominios 1 de cadenas beta de la región D subregiones DR (DR β 1* 01, 103, 15, 16, 03 (17), 03 (18), 04, 11, 12, 13, 14, 07, 08, 09 y 10) y DQ (DQ β 1* 05, 06, 02, 03(7), 03(8), 03(9) y 04).

- 3) Detección de los productos amplificados o amplicones: Mediante electroforesis en el gel de agarosa en presencia de bromuro de etidio. La interpretación y designación de alelos presentes se realizó mediante los algoritmos suministrados por el fabricante a tal efecto, o con versiones que se han ido actualizando progresivamente de programas informáticos (último programa FUSION de One Lambda, EEUU).

Se han expresado los alelos en función de su especificidad serológica⁽¹⁵²⁾.

Se han dividido los diferentes genotipos HLA DQ-DR en función del riesgo relativo de producir la enfermedad ya conocido, según los resultados previos obtenidos en una muestra (298 pacientes) de la misma serie⁽¹⁷⁷⁾.

De esta manera se han establecido 4 grupos de riesgo para el HLA:

1- Alto:

- HLA DQ2DR3/DQ2DR3
- HLA DQ2DR3/DQ2DR7

2- Sustancial:

- HLA DQ2DR3/DQ7DR5
- HLA DQ2DR7/DQ7DR5

3- Moderado:

- HLA DQ2DR3/DQ*DR* diferente de DQ2DR3, DQ2DR7, DQ7DR5
- HLA DQ2DR3/ DQ8DR4

4- Bajo:

- HLA DQ8DR4/DQ*DR* diferente de DQ2DR3, DQ2DR7

- HLA DQ*DR*/DQ*DR* diferente de DQ2DR3, DQ2DR7, DQ8DR4 y DQ7DR5

c) Estudio anatomopatológico

La biopsia se realizó en el ángulo de Treitz, entre la segunda y tercera porción de duodeno, mediante la introducción de la cápsula de Watson-Crosby y análisis posterior de la muestra por el Servicio de Anatomía Patológica del hospital Universitario Miguel Servet. Se ha empleado la clasificación de los tipos histológicos de Marsh-Oberhuber^(140,141):

Tipo 0: Mucosa normal.

Tipo 1: Lesión infiltrativa : Caracterizada por un aumento de linfocitos intraepiteliales.

Tipo 2: Lesión hiperplásica. Tipo 1 + Elongación de criptas.

Tipo 3: Lesión destructiva. Tipo 2 + Atrofia vellositaria.

- 3a Atrofia vellositaria parcial.

- 3b Atrofia vellositaria subtotal.

- 3c Atrofia vellositaria total.

Tipo 4: Lesión hipoplásica: Atrofia total + Hipoplasia de criptas.

d) Antropometría

Se obtuvieron las siguientes determinaciones:

1. Peso y desviación típica de peso para edad y sexo.
2. Talla y desviación típica de talla para edad y sexo.
3. Perímetro cefálico y desviación típica de perímetro cefálico para edad y sexo.
4. Perímetro de brazo y desviación típica de perímetro de brazo para edad y sexo.
5. Pliegue subescapular y desviación típica de pliegue subescapular para edad y sexo.

6. Pliegue tricípital y desviación típica de pliegue tricípital para edad y sexo.

Y en función de ellos:

Índice de masa corporal: $\text{Peso (Kg.)} / \text{talla}^2$ (metros).

Desviación típica de IMC para edad y sexo.

Todas las mediciones fueron realizadas por la misma persona (P.A.).

Se empleo tallimetro Hapender para la talla con apoyo de talones, nalgas y región occipital. La longitud se midió con estadiómetro horizontal no flexible con la cabeza fija en la tabla cefálica según plano de Frankfurt perpendicular al tronco.

El peso se midió con el paciente desnudo o con muy poca ropa (escolares) con un margen de 0,01 Kg. en los lactantes y 0,1 Kg. en el niño mayor.

La medición de pliegues grasos se realizó con plicometro Holtain. El pliegue tricípital en el punto medio entre acromion y olécranon y el subescapular 1 cm por debajo de la punta de la escápula, en ángulo de 45° con el raquis.

Se empleó cinta métrica inextensible para la medición de perímetro craneal, sobre reborde supraorbitario ajustando alrededor de la nuca hasta alcanzar la circunferencia máxima. El perímetro braquial se realizó en el brazo no dominante en la línea perpendicular al eje del brazo, en el punto equidistante entre acromion y olécranon.

La desviación típica para peso, talla, perímetro braquial, perímetro cefálico e IMC, se han calculado usando los datos del estudio longitudinal de crecimiento Andrea Prader llevado a cabo en Zaragoza entre los años 1980 y 2005⁽¹⁸⁸⁾.

e) Estudio malabsorción

Se realizó estudio cuantitativo de grasas en heces mediante la técnica de Van de Kammer, con heces de los 3 días anteriores, en el Servicio de Bioquímica del Hospital Universitario Miguel Servet.

Datos recogidos, valores de normalidad y unidades:

- Ácidos grasos/grasa neutra: >3

- Grasa total en heces/ 24 horas <3g/24 horas

f) Datos analíticos

Todos los datos analíticos fueron realizados en los Servicios de Bioquímica o Hematología del Hospital Universitario Miguel Servet.

Datos recogidos, técnica utilizada, valores de normalidad y unidades:

- **Anticuerpos anti-transglutaminasa IgA Enzimoinmunoensayo**
 - ✓ <2005. *Proteína de cobaya.* <5 UA/ml
 - ✓ >2005. *Proteína humana.* <7 UA/ml
- **Anticuerpos Antigliadina IgA Enzimoinmunoensayo**
 - ✓ 1995- 2003 *Fluoruro.* < 7 UA/ml
 - ✓ 2003-05 *Cromo* < 1,5 UA/ml
 - ✓ >2005 *Unicap* < 7 UA/ml
- **Antigliadina IgG Enzimoinmunoensayo** <9 UA/ml
- **Anticuerpos Antiendomiso IgA Inmunofluorescencia**

	Negativo	Positivo (+)	Positivo (++)
--	----------	--------------	---------------
- **Ácido Fólico** *Inmunoquimioluminiscencia.* 5-11 ng/ml
- **Vitamina B12** *Inmunoquimioluminiscencia* 250-900 pg/ml
- **Albúmina** *Verde de bromocresol* 3,4-4,8 g/dl
- **Zinc** *Absorción atómica con llama* 70-140 µg/dl
- **Cobre** *Absorción atómica con llama* 85-155 µg/dl
- **Colesterol** *Colesterol oxidasa* 120-220 mg/dl
- **Triglicéridos** *Lipasa peroxidasa* 30-175 mg/dl
- **Hierro** *Colorimetría* 45-182 µg/dl
- **Ferritina** *Inmunoquimioluminiscencia* 10-250 ng/ml
- **Transferrina** *Inmunoturbidimetria* 180-329 mg/dl

Material y Métodos

- **Glucosa** *Glucosa hexoquinasa* 74-106 mg/dl
- **Prealbúmina** *Nefelometría cinética* 18-38 mg/dl
- **Bilirrubina Total** *Diazotización* 0,3-1,2 mg/dl
- **GOT** *Enzimática* 15-41 U/L
- **GPT** *Enzimática* 17-63 U/L
- **Inmunoglobulinas** *Nefelometría cinética*

<u>Edad</u>	<u>IgG (mg/dl)</u>	<u>IgM (mg/dl)</u>	<u>IgA (mg/dl)</u>
7-12 m.	661 (279-1.533)	54 (22-147)	37 (17-98)
1-2 a.	762 (258-1.893)	58 (14-114)	50 (19-119)
2-3 a.	892 (415-1.274)	61 (28-113)	71 (19-235)
3-5 a.	929 (569-1.597)	56 (22-100)	93 (55-152)
6-8 a.	923 (559-1.492)	65 (27-118)	124 (54-221)
9-11 a.	1124 (779-1.456)	79 (35-132)	131 (12-108)
12-16 a.	946 (226-1.085)	59 (35-72)	148 (70-224)
> 16 a.	880-950	80-103	75- 97

- **Leptina** *Enzimoinmunoensayo*

<i>Edad</i>	<i>Leptina (ng/ml)</i>
<2 años	2,6-12
2-5 años	1,9-6,2
5-9 años	1,8-18
9-11 años	1,1-21,6
12-15 años	1,6-18

- **Somatomedina e IGF-BP3** *Quimioluminiscencia*

<i>Edad</i>	<i>Somatomedina (ng/ml)</i>	<i>IGF BP-3(microg/ml)</i>
1-4 años	0-173	1,1-3,3
5-7 años	36-191	1,3-3,5
7-14 años	38-546	1,6-5,5

• **Hemoglobina y hematocrito** *Contador automatizado*

<i>Edad</i>	<i>Hemoglobina (mg/dl)</i>	<i>Hto (%)</i>
9 meses	11,4-14	32-40
1-2 años	10,7-13,8	32-40
3-5 años	10,9-14,4	32-42
6-8 años	11-14,3	33-41
9-11 años	11,4-14,8	34-43
12-14 (Varón)	12-16	35-45
12-14 (Mujer)	11,5-15	34-44

• **Velocidad de sedimentación globular (VSG)**

Contador automatizado 0-20 mm/hora

• **Hemoglobina glicosilada HPCC** 4,4-6%

• **Triyodotironina (T3)** *Inmunoquimilumiscencia*

- 1-4 años: 75-205 ng/100 ml
- 4-7 años: 100-178 ng/100 ml
- 7-14 años : 84-182 ng/100 ml

• **Tiroxina (T4)** *Inmunoquimilumiscencia*

- 1-4 años: 4,8-10,2 microg/100 ml
- 4-7 años : 5,2-10,6 microg/100ml
- 7-14 años: 4,7-9,7 microg/100ml

• **Tirotropina (TSH)** *Inmunoquimilumiscencia* 0,34-5,6 µUI/ml

• **T4 Libre** *Inmunoquimilumiscencia* 0,58-1,64 ng/dl

• **Ac. Antitiroglobulina** *Inmunoquimilumiscencia* 0-4 UI/ml

• **ANA** *Inmunofluorescencia*

Negativo Positivo (+) Positivo (++)

- **Ac. Antiperoxidasa** *Inmunoquimilumiscencia* 0-9 UI/ml
 - **Ac. Anti GAD** *Enzimoinmunoensayo* 0-1,5 UI/ml
 - **Ac. anti-nDNA** *Inmunofluorescencia* 0-240 UI/ml
 - **Ac. antimúsculo liso** *Inmunofluorescencia*
- Negativo Positivo(+) Positivo(++)

g) Datos clínicos

Recogidos mediante anamnesis directa padres en el momento del diagnóstico de la enfermedad o mediante revisión de historia clínica si no se disponía de ellos:

- Número de deposiciones al día
- Afectación de peso
- Alteración heces
- Afectación talla
- Distensión abdominal
- Alteración apetito
- Alteración de carácter
- Vómitos
- Lesiones de piel
- Presencia de astenia
- Dolor abdominal
- Llanto intenso
- Edad inicio síntomas en meses
- Tiempo transcurrido entre inicio de síntomas y diagnóstico

En función de los datos clínicos obtenidos, los pacientes fueron clasificados en cuatro grupos de presentación clínica: clásica, sintomática, oligosintomática o asintomática:

- 1) Clásica: Diarrea crónica y afectación ponderal y distensión abdominal llamativa.
- 2) Sintomática o clásica incompleta: Diarrea crónica o diarrea ocasional y afectación ponderal o distensión abdominal.
- 3) Oligosintomática: Deposiciones normales o estreñimiento y distensión abdominal o afectación ponderal o afectación estatural o cambio de carácter o anemia o anorexia.
- 4) Asintomática.

h) Patología familiar de posible causa autoinmune

- Patología familiar 1 grado.
- Patología familiar 2 grado.

E.C., hipotiroidismo, diabetes mellitus tipo I, psoriasis, vitíligo, polimiositis, osteoporosis, dermatitis herpetiforme. Se han valorado el número de familiares que presentan alguna de estas patologías, en dos grupos: familiares de primer grado (padre, madre, hermanos) y de segundo grado (abuelos paternos, abuelos maternos, tíos paternos, tíos maternos).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete informático SPSS para Windows v.17.

En el análisis de variables cuantitativas para comparación de medias se utilizó la prueba de análisis de la varianza (ANOVA) con pruebas de contrastes a posteriori (ajuste de Bonferroni y test de Student-Newman-Keuls). Se utilizó además para la comparación de medias de subgrupos de riesgo genético la prueba de regresión lineal simple.

Para la comparación de proporciones de variables cualitativas se utilizó el test de Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher. Para el análisis de variables cualitativas y dicotómicas en el análisis de subgrupos de riesgo genético se utilizó el test de regresión logística binaria.

Conflicto de intereses

El estudio no ha contado con la colaboración comercial ni económica de ningún tipo.

No existe a nuestro entender ningún tipo de conflicto de intereses potencial.

Resultados

1. **Estudio descriptivo**

1- Variables demográficas

En el estudio se incluyeron 391 pacientes afectados de enfermedad celíaca (E.C), de los cuales 229 fueron mujeres y 162 varones (**Tabla I**).

Los meses de nacimiento más frecuentes de los sujetos de la muestra (**Gráfico II**) fueron Abril, Octubre y Febrero, siendo Junio el mes en el que nacieron menos pacientes.

El año de nacimiento de los niños fue entre 1979 y 2007, con una aumento progresivo de frecuencia hasta el año 2000, año en el que nacieron 45 pacientes de la muestra, con una posterior estabilización (**Gráfico II**). La realización de la primera biopsia intestinal en los pacientes se realizó entre los años 1983 y 2008, con una evolución ascendente, sobre todo desde el año 2000, siendo el año en el que se realizaron un mayor número de biopsias el 2007, con 53 (**Gráfico III**).

Los cereales sin gluten se introdujeron de media a los 4,8 meses de edad de los pacientes y el gluten a los 7,21 meses. La media de lactancia materna exclusiva en la muestra fue 2,6 meses y de mixta 4,12. La edad media de inicio de guardería fue 16,98 meses (**Tabla II**).

El peso al nacimiento medio fue de 3,15 kilogramos, la talla 49,52 centímetros y la edad gestacional de 39,39 semanas (**Tabla III**).

2- Distribución del HLA de los pacientes de la muestra

Se encontraron 6 genotipos HLA DQ y DR predominantes, que engloban el 95,7% de los pacientes (**Tabla IV, Gráfico IV**). El más frecuente de ellos fue el DQ2DQ2DR3DR7 que apareció en un 26,9% de la muestra (105 pacientes) seguido de la forma heterocigota de DQ2DR3 en un 24,8%.

Al agrupar los genotipos en función del riesgo que confieren de padecer la E.C. (**Tabla V y Gráfico V**) se observa que los genotipos de riesgo *alto* engloban hasta el 43% de la muestra mientras que los de riesgo *bajo* únicamente aparece en un 4,3%.

3- Edad de aparición de síntomas y de diagnóstico de la E.C.

La edad media al diagnóstico (**Tabla VI y Gráfico VI**) fue de 3,01 años \pm 2,7 años, siendo el grupo de edad el de 12-18 meses el que más pacientes incluye, con 112, mientras que los diagnósticos en niños mayores de 3 años son claramente inferiores en frecuencia.

El comienzo de los síntomas de la enfermedad se produjo de manera mayoritaria entre los 8 y los 24 meses, con una media de 20,67 \pm 19,8 meses (**Gráfico VII y Tabla VI**). La media de meses entre que se iniciaron los síntomas y se llegó al diagnóstico fue de 10,91 meses, siendo la moda de 3 meses de latencia (**Tabla VI y Gráfico VII**).

4- Datos clínicos de los pacientes al diagnóstico de la E.C.

El principal motivo de consulta por el que se llegó al diagnóstico de E.C. fue el diarrea, en un 34,75% de los casos, seguido de diagnóstico por *screening* que se realizó en 25,71% de la muestra. En global, la mayoría de los pacientes consultaron por algún síntoma de diarrea, falta de apetito o curva plana de peso (**Gráfico VIII y Tabla VII**). Sin embargo, al realizar la entrevista, el principal dato patológico fue la afectación ponderal, con poca ganancia o pérdida, que fue descrita en un 71,6% de los casos (**Gráfico X y Tabla VIII**). Las deposiciones de los pacientes antes del diagnóstico fueron en un 48,7% diarreicas, si bien hasta un 29,86% presentaban deposiciones normales y un 16,9% estreñimiento (**Gráfico IX y Tabla VIII**).

Del resto de síntomas, el más prevalente fue la distensión abdominal en un 73,2%, seguido de la disminución del apetito en un 60,9% y el cambio de carácter en un 48,9% de los casos. (**Tabla VIII**). Menos de un 20% de los enfermos celíacos refirieron haber presentado afectación de talla, vómitos, dermatitis atópica, astenia, dolor abdominal o llanto intenso (**Tabla VIII**).

Al englobar los pacientes según la forma de presentación, el grupo más importante fue el de oligosintomáticos, que representó un 34,93% del global, seguido de la forma clásica con un 24,23% (**Gráfico VI y Tabla IX**).

5- Antropometría en el momento del diagnóstico de la E.C.

La media de la desviación estándar para edad y sexo de todos los parámetros nutricionales antropométricos resultaron negativos, siendo el parámetro más afectado el del peso, con una media de desviación estándar con respecto a la media de 1,09 DS, seguido del IMC (-0,91 DS) y de la talla (-0,88 DS) (**Gráfico XII y Tabla X**). Entre un 15 y un 20% de los pacientes se encontraban por debajo de 2 desviación estándar en el momento del diagnóstico para el peso, la talla y el IMC, mientras que menos del 5% lo hicieron para el pliegue subescapular y tricipital (**Tabla XI**).

6- Resultados analíticos nutricionales y marcadores de malabsorción de heces en los pacientes con E.C.

Dentro de los parámetro séricos nutricionales estudiados (Albúmina, prealbúmina, ac. fólico, vit. B12, colesterol, triglicéridos, hemoglobina, hematocrito, hierro, ferritina, transferrina, zinc, cobre, leptina, somatomedina e IGF-BP3) aparecieron niveles por debajo de la normalidad principalmente de prealbúmina en un 75,36% de los pacientes, ferritina en un 48,47%, hierro en un 42,03%, leptina en un 35,48% y somatomedina en un 32,67%. Por el contrario, menos de un 10% de los casos presentaban niveles patológicos de vitamina B12, triglicéridos, hemoglobina, hematocrito, transferrina e IGF-BP3 (**Tablas XII y XIII**).

Los indicadores de malabsorción en heces estuvieron alterados en la mayoría de los pacientes, principalmente la relación de ácidos grasos y grasa neutra, con una media de 6,19 siendo patológico en el 78,04 % de la muestra (**Tablas XIV y XV**).

7- Resultados analíticos no nutricionales en suero en los pacientes con E.C.

La GOT fue el dato analítico serológico no nutricional dentro de los estudiados (GOT, GPT, bilirrubina total, IgA, IgG, IgM y VSG) con mayor frecuencia de alteración, en un 56,43%. (**Tablas XVI y XVII**).

8- Resultados de Anatomía Patológica según clasificación de Marsh en los pacientes con E.C.

El grado de atrofia intestinal mayoritario de la muestra fue el Marsh 3c en un 76,7%, mientras que en un 23,3% fueron 3a-3b (**Tabla XVI**).

9- Anticuerpos séricos específicos de la enfermedad en el momento de diagnóstico de la E.C.

Los niveles medios de los anticuerpos antigliadina IgA variaron en función de la técnica empleada en cada momento por el laboratorio (**Tabla XVII**) con una media de 38,86 UA/ml en 173 pacientes para la técnica de fluoruro realizada entre 1995 y 2003, 13,11 UA/ml en 89 sujetos para la técnica de cromo que se realizó entre 2003 y 2005 y de 111,90 UA/ml en 108 niños con el test de Uniphadia que se realiza desde 2006 hasta la actualidad.

La media de los anticuerpos IgG se determinaron en 98 pacientes con una media de 72,2 UA/ml (**Tabla XVII**).

Los niveles de anticuerpos antitransglutaminasa IgA (**Tabla XVII**) de la muestra fueron de media 21,85 UA/ml para los realizados en cobaya en 164 niños y de 136,87 UA/ml en 116 sobre proteína humana recombinante.

Los anticuerpos antiendomiso IgA (**Gráfico XIII y Tabla XVIII**) se realizaron en un 93,4% de la muestra, resultaron negativos en un 7,4% de las determinaciones, siendo muy positivos (+++) en un 15,9%.

10- Variables autoinmunes en el momento del diagnóstico de la E.C.

Se encontraron casos patológicos de todos los anticuerpos autoinmunes no específicos de la E.C. estudiados (ANA, ASMA, Anticuerpos antiperoxidasa, antitiroglobulina, anti-GAD y anti-DNA), principalmente de ANA en un 28,5% de los pacientes, si bien es más llamativo el 11,5% de muestras por encima de la normalidad para los anticuerpos antitiroglobulina y 8,9% para anticuerpos antiperoxidasa. (**Gráficos XIV y XV, Tablas XIX, XX y XXI**). En global un

35,5% de la muestra presentaba al menos un anticuerpo autoinmune positivo **(Tabla XXII)**.

Los niveles séricos autoinmunes (Hemoglobina glicosilada, T3, T4, T4 libre y TSH) fueron patológicos en menos de un 5% de los casos, excepto la TSH que fue alta en un 11,76% de la muestra **(Tabla XXIII y XXIV)**.

Un 21,4% de los celíacos presentaban al diagnóstico algún familiar de primer grado (padres o hermanos) con alguna enfermedad de probable etiología autoinmune, la gran mayoría sólo una de ellas **(Gráfico XVI y Tabla XXV)**.

En los familiares de segundo grado (tíos o abuelos), el porcentaje de alguna enfermedad autoinmune, cuando se diagnosticó, ascendió a un 45,2% y un 18,26% presentaba al menos dos **(Gráfico XVII y Tabla XXVI)**.

2. Estudio estadístico

1- Relación entre los grupos de riesgo de HLA y la edad de comienzo de los síntomas en los pacientes celíacos (Gráficos XVIII-XX y Tablas XXIX-XVI)

Variable	Significación
Edad inicio síntomas	0,066
Tiempo de latencia	0,840
Edad al diagnóstico	0,198

Resumen de test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y la edad de inicio de los síntomas (años), tiempo de latencia entre inicio de síntomas y diagnóstico (meses) y edad al diagnóstico (años) (TABLA XXVIII)

La edad media de inicio de síntomas (**Gráfico XVIII, Tablas XXIX - XXXII**) fue de 3,87 años para el grupo de riesgo *bajo*, donde los síntomas aparecieron más tarde, seguido de 3,23 años en el grupo de riesgo *alto*. El test de ANOVA mostró una significación de 0,066. La significación menor en el test de Bonferroni fue de 0,140 entre los grupos de riesgo *alto* y *moderado*.

El tiempo de latencia (**Gráfico XVIII, Tablas XXXIII - XXXVI**) fue de 5,5 meses en el grupo de riesgo *bajo* y entre 10,85 y 11,31 meses en el resto de grupos, sin diferencias significativas entre los grupos (0,840). La regresión logística no mostró diferencias significativas en la linealidad.

El grupo de riesgo de menor edad al diagnóstico (**Gráfico XX, Tablas XXXVII - XL**) fue el *sustancial* con 2,71 años de media y el mayor el de riesgo *bajo* con 3,87 años, con una significación no estadística de 0,198. Los test post-hoc no encontraron significación estadística entre ningún grupo.

2- Relación entre los grupos de riesgo de HLA y los datos clínicos en los pacientes celíacos obtenidos al diagnóstico de la enfermedad (Gráficos XXI-XXXII y Tablas XXXVII-LXXVI)

La forma de presentación clínica (**Gráfico XXI y Tablas XLI-XLIII**) asintomática/oligosintomática con un 52,9% fue ligeramente más frecuente que la

forma sintomática/clásica en el grupo de riesgo *sustancial*, siendo a la inversa en el resto de grupos, sin diferencias significativas en la prueba de Chi-cuadrado (0,641) ni en la regresión logística.

Variable	Valor	Significación
Presentación Clínica	1,683	0,641
Afectación de peso	3,227	0,358
Diarrea	0,651	0,885
Afectación de talla	1,357	0,716
Distensión abdominal	1,131	0,770
Afectación del apetito	1,235	0,745
Cambio de carácter	3,075	0,380
Presencia de vómitos	0,671	0,880
Dermatitis atópica	1,365	0,714
Astenia	4,256	0,235
Dolor abdominal	4,078	0,253
Llanto intenso	3,223	0,358

Resumen de prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y la presentación clínica, afectación ponderal, diarreas, afectación estatural, cambio carácter, presencia de vómitos, dermatitis atópica, astenia, dolor abdominal y llanto intensa, según entrevista al diagnóstico (TABLA XXXVII)

Al realizar las comparaciones estadísticas en los pacientes diagnosticados antes del año 2000 (**Gráfico LXXVII y Tablas CXCI-CXCIII**) la forma de presentación predominante fue la sintomática/clásica en todos los grupos, siendo en el grupo de riesgo *sustancial* con un 53,8% de los pacientes, la menor. La prueba de chi-cuadrado fue no significativa (0,817), como tampoco lo fue la regresión logística.

El grupo de riesgo *moderado* fue el que presentó una mayor afectación ponderal (**Gráfico XXII y Tablas XLIV-XLVI**) con un 78,1% de los pacientes. Igualmente, el grupo de riesgo *moderado* fue en el que, ligeramente, más casos de

diarreas se encontró, con un 50,5% (**Gráficos XXIII y Tablas XLVII-LIX**), mayor frecuencia de afectación estatural en un 22,9% (**Gráfico XXIV y Tablas LX-LXII**), de distensión abdominal en un 76,2% (**Gráfico XXV y Tablas LXIII-LXV**), de cambio de carácter con un 52,9% (**Gráfico XXVII y Tablas LIX-LXI**), de vómitos en un 18,5% (**Gráfico XXVIII y Tablas LXII-LXIV**), de dermatitis atópica en un 21,4% (**Gráficos XXIX y Tablas LXV-LXVII**), de astenia en un 13,5% (**Gráfico XXX y Tablas LXVIII-LXX**) y de llanto intenso en un 18,3% (**Gráficos XXXII y Tablas LXXXIV-LXXXVI**). Las otras dos variables clínicas estudiadas, la disminución del apetito (**Gráfico XXVI y Tablas LVI-LVIII**) fue ligeramente más frecuente en el grupo de riesgo *sustancial* (65,4%) y la presencia de dolor abdominal (**Gráfico XXXI y Tablas LXXI-LXXIII**) en el *bajo* (14,3%).

No se encontró diferencias significativas en la prueba de Chi-cuadrado ni linealidad en la regresión logística en ninguno de estas variables.

3- Relación entre los grupos de riesgo de HLA y la desviación típica de las variables antropométricas en los pacientes celíacos al diagnóstico de la enfermedad (Gráficos XXXIII-XXXIX y Tablas LXXXVII-CV)

Al estudiar la relación estadística entre los diferentes grupos de riesgo del HLA y la desviación típica de las variables antropométricas, se observa que aparecen diferencias ligeramente significativas (ANOVA 0,042) para la desviación típica de peso (**Gráfico XXXIII y Tablas LXXVIII-LXXXI**). El grupo de riesgo *bajo* es en el que aparecen la desviación típica más baja, -1,44 DS y el de riesgo *alto* la más alta, -0,98 DS, si bien los test post-hoc de Student-Newman-Krauss y el test post-hoc de Bonferroni no muestran significación estadística, siendo la más baja entre los grupos *moderado* y *alto* de 0,098.

El grupo de riesgo *bajo* es igualmente el que presenta una desviación típica más baja para la talla, -1,33 DS (**Gráfico XXXIV y Tablas LXXXII-LXXXV**), para el IMC, -1,10 DS (**Gráfico XXXV y Tablas LXXXVI-LXXXIX**) y perímetro braquial, -0,66 DS (**Gráfico XXXVII y Tablas XCIV-XCVII**). El grupo de riesgo *moderado* es el más afectado en la desviación típica de pliegues,

tanto tricípital, -0,51 DS (**Gráfico XXXVIII y Tablas XCVIII-CI**) como el subescapular, -0,51 DS (**Gráfico XXXIX y Tablas CII-CV**).

Variable	Significación
DT Peso	0,042
DT Talla	0,249
DT IMC	0,176
DT Perímetro braquial	0,126
DT Perímetro cefálico	0,464
DT Pliegue subescapular	0,892
DT Pliegue tricípital	0,337

Resumen de test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y la desviación típica para edad y sexo de peso, talla, IMC, Perímetro braquial, Perímetro cefálico, Pliegue subescapular y Pliegue tricípital (TABLA LXXVII)

En ninguna de estas variables, ni en la desviación típica del perímetro cefálico (**Gráfico XXXVI y Tablas XC-XCIII**), se observan diferencias significativas en el test de ANOVA, en los test post-hoc, ni linealidad en la regresión logística.

4- Relación entre los grupos de riesgo de HLA y la malabsorción en heces en los pacientes celíacos al diagnóstico de la enfermedad (Gráficos XXXV y XXXVI y Tablas CVI-CXIV)

La relación ácidos grasos/ grasa neutra encontrada en heces (**Gráfico XXXV y Tabla CVII-CX**) muestra una diferencia estadísticamente significativas entre los grupos en el test de ANOVA, de 0,001. Esta diferencia se sustenta en los niveles de ácidos grasos con respecto a la grasa neutra encontrada en el grupo de riesgo *bajo* de 10,51, con respecto al resto de los grupos, entre 5,73 y 6,22. Esto da lugar a diferencias significativas en los dos test post-hoc y en coeficiente de linealidad, entre el grupo *bajo* y los demás grupos, sin que las diferencias sean significativas entre los otros tres grupos.

Variable	Significación
Ácidos grasos/grasa neutra en heces	0,001
Grasa Total	0,042

Resumen de test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA la grasa total y la relación entre ácidos grasos y grasa neutra (TABLA CVI)

Esta mismas diferencias se encuentran en la grasa total en heces (**Gráfico XXXVI y Tablas CXI-CXIV**), aunque con una significación más alta en el test de ANOVA (0,042), entre el grupo de riesgo *bajo* con 7,37 gramos/24 horas y el resto de grupos, entre 4,32 y 5,03 gramos/24 horas, significativamente en el test de Student-Newman-Keuls y no estadísticamente significativas en el test de Bonferroni.

5- Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles séricos nutricionales en los pacientes celíacos al diagnóstico de la enfermedad (Gráficos XXXVII-LII y Tablas CXV-CLXXX)

El nivel medio de albúmina sérico (**Gráfico XXXVII y Tablas CXVII-CXX**) mayor, de 4,27 g/dl, se encontró en el grupo de riesgo *bajo*, que fue significativamente más alto que los de riesgo *moderado*, *sustancial*, y sobre todo, de las cifras encontrados en el grupo de riesgo *alto* de 3,87 g/dl, éstos incluso en el test post-hoc de Bonferroni. No aparecieron diferencias en el resto de grupos entre ellos.

Los valores de prealbúmina (**Gráfico XXXVIII y Tablas CXXI-CXXIV**), por el contrario, se movieron en valores similares entre los grupos, entre los 15,19 mg/dl del grupo de riesgo *sustancial* y los 15,83 del grupo de riesgo *alto*.

El grupo de riesgo *bajo* fue en el que se encontraron niveles más altos de ácido fólico (**Gráfico XXXIX y Tablas CXXV-CXXVIII**), de 14,52 ng/ml, por los 8,09 ng/ml que se encontraron en el grupo de riesgo *sustancial*. Estas diferencias no fueron significativas en el test de ANOVA y ni en el test de

Bonferroni, pero si que lo fueron en el test post-hoc de SNK y en el coeficiente de linealidad mediante el test de regresión logística, con una significación de 0,033. Esta misma tendencia apareció en los niveles de Vitamina B12 (**Gráfico L y Tablas CXXIX-CXXXII**) pero sin diferencias significativas.

Variable	Significación
Albúmina	0,022
Prealbúmina	0,592
Ac. Fólico	0,081
Vit. B12	0,119
Colesterol	0,221
triglicéridos	0,848
Hemoglobina	0,929
Hematocrito	0,871
Hierro	0,708
Ferritina	0,955
transferrina	0,535
Zinc	0,098
Cobre	0,395
IGFBP-3	0,131
Leptina	0,827
Somatomedina	0,708

Resumen de test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y los niveles séricos de albúmina, prealbúmina, ac. fólico, vitamina B12, colesterol, triglicéridos, hemoglobina, hematocrito, hierro, ferritina, transferrina, zinc, cobre, leptina, somatomedina, IGFBP-3 (Tabla CXV)

Los niveles de colesterol menores (**Gráfico XLI y Tablas CXXXIII-CXXXVI**) se encontraron en el grupo de riesgo *bajo*, de 135,59 mg/dl, mientras que los de triglicéridos (**Gráfico XLII y Tablas CXXXVII-CXL**) fue en el *sustancial*, de 86,43 mg/dl, sin diferencias significativas entre los grupos.

Los niveles de significación del test de ANOVA y de los test post-hoc fueron muy cercanos al 1 en los valores séricos de hemoglobina (**Gráfico XLIII y Tablas CXLI-CXLIV**) y de hematocrito (**Gráfico XLIV y Tablas CXLV-CXLVIII**) estando los valores de hemoglobina entre 12,04 y 12,14 mg/dl y los de hematocrito entre 36,25 y 36,63%.

En cuanto al metabolismo del hierro, los niveles de hierro sérico (**Gráfico XLV y Tablas CXLIX-CLII**) fueron estables, entre 56,6 y 59,94 microg/dl. En cambio aparecieron niveles de ferritina sérica (**Gráfico XLVI y Tablas CLIII-CLVI**), más bajos en el grupo de riesgo *bajo*, con 10,58 ng/ml, sin diferencias significativas con los otros grupos. Si que se observaron diferencias significativas en los niveles de transferrina sérica (**Gráficos XLVII y Tablas CLVII-CLX**), del grupo de riesgo *bajo*, con 242,01 mg/dl, con respecto al grupo de riesgo *moderado* 275,36 mg/l, en el test de Student-Newman-Keuls y en el coeficiente de linealidad, que no aparecieron en el test de ANOVA ni el post-hoc de Bonferroni.

No se observaron diferencias en los niveles séricos de zinc (**Gráfico XLVIII y Tablas CLXI-CLXIV**), que se movieron entre 82,62 microg/dl en el grupo de riesgo *alto* y 85,30 microg/dl en el *sustancial*, ni en los de cobre (**Gráfico XLIX y Tablas CLXV-CLXVIII**), entre 117,69 microg/dl en el riesgo *bajo* y 127,3 microg/dl en el riesgo *moderado*.

Por último, tampoco se encontró diferencias significativas entre los grupos de riesgo del HLA en los niveles de IGF-BP3 (**Gráfico L y Tablas CLXIX-CLXXII**), que oscilaron entre 2,32 y 2,55 microgramos/ml, en los niveles de leptina sérica (**Gráfico LI y Tablas CLXXIII-CLXXVI**) que se movieron en el rango de 3,17 y 4,14 mg/dl en los de somatomedina (**Gráfico LII y Tablas CLXXVII-CLXXX**), entre 66,48 ng/ml y 86,57 ng/ml.

6- Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles séricos no nutricionales en los pacientes celíacos al diagnóstico de la enfermedad (Gráfico LII-LV y Tablas CLXXXI-CCIX)

Variable	Significación
Bilirrubina	0,708
GOT	0,955
GPT	0,535
IgA	0,098
IgG	0,395
IgM	0,131
VSG	0,827

Resumen de test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y niveles séricos de GOT, GPT, bilirrubina total, IgA, IgG, IgM y VSG (Tabla CLXXXI)

Los niveles séricos hepáticos de bilirrubina (**Gráfico LIII y Tablas CLXXXII-CLXXXV**), fueron muy similares entre los grupos de riesgo, entre 0,45 y 0,50 g/dl.

Se encontraron niveles séricos de transaminasas GOT (**Gráfico LIII y Tablas CLXXXVI-CLXXXIX**) y GPT (**Gráfico LIII y Tablas CXC-CXCIII**) con poca diferencias entre los grupos de riesgo, únicamente la GPT en el grupo de riesgo *alto* resultó algo más alta, con 42,29 mg/dl, sin diferencias significativas.

Los niveles de Inmunoglobulina A (**Gráfico LIV y Tablas CXCIV-CXVII**) mostraron una significación baja, aunque no estadística, de 0,098, en el test de ANOVA, correspondiendo los valores más bajos al grupo de riesgo *bajo*, con 100,33 mg/dl de media. La inmunoglobulina G (**Gráfico LIV y Tablas CXCIVIII-CCI**), entre 612 mg/dl y 735 mg/dl y los de inmunoglobulina M (**Gráfico LIV y Tablas CCII-CCV**), encontrándose los valores entre 90,6 y 107,51 mg/dl sin presentar significación en ninguno de los test estadísticos empleados.

Igualmente, no aparecieron diferencias significativas entre los grupos en los valores de la velocidad de sedimentación globular (**Gráfico LV y Tablas CCVI-CCIX**).

7- Relación estadística entre los grupos de riesgo del HLA y el grado de atrofia intestinal en los pacientes celíacos al diagnóstico de la enfermedad (Gráfico LVI y Tablas CCX-CCXIII)

Variable	Valor	Significación
Grado de atrofia intestinal	1,932	0,587

Resumen del test de chi-cuadrado para el grado de atrofia intestinal. (Tabla CCX)

Se observa en el resultado de la biopsia (**Gráfico LVI y Tablas CCXI-CCXIII**) una mayor porcentaje de atrofia 3c en el grupo de riesgo *alto*, con un 79,1% de los casos, seguido del *sustancial*, del *moderado* y del *bajo*, con un 70,6%, pero no existe una significación estadística, siendo de 0,587 en la prueba de Chi-cuadrado, ni linealidad estadística en la regresión logística.

8- Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la los anticuerpos específicos de la enfermedad en los pacientes celíacos al diagnóstico de la enfermedad (Gráfico LVI- LXII y Tablas CCXV- CCXLI)

Los anticuerpos antigliadina IgA, en cada uno de las tres épocas en las que se determinaron (**Gráfico LVII-LIX y Tablas CCXV-CCXXVI**) no mantienen un patrón con respecto a los grupos de riesgo del HLA, siendo el dato más elevado el de grupo de riesgo *bajo* de 54,71 UA/ml en los obtenidos entre 1995 y 2003 y de 22,66 UA/ml en los años 2003-2005, mientras que fue el de riesgo *alto*, con 124,81 UA/ml con la técnica empleada entre 2006 y 2009. En ninguno de estos datos se encontraron diferencias importantes entre los grupos, al igual que ocurre con los anticuerpos antigliadina IgG (**Gráfico LX y Tablas CCXXVII-CCXXX**).

Con respecto a los anticuerpos antitransglutaminasa IgA, tampoco aparecieron diferencias entre los grupos con ninguno de los test estadísticos empleados, ni para los anticuerpos de cobaya (**Gráfico LXI y Tablas CCXXXI-CCXXXIV**), con cifras medias entre 21,41 y 22,67 UA/ml, ni para los obtenidos mediante transglutaminasa IgA humana recombinante (**Gráficos LXII y Tablas CCXXXV-CCXXXVIII**), entre 124,6 y 142,81 UA/ml.

Variable	Significación
AGA 95-03	0,607
AGA 03-05	0,630
AGA 05-09	0,348
AGG	0,588
ATGt cobaya	0,928
ATGt recombinante humana	0,863

Resumen de test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y niveles séricos de los anticuerpos anti gliadina IgA (AGA), antitransglutaminasa IgG (AGG) y antitransglutaminasa IgA (ATGt) (Tabla CCXIV)

Los anticuerpos antiendomiso IgA (**Gráfico LXII y Tablas CCXXXIX-CCXLI**) fueron positivos entre un 90,8% en el grupo de riesgo *sustancial* y un 94,2% en el *alto*, con una significación de 0,759 en el test de Chi-cuadrado.

9- Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y las patología autoinmune en los pacientes celíacos al diagnóstico de la enfermedad (Gráfico LXIII-LXXVI y Tablas CCXLII-CCXC)

Ninguno de los indicadores de función tiroidea mostraron diferencias entre los grupos de riesgo en los test empleados. La media de los niveles más bajos se encontraron en el grupo de riesgo *bajo* en todas las hormonas tiroideas, de 3,17 ng/100 ml para la T3 (**Gráfico LXIII y Tablas CCXLIV-CCXLVII**), de 11,99 mg/dl en la T4 (**Gráfico LXIV y Tablas CCXLVIII-CCLI**), de 2,49 microUI/ml en la TSH (**Gráfico LXV Y Tablas CCLII-CCLV**) y de 0,83 ng/dl para la T4

(Gráfico LXVI y Tablas CCLVI-CCLIX). En todos ellos la secuencia fue de menor a mayor de riesgo *bajo*, *sustancial* y *moderado* o *alto*, siendo la significación más baja para la TSH, entre el grupo de riesgo *bajo* y *alto*, sin ser estadística (0,288).

Variable	Significación
T3	0,741
T4	0,985
TSH	0,288
T4 Libre	0,708
Hemoglobina glicosilada	0,354

Resumen de test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y los niveles séricos de T3, T4, TSH, T4 libre y Hemoglobina glicosilada

Los valores de hemoglobina glicosilada (Gráfico LXVII y Tablas CCLX-CLXIV) mostraron una significación no estadística de 0,354 en el test de Anova correspondiendo los valores más bajos de 4,87 g/dl. al grupo de riesgo *sustancial*.

De los 7 pacientes que padecían concomitantemente Diabetes Mellitus y E.C. al diagnóstico de la enfermedad (Gráfico LXVIII y Tablas CCLXIV-CCLXVI), 5 pertenecían al grupo de riesgo *alto* y 2 al de riesgo *moderado* y ninguno en el grupo de riesgo *sustancial* o *bajo*. Pese a ello, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, con una significación en la prueba de Chi-cuadrado con corrección de Yates de 0,620, y una Odds ratio de 0 para los grupos *alto* y *moderado*, pero no significativa, en la regresión logística.

Igualmente, de los 5 pacientes celíacos con síndrome de Down (Gráfico LXX y Tablas CCLXX-CCLXXII), ninguno poseía HLA de riesgo *bajo* o *moderado*, siendo 4 del grupo de riesgo *alto* y 1 en el *sustancial*. Tampoco la prueba de Chi-cuadrado con corrección de Yates (0,581), ni la regresión logística fueron significativas.

El déficit de IgA al diagnóstico (Gráfico LXIX y Tablas CCLXVII-CCLXIX) fue más frecuente en porcentaje el grupo de riesgo *bajo*, ya que lo

presentó uno de los 15 pacientes en los que se determinó. Las diferencias entre los HLA de riesgo no fueron significativas.

Variable	Valor	Significación
Diabetes Mellitus	1,775	0,620
Déficit de IgA	2,395	0,494
Síndrome de Down	3,350	0,341
ANA	3,424	0,330
ASMA	1,12	0,772
Anticuerpos antitiroideos	8,030	0,045
Anti GAD	1,410	0,703
Anti DNA	0,648	0,885
Anticuerpos Autoinmunes	0,963	0,810

Resumen de prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y la presencia de Diabetes Mellitus, déficit de IgA, Síndrome de Down, Anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (ASMA) y positividad para los anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antiperoxidasa), antiGAD, antiDNA y anticuerpos autoinmunes (Gráfico LXVIII-LXXVI y Tabla CCLXIV- CCXC)

Con respecto a los anticuerpos autoinmunes no vinculados directamente con la enfermedad, la presencia de anticuerpos antinucleares positivos (**Gráfico LXXI y Tablas CCLXXIII-CCLXXV**) fueron proporcionalmente más frecuentes en el grupo de riesgo *bajo* (30%), siendo similar en el resto de los grupos, con un significación no estadística en el test de Chi-cuadrado de 0,109, siendo la regresión logística significativa (0,018) con un riesgo de 0,105 (0,016-0,684) con respecto al grupo de riesgo *sustancial*.

Los anticuerpos antimúsculo liso (**Gráfico LXXII y Tablas CCLXXVI-CCLXXVIII**) fueron más frecuentes en el grupo de riesgo *alto* (20,6%), seguido de del *sustancial* (20%), *moderado* (16,3%) y *bajo* (10%), sin diferencias significativas.

En los otros 3 autoanticuerpos estudiados no apareció ningún paciente con valores por encima de la normalidad en el grupo de riesgo *bajo*. Los anticuerpos contra el tiroides (Ac. antiperoxidasa y Ac. antitiroglobulina) (**Gráfico LXXIII y Tablas CCLXXIX-CCXXXI**) fueron claramente más prevalentes porcentualmente en el grupo de HLA *sustancial*, con un 29,3%, seguido del *alto* con un 17,3% y del *moderado* con un 13,6%. Las diferencias fueron significativas en la prueba de Chi-cuadrado con un 0,045. Los anticuerpos anti-GAD (**Gráfico LXXIV y Tablas CCLXXXII-CCLXXXIV**) sólo se encontraron por encima de la normalidad en 3 pacientes del grupo de riesgo *moderado* y en 3 del grupo de riesgo *alto*, sin que fuera significativo. Los anticuerpos antiDNA patológicos (**Gráfico LXXV y Tablas CCLXXXV-CCLXXXVII**) se observaron en un 4,8% de pacientes del grupo de riesgo *sustancial*, en un 4,1% del *alto* y un 1,4% del *moderado*, con significación no estadística de 0,885 en la prueba de Chi-cuadrado.

En conjunto, la presencia de al menos un autoanticuerpo (**Gráfico LXXVI y Tablas CCLXXXVIII-CCXC**) de los estudiados positivo, fue más prevalente porcentualmente en los grupos *alto* y *sustancial*, en un 37% en cada grupo, y menos en el *bajo* con un 27,3%, sin que hubiera significación estadística.

Discusión

Los conceptos sobre la Enfermedad Celíaca (E.C) han evolucionado progresivamente desde su descripción, hace más de 100 años, hasta la actualidad y especialmente en estos últimos años con la integración de conceptos inmunológicos y genéticos. Constituye uno de los cuadros digestivos sobre los que existen investigaciones en curso que aportan francas perspectivas de nuevas opciones diagnóstico-terapéuticas a corto-medio plazo.

Actualmente se considera que la E.C. es un desorden autoinmune que tiene al gluten como un claro desencadenante, una clínica muy variable y una genética característica, aunque de momento no del todo específica⁽⁶³⁾. El complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) es el más importante determinante genético de riesgo para desarrollar la enfermedad, existiendo una clara propensión entre los individuos con E.C. a poseer unos específicos HLA⁽¹⁶⁶⁾. Tanto es así que en las últimas recomendaciones de la ESPGHAN⁽²⁵⁾ se considera al HLA un elemento clave en el diagnóstico de la enfermedad.

Las formas de presentación de la E.C. pueden ser muy variadas. Inicialmente únicamente se contemplaba la denominada forma clásica, pero, desde finales del siglo XX, se han descrito otras múltiples presentaciones con una gran variedad de síntomas, digestivos o extradigestivos, e incluso la existencia de formas asintomáticas u oligosintomáticas diagnosticadas por screening.

Por todo ello, en la actualidad, dentro de las pacientes que presentan E.C. podemos encontrar una gran variabilidad, tanto en datos clínicos y antropométricos, como en los niveles analíticos, en los valores de los anticuerpos específicos de la enfermedad, en el grado de atrofia intestinal o en la presencia de otras enfermedades asociadas⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾.

Esta amalgama de presentaciones clínicas y la puesta en marcha de marcadores cada vez más específicos para la E.C. con gran sensibilidad y especificidad, principalmente los anticuerpos antitransglutaminasa IgA⁽⁹⁷⁾, han hecho que la prevalencia de la E.C. se haya multiplicado. Todo ello ha motivado que haya pasado de ser una enfermedad poco habitual a que la padezcan aproximadamente una de cada 100 personas en todo el mundo⁽²⁷⁻⁴⁵⁾.

Hoy se reconoce que el HLA es un factor determinante en la etiopatogenia y en el diagnóstico de la E.C. No solo eso, sino que además, las diferentes combinaciones genéticas del HLA podrían justificar, en un contexto de ingesta de gluten no restringida, la gran variedad de síntomas de presentación de la E.C., constituyendo la hipótesis motivo de esta memoria.

Tal y como ha sido analizado previamente, existe en la literatura⁽¹⁻¹²⁾ un número limitado de trabajos que investigan esta hipótesis. Estas publicaciones estudian de diferentes maneras, una o un número limitado de variables, con una metodología dispar y con un número de pacientes reducido, lo que ha originado resultados discordantes que podrían deberse a varios factores tales como⁽¹⁰⁾:

- La asociación es bastante débil, lo que la haría difícil de reproducir.
- La variabilidad en los criterios de inclusión de los estudios.
- Los problemas en la clasificación de los diferentes fenotipos.

Nuestra memoria, presenta unas características que tienen como fin minimizar estos problemas.

En primer lugar el alto número de pacientes, que constituye un salto cualitativo, ya que los estudios publicados anteriormente cuentan con un número de pacientes pequeño, con un máximo de 154⁽¹⁾, mientras que nuestro trabajo se ha realizado con 391 celíacos de edad pediátrica, todos ellos provenientes de un mismo centro. Con este elevado número de pacientes se incrementan las probabilidades de encontrar divergencias entre los grupos, en el caso de que las hubiera, minimizando el riesgo de que las diferencias se deban al tamaño de la muestra.

En segundo lugar, en este trabajo se han estudiado un gran número de variables, mucho mayor que en las publicaciones previas, que recogen un número limitado de datos diferentes en cada una de ellas.

En tercer lugar, en nuestra memoria se han incluido factores asociados con un cierto componente subjetivo, como puede ser la forma de presentación clínica o la edad de comienzo de los síntomas, pero igualmente se han recogido numerosos datos con un componente exclusivamente objetivo, sin ninguna

interferencia del observador, como son la edad de diagnóstico, los datos analíticos o la desviación típica de la antropometría, que únicamente están recogidos parcial y aisladamente en alguno de los trabajos previos.

Todo esto hace que, con este trabajo, se intente clarificar la posible influencia que los genotipos específicos de E.C. puedan tener con las diversas formas de presentación de la misma. Para ello se ha estudiado la relación existente entre los diferentes HLA de los pacientes afectados de E.C con la edad de aparición de la enfermedad, los síntomas clínicos, las medidas antropométricas, las variables analíticas, las alteraciones histológicas y la patología autoinmune asociada.

I. Grupos de riesgo genotípico según el HLA en la E.C.

El HLA es un factor determinante en la respuesta inmune ante cualquier agresión externa, debido a su papel fundamental en la presentación de antígenos, como se ha comentado previamente en la introducción. Es un conjunto de unos 224 genes, localizados en el cromosoma 6 y que dan lugar a una serie de proteínas cuyo objetivo es discernir entre lo propio y lo extraño. Éstas proteínas son las encargadas de presentar los antígenos desde las células presentadoras de antígenos a los linfocitos T, dando lugar o no a una respuesta inmune, es decir, en unos casos darán lugar a tolerancia, si el organismo reconoce al antígeno como propio y en otros casos a agresión, para eliminarlo si lo reconoce como extraño⁽¹⁵¹⁾.

Dentro del sistema HLA, es el tipo II el que tiene un papel más importante en la presentación de antígenos externos ya que presenta los antígenos a los linfocitos T CD4 para desencadenar la respuesta inmune frente a los péptidos extraños⁽¹⁷¹⁾. Se ha observado que en la E.C., en un 90-95% de los casos, se encuentran los alelos del HLA *DQ2-DR3* y en un 3-5% los alelos del HLA *DQ8-DR4*^(159,161). Dentro de ellos, el papel fundamental corresponde al HLA DQ, ya que es el único HLA que va a ser capaz de presentar los péptidos del gluten en algunas de sus variantes polimorfos⁽⁵⁹⁾.

Los celíacos van a presentar en su gran mayoría el HLA *DQ2-DR3* o HLA *DQ8-DR4*, pero dentro de ellos, las diferentes variaciones de los HLA *DQ2-DR3* y HLA *DQ8-DR4* que den lugar a un mayor o menor número de combinaciones capaces de presentar el gluten, son las que determinan el riesgo de desarrollar la enfermedad⁽⁴⁹⁾. Estas combinaciones y su mayor o menor riesgo asociado a la E.C., fue estudiado por nuestro grupo en un estudio previo en 2007⁽¹⁷⁷⁾ sobre 300 pacientes (recogidos en el anexo V de la introducción), observándose cuatro diferentes grupos de riesgo de padecer la enfermedad en relación con la población normal: *Alto* para los HLA *DQ2* en homocigosis (*DQ2DR3/DQ2DR3* ó *DQ2DR3/DQ2DR7*), *sustancial* en las formas con transmisión en trans (*DQ2DR3/DQ7DR5* ó *DQ2DR7/DQ7DR5*), *moderado* en las formas heterodímeras de *DQ2* (*DQ2DR3/DQ*DR**) y *bajo* para el resto, incluyendo las formas con *DQ8*. Estos datos coinciden con los publicados por Vermeulen y cols.⁽²⁾ en una población de 113 niños celíacos en Holanda, donde encuentran una distribución de riesgo del HLA para la E.C. muy similar a la nuestra.

Al estudiar en esta memoria, la distribución de los pacientes según su riesgo de padecer E.C. en función de su de HLA, el mayor número de pacientes presentaban como era de esperar⁽¹⁹⁰⁾, genotipos de riesgo *alto* (homocigotos para *DQ2*), estando en segundo lugar los de riesgo *intermedio* y *sustancial* y únicamente menos de un 5% no eran portadores de *DQ2*. Estos resultados coinciden con las publicaciones previas de distribución de los genotipos de riesgo de HLA⁽¹⁹⁰⁾.

A diferencia de lo publicado en el Norte de Europa y en Sardinia donde los genotipos *DQ2DR3/DQ2DR7* y el *DQ2DR3/DQ2DR3* se presentan con una frecuencia similar^(168,190), en este trabajo hemos observado que dentro del grupo de riesgo alto existe un predominio del genotipo *DQ2DR3/DQ2DR7* sobre el *DQ2DR3/DQ2DR3*. Este hallazgo coincide con lo observado en publicaciones previas realizadas en pacientes en el Sur de Europa^(160,173,174). Estas diferencias podían ser debidas al origen étnico de las poblaciones y estarían en relación con los genotipos de la población general, que seguramente serán distintas si se compara el norte con el sur de Europa.

II. Relación entre los grupos de riesgo del HLA y la edad de comienzo de síntomas y diagnóstico en la E.C.

Dentro de las incógnitas que acompañan a la E.C., una de las más estudiadas es la diferencia entre unos pacientes y otros en cuanto a la edad de inicio de los síntomas o del momento del diagnóstico, así como el tiempo transcurrido entre ambos (tiempo de latencia) existiendo datos controvertidos en la literatura^(2,3,9,193,195).

La edad de diagnóstico es un dato que aporta una información importante porque en ella no influyen factores subjetivos y es totalmente reproducible. Muchos trabajos no incluyen además de ésta ninguna otra variable tan objetiva con la que comparar. El problema que puede presentar, de cara a su comparación entre poblaciones, es que podría estar sesgada, al depender de las características de cada área de salud, que pueden retrasar o acortar el diagnóstico. Bien es cierto que dicho sesgo afectaría a todos los grupos en los que se ha dividido nuestros pacientes según su riesgo del HLA.

En nuestra serie, la edad media de inicio de los síntomas fue alrededor de los veinte meses de edad y el diagnóstico de la enfermedad se realizó hacia los tres años. Estos datos son similares a otro estudio realizado en España⁽³⁾, pero difieren de otras publicaciones, como un estudio holandés⁽²⁾ en la que los padres refieren los primeros síntomas a los treinta meses y una edad de diagnóstico de cinco años, o en publicaciones italianas, en las que los síntomas se iniciaron a los sesenta meses⁽⁹⁾ y el diagnóstico a los siete años⁽¹⁹⁵⁾, resultados mucho más elevados que los de nuestro trabajo.

En nuestra muestra el diagnóstico se retrasó unos 10 meses de media entre la percepción de los primeros síntomas y el diagnóstico en sí. En la literatura los resultados son discordantes encontrando estudios realizados hace 5-10 años en los que el tiempo de latencia era mayor^(2,3) y otros más recientes en los que se observa lo contrario⁽¹⁹³⁾. Estas discrepancias son debidas seguramente a la realización de controles de marcadores celíacos a niños con síntomas que no se tenían en cuenta hace unos años o a la realización de screening de la enfermedad en patologías asociadas a la E.C. En nuestra población, el mejor conocimiento de la enfermedad

y la puesta en marcha de técnicas más precisas, ha hecho que el tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico disminuya drásticamente en los últimos 15 años y haya pasado de una media de 30 meses hace 15 años a ser prácticamente de 2-3 meses de media en los últimos 5 años⁽¹⁹²⁾.

Las diferencias en la edad de diagnóstico y el tiempo de latencia entre los trabajos comentados y nuestros datos, puede ser debida además a una mayor concienciación de la enfermedad por parte de los médicos, dada la organización asistencial en España, con pediatrias de atención primaria con conocimiento de la E.C. Todo esto puede justificar que los datos obtenidos por nosotros y también en el trabajo español de Zubillaga y cols.⁽³⁾ la edad media de diagnóstico y el tiempo de latencia sean más bajos que lo establecido en otras series fuera de nuestro país^(2,9,195). No sería razonable pensar que los síntomas aparecen antes en España, sino que este dato parece estar más en relación con la percepción de los padres y la concienciación de los médicos.

Se podría hipotetizar que los pacientes con determinados HLA tienen un mayor riesgo de padecer la E.C. y podrían mostrar síntomas de manera más precoz y más intensos. También se podría pensar que el tiempo entre el inicio de éstos y el diagnóstico sería más corto, por su superior capacidad de presentar las moléculas de gluten. En nuestra serie no se ha encontrado ésta secuencia “previsible”, de una edad inferior de comienzo de los síntomas y de diagnóstico, a mayor riesgo de presentar la enfermedad, incluso se ha observado que las edades más bajas de comienzo de síntomas y de diagnóstico aparecen en los pacientes con riesgo genético del HLA *sustancial*, por debajo de los niños con riesgo *moderado*, siendo los niños con riesgo *alto* y *bajo* los que comenzaron con los síntomas y se diagnosticaron más tarde, sin que estas diferencias fueran significativas.

Este hallazgo coincide con los del único trabajo encontrado en el que se estudia separadamente la edad de comienzo de síntomas según el riesgo del HLA⁽²⁾ y no sólo si los pacientes son homocigotos o heterocigotos. En él encuentran que los niños con riesgo genético *sustancial* de presentar la enfermedad (HLA *DQ2DR3/DQ7DR5* y HLA *DQ2DR7/DQ7DR5*) son los que se

diagnostican antes, sin diferencias significativas, al igual que lo observado en nuestra serie. Estos datos no se sustentan si quiera en una base teórica, pues estos HLA van a presentar tan solo un 50% de los epítomos de gluten⁽⁴⁹⁾.

Al revisar la literatura sobre este aspecto, existen trabajos, tanto en adultos como en niños, que encuentran edades más precoces y significativas de diagnóstico y de comienzo de síntomas en pacientes homocigotos, es decir con riesgo genético *alto* de E.C.^(1,3,4,6). En cambio en otros estudios las diferencias no son significativas⁽¹¹⁾. De hecho se han encontrado cuatro estudios previos^(2,9,12,194), en los que, al igual que en nuestra serie, no existen diferencias en la edad al diagnóstico o en el comienzo de los síntomas según el HLA.

Analizando estas discrepancias, no parece probable que haya un sesgo de localización espacial, pues los estudios fueron realizados tanto en países del norte^(1,2) como del sur de Europa^(3,4,6,9,11,194). Tampoco temporal, ya que aparecen trabajos realizados en la década de los 90^(3,6,9) o más actuales^(1,4,12,194), tanto dentro de los estudios que encuentran relación con la edad de comienzo de los síntomas con el HLA como en los que no la encuentran. En este aspecto, existen dos trabajos realizados en España en niños, uno por Zubillaga y cols. en el País Vasco⁽³⁾ en el que refieren una edad al diagnóstico más precoz en los pacientes homocigotos para DQ2 y otro por Peña-Quintana y cols. en la isla de Gran Canaria⁽¹⁹⁴⁾, en el que no se encuentran diferencias entre la homocigosis para DQ2 y la edad al diagnóstico, en 118 pacientes menores de 12 años, igual que ocurre en nuestra memoria.

Por lo tanto en función de nuestros datos, el sistema HLA no parece estar en relación con la edad de comienzo de los síntomas, sino que ésta depende de otros factores todavía sin determinar.

III. Relación entre los grupos de riesgo del HLA y la sintomatología en la E.C.

Las formas de presentación clínica de la E.C. son cada vez más variables. Clásicamente, se reconocía la E.C. como un cuadro de malabsorción severa,

caracterizada por diarrea, fallo de medro y distensión abdominal que aparecía en los primeros 18 meses de vida⁽⁶²⁾. El rango de síntomas clínicos se ha incrementado en los últimos años y, actualmente, se considera que la E.C. se puede presentar con numerosos síntomas extraintestinales, secundarios a la malabsorción que se produce en la enfermedad, tales como el retraso de crecimiento o síntomas carenciales. Igualmente se han descrito numerosos síntomas, en principio no carenciales, que pueden aparecer en la enfermedad como alteraciones hepáticas, reproductivas, neurológicas, psiquiátricas o cutáneas^(62,64,67,68).

Esta variabilidad de síntomas, hace que se puedan agrupar las presentaciones clínicas de la E.C. de muy diferentes formas, desde formas clásicas a formas asintomáticas. No existe ninguna clasificación de formas clínicas reconocida para la E.C. por lo que todas las clasificaciones pueden ser válidas. Por ello, en nuestro trabajo, hemos dividido, según nuestra opinión, las formas clínicas de presentación en cuatro grupos diferentes: a) Formas clásicas, que incluye aquellos pacientes con síndrome celiaco de diarrea crónica y fallo de medro; b) sintomático, con forma de presentación digestiva, pero sin que se llegue a producir el síndrome celiaco; c) formas oligosintomáticas, sin manifestaciones digestivas; d) pacientes totalmente asintomáticos.

En base a esta clasificación la forma de presentación más frecuente, en nuestra serie fue la oligosintomática, mientras que algo más de una cuarta parte de los pacientes se clasificaron como forma clínica clásica y otro tanto lo hizo de manera sintomática no clásica, siendo la forma asintomática la menos frecuente. Al ser esta una clasificación subjetiva, ya que depende de los criterios empleados, podrían producirse diferencias de prevalencia de cada una de las formas clínicas en relación con otros estudios.

Al comparar nuestros resultados con una revisión del 2008 publicada sobre mil pacientes pediátricos celiacos del hospital La Paz de Madrid⁽¹⁹¹⁾ en la que se clasifican los síntomas de una manera más simple agrupándolos en formas clásicas o en formas atípicas, encontramos resultados prácticamente idénticos a los de nuestra serie con una ligera predominancia de clínica clásica (las formas

clásicas y sintomáticas de nuestro estudio) sobre formas atípicas (formas oligosintomáticas y asintomáticas). Un aspecto a tener en cuenta, es que pueden aparecer diferentes resultados en función del momento del estudio, ya que las formas clásicas eran las claramente predominantes hasta finales de los años 90, siendo actualmente las formas menos frecuentes de aparición^(193,195), por lo que los resultados son difícilmente comparables con otros estudios que no recojan este mismo periodo temporal.

En la mayoría de las series publicadas que estudian la relación del riesgo del HLA asociado a la E.C. con los datos al diagnóstico, la presentación clínica es una de las variables estudiadas, pero con diversas clasificaciones y enfoques. La clasificación de las formas de presentación varían en función del estudio, encontrando diferentes nomenclaturas con diversos criterios de inclusión, que para las formas con más síntomas se denominan como “clásica”^(3,4,8,10), “típica”⁽¹¹⁾, “completa”⁽⁶⁾ o “sintomática”⁽⁷⁾ y en las formas no clásicas o no típicas existen diferentes variaciones como “subclínica”⁽¹¹⁾, “atípica”^(3,8,10), “monosintomática”⁽⁴⁾ u “oligosintomática”⁽⁶⁾, e incluso trabajos que incluyen un grupo de “asintomáticos”^(3,7,10).

Los resultados de estos estudios son altamente heterogéneos, dos de ellos, realizados en niños en Sardinia y Bilbao, publicados en 1994 y 2002 respectivamente^(3,6), encuentran una relación estadísticamente significativa entre las formas de presentación clásica o completa con la homocigosis del DQ2, mientras que en otro trabajo con niños de Roma de 2008⁽¹¹⁾ esta tendencia, aunque existente, no fue significativamente estadística.

Por el contrario, varias publicaciones no encuentran una diferente distribución del HLA en función de las formas clínicas. Dos de ellas, en niños, en Sardinia en 2007⁽⁴⁾ y en Suecia y sur de Noruega en 2009⁽¹⁰⁾ y otras, realizados en niños y adultos, en Estados Unidos en 2007⁽¹²⁾ y en 2009⁽²¹⁵⁾ y con parejas de hermanos celíacos sintomáticos contra silentes en Finlandia en 2002⁽⁷⁾.

En nuestra serie la distribución de las formas de presentación típica (clásica o sintomática) o atípica (asintomática u oligosintomática) resultaron muy

similares, sin apenas diferencias entre las presentaciones clínicas entre los diferentes grupos de riesgo HLA.

Hay que hacer hincapié en que los dos trabajos en los que se encuentran diferencias en las formas clínicas en función del HLA^(3,6) son los de publicación más antigua. Esto podría ser debido a que al realizarse en los últimos años el diagnóstico de la enfermedad de una manera más precoz, no de tiempo a que los pacientes celíacos desarrollen la clínica completa y esto podría sesgar los datos.

Este sesgo temporal podría aparecer en nuestra muestra y dar lugar a que en el estudio actual no se observaran diferencias en las formas clínicas según el riesgo genético, mientras que sí que aparecían en los estudios de hace 10 años. Para evitarlo se realizó en nuestra serie un estudio de las formas clínicas con respecto al HLA en el que se excluyó a los niños diagnosticados antes del año 2000, sin que aparecieran tampoco diferencias significativas entre los grupos.

Estas divergencias en los resultados entre los estudios de la literatura o el nuestro, pueden ser debidas al hecho de crear diferentes clasificaciones, incluyendo en cada grupo diferentes pacientes que podrían pertenecer a otros grupos en función de los criterios de selección empleados y de la persona que los incluye, lo que hace que estas comparaciones sean muy difícilmente reproducibles, comparables y con un alto riesgo de sesgo.

Es por ello que se ha analizado la distribución de los síntomas por separado en cada uno de los grupos de riesgo del HLA, para evitar, en la medida de lo posible, la subjetividad inherente a la clasificación clínica de la sintomatología. En concreto se ha estudiado la afectación del peso y de la talla, la alteración de las heces y del carácter así como la presencia de distensión abdominal, hiporexia, vómitos, dermatitis, astenia, dolor abdominal o llanto intenso.

En este trabajo no hemos encontrado ninguna diferencia significativa en la presencia de cada uno de los síntomas, entre los diferentes grupos de riesgo del HLA. La afectación pondoestatural, la diarrea, la distensión abdominal, el cambio de carácter, la astenia, el llanto intenso y la presencia de vómitos o dermatitis atópica fueron referidas con una frecuencia ligeramente mayor en el grupo de riesgo *moderado* del HLA, que no se debería a una mayor capacidad de presentar

el gluten y que no fueron estadísticamente significativas. No se observa, en ningún caso la secuencia de una mayor presencia de síntomas en los grupos de riesgo más alto con respecto a los de riesgo más bajo.

En otros trabajos publicados, que analizan cada uno de los síntomas de la E.C. por separado y su relación con el riesgo asociado al HLA, encuentran resultados dispares. Karinen y cols., en adultos⁽¹⁾, refiere una mayor intensidad de las diarreas, mayor frecuencia deposicional y mayor distensión abdominal en los pacientes homocigotos, mientras que los trabajos de Vermeulen y cols. y Greco y cols., que incluyen únicamente niños, no hallan ninguna relación en las deposiciones, fallo de medro, distensión abdominal o anorexia, con el grado de riesgo del HLA^(2,5), al igual que ocurre en nuestra memoria. El resto de síntomas clínicos menores (vómitos, dolor abdominal, lesiones de piel, llanto intenso), que han sido analizados en nuestro trabajo, no han sido valorados en otros estudios.

En función de estos resultados la presencia en los pacientes celíacos pediátricos de un HLA de alto riesgo, no predispone ni está en relación con los síntomas que puedan presentar al diagnóstico.

IV. Relación entre los grupos de riesgo HLA y las medidas antropométricas en la E.C.

Los pacientes afectos de E.C. presentan en muchos casos estancamiento ponderal, siendo en numerosas ocasiones el principal motivo de preocupación de la familia y la causa de la primera consulta. Esta alteración nutricional mantenida en el tiempo puede dar lugar a un fallo de medro asociado o una afectación de la masa muscular y grasa⁽¹⁾.

Al obtener a partir de la anamnesis a los padres el dato clínico de mala ganancia ponderal o mala ganancia estatural puede estar sesgado por ellos. Para disminuir este riesgo valoramos en esta memoria diferentes variables antropométricas objetivas.

En este estudio se recogieron los valores, corregidas por z-score de edad y sexo, de peso, talla y perímetro cefálico, así como la relación del peso para la

talla, mediante el Índice de masa corporal (IMC) para evaluar la situación antropométrica. Se estudió la distribución corporal para el compartimento grasa a través de los pliegues tricípital y subescapular y el compartimento magro en función del perímetro braquial. Al igual que en otros trabajos, la mayor afectación antropométrica correspondió en nuestra serie al peso⁽⁶⁴⁾, seguido de la talla y del IMC, encontrándose un porcentaje significativo de los pacientes por debajo de dos desviaciones estándar en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

Los compartimentos grasa y magro también se encontraron disminuidos con respecto a la población normal según edad y sexo, como refieren otros trabajos⁽¹⁹⁶⁾, aunque en menor intensidad de lo que se afectó el peso y la talla.

En los resultados que hemos encontrado en nuestra serie, al contrario de lo que sería esperable, en función de la cantidad de péptidos de gluten que son capaces de presentar los pacientes, no existe ninguna relación clara entre el genotipo del HLA y las alteraciones antropométricas.

De hecho se observa la tendencia contraria a la esperada en función del riesgo genotípico. Así, el grupo de pacientes con riesgo genotípico *alto*, fue el que tuvo una menor afectación de peso, talla e IMC, principalmente con respecto al grupo de riesgo *moderado*, siendo el grupo de riesgo *bajo* el que se ve más afectado pondoestaturalmente. Estas diferencias no fueron estadísticas, excepto para el peso que mostró una ligera significación.

La afectación de los compartimentos grasa y magro fue muy similar entre los cuatro grupos del HLA, siendo el grupo de riesgo *moderado* el que presentó una mayor alteración de los pliegues grasos y el de riesgo *bajo* del perímetro braquial, sin diferencias estadísticas.

Estos datos coinciden con estudios anteriores realizados en niños en Holanda⁽²⁾, en España⁽³⁾ y en Italia⁽⁹⁾ en los que se valoraron la mayor o menor variación pondoestatural en función de los grupos de riesgo, según su HLA, sin encontrar diferencias sustanciales.

Así, los datos antropométricos que los pacientes afectados de E.C. presentan a su diagnóstico son independientes del genotipo de riesgo de HLA que posean y deben existir otros factores (desarrollo durante los primeros meses de vida,

antecedentes familiares, edad introducción alimentación complementaria, etc...) que influyan mas que el genotipo HLA que puedan presentar.

V. Relación entre los grupos de riesgo del HLA y los valores analíticos nutricionales en la E.C.

Muchos de los pacientes afectos de E.C. presentan al diagnóstico una serie de alteraciones analíticas, asociada directa o indirectamente a la malabsorción intestinal o por la afectación extraintestinal principalmente a nivel hepático. Al ser esto datos totalmente objetivos, permite comparar la posibilidad de una mayor afectación nutricional en función del riesgo genotípico del HLA.

La cuantificación de la malabsorción de grasas en la E.C. ha sido clásicamente uno de los pilares del diagnóstico de la E.C.⁽⁹⁷⁾. El hecho de que los métodos empleados para su determinación requieran de mucho tiempo y sean engorrosos, unido a la aparición de marcadores séricos cada vez más específicos de la E.C., ha motivado que sean cada vez menos empleados en los últimos años, reservándose para los pacientes con esteatorrea/diarrea o sospecha de malabsorción en los que se descarta inicialmente la E.C.⁽⁹⁷⁾.

En nuestra serie se realizó en algo más de la mitad de la muestra, siendo patológico en la mayoría. Se encontraron diferencias significativas en el recuento de grasas en heces entre los grupos de riesgo del HLA. Más concretamente la relación de ácidos grasos y grasa neutra en heces fue significativamente más alto en el grupo de riesgo *bajo* del HLA que en el resto de los grupos, no apareciendo diferencias entre los demás grupos. Igualmente, la grasa total fue más alta en el grupo de riesgo *bajo*, con diferencias en este caso significativas en función del test aplicado, con respecto a los demás grupos de riesgo, sin diferencias entre los otros grupos de riesgo.

Este hecho no es concordante con una mayor esteatorrea en aquellos niños con una mejor capacidad de presentar el gluten, ya que los pacientes con riesgo de HLA *bajo* son los no portadores del HLA DQ2, y por lo tanto, los que menor afectación de la absorción deberían tener. Únicamente sería justificable si los

síntomas clínicos de los pacientes con riesgo *bajo* tuvieran una menor sintomatología clínica y por consiguiente fueran diagnosticados más tarde, lo que podría producir una mayor esteatorrea dado el mayor tiempo de evolución de la enfermedad. Esta hipótesis no es concordante con el resto del estudio por lo que no parece cierta.

No se ha encontrado ningún trabajo previo en la literatura que estudie la diferente relación de grasas en heces en los diferentes grupos de riesgo del HLA, por lo que no hemos podido confirmar la mayor esteatorrea en los pacientes con HLA de riesgo *bajo* en otras series. Por lo tanto nos encontramos ante un hallazgo no justificable con la hipótesis actual y no recogido en estudios previos. Dado el escaso número de pacientes no portadores de HLA DQ2 en la E.C en general y en nuestra muestra en particular, se deben interpretar estos resultados con precaución.

Dentro de la serie de alteraciones analíticas séricas secundarias que presentan los celíacos, la anemia es la más común de ellas. Puede presentarse como única manifestación analítica y es, en la mayoría de los casos, ferropénica microcítica, aunque también puede ser macrocítica por déficit de vitamina B₁₂ o de folatos.

En nuestros pacientes, alrededor del 10% presentaron anemia y la mitad niveles de ferritina bajos, lo que es concordante con las cifras recogidas en otros trabajos^(197,198). Niveles por debajo de la normalidad también se encontraron para ácido fólico, en una cuarta parte de los celíacos en los que se estudio, dato similar a otros estudios^(199,200). Incluso se observó déficit de vitamina B₁₂ en un pequeño número de pacientes, mucho menor a lo encontrado en adultos celíacos no tratados⁽²⁰¹⁾, pero similar a los datos en niños⁽²⁰²⁾. Esto puede ser debido a que, aunque la malabsorción de esta vitamina se inicia en edades tempranas, no es hasta la adolescencia cuando se traduce en una deficiencia sérica⁽²⁰³⁾.

Según su genotipo del HLA, en nuestro estudio, las cifras de hemoglobina, hematocrito y hierro sérico fueron prácticamente idénticas entre los grupos. En el de riesgo *bajo*, los niveles de transferrina fueron más bajos que los del *moderado*, con escasa significación estadística. Esta misma relación se observa en los niveles

de ferritina pero en este caso sin ninguna significación. En cambio el ácido fólico fue más bajo en el grupo de riesgo *sustancial* con respecto al de *bajo* riesgo, sin encontrarse otras diferencias. Por lo tanto, no existen en nuestra serie, una mayor afectación hematológica/anémica en los grupos de riesgo más alto de HLA y las divergencias encontradas no son de la suficiente entidad como para transmitir diferencias reales.

La relación entre el riesgo del HLA con la afectación hematológica/anémica había sido estudiada anteriormente en dos publicaciones^(1,9). Una de ellas, realizada en adultos en Finlandia, muestra cifras más baja de hemoglobina en los grupos de riesgo alto⁽¹⁾, sin que se encontraran diferencias en el metabolismo del hierro⁽¹⁾. Sin embargo en el otro estudio, realizado en Italia en niños, no se encontró diferente porcentaje de anemia entre los grupos⁽⁹⁾.

No existe por tanto, en nuestra memoria, un mayor grado de anemia, ni niveles más bajos de las causas que la producen en función del genotipo HLA. Tampoco parece existir estas diferencias en otros estudios en la literatura en niños.

En la E.C. debido a la malabsorción, se han descrito alteraciones analíticas nutricionales en los niños afectados⁽⁷¹⁾, con disminución de los niveles de prealbúmina y albúmina^(200,204), colesterol⁽²⁰⁵⁾, cobre^(206,207) y zinc⁽²⁰⁸⁾. En nuestra investigación, más de la mitad de los pacientes presentaron niveles bajos de prealbúmina, mientras que los niveles de albúmina se situaron por debajo de la normalidad en menos de la quinta parte de los celíacos, similar a otros estudios publicados^(136,204). Un porcentaje menor de niños presentó niveles bajos de colesterol, mientras que no se encontraron carencias en los niveles de triglicéridos, en concordancia con otras publicaciones, que encuentran niveles más altos de triglicéridos en los celíacos^(71,205). Los niveles de cobre y cinc séricos fueron inferiores a los valores normales en un 10-20% de los pacientes al diagnóstico en nuestra serie, tal y como reflejan otros trabajos publicados^(71,206-208).

Al comparar estos valores entre los distintos grupos de riesgo del HLA, los niveles séricos de albúmina fueron más altos en el grupo de riesgo *bajo* del HLA,

con diferencias significativas con respecto al grupo de riesgo *alto*. Dicha diferencia no aparece en el único estudio que compara la albúmina entre los diferentes riesgos del HLA, de Karinen y cols.⁽¹⁾. Los niveles de prealbúmina, triglicéridos, zinc y cobre fueron muy similares entre los diferentes grupos de riesgo, siendo los valores de colesterol no significativamente más bajos en el grupo de riesgo *bajo*. No se han encontrado publicaciones anteriores que comparen otras variables nutricionales con el genotipo HLA.

Por lo tanto el único marcador nutricional que va mostrar la secuencia de mayor afectación a mayor riesgo genotípico va a ser la albúmina, que es más alta en el grupo de riesgo *bajo* y más baja en el grupo de riesgo *alto*. Es decir, el tipo de HLA parece tener una ligera influencia en el grado de afectación nutricional bioquímica, si bien es escasa y no afecta a la mayoría de parámetros nutricionales.

Algunos autores han relacionado los niveles más bajos de somatomedina, leptina e IGF-BP3 secundarios a la afectación del enterocito y a la malabsorción, con la afectación del crecimiento que presentan algunos pacientes celíacos antes del diagnóstico⁽²⁰⁹⁻²¹²⁾.

En este estudio se encontró, en un tercio de los pacientes, niveles por debajo del límite inferior de normalidad de leptina y de somatomedina, mientras que el factor IGF-BP3 fue normal en casi todos los pacientes. Esto puede ser debido a que mientras los niveles de la somatomedina van estar disminuidos por la malnutrición, enfermedades sistémicas e hipotiroidismo, los niveles de IGF-BP3 suelen estar normales cuando no hay deficiencias de GH⁽²¹¹⁾.

No hemos encontrado diferencias en los niveles de leptina, somatomedina e IGF-BP3 entre los cuatro grupos de riesgo determinados por el HLA. Los valores fueron muy similares entre los grupos, con niveles algo más bajos de somatomedina en el grupo de riesgo *sustancial* y algo más altos de leptina en el grupo de riesgo *alto*, sin significancia estadística. No hay ningún trabajo previo publicado que compare los valores séricos relacionados con el crecimiento en diferentes genotipos de riesgo.

Todos los datos analíticos estudiados sugieren por tanto, que el tipo de HLA y la consecuente capacidad de presentar el gluten, no van a influir apenas en los

valores analíticos nutricionales que van a presentar los pacientes pediátricos celíacos a su diagnóstico.

VI. Relación entre los grupos de riesgo del HLA y otros valores analíticos en la E.C.

La inflamación hepática es uno de los signos extraintestinales más frecuentes de la E.C. Las manifestaciones hepáticas de la E.C. varían desde una elevación asintomática de las enzimas hepáticas a un fallo hepático severo en raros casos. En la literatura, la elevación leve-moderada de las transaminasas se encuentra en un 15 a un 55% de los casos nuevos de E.C., siendo esta enfermedad la causa de una hipertransaminasemia inexplicada en un 10 % de los casos^(73,213,214).

En nuestro estudio, se observaron muy pocos pacientes con cifras altas de bilirrubina, un pequeño porcentaje mostraba una elevación de la GPT por encima del límite de normalidad, pero algo más de la mitad de los pacientes presentaron cifras de GOT patológicas. Ésta es una cifra muy alta, pero está en concordancia con otros estudios realizados en niños⁽²¹⁴⁾ y probablemente se deba al aumento de permeabilidad que presentan los enfermos celíacos, que posibilita un paso importante de una gran carga de toxinas y antígenos que alcanzarían el hígado a través de la circulación portal⁽⁷⁷⁾.

En esta memoria los marcadores de inflamación hepática no fueron significativamente diferentes entre los genotipos de riesgo de HLA. Únicamente destaca una cifra más alta de GPT en el grupo de riesgo *alto* no significativa. No existe, por tanto, en nuestra serie, una mayor afectación hepática en los niños con riesgos genotípico más alto.

No se ha encontrado ninguna publicación previa que analizara la relación de las alteraciones hepáticas con el riesgo genético del HLA en la E.C., por lo que no podemos establecer comparaciones con nuestros resultados.

Los pacientes con E.C. pueden asociar niveles de inmunoglobulinas A, M o G por debajo de los límites de normalidad^(126,215,216), fundamentalmente el déficit

de inmunoglobulina A, que aparece, según los estudios previos, en un 2% de los enfermos celíacos⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾. En nuestra muestra, el doble de pacientes de lo publicado, presentaban niveles de Inmunoglobulina A por debajo de los límites de normalidad para su edad. Esta diferencia puede ser debida a la edad en la que se realice el estudio, pues en edades tempranas muchos de los pacientes con déficit de Inmunoglobulina A lo van a presentar de manera transitoria y no se trata de un verdadero y permanente déficit de IgA.

Por lo general el déficit de subclases de inmunoglobulina G se puede asociar a las enfermedades autoinmunes, incluida la E.C.⁽²¹⁵⁾. En nuestra serie se observó un pequeño porcentaje de pacientes con cifras por debajo de la normalidad de inmunoglobulina G. El déficit de Inmunoglobulina M es muy poco frecuente en la población, pero se ha descrito una mayor frecuencia de aparición en la E.C.⁽²¹⁶⁾ aunque no se encontró ningún caso en nuestra muestra.

Al comparar los niveles de inmunoglobulinas en los grupos de riesgo genético de nuestra memoria, los niveles de IgA fueron ligeramente menores en el grupo de riesgo *bajo* con respecto al resto de grupos de riesgo genético sin llegar a ser significativos. Tampoco se encontraron diferencias en los niveles de inmunoglobulina G y M entre los diferentes HLA de nuestro trabajo. No se han encontrado publicaciones previas que comparen los niveles de inmunoglobulinas según la genética de la E.C.

Dado que la E.C. es un trastorno autoinmune con un importante componente inflamatorio⁽⁴⁹⁾ se estudiaron los valores de velocidad de sedimentación globular (VSG) en nuestra muestra. Casi un tercio de los niños presentaban niveles de VSG por encima de la normalidad, si bien, en pediatría, es frecuente observar leves alteraciones de la VSG secundariamente a los procesos infecciosos de repetición propios de estas edades. No se ha observado ningún patrón de mayor componente inflamatorio según la VSG en los distintos grupos de riesgo genético del HLA, que no había sido valorado en ningún trabajo previo.

En función de estos datos, podemos decir que los valores de transaminasas, inmunoglobulinas y de VSG no se modifican por la carga genética que proporciona el HLA. Deben existir otros factores, como puede ser la cantidad de

gluten ingerida u otros determinantes genéticos que van a dar lugar a las diferentes variaciones de estos parámetros en la E.C.

VII. Relación entre los grupos de riesgo del HLA y el grado de atrofia intestinal en la E.C.

La biopsia intestinal era un requisito imprescindible para el diagnóstico de E.C. según las pautas diagnósticas de la ESPGHAN⁽²¹⁾ hasta Agosto de 2011⁽²⁵⁾. Por ello, siendo que todos los pacientes de nuestra serie fueron diagnosticados antes de esa fecha les fue realizada al menos una biopsia.

En nuestra serie tres cuartas partes de la biopsias intestinales de los enfermos celíacos mostraron atrofia vellositaria total (Marsh 3c)⁽¹⁴³⁾ mientras que el cuarto restante mostró atrofia parcial o subtotal. Este alto índice de atrofia total en la serie podría deberse a que el grado de atrofia intestinal va a ser dependiente de los títulos de anticuerpos antitranglutaminasa IgA⁽²⁴⁾ y, en nuestra práctica clínica, se realizó la biopsia intestinal siempre tras una sobrecarga con gluten y esperando a encontrar niveles altos de anticuerpos de la enfermedad.

La afectación intestinal fue ligeramente más atrófica en los pacientes con HLA de *alto* riesgo, con respecto al riesgo *sustancial*, que a su vez lo fue del *moderado* y éste del *bajo*, pero estas diferencias presentaron un nivel de probabilidad muy alejado de significación estadística. Es decir, que aunque encontramos la secuencia de mayor atrofia intestinal a mayor capacidad de presentar el gluten, esta relación no es significativa.

Estos resultados son concordantes con los publicados por Zubillaga y cols. en el País Vasco en niños⁽³⁾ y por Nenna y cols. en Italia en niños y adultos⁽¹¹⁾, con mayor atrofia en los genotipos de riesgo alto del HLA pero sin diferencias significativas. En cambio los estudios en adultos de Karinen en Finlandia⁽¹⁾, y de Jores en niños y adultos en Italia⁽⁴⁾, encontraron diferencias significativas en el grado de atrofia en función del genotipo HLA. Por el contrario, los estudios de Murray y cols.⁽²¹⁷⁾ y Thomas y cols.⁽¹⁹⁴⁾ en adultos de Estados Unidos, y el de Vermeulen y cols., realizado en niños en Holanda⁽²⁾ no encontraron una relación lineal entre el grado de atrofia y el riesgo del HLA.

El hecho de que las diferencias no sean significativas puede estar sesgado por dos motivos. El primero es que las clasificaciones actuales de atrofia intestinal son cualitativas y no cuantitativas, lo que dificulta las comparaciones. En segundo lugar en nuestra serie se recomendó la sobrecarga de gluten previa a la realización de las biopsias y este hecho va a producir claramente un mayor grado de atrofia independientemente del genotipo del HLA.

VIII. Relación entre los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos específicos de la E.C.

Los anticuerpos específicos de la enfermedad han ampliado enormemente la capacidad diagnóstica de la E.C. y hoy por hoy son la una herramienta fundamental tanto del screening de la enfermedad como diagnóstica, cuando están muy por encima del límite de normalidad⁽²¹⁾.

Al valorar si los niveles de anticuerpos específicos de la enfermedad están en relación con el HLA, sería esperable que los niveles de anticuerpos siguieran una secuencia de más bajo a más alto de menor o mayor riesgo de padecer la enfermedad según el HLA.

La media de los anticuerpos antigliadina IgA⁽¹⁴⁴⁾ en nuestro trabajo en los diferentes grupos según su HLA de riesgo de padecer la enfermedad, son muy similares dentro de cada una de las tres técnicas empleadas a lo largo del tiempo en nuestro hospital, excepto para el grupo de *bajo* riesgo, sin diferencias significativas. Esto es debido a que éste grupo es el más pequeño, con menos de diez pacientes para cada técnica a comparar, por lo que estas diferencias no son estadísticas. Además de no ser significativos, estos resultados dispares en el grupo de *bajo* riesgo de presentar la enfermedad, no son concordantes entre cada técnica empleada, siendo más altos que en el resto de grupos en dos de dichas técnicas y más bajos en la tercera.

Pocos trabajos han analizado la relación entre los niveles de antigliadina IgA y el riesgo de padecer la E.C. según el HLA. Aunque no aparece en nuestra serie, teóricamente los grupos de más riesgo de padecer la enfermedad deberían

presentar niveles de antigliadina más altos, al ser capaces de presentar de una manera más efectiva los epítomos de gluten.

Dos estudios en los años 80, de Bonamico y cols.⁽²¹⁸⁾ y Mearin y cols.⁽⁵⁾ encontraron niveles de antigliadina más bajos en los pacientes DR3 y DR7 negativos, lo que correspondería al grupo de riesgo *bajo* de nuestra serie y que no aparece en nuestro estudio. Otros dos trabajos, de los últimos 10 años, que trataron de relacionar los niveles de anticuerpos antigliadina IgA con el genotipo del HLA no encontraron diferencias significativas entre los grupos de riesgo según el HLA^(1,3). Estos dos trabajos si que encuentran un efecto dosis del HLA DQ2 en la forma de presentación clínica y la edad al diagnóstico, pero no en los niveles de anticuerpos antigliadina IgA.

En nuestra investigación, como era de esperar⁽⁹⁵⁾, la gran mayoría de los niños presentan anticuerpos antitransglutaminasa por encima de la normalidad y antiendomiso positivo al diagnóstico, siendo además éste muy positivo (dos o tres cruces) en dos tercios de los mismos. Un pequeño porcentaje de pacientes presentó anticuerpos antiendomiso o antitransglutaminasa normales, lo que coincide con la literatura publicada⁽²¹⁹⁾.

No aparecieron diferencias significativas entre los anticuerpos antiendomiso ni antitransglutaminasa IgA en los diferentes grupos de riesgo de HLA de padecer la enfermedad. En el caso de los anticuerpos antitransglutaminasa con la técnica de cobaya, los resultados fueron francamente similares entre los grupos. Los anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa recombinante humana muestran una cierta tendencia a ser más positivos o más altos en el grupo de riesgo *alto*. Además los antitransglutaminasa humana si que parecen seguir la línea teórica o esperada de *bajo-intermedio-sustancial-alto*, pero esta tendencia no sigue un patrón estadísticamente significativo.

Un estudio anterior había encontrado en población italiana mixta (niños y adultos), niveles significativamente más altos de anticuerpos antitransglutaminasa recombinante humana en los pacientes con riesgo más alto de enfermedad según su HLA⁽¹¹⁾. Datos similares fueron hallados en adultos en Estados Unidos, publicado por Thomas y cols.⁽²¹⁵⁾, con relación entre la positividad de los

anticuerpos antiendomiso y el HLA, mientras que no se encontraron ni en el trabajo de Murray y cols.⁽¹²⁾ también en Estados Unidos, ni en el de Karinen y cols.⁽¹⁾ en Finlandia.

En una cuarta parte de los pacientes celíacos de nuestro estudio fue necesaria la determinación de anticuerpos antigliadina y anticuerpos antitransglutaminasa IgG por presentar niveles bajos IgA, ya fuera transitoriamente debido a la edad del paciente o por padecer un déficit selectivo de IgA, patología que está asociada a la E.C.⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾. Si que apareció una tendencia a observarse niveles más bajos de antigliadina IgG en los pacientes con menor riesgo genético, pero sin diferencias significativas. No se han encontrado trabajos previos que analicen los niveles de antigliadina IgG, ni de antitransglutaminasa IgG en relación con su genotipo HLA.

Al igual que el grado de atrofia intestinal, los niveles de anticuerpos antitransglutaminasa pueden estar influenciados por la cantidad de gluten ingerida en la dieta, lo que podría dar lugar a diferencias en los valores de los anticuerpos. Pese a ello existen muchas variaciones en los niveles de anticuerpos entre los pacientes celíacos, que al menos en nuestra serie, no son atribuibles a los factores genéticos del HLA.

IX. Relación entre los grupos de riesgo del HLA y la patología autoinmune asociada en la E.C.

Diversos trabajos han demostrado que existe un importante aumento de riesgo de padecer enfermedades autoinmunes en los enfermos celíacos^(98,221) y en sus familiares^(101,102), así como de presentar anticuerpos autoinmunes positivos^(112,137).

Las patologías autoinmunes más frecuentemente encontradas en la E.C. son la Diabetes Mellitus, el déficit de IgA, la enfermedad tiroidea y el síndrome de Down.

Un porcentaje de nuestra serie, pero más bajo que el publicado en otros estudios⁽¹⁰⁴⁻¹¹¹⁾, padecía concomitantemente E.C. y Diabetes Mellitus, si bien, hay

que tener en cuenta que los estudios previos de prevalencia de Diabetes Mellitus y E.C. se realizaron en pacientes con años de evolución de la enfermedad, y no al diagnóstico como es nuestro caso. Los pacientes con Diabetes se encontraron únicamente en los grupo de riesgo *alto* y en *moderado*, lo cual resulta concordante con que son éstos los grupos de riesgo de HLA que portan el genotipo DQ2-DR3, que es el que se asocia con el padecimiento de Diabetes Mellitus⁽¹¹²⁾. En un artículo previo, Vermeulen y cols.⁽²⁾, obtuvieron los mismos resultados en sus pacientes en Holanda.

Igualmente, los anticuerpos anti-GAD, asociados al desarrollo de Diabetes Mellitus⁽¹¹²⁾, se encontraron sólo en los mismos grupos de riesgo del HLA que en los que aparece la Diabetes Mellitus, es decir en los grupos *alto* y *moderado*. No se han encontrado trabajos previos que analicen la distribución de los anticuerpos anti-GAD en función del HLA en la E.C.

El porcentaje global de pacientes con déficit de IgA en nuestro trabajo, está muy por encima del porcentaje encontrado entre la población normal y es el doble de lo describen estudios publicados previamente⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾ Tal y como se ha comentado previamente, esto puede ser debido a que en nuestra muestra incluimos todos los pacientes con IgA por debajo de los límites de normalidad, que contiene los que van a presentarlo tanto de manera transitoria como permanentemente, ya que no se valora en esa memoria la evolución de los niveles de IgA.

La relación del déficit de IgA con el HLA en niños fue valorado por Vermeulen y cols.⁽²⁾, que publicaron una mayor prevalencia de déficit de IgA en los pacientes heterocigotos para el HLA DQ2. En nuestra muestra no se observa esta relación, ni se encontró ningún aumento de prevalencia de déficit de IgA en ninguno de los grupos de riesgo genético estudiado.

La prevalencia de E.C. entre los pacientes afectos de síndrome de Down es mucho mayor que en la población general y varía, según los estudios, entre el 5% y el 12%^(117,118). En nuestra memoria, la concomitancia de Síndrome de Down y E.C. apareció únicamente en los grupos de riesgo *alto* y *sustancial*, compatible con el hecho de que la predisposición a padecer la E.C. en el síndrome de Down se asocia casi exclusivamente al DQ2⁽¹²⁴⁾. Llama la atención que no se

encontraron pacientes con Síndrome de Down en el grupo de riesgo *moderado*, heterocigotos de DQ2, al contrario de lo publicado por Vermeulen y cols.⁽²⁾. No hay estudios que comparen homocigotos y heterocigotos DQ2 en el síndrome de Down.

La presencia de hipotiroidismo global en nuestra serie, con hormonas tiroideas bajas o compensadas, es concordante con los estudios de adultos^(131,132) e incluso con el trabajo de Ansaldi y cols. en niños⁽¹³⁸⁾. La distribución de los niveles séricos de las hormonas tiroideas no fue significativamente diferente entre los grupos del HLA en nuestra muestra.

La causa principal de la alteración de la función tiroidea está en relación con la autoinmunidad tiroidea^(112,131,132,138). En nuestra serie, una quinta parte de los niños presentaron anticuerpos contra el tiroides, ya fuera antiperoxidasa o antitiroglobulina, por encima del límite de la normalidad, y la mitad ellos presentaban hipotiroidismo, mayoritariamente compensado, siendo estos datos muy similares a la revisión realizada en Italia en niños⁽¹⁹⁰⁾. La prevalencia de estos anticuerpos fue significativamente menor en el grupo de riesgo genotípico *bajo*, en el que no hubo ningún paciente con anticuerpos tiroideos patológicos, con respecto al resto de grupos. La autoinmunidad tiroidea está en relación con la presencia de DQ2⁽¹¹²⁾, siendo los HLA del grupo de riesgo *bajo* diferentes de DQ2, lo que justifica los hallazgos encontrados.

En la muestra en el conjunto de los anticuerpos autoinmunes estudiados los anticuerpos antinucleares y anti-músculo liso fueron los más prevalentes, muy por encima de lo publicado en pequeñas series de 30 celíacos en Turquía⁽²²¹⁾ o Brasil⁽¹³⁵⁾. Al comparar estos anticuerpos con los grupos de riesgo del HLA en nuestra serie, los pacientes con riesgo *bajo* de padecer la enfermedad, presentaron una mayor frecuencia de anticuerpos antinucleares que el resto de grupos, especialmente que el *sustancial*, sin llegar a ser las diferencias significativas. La prevalencia de anticuerpos antimúsculo liso fue muy similar entre los cuatro grupos de riesgo

Dado que el número de positivos de cada anticuerpo por separado podría resultar bajo, y por ello producir un falso negativo, al no ser estadísticamente

significativo, se estudió la presencia de al menos un anticuerpo autoinmune positivo o por encima de los valores de normalidad en los cuantitativos. Así, en nuestra memoria, se observó que en conjunto, un tercio de los pacientes celíacos al diagnóstico, presentó al menos uno de los anticuerpos autoinmunes testados (anti microsoma tiroideo, antiperoxidasa, antitiroglobulina, antinucleares, antimúsculo liso, anti GAD o anti DNA) positivo o por encima de la normalidad. Dicha cifra es ligeramente más alta que la de un estudio realizado en niños y adultos celíacos⁽¹³⁵⁾, y mucho más que lo publicado por Lerner y cols. en una serie en niños⁽¹³⁷⁾, si bien este trabajo no incluye anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso, que fueron muy prevalentes en nuestra serie.

Al comparar en nuestro trabajo, la prevalencia en los diferentes grupos de pacientes con algún anticuerpo positivo, se encontró una distribución muy similar entre los diferentes riesgos del HLA. A pesar de ello, es interesante observar que no hubo ningún paciente celíaco de la serie no portadores de HLA DQ2, y por lo tanto con riesgo *bajo*, con valores por encima de lo normal para los anticuerpos antimicrosomales tiroideos, antiperoxidasa, anti GAD o anti DNA, aunque si para los anticuerpos ANA y ASMA.

No existe ninguna publicación previa, hasta donde sabemos, que busquen éstas relaciones entre las diferentes prevalencias de anticuerpos autoinmunes en pacientes celíacos en función de su genotipo.

Existe una clara relación en nuestro trabajo entre el HLA y el riesgo de padecer enfermedades autoinmunes. En la E.C. éste riesgo no es dependiente de la cantidad de péptidos que sean capaces de presentar las células presentadoras de antígenos en función del HLA que posean, si no que es intrínseco a la presencia de genotipos de riesgo del HLA asociados “per se” a las propias enfermedades autoinmunes.

Conclusiones

1. Las formas genotípicas y fenotípicas de los enfermos celíacos pediátricos aragoneses de nuestra muestra son muy acordes con la literatura publicada, con un predominio de genotipos de riesgo alto.
2. En nuestra muestra de enfermos celíacos, el momento de aparición de síntomas y el de diagnóstico son precoces, la afectación ponderal y la diarrea son los síntomas más prevalentes. Los índices antropométricos están disminuidos y los anticuerpos específicos de la enfermedad elevados, si bien ninguno de estos parámetros es dependiente del tipo de HLA de los pacientes.
3. El tipo de HLA parece tener una ligera influencia en el grado de afectación nutricional bioquímica en la enfermedad celíaca, si bien es escasa y no afecta a la mayoría de parámetros nutricionales. Mientras que, en contra de lo esperable, la malabsorción de grasas es mayor en los pacientes con menor riesgo de padecer la enfermedad.
4. Pese a que existe una tendencia a que los pacientes con mayor propensión genética de enfermedad celíaca muestren atrofia intestinal más intensa, no es posible establecer una relación entre el genotipo del HLA y el grado de lesión intestinal que aparece en la E.C..
5. Existe una relación entre determinados haplotipos y la presencia de enfermedades autoinmunes asociadas a la E.C., si bien está parece dependiente del riesgo intrínseco que conllevan los HLA específicos de desarrollar otras patologías autoinmunes.
6. Salvo asociaciones puntuales y ciertamente poco significativas en el conjunto de datos, el HLA no influye en el fenotipo de los pacientes pediátricos afectados de E.C. al diagnóstico de la enfermedad.

7. En conjunto, todos los datos estudiados y analizados, van muy en contra de la hipótesis de que la diferente capacidad de presentar el gluten, en función de los genotipos de HLA, va a determinar la presentación clínica de la enfermedad.
8. La información que proporciona el genotipo HLA en el algoritmo diagnóstico de la E.C. es independiente de la intensidad con la que se presenta la enfermedad, por lo que aporta información útil, especialmente en las situaciones en las que puedan existir conflictos entre la clínica, los anticuerpos específicos o la anatomía patológica.

Bibliografía

1. Karinen H, Kärkkäinen P, Pihlajamäki J, Janatuinen E, Heikkinen M, Julkunen R, et al. Gene dose effect of the DQB1*0201 allele contributes to severity of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(2):191-9.
2. Vermeulen BA, Hogen Esch CE, Yuksel Z, Koning F, Verduijn W, Doxiadis II, et al. Phenotypic variance in childhood coeliac disease and the HLA-DQ/DR dose effect. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(1):40-5.
3. Zubillaga P, Vidales MC, Zubillaga I, Ormaechea V, García-Urkía N, Vitoria JC. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genetic markers and clinical presentation in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34(5):548-54.
4. Jores RD, Frau F, Cucca F, Grazia Clemente M, Orrù S, Rais M, et al. HLA-DQB1*0201 homozygosity predisposes to severe intestinal damage in celiac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(1):48-53.
5. Mearin ML, Koninckx CR, Biemond I, Polanco I, Peña AS. Influence of genetic factors on the serum levels of antigliadin antibodies in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1984;3(3):373-7.
6. Congia M, Cucca F, Frau F, Lampis R, Melis L, Clemente MG, et al. A gene dosage effect of the DQA1*0501/DQB1*0201 allelic combination influences the clinical heterogeneity of celiac disease. *Hum Immunol.* 1994;40(2):138-42.
7. Mustalahti K, Holopainen P, Farell K, Mäki M, Partanen J. Genetic dissection between silent and clinically diagnosed symptomatic forms of coeliac disease in multiplex families. *Dig Liver Dis.* 2002;34(12):842-5.
8. Kuloğlu Z, Doğancı T, Kansu A, Demirçeken F, Duman M, Tutkak H, et al. HLA types in Turkish children with celiac disease. *Turk J Pediatr.* 2008;50(6):515-20.

9. Greco L, Percopo S, Clot F, Bouguerra F, Babron MC, Eliaou JF, et al. Lack of correlation between genotype and phenotype in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;26(3):286-90.
10. Gudjónsdóttir AH, Nilsson S, Naluai AT, Ek J, Amundsen SS, Wahlström J, et al. Association between genotypes and phenotypes in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(2):165-9.
11. Nenna R, Mora B, Megiorni F, Mazzilli MC, Magliocca FM, Tiberti C, et al. HLA-DQB1*02 dose effect on RIA anti-tissue transglutaminase autoantibody levels and clinicopathological expressivity of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(3):288-92.
12. Murray JA, Moore SB, Van Dyke CT, Lahr BD, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, et al. HLA DQ gene dosage and risk and severity of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(12):1406-12.
13. Areteo de Capadocia citado en Laín Entralgo P. *Historia de la Medicina.* Barcelona: Salvat Editores; 1978: p.102.
14. Gee S. On the coeliac disease. *St Bart Hosp Rep.* 1888;24:17-20.
15. van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJ. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut.* 1993;34(11):1473-5.
16. Dicke WK, Weijers HA, Van de Kamer JH. Coeliac disease presence in wheat of a factor having deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediat.* 1953;42:34-42.
17. Royer M, Croxatto O, Biempica L, Balcazar Morrison Aj. [Duodenal biopsy by aspiration under radiosopic control]. *Med Argent.* 1955;19;42(33):2515-9.
18. Crosby WH, Kugler HW. Intraluminal biopsy of the small intestine. The intestinal biopsy capsule. *Amer J Dig Dis.* 1957;2:236-44.

19. Frazer AC, Fletcher RE, Ross CAC, Shaw B, Sammons HG, Schneider R. Gluten-induced enteropathy. The effect of partially digested gluten. *Lancet*. 1959;259:55.
20. Meuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand*. 1970;59:461.
21. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitzj, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1990;65:909-911.
22. Wolters VM, van de Nadort C, Gerritsen SA, Kneepkens CM, Ten Kate FJ, Gijsbers CF, et al. Is gluten challenge really necessary for the diagnosis of coeliac disease in children younger than age 2 years?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(5):566-70.
23. Killander A, Arnell H, Hagenäs L, Finkel Y. Omitting control biopsy in paediatric coeliac disease: a follow-up study. *Acta Paediatr*. 2007;96(8):1190-4.
24. Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovács JB, Szalai Z, Mäki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(2):140-6.
25. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al; for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jan;54(1):136-160.
26. Louka AS, Sollid LM. HLA in coeliac disease: Unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens*. 2003;61:05–117.

27. Shamir R, Lerner A, Shinar E, Lahat N, Sobel E, Baror R, Kerner H, Eliakim R. The use of a single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel: a study of blood donors. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(10):2589-94.
28. Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Czinner A, Goracz G, Vamos A, Szabo T. High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28(1):26-30.
29. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(8):1347-51.
30. Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Ivarsson SA. Serological screening for celiac disease in healthy 2.5-year-old children in Sweden. *Pediatrics.* 2001;107(1):42-5.
31. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata Area. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(9):2700-4.
32. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med.* 2003;348(25):2517-24.
33. Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, Eisenbarth GS, Bao F, Haas JE, et al. Prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr.* 2003;143(3):308-14.
34. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of Celiac Disease in At-Risk and Not-At-Risk Groups in The United States. A large, multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003;163:286-92.
35. Castaño L, Blarduni E, Ortiz L, Nunez J, Bilbao JR, Rica I, et al. Prospective population screening for celiac disease: high prevalence in the first 3 years of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(1):80-4.

36. Tommasini A, Not T, Kiren V, Baldas V, Santon D, Trevisiol C, et al. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child*. 2004;89(6):512-5.
37. Tatar G, Elsurur R, Simsek H, Balaban YH, Hascelik G, Ozcebe OI, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci*. 2004;49(9):1479-84.
38. Bdioui F, Sakly N, Hassine M, Saffar H. Prevalence of celiac disease in Tunisian blood donors. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006;30(1):33-6.
39. Mankai A, Landolsi H, Chahed A, Gueddah L, Limem M, Ben Abdessalem M, et al. Celiac disease in Tunisia: serological screening in healthy blood donors. *Pathol Biol*. 2006;54(1):10-3.
40. Melo SB, Fernandes MI, Peres LC, Troncon LE, Galvao LC. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirao Preto, state of Sao Paulo, Brazil. *Dig Dis Sci*. 2006;51(5):1020-5.
41. Ravikumara M, Nootigattu Vk, Sandhu BK. Ninety percent of celiac disease is being missed. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(4):497-9.
42. Chin MW, Mallon DF, Cullen DJ, Olynyk JK, Mollison LC, Pearce CB. Screening for coeliac disease using anti-tissue transglutaminase antibody assays, and prevalence of the disease in an Australian community. *Med J Aust*. 2009;190(8):429-32.
43. Bhattacharya M, Dubey AP, Mathur NB. Prevalence of celiac disease in north India children. *Indian Pediatr*. 2009;46(5):415.
44. Szaflarska-Poplawska A, Parzecka M, Müller L, Placek W. Screening for celiac disease in Poland. *Med Sci Monit*. 2009;15(3):7-11.
45. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. The prevalence of

- celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010;42(8):587-95.
46. Ciclitira PJ, Ellis HJ. Investigation of cereal toxicity in coeliac disease. *Postgrad Med J.* 1987;63(743):767-75.
47. Kagnoff MF. Celiac disease: adenovirus and alpha gliadin. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1989;145:67-78.
48. Kagnoff MF, Austin RK, Hubert JJ, Bernardin JE, Kasarda DD. Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *J Exp Med.* 1984;160(5):1544-57.
49. Stepniak D, Koning F. Celiac Disease-Sandwiched between Innate and Adaptive Immunity. *Human Immunology.* 2006;67:460-8.
50. Qiao SW, Sollid LM, Blumberg RS. Antigen presentation in celiac disease. *Curr Opin Immunol.* 2009;21:111-7.
51. Matysiak-Budnik T, Candalh C, Dugave C, Namane A, Cellier C, Cerf-Bensussan N, et al. Alterations of the intestinal transport and processing of gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology.* 2003;125:696-707.
52. Schulzke JD, Bentzel CJ, Schulzke I, Riecken EO, Fromm M. Epithelial tight junction structure in the jejunum of children with acute and treated celiac sprue. *Pediatr Res.* 1998;43(4):435-41.
53. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci.* 2000;113(24):4435-40.
54. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, Goldblum SE. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet.* 2000;29(9214):1518-9.
55. Chiba H, Kojima T, Osanai M, Sawada N. The significance of interferon-gamma-triggered internalization of tight-junction proteins in inflammatory bowel disease. *Sci Stke.* 2006; 3:316-9.

56. Schumann M, Richter JF, Wedell I, Moos V, Zimmerman, Kordmann M, et al. Mechanisms of epithelial translocation of the α 2-gliadin-33mer in coeliac sprue. *Gut*. 2008;57:747-54.
57. Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Lebreton C, Ménard S, Candalh C, et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med*. 2008;205:143-54.
58. Yoshida M, Claypool SM, Wagner JS, Mizoguchi E, Mizoguchi A, Roopenian DC, et al. Human neonatal Fc receptor mediates transport of IgG into luminal secretions for delivery of antigens to mucosal dendritic cells. *Immunity*. 2004;20:769-83.
59. Sollid LM. Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:53–81.
60. Pinkas DM, Strop P, Brunger AT, Khosla C. Transglutaminase 2 undergoes a large conformational change upon activation. *Biology*. 2007;5(12):32.
61. Schuppan D, Hahn EG. Biomedicine. Gluten and the gut-lessons for immune regulation. *Science*. 2002;297(5590):2218-20.
62. Chand N, Mihas A. Celiac Disease. *Current Concepts in Diagnosis and Treatment*. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:3–14.
63. Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med*. 2005;142(4):289-98.
64. Holtmeier W, Caspary WF. Celiac disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:3.
65. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:126–31.

66. Catassi C, Fasano A. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24:687–91.
67. Ravikumara M Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of celiac disease. *Arch Dis Child* 2006;91:969-71.
68. Farrell RJ, Kelly CP: Celiac sprue. *N Engl J Med*. 2002;346:180-98.
69. Giovenale D, Meazza C, Cardinale GM, Sposito M, Mastrangelo C, Messini B, et al. The prevalence of growth hormone deficiency and celiac disease in short children. *Clin Med Res*. 2006;4(3):180-3.
70. Meazza C, Pagani S, Laarej K, Cantoni F, Civallero P, Boncimino A, et al. Short stature in children with coeliac disease. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009;6(4):457-63.
71. Barton SH, Nelly DG, Murray JA. Nutritional Deficiencies in Celiac Disease. *Gastroenterol Clin N Am*. 2007;36:93–108.
72. Karnam US, Felder LR, Raskin JB. Prevalence of occult celiac disease in patients with iron-deficiency anemia: a prospective study. *South Med J*. 2004;97:30–34.
73. Fine KD. The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *N Engl J Med*. 1996;334:1163–7.
74. Kavak US, Yüce A, Koçak N, Demir H, Saltik IN, Gürakan F, et al. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(4):434-6.
75. Fornari MC, Pedreira S, Niveloni S, González D, Diez RA, Vázquez H, et al. Pre- and post-treatment serum levels of cytokines IL-1beta, IL-6, and IL-1 receptor antagonist in celiac disease. Are they related to the associated osteopenia?. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(3):413-8.
76. Freeman H. Hepatobiliary and pancreatic disorders in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(10):1503-8.

77. van Elburg RM, Uil JJ, Mulder CJ, Heymans HS. Intestinal permeability in patients with coeliac disease and relatives of patients with coeliac disease. *Gut*. 1993;34(3):354-7.
78. 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*. 2006;102(1):168–73.
79. Gasbarrini A, Torre ES, Trivellini C, De Carolis S, Caruso A, Gasbarrini G. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. *Lancet*. 2000;356(9227):399-400.
80. Sher KS, berry JF. Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease: a case control study. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;412:76–7.
81. Ferguson R, Holmes GK, Cooke WT. Coeliac disease, fertility, and pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 1982;17(1):65–8.
82. Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, Tomasi PA, Musumeci S. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2759-61.
83. Bürk K, Bösch S, Müller CA, Melms A, Zühlke C, Stern M, et al. Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Brain*. 2001;124(5):1013-9.
84. Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, Sanders D, Lobo A, Williamson C, et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain*. 2003;126(3):685-91.
85. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Kandler RH, Chattopadhyay AK, Jarratt JA, Sanders DS, et al. Neuropathy associated with gluten sensitivity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1262-6.

86. Selva-O'Callaghan A, Casellas F, de Torres I, Palou E, Grauyent JM, Vilardell-Tarres M. Celiac disease and antibodies associated with celiac disease in patients with inflammatory myopathy. *Muscle Nerve*. 2007;35(1):49-54.
87. Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128:S92-7.
88. Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of Neurologic Disorders in Patients With Celiac Disease. *Pediatrics*. 2004;113:1672-6.
89. Visakorpi J, Kuitunen P, Pelkonen P. Intestinal malabsorption: a clinical study of 22 children over 2 years of age. *Acta Paediatr Scand*. 1970;59:273-80.
90. Benson GD, Kowlessar OD, Sleisenger MH. Adult celiac disease with emphasis upon response to the gluten-free diet. *Medicine* 1964;43:1-40.
91. Kinney HC, Burger PC, Hurwitz BJ, Hijmans JC, Grant JP. Degeneration of the central nervous system associated -with celiac disease. *J Neurol Sci*. 1982;53:922.
92. Cooke WT, Holmes GKT. Neurological and psychiatric complications. In: Cooke WT, Holmes GKT, eds. *Coeliac disease*. London: Churchill Livingstone; 1984. p.196-213.
93. Collin P, Pirttilä T, Nurmikko T, Somer H, Eirilä T, Keyriläinen O. Celiac disease, brain atrophy and dementia. *Neurology*. 1991;41:372-55.
94. Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006;8(5):383-9.
95. Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Kumar V, et al. IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol*. 1984;111(4):395-402.

96. Maki M, Holm K, Koskimies S. Normal small bowel biopsy followed by coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1990;65:1137-1141.
97. Hill ID, Dirks MH, Liptak G, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of Celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(1):1-19.
98. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease: SIGEP study group for autoimmune disorders in celiac disease. *Gastroenterology*. 1999;117(2):297–303.
99. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut*. 2001;49(4):502-5.
100. Biagi F, Pezzimenti D, Campanella J, Corazza GR. Gluten exposure and risk of autoimmune disorders. *Gut*. 2002;51(1):140-1.
101. Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36(4):470–3.
102. Barton SH, Murray JA. Celiac Disease and Autoimmunity in the Gut and Elsewhere. *Gastroenterol Clin N Am*. 2008;37:411–28.
103. Acerini CL, Ahmed ML, Ross KM, Sullivan PB, Bird G, Dungar DB. Coeliac disease in children and adolescents with IDDM: clinical characteristics and response to gluten-free diet. *Diabet Med*. 1998;15:38–44.
104. Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Stewart L, Chanoine JP, et al. High prevalence of celiac disease in patient with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol*. 2001;15:297–301.

-
105. Koletzko S, Bürgin-Wolff A, Koletzko B, Knapp M, Burger W, Grüneklee D, et al. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and adolescents: a multicenter study. *Eur J Pediatr*. 1988;148:113–7.
 106. Maki M, Huupponen T, Holm K, Hallstrom O. Seroconversion of reticulin autoantibodies predicts coeliac disease in insulin dependent diabetes mellitus. *Gut*. 1995;36:239–42.
 107. Saukkonen T, Savilahti E, Reijonen H, Ilonen I, Tuomilehto-Wolf G, Akerblom HK. Coeliac disease: frequent occurrence after clinical onset of insulin dependent childhood diabetes in Finland Study Group. *Diabet Med*. 1996;13:464–70.
 108. Savilahti E, Simell O, Kroskimies S, Rilva A, Akerblom HK. Celiac disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1986;108:690–3.
 109. Schober E, Bittmann B, Granditsch G, Huber WD, Hüppe A, Jäger A, et al. Screening by antiendomysium antibody for celiac disease in diabetic children and adolescents in Austria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:391–6.
 110. Sigurs N, Johansson C, Elfstrand P, Viander M, Lanner A. Prevalence of celiac disease in diabetic children in adolescents in Sweden. *Acta Paediatr*. 1993;82:748–51.
 111. Hoffenberg EJ, Bao F, Eisenbarth GS, Uhlhorn C, Haas JE, Sokol RJ, et al. Transglutaminase antibodies in children with a genetic risk for celiac disease. *J Pediatr*. 2000;137:356–60.
 112. Kumar V, Rajadhyaksha M, Wortsman J. Celiac disease-associated autoimmune endocrinopathies. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(4):678-85.
 113. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics*. 2002;109:833–8.

114. Holmes G. Coeliac disease and Type 1 diabetes mellitus: the case for screening. *Diabet Med.* 2001;18:169–77.
115. Bao F, Yu L, Babu S, Wang T, Hoffenberg EJ, Rewers M, et al. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase antibodies. *J Autoimmun.* 1999;13:143–8.
116. Hummel M, Bonifacio E, Stern M, Dittler J, Schimmel A, Ziegler AG. Development of celiac disease-associated antibodies in offspring of parents with type I diabetes. *Diabetologia.* 2000;43:1005–11.
117. Gale L, Wimalaratna H, Brotodiharjo A, Duggan JM. Down's syndrome is strongly associated with coeliac disease. *Gut.* 1997;40:492–6.
118. Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, Crisogianni M, Failla P, Gemme G, et al; SIGEP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology) and Medical Genetic Group. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian down syndrome patients: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33:139–43.
119. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, et al; Italian Society Of Pediatric Gastroenterology Hepatology (SIGEP); Italian Study Group for Turner Syndrom (ISGTS). Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5495–8.
120. Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Stewart L, Chanoine JP, et al. Increased prevalence of celiac disease in girls with Turner syndrome detected using antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol.* 2000;14(11):915-8.
121. Ivarsson SA, Carlsson A, Bredberg A, Alm J, Aronsson S, Gustafsson J, et al. Prevalence of coeliac disease in Turner syndrome. *Acta Paediatr.* 1999;88:933–6.

122. Rujner J, Wisniewski A, Gregorek H, Wozniewicz B, Mlynarski W, Witas HW. Coeliac disease and HLA-DQ2 (DQ α 1*0501 and DQ β 1*0201) in patients with Turner syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32:114–5.
123. Giannotti A, Tiberio G, Castro M. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet.* 2001;38:767–8.
124. Agardh D, Nilsson A, Carlsson A. Tissue transglutaminase autoantibodies and human leukocyte antigen in Down's syndrome patients with coeliac disease. *Acta Paediatr.* 2002;91:34–8.
125. Bonamico M, Bottaro G, Pasquino AM, Caruso-Nicoletti M, Mariani P, Gemme G, et al. Celiac disease and Turner syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;26:496–9.
126. Cataldo F, Marino V, Bottaro G, Greco P, Ventura A. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr.* 1997;131:306–8.
127. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and “Club del Tenue” Working Groups on Coeliac Disease. *Gut.* 1998;42:362–5.
128. Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Monafò V, Ugazio AG, Plebani A. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA deficient children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996;77:333–6.
129. Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K, Partanen J, Polvi A, et al. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjogren's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999;94(4):1042–6.
130. Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakáll S, Zeher M. Coeliac disease in Sjogren's syndrome—a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int.* 2004;24(5):278–82.

131. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res.* 2007;5(3):184–92.
132. Collin P, Kaukinen K, Välimäki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev.* 2002;23(4):464–83.
133. Berti I, Trevisiol C, Tommasini A, Città A, Neri E, Geatti O, et al. Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci.* 2000;45:403–6.
134. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, Dorato M, Scarpitta MT, Gigante M, et al. Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity. *Horm Res.* 1999;51:124–7.
135. da Rosa Utiyama SR, da Silva Kotze LM, Nisihara RM, Carvalho RF, de Carvalho EG, de Sena MG, et al. Spectrum of autoantibodies in celiac patients and relatives. *Dig Dis Sci.* 2001;46(12):2624-30.
136. Kuloglu Z, Kirsaclioglu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease: presentation of 109 children. *Yonsei Med J.* 2009;50(5):617-23.
137. Lerner A, Blank M, Lahat N, Shoenfeld Y. Increased prevalence of autoantibodies in celiac disease. *Dig Dis Sci.* 1998;43(4):723-6.
138. Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, Barbato M, D'Altiglia MR, Campanozzi A, et al. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(1):63-6.
139. Branski D, Faber J, Freier S, Gottschalk-Sabag S, Shiner M. Histologic evaluation of endoscopic versus suction biopsies of small intestinal mucosae in children with and without celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;27:6–11.
140. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology.* 1992;102(1):330-54.

141. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(10):1185-94.
142. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, Fasano A, Green PH. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointest Endosc.* 2000;51(6):717-20.
143. Yu MC, Huang CM, Wu MC, Wu JY, Tsai FJ. Association of TAP2 gene polymorphisms in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2004;23(1):35-9.
144. Savilathi E, Viander M, Perkkiö M, Vanio E, Kalimo K, Reunala T. IgA antigliadin antibodies: a marker of mucosal damage in childhood coeliac disease. *Lancet.* 1983;1(8320):320-2.
145. Dieterich W, Enhis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med.* 1997;3(7):797-801.
146. Hill I. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations?. *Gastroenterology.* 2005;128(4):S25-S32.
147. Prause C, Ritter M, Probst C, Daehnrich C, Schlumberger W, Komorowski L, et al. Antibodies against deamidated gliadin as new and accurate biomarkers of childhood coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(1):52-8.
148. Gorer PA. The genetic and antigenic basis of tumour transplantation. *Journal of Pathology & Bacteriology.* 1937;44:691-7.
149. Klein J. Evolution and function of the major histocompatibility complex: facts and speculations. In: Gotze D, ed. *The Major Histocompatibility System in Man and Animals*, New York: Springer-Verlag, 1976:339-78.
150. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J.* 2007;28;48(1):11-23.

151. Robinson J, Mistry K, McWilliam H, Lopez R, Parham P, Marsh SG. The IMGT/HLA database. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(1):D1171-6.
152. Marsh SG; WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System. Nomenclature for factors of the HLA system, update June 2010. *Tissue Antigens.* 2010;76(6):514-8.
153. Ellis A. Coeliac disease: previous family studies. In: *The Genetics of Coeliac Disease.* Lancaster: McConnell RB ed; 1981:p.197-99.
154. Falchuk ZM, Rogentine GN, Strober W. Predominance of histocompatibility antigen HL-A8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. *J Clin Invest.* 1972;51(6):1602-5.
155. Bevan S, Popat S, Braegger CP, Busch A, O'Donoghue D, Falth-Magnusson K, et al. Contribution of the MHC region to the familial risk of coeliac disease. *J Med Genet.* 1999;36:687-90.
156. Risch N. Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. *Am J Hum Genet.* 1987;40:1-14.
157. Polvi A, Arranz E, Fernandez-Arquero M, Collin P, Maki M, Sanz A, et al. HLA-DQ2 negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum. Immunol.* 1998;59:169-75.
158. Solheim BG, Ek J, Thune PO, Baklien K, Thorsby E. HLA antigens in dermatitis herpetiforme and coeliac disease. *Tissue Antigens.* 1976:57-59.
159. Alper CA, Fleischnick E, Awdeh Z, Katz AJ, Yunis EJ Extended major histocompatibility complex haplotypes in patients with gluten-sensitive enteropathy. *J Clin Invest.* 1987;79(1):251-6.
160. Mearin ML, Biemond I, Pena AS, Polanco I, Vazquez C, Schreuder GT, et al. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut.* 1983;24:532-37.

-
161. Congia M, Frau F, Lampis R, Frau R, Mele R, Cucca F, et al. A high frequency of the A30, B18, DR3, DRw52, DQw2 extended haplotype in Sardinian celiac disease patients: further evidence that disease susceptibility is conferred by DQ A1*0501, B1*0201. *Tissue Antigens*. 1992;39(2):78-83.
162. Price P, Witt C, Allcock R, Sayer D, Garlepp M, Kok CC, et al. The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases. *Immunol Rev*. 1999;167:257-74.
163. Jeffreys AJ, Ritchie A, Neumann R. High resolution analysis of haplotype diversity and meiotic crossover in the human TAP2 recombination hotspot. *Hum Mol Genet*. 2000;9:725–33.
164. Rioux JD, Daly MJ, Silverberg MS, Lindblad K, Steinhart H, Cohen Z, et al. Genetic variation in the 5q31 cytokine gene cluster confers susceptibility to Crohn disease. *Nat Genet*. 2001;29(2):223-8.
165. Daly MJ, Rioux JD, Schaffner SF, Hudson TJ, Lander ES. High-resolution haplotype structure in the human genome. *Nat Genet* 2001;29:229–32.
166. Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology*. 1993;105:910-22.
167. Lin HJ, Rotter JI, Conte WJ. Use of HLA marker associations and HLA haplotype linkage to estimate disease risks in families with gluten-sensitive enteropathy. *Clin Genet*. 1985;28(3):185-98.
168. Ploski R, Ek J, Thorsby E, Sollid LM. On the HLA-DQ (alpha 1*0501, beta 1*0201)-associated susceptibility in celiac disease: a possible gene dosage effect of DQB1*0201. *Tissue Antigens* 1993;41:173–7.
169. Hernández-Charro B, Donat E, Miner I, Aranburu E, Sánchez-Valverde F, Ramos-Arroyo MA. Modifying effect of HLA haplotypes

- located trans to DQB1*02-DRB1*03 in celiac patients of Southern Europe. *Tissue Antigens*. 2008;71(3):213-8.
170. Van de Wal Y, Kooy YM, Drijfhout JW, Amons R, Papadopoulos GK, Koning F. Unique peptide binding characteristics of the disease-associated DQ (alpha 1*0501, beta 1*0201) vs the non-disease-associated DQ (alpha 1*0201, beta 1*0202) molecule. *Immunogenetics*. 1997;46(6):484-92.
171. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:647-55.
172. Clot F, Gianfrani C, Babron MC, Bouguerra F, Southwood S, Kagnoff MF, et al. HLA-DR53 molecules are associated with susceptibility to celiac disease and selectively bind gliadin-derived peptides. *Immunogenetics*. 1999;49:800-7.
173. Tighe MR, Hall MA, Barbado M, Cardi E, Welsh KI, Ciclitira PJ. HLA class II alleles associated with celiac disease susceptibility in a southern European population. *Tissue Antigens* 1992;40:90–7.
174. Meddeb-Garnaoui A, Zeliszewski D, Mougnot JF, Djilali-Saiah I, Caillat-Zucman S, Dormoy A, et al. Revaluation of the relative risk for susceptibility to celiac disease of HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1, -DPB1, and -TAP2 alleles in a French population. *Hum Immunol*. 1995;43(3):190-9.
175. Donat E, Planelles D, Capilla-Villanueva A, Montoro JA, Palau F, Ribes-Koninckx C. Allelic distribution and the effect of haplotype combination for HLA type II loci in the celiac disease population of the Valencian community (Spain). *Tissue Antigens*. 2009;73(3):255-61.
176. Louka AS, Nilsson S, Olsson M, Talseth B, Lie BA, Ek J, et al. HLA in coeliac disease families: a novel test of risk modification by the 'other' haplotype when at least one DQA1*05-DQB1*02 haplotype is carried. *Tissue Antigens*. 2002;60(2):147-54.

177. Ros Arnal I, García Iñiguez JP, Ros Mar L. [DQ and DR HLA in the celiac disease management]. *Pediatrika*. 2007;27(4):105-66.
178. Bergseng E, Xia J, Kim CY, Khosla C, Sollid LM. Main chain hydrogen bond interactions in the binding of proline-rich gluten peptides to the celiac disease-associated HLA-DQ2 molecule. *J Biol Chem*. 2005;280(23):21791-6.
179. Arentz-Hansen H, Körner R, Molberg O, Quarsten H, Vader W, Kooy YM, et al. The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J Exp Med*. 2000;191(4):603-12.
180. Molberg O, Mcadam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med*. 1998;4(6):713.
181. Siegel M, Strnad P, Watts RE, Choi K, Jabri B, Omary MB, et al. Extracellular transglutaminase 2 is catalytically inactive, but is transiently activated upon tissue injury. *PLoS One*. 2008;3(3):e1861.
182. Heap GA, van Heel DA. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Semin Immunol*. 2009;21(6):346-54.
183. Vader W, Kooy Y, van Veelen P, de Ru A, Harris D, Benckhuijsen W, et al. The gluten response in children with celiac disease is directed toward multiple gliadin and glutenin peptides. *Gastroenterology*. 2002;122:1729-37.
184. Tollefsen S, Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg O, Ráki M, Kwok WW, et al. HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2226-36.
185. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray G, et al. Structural Basis for Gluten Intolerance in Celiac Sprue. *Science*. 2002;297(5590):2275-9.

186. Arentz-Hansen H, McAdam SN, Molberg O, Fleckenstein B, Lundin KE, Jorgensen TJ, et al. Celiac lesion T cells recognize epitopes that cluster in regions of gliadins rich in proline residues. *Gastroenterology*. 2002;123(3):803-9.
187. Vader LW, de Ru A, van der WY, Kooy YM, Benckhuijsen W, Mearin ML, et al. Specificity of tissue transglutaminase explains cereal toxicity in celiac disease. *J Exp Med* 2002;195:643-9.
188. Ferrández A, Carrascosa A, Audí L, Baguer L, Rueda C, Bosch-Castañé J, et al. Longitudinal pubertal growth according to age at pubertal growth spurt onset: data from a Spanish study including 458 children (223 boys and 235 girls). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009;22(8):715-26.
189. Vader W, Stepniak D, Kooy Y, Mearin L, Thompson A, van Rood JJ, et al. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(21):12390-5.
190. van Heel DA, Hunt K, Greco L, Wijmenga C. Genetics in coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* .2005;19:323–39.
191. Polanco I. Celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(S1):S3-6.
192. Ros Arnal I, Ros Mar L. [Changes the clinical pattern of celiac disease]. *An Pediatr*. 2009;70(2):111-5.
193. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M, et al. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-year study. *Digestion*. 2009;80(3):185-91.
194. Peña-Quintana L, Torres-Galván MJ, Déniz-Naranjo MC, Ortigosa-Castillo L, Ramos-Varela JC, Calvo-Hernández F, et al. Assessment of the DQ heterodimer test in the diagnosis of celiac disease in the

- Canary Islands (Spain). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(5):604-8.
195. Savilahti E, Kolho KL, Westerholm-Ormio M, Verkasalo M. Clinics of coeliac disease in children in the 2000. *Acta Paediatr.* 2010;99(7):1026-30.
196. Carbone MC, Pitzalis G, Ferri M, Nenna R, Thanasi E, Andreoli A, et al. *Acta Diabetol.* 2003;40(S 11):S171-3.
197. Fisgin T, Yarali N, Duru F, Usta B, Kara A. Hematologic manifestation of childhood celiac disease. *Acta Haematol.* 2004;111:211-4.
198. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood.* 2007;109(2):412-21.
199. Kempainen TA, Kosma VM, Atuinen EK, Julkunen RJ, Pikkarainen PH, Uusitupa MI. Nutritional status of newly diagnosed celiac disease patients before and after the institution of a celiac disease diet: association with the grade of mucosal villous atrophy. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:482-487.
200. Haapalahti M, Kulmala P, Karttunen TJ, Paajanen L, Laurila K, Mäki M, et al. Nutritional status in adolescents and young adults with screen-detected celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(5):566-70.
201. Dahele A, Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:745-50.
202. Hjelt K, Krasilnikoff PA. The impact of gluten on haematological status, dietary intakes of haemopoietic nutrients and vitamin B12 and folic acid absorption in children with coeliac disease. *Acta Paediatr Scand.* 1990;79(10):911-9.
203. Kokkonen J, Similä S. Gastric function and absorption of vitamin B12 in children with celiac disease. *Eur J Pediatr.* 1979;132(2):71-5.

204. Assiri AM, El Mouzan MI, Al Sanie A, Al Jurayyan N, AL Herbish AS, Barkr AA. Pattern of celiac disease in infants and children. *Trop Gastroenterol*. 2008;29(4):217-20.
205. Ciampolini M, Bini S. Serum lipids in celiac children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991;12(4):459–60.
206. Goyens P, Brasseur D, Cadranel S. Copper deficiency in infants with active celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1985;4(4):677–80.
207. Ince AT, Kayadibi H, Soylu A, Ovunç O, Gültepe M, Toros AB, et al. Serum copper, ceruloplasmin and 24-h urine copper evaluations in celiac patients. *Dig Dis Sci*. 2008;53(6):1564-72.
208. Högberg L, Danielsson L, Jarleman S, Sundqvist T, Stenhammar L. Serum zinc in small children with celiac disease. *Acta Paediatr*. 2009;98(2):343-5.
209. Boersma B, Houwen RH, Blum WF, van Doorn J, Wit JM. Catch-up growth and endocrine changes in childhood celiac disease. Endocrine changes during catch-up growth. *Horm Res*. 2002;58(S-1):57-65.
210. Jansson UH, Kristiansson B, Magnusson P, Larsson L, Albertsson-Wikland K, et al. The decrease of IGF-I, IGF-binding protein-3 and bone alkaline phosphatase isoforms during gluten challenge correlates with small intestinal inflammation in children with coeliac disease. *Eur J Endocrinol*. 2001;144(4):417-23.
211. Federico G, Favilli T, Cinquanta L, Ughi C, Saggese G. Effect of celiac disease and gluten-free diet on growth hormone-binding protein, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor-binding proteins. *Horm Res*. 1997;48(3):108-14.
212. Ertekin V, OrbakZ, Selimoglu MA, Yidiz L. Serum leptin levels in childhood celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(10):906-9.
213. Farre C, Esteve M, Curcoy A, Cabre E, Arranz E, Amat LL, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its

- prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(12):3176-81.
214. Bonamico M, Pitzalis G, Culasso F, Vania A, Monti S, Benedetti C, et al. Hepatic damage in celiac disease in children. *Minerva Pediatr*. 1986;38(21):959-62.
215. Sarmiento E, Mora R, Rodríguez-Mahou M, Rodríguez-Molina J, Fernández-Cruz E, Carbone J. [Autoimmune disease in primary antibody deficiencies]. *Allergol Immunopathol*. 2005;33(2):69-73.
216. Goldstein MF, Goldstein AL, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Shamir K. Pediatric selective IgM immunodeficiency. *Clin Dev Immunol*. 2008;62:48-50.
217. Thomas HJ, Ahmad T, Rajaguru C, Barnardo M, Warren BF, Jewell DP. Contribution of histological, serological, and genetic factors to the clinical heterogeneity of adult-onset coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(9):1076-83.
218. Bonamico M, Morellini M, Mariani P, Triglione P, Trabace S, Lulli P. HLA antigens and antigliadin antibodies in coeliac disease. *Dis Markers*. 1991;9(6):313-7.
219. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128(S-1):S38-46.
220. Briani C, Sarnaroo D, Alaedini A. Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2008;7(8):644-50.
221. Caglar E, Ugurlu S, Ozenoglu A, Can G, Kadioglu P, Dobrucali A. Autoantibody frequency in celiac disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(12):1195-200.

Anexo de resultados

Tablas y gráficas

Estudio descriptivo

1.1 VARIABLES GENERALES DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA (I)

Género, año de nacimiento y año del diagnóstico, mes del nacimiento, peso y talla al nacimiento, edad gestacional, edad de introducción cereales con gluten, cereales sin gluten, tiempo de lactancia materna exclusiva, y mixta y edad de comienzo de guaderia.

	N	Porcentaje
Mujeres	229	58,6
Varones	162	41,4
Total	391	100

TABLA I. Distribución de la muestra por género (varón y mujer)

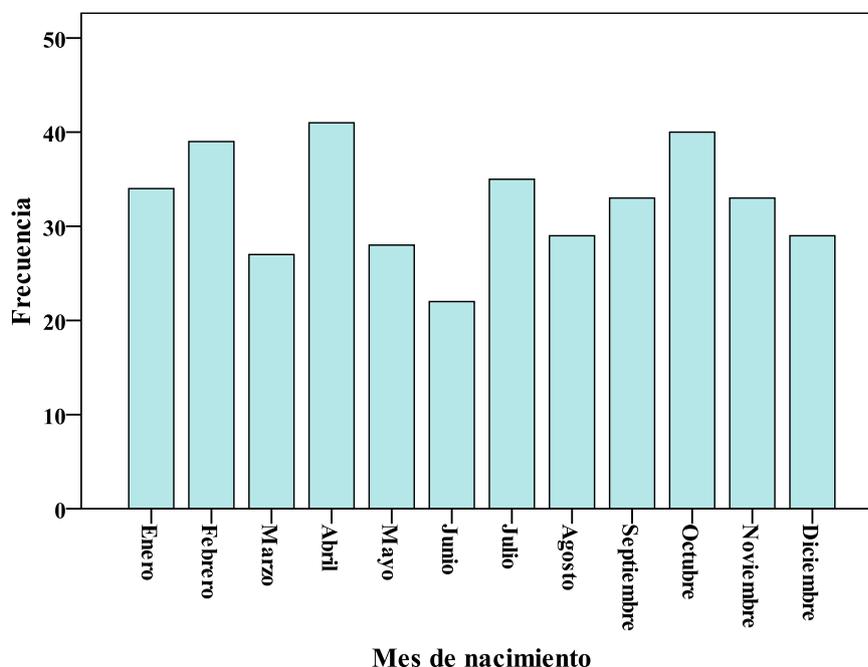


GRAFICO I. Distribución por mes de nacimiento de los pacientes de la muestra

1.1 VARIABLES GENERALES DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA (II)

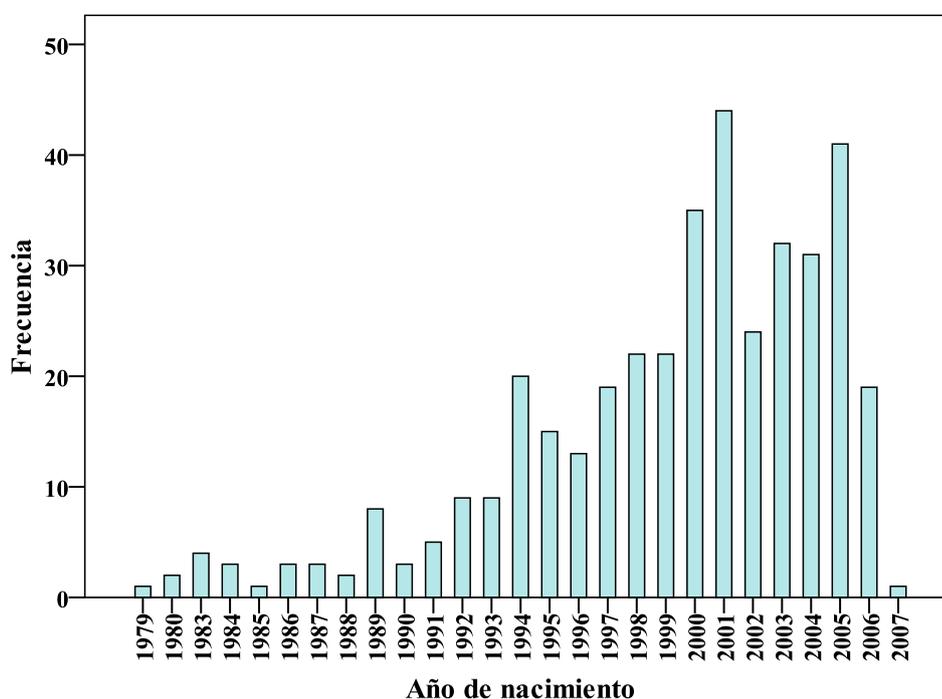


GRAFICO II. Distribución por año de nacimiento de la muestra

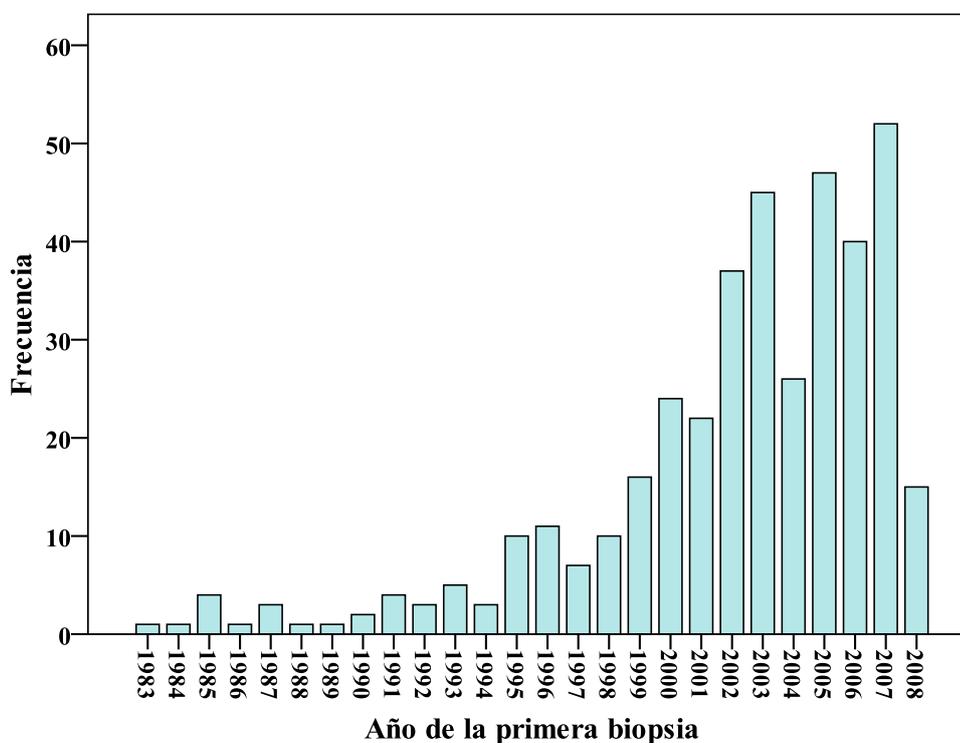


GRAFICO III. Distribución por año en el que se realizó la primera biopsia intestinal en la muestra

1.1 VARIABLES GENERALES DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA (III)

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad introducción cereales sin gluten	224	3,0	13	4,88	1,06
Edad introducción cereales con gluten	253	4	16	7,21	1,49
Tiempo Lactancia materna exclusiva	311	0	8	2,60	2,17
Tiempo Lactancia materna mixta	307	0	45	4,12	4,65
Edad inicio guardería	169	0	40	16,98	8,87

TABLA II. Número de pacientes en los que se recogieron los datos, media, desviación típica, máximo, mínimo de la edad de introducción cereales con gluten, cereales sin gluten, tiempo de lactancia materna exclusiva y mixta y edad de comienzo de guardería (meses) de la muestra

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Peso nacimiento (kg.)	345	1,27	4,23	3,15	0,46
Talla nacimiento (cm.)	336	40	56	49,52	1,93
Edad gestacional (semanas)	345	28	42	39,39	1,64

TABLA III. Número de pacientes en los que se recogieron los datos, media, desviación típica, máximo, mínimo del peso al nacimiento, talla al nacimiento y edad gestacional de los pacientes de la muestra

1.2 DISTRIBUCIÓN DEL HLA DE LOS PACIENTES DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA (I)

Genotipo HLA y grupos de riesgo según HLA

	Frecuencia	Porcentaje
DQ2DQ2DR3DR3	63	16,1
DQ2DQ2DR3DR7	105	26,9
DQ2DQ7DR3DR5	20	5,1
DQ2DQ7DR5DR7	71	18,2
DQ2DQ8DR3DR4	18	4,6
DQ2DQXDR3DRX	97	24,8
Otro	17	4,3
Total	391	100,0

TABLA IV. Distribución de los pacientes según el genotipo HLA DQ y DR

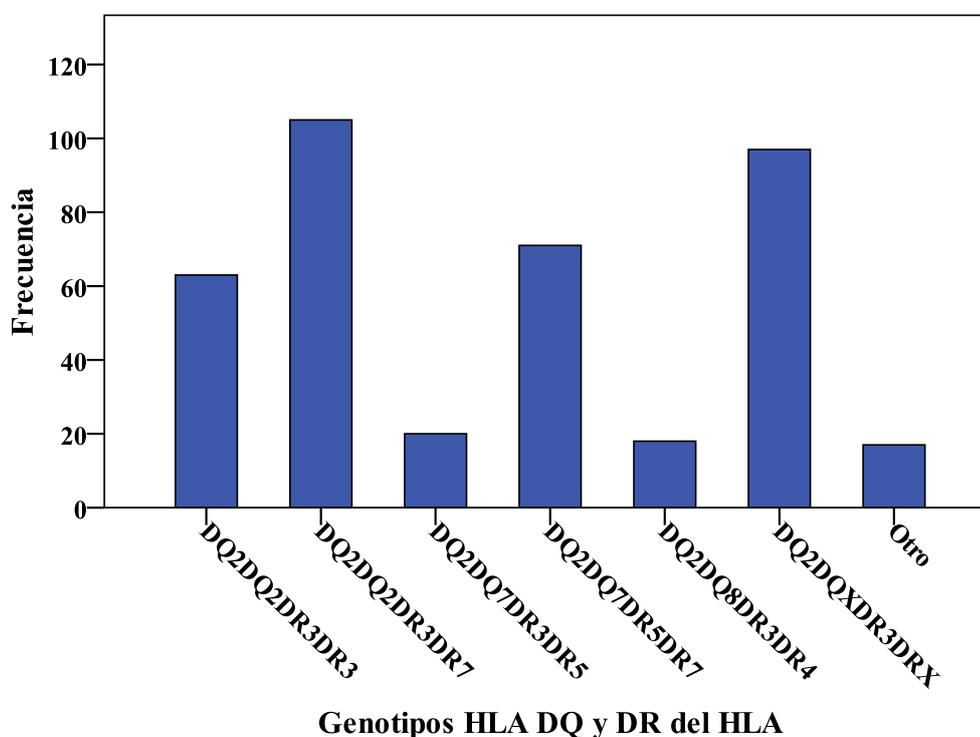


GRAFICO IV. Distribución los pacientes según el genotipo HLA DQ y DR

1.2 DISTRIBUCIÓN DEL HLA DE LOS PACIENTES DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA (II)

	Frecuencia	Porcentaje
Alto	168	43,0
Sustancial	91	23,3
Moderado	115	29,4
Bajo	17	4,3
Total	391	100,0

TABLA V. Distribución de los pacientes según el riesgo de padecer la E.C. asociado al HLA

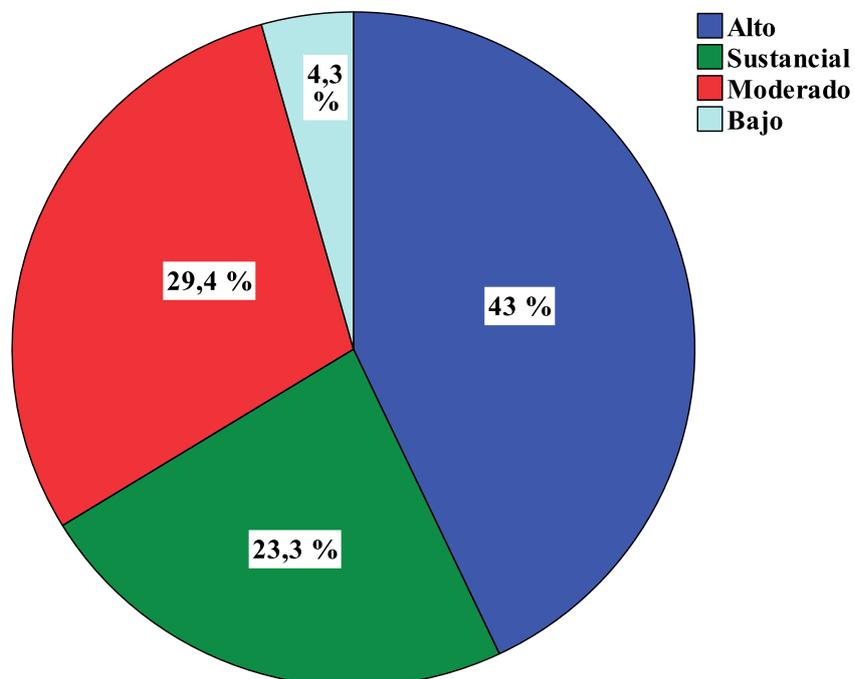


GRAFICO V. Distribución de los pacientes según el riesgo de padecer la E.C. asociado al HLA

1.3 EDAD DE APARICIÓN DE SÍNTOMAS Y DE DIAGNÓSTICO DE LA E.C. (I)

Edad al diagnóstico (momento primera biopsia), edad inicio síntomas y tiempo transcurrido entre síntomas y diagnóstico

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad al diagnóstico (años)	391	0,85	15,59	3,01	2,70
Edad inicio síntomas (meses)	287	5	156	20,67	19,84
Tiempo de latencia	298	0	180	10,91	20,17

TABLA VI. Número de pacientes en los que se recogieron los datos, media, desviación típica, máximo, mínimo de edad al diagnóstico (momento primera biopsia), edad inicio síntomas y tiempo transcurrido entre síntomas y diagnóstico

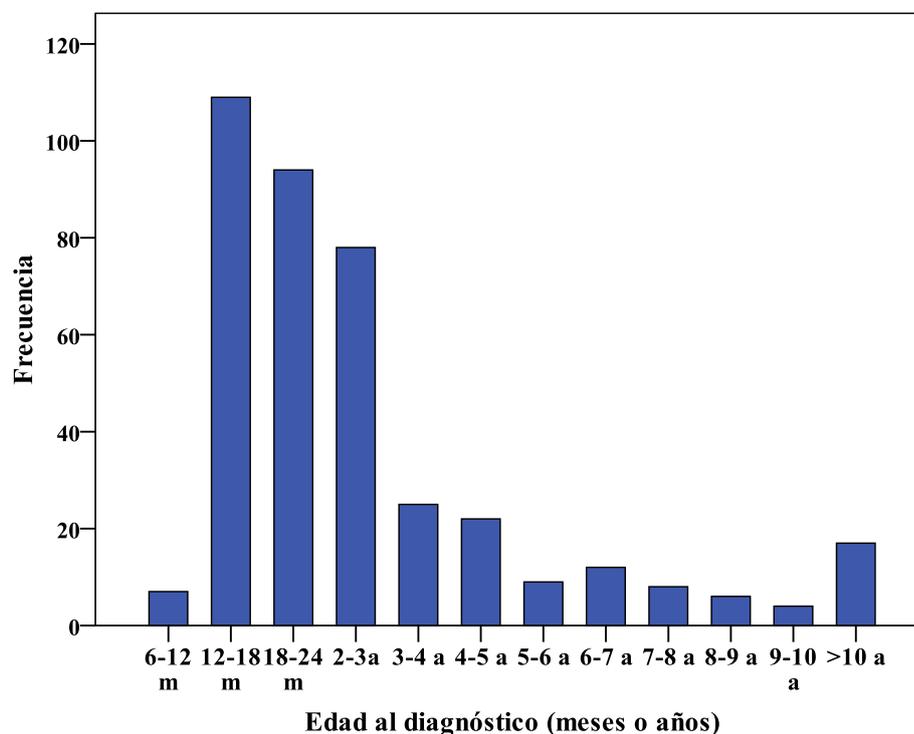


GRAFICO VI. Distribución de la muestra por la edad del paciente en el momento que se realizó el diagnóstico (meses o años)

1.3 EDAD DE APARICIÓN DE SÍNTOMAS Y DE DIAGNÓSTICO DE LA E.C. (II)

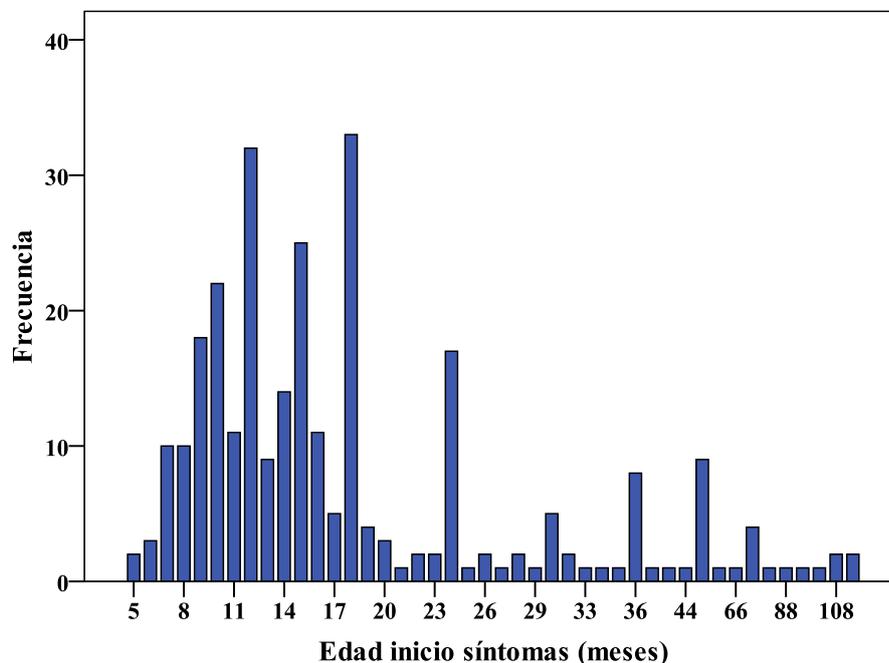


GRAFICO VII. Distribución de la muestra por la edad del paciente en el momento que inicio los síntomas de la enfermedad (meses)

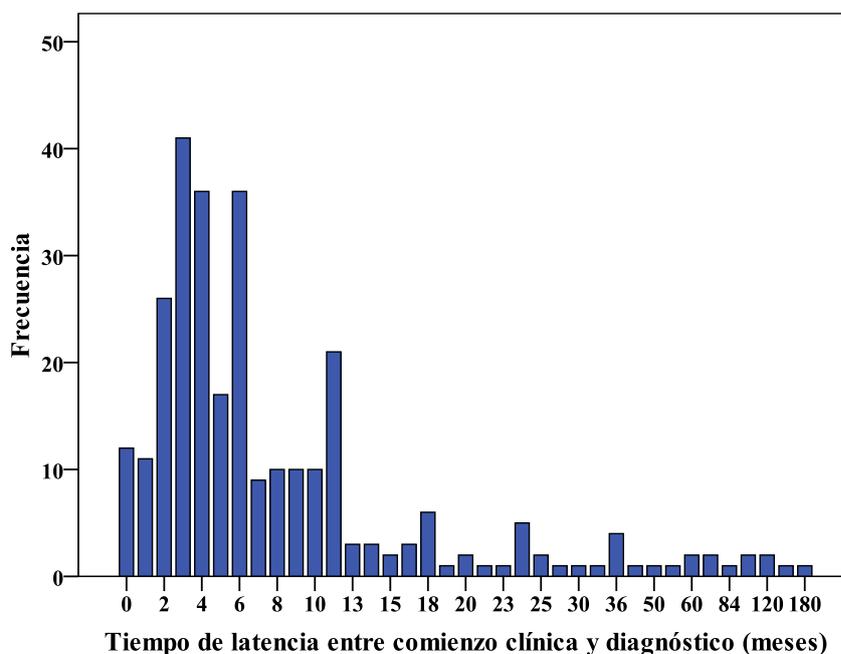


GRAFICO VIII. Distribución de la muestra según el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la E.C. (meses o años)

1.4 DATOS CLÍNICOS EN LOS PACIENTES CELIACOS AL DIAGNÓSTICO DE LA E.C. (I)

Síntoma guía de consulta, deposiciones, afectación ponderal, estatural y orexia, cambio de carácter, presencia de distensión abdominal, vómitos, dermatitis, llanto intenso, dolor abdominal

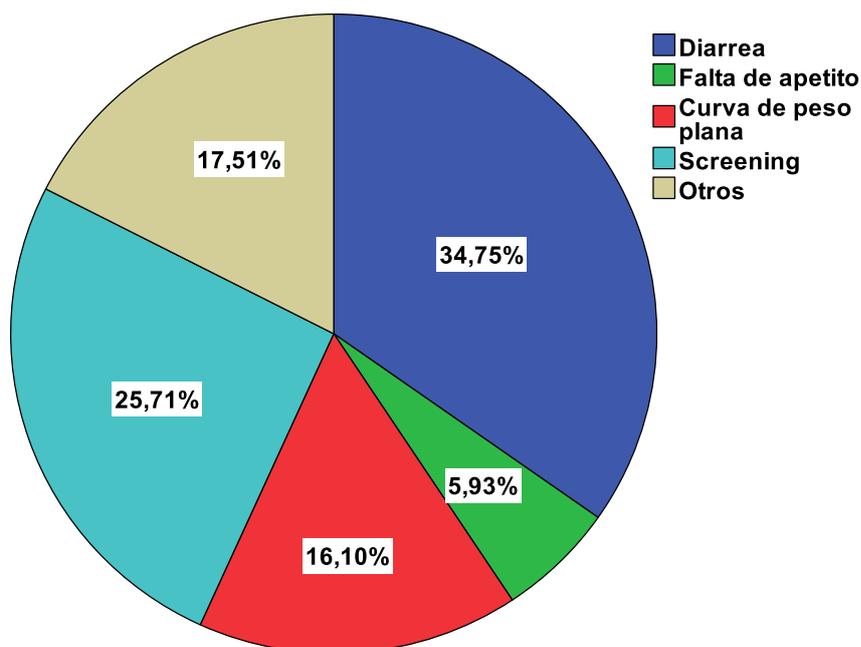


GRAFICO VIII. Distribución de la muestra según el síntoma de consulta que motivo el estudio y diagnóstico de E.C.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Diarrea/ curva plana de peso/ falta de apetito	201	51,4	56,6
Screnning/otros	154	39,4	43,4
NC	36	9,2	
Total	391	100,0	

TABLA VII. Distribución de la muestra según el síntoma de consulta (clásico/no clásico) en frecuencia y porcentaje que motivo el estudio y diagnóstico de E.C.

1.4 DATOS CLÍNICOS EN LOS PACIENTES CELIACOS AL DIAGNÓSTICO DE LA E.C. (II)

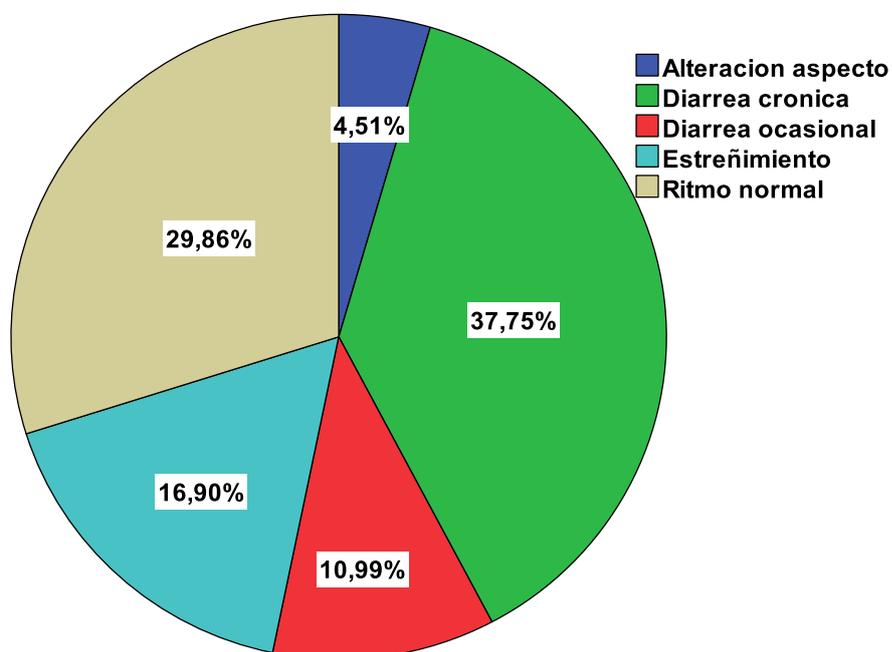


GRÁFICO IX. Características de las deposiciones de los pacientes celíacos al diagnóstico de la enfermedad

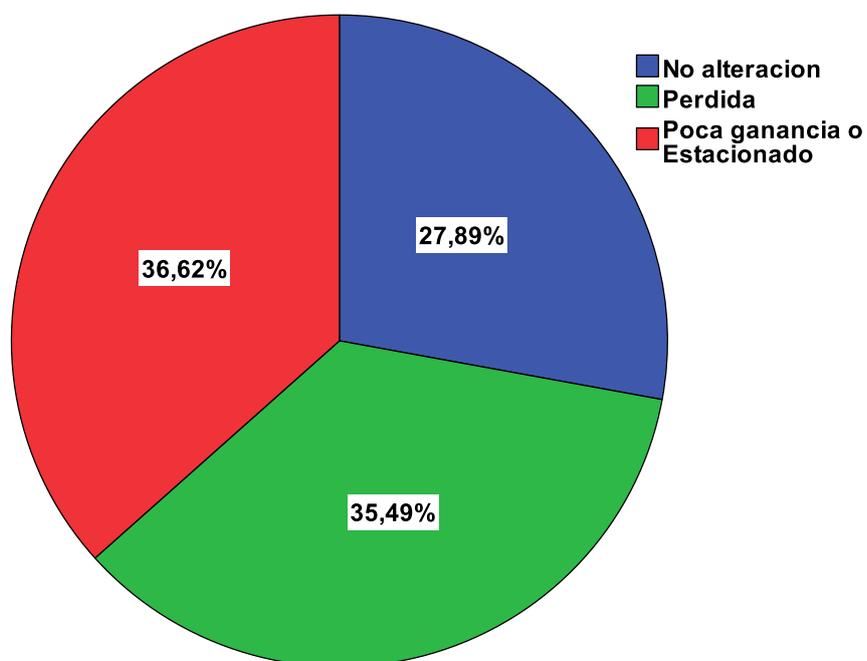


GRAFICO X. Evolución ponderal de los pacientes celíacos al diagnóstico de la enfermedad

1.4 DATOS CLÍNICOS EN LOS PACIENTES CELIACOS AL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD (III)

	N	N patológico	Porcentaje patológico
Afectación de peso	355	254	71,6
Diarrea	355	173	48,7
Afectación de talla	355	71	20,0
Distensión abdominal	355	260	73,2
Afectación del apetito	340	207	60,9
Cambio de caracter	354	173	48,9
Presencia de vómitos	297	48	16,2
Dermatitis atópica	352	67	19,0
Astenia	354	35	9,9
Dolor abdominal	354	28	7,9
Llanto intenso	354	48	13,6

TABLA VIII. Número de pacientes en los que se recogieron los datos y en los que apareció el síntoma de diarrea, afectación ponderal, estatural y orexia, cambio de carácter, presencia de distensión abdominal, vómitos, dermatitis, llanto intenso y dolor abdominal (en número y porcentaje) al diagnóstico de la enfermedad

1.4 DATOS CLÍNICOS EN LOS PACIENTES CELIACOS AL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD (IV)

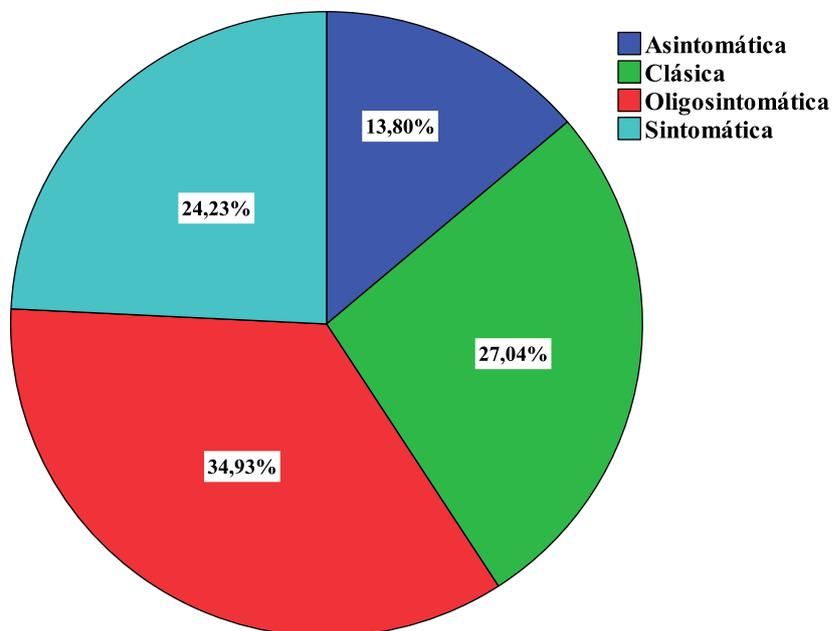


GRAFICO XI. Distribución de la muestra según la formas clínica de presentación en porcentaje, obtenidas por entrevista al diagnóstico de la enfermedad

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Clásica/ Sintomática	182	46,6	51,3
Oligosintomática/ Asintomática	171	42,7	48,7
NC	36	9,2	
Total	391	100,0	100,0

TABLA IX. Distribución de la muestra según la formas clínica de presentación (clásica-sintomática/oligosintomática-asintomática) en frecuencia y porcentaje al diagnóstico de la enfermedad

1.5 ANTROPOMETRÍA EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA E.C. (I)

Desviación típica (DT) de peso, talla, IMC, perímetro cefálico, perímetro braquial, pliegue subescapular y pliegue tricipital

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
DT Peso	383	-3,81	3,17	-1,09	1,01
DT Talla	383	-4,41	3,66	-0,88	1,20
DT IMC	383	-4,14	3,82	-0,91	1,08
DT Per Cefalico	377	-3,72	2,81	-0,22	1,12
DT Per Brazo	376	-3,33	3,06	-0,42	1,09
DT Pli. Subescapular	376	-3,04	2,62	-0,44	0,98
DT Pli. Tricipital	376	-2,99	4,43	-0,39	0,99

TABLA X. Número de pacientes en los que se recogieron los datos, media, desviación típica, máximo, mínimo de Desviación típica (DT) de peso, talla, IMC, perímetro cefálico, perímetro braquial, pliegue subescapular y pliegue tricipital

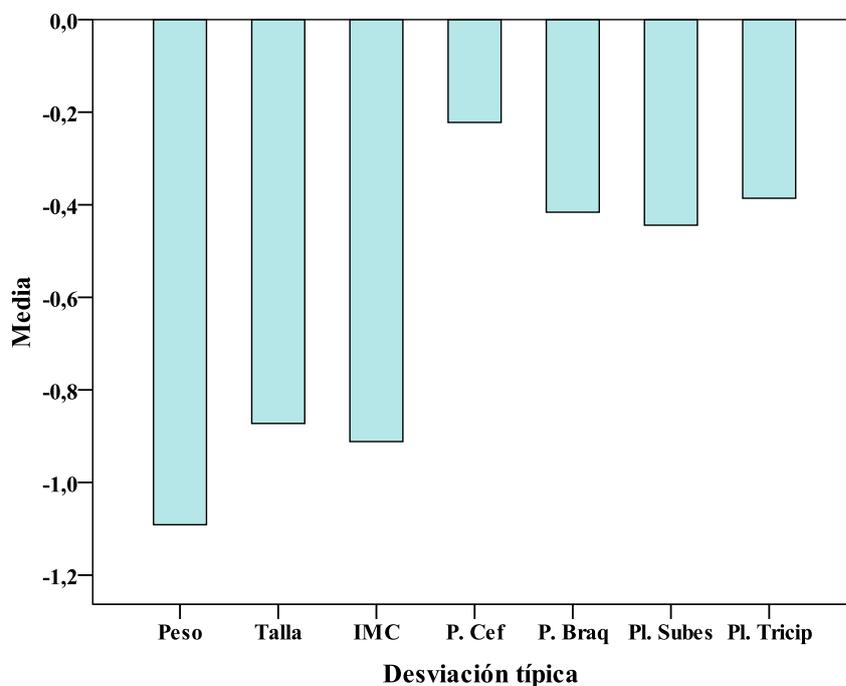


GRÁFICO XII. Media de desviación típica (DT) de peso, talla, IMC, perímetro cefálico, perímetro braquial, pliegue subescapular y pliegue tricipital de los pacientes de la muestra

1.5 ANTROPOMETRÍA EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA E.C. (II)

	N	-2 DS	Porcentaje -2 DS
DT Peso	383	67	17,49
DT Talla	383	60	15,67
DT IMC	383	57	14,88
DT Per Cefalico	377	28	7,43
DT Per Brazo	376	22	5,85
DT Pli. Subescapular	376	16	4,26
DT Pli. Tricipital	376	8	2,13

TABLA XI. Número de pacientes en los que se recogieron los datos y número y porcentaje de pacientes por debajo de 2 desviaciones estandar (DS) de la media de la desviación típica (DT) de peso, talla, IMC, perímetro cefálico, perímetro braquial, pliegue subescapular y pliegue tricipital

1.6. RESULTADOS ANALÍTICOS NUTRICIONALES EN SUERO Y MARCADORES DE MALABSORCIÓN EN HECES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA E.C. (I)

Albumina, prealbumina, ac. fólico, vitamina B12, colesterol, triglicéridos, hemoglobina, hematocrito, hierro, ferritina, transferrina, zinc, cobre, leptina, somatomedina, IGFBP-3 séricos, grasa total y relación ácidos grasos/grasa neutra en heces

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Albumina (g/dl)	359	2	5	3,94	0,53
Prealbumina (mg/dl)	349	1	32	15,51	3,92
Ac. Fólico (ng/ml)	158	0,7	36,7	10,42	7,81
Vit B12 (pg/ml)	164	4	1601	673,68	292,64
Colesterol (mg/dl)	362	63	311	145,88	31,63
Triglicéridos (mg/dl)	213	14	312	88,15	49,56
Hemoglobina (mg/dl)	366	8,2	15,1	12,10	1,12
Hematocrito (%)	367	27,5	44,5	36,49	3,03
Hierro (µg/dl)	364	7	179	57,58	32,13
Ferritina (ng/ml)	359	2	168	16,88	19,53
Tranferrina (mg/dl)	355	2	454	267,57	57,91
Zinc (µg/dl)	358	40	168	83,94	17,99
Cobre (µg/dl)	362	45	248	122,90	34,01
Leptina (ng/ml)	279	0,09	45,28	3,64	4,26
Somatomedina (ng/ml)	303	0	628	80,71	96,28
IGFBP-3 (µg/ml)	308	0,15	5,87	2,49	1,00

TABLA XII. Número de pacientes en los que se recogieron los datos, media, desviación típica, máximo, mínimo de albumina, prealbumina, ac. fólico, vit B12, colesterol, triglicéridos, hemoglobina, hematocrito, hierro, ferritina, transferrina, zinc, cobre, leptina, somatomedina e IGFBP-3.

1.6. RESULTADOS ANALÍTICOS NUTRICIONALES EN SUERO Y MARCADORES DE MALABSORCIÓN EN HECES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA E.C. (II)

	N	N patológico	% patológico
Albumina (g/dl)	359	67	18,66
Prealbumina (mg/dl)	349	263	75,36
Ac. Fólico (ng/ml)	158	41	25,95
Vit B12 (pg/ml)	164	11	6,71
Colesterol (mg/dl)	362	71	19,61
Triglicéridos (mg/dl)	213	0	0,00
Hemoglobina (mg/dl)	366	32	8,74
Hematocrito (%)	367	34	9,26
Hierro (µg/dl)	364	153	42,03
Ferritina (ng/ml)	359	174	48,47
Trasferrina (mg/dl)	355	18	5,07
Zinc (µg/dl)	358	84	23,46
Cobre (µg/dl)	362	51	14,09
Leptina (ng/ml)	279	99	35,48
Somatomedina (ng/ml)	303	99	32,67
IGFBP-3 (µg/ml)	308	5	1,62

TABLA XIII. Número de pacientes en los que se recogieron los datos y número y porcentaje de pacientes con valores patológicos de albumina, prealbumina, ac. fólico, vit B12, colesterol, triglicéridos, hemoglobina, hematocrito, hierro, ferritina, trasferrina, zinc, cobre, leptina, somatomedina e IGFBP-3.

1.6. RESULTADOS ANALÍTICOS NUTRICIONALES EN SUERO Y MARCADORES DE MALABSORCIÓN EN HECES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA E.C. (III)

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Ácidos grasos/grasa neutra	214	0,09	16,89	6,19	3,44
Grasa Total (g/24 horas)	214	0	17,24	4,80	3,39

TABLA XIV. Número de pacientes en los que se recogieron los datos, media, desviación típica, máximo, mínimo de grasa total y relación ácidos grasos/grasa neutra

	N	N patológico	% patológico
Ácidos grasos/grasa neutra	214	167	78,04
Grasa Total (g/24 horas)	214	141	65,89

TABLA XV. Número de pacientes en los que se recogieron los datos y número y porcentaje de pacientes con valores patológicos de grasa total y relación ácidos grasos/grasa neutra

1.7. RESULTADOS NO NUTRICIONALES EN SUERO EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA E.C. (I)

GOT, GPT, bilirrubina total, IgA, IgG, IgM y VSG séricos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
GOT (U/L)	342	18	196	45,42	19,07
GPT (U/L)	342	5	368	39,14	33,48
Bilirrubina Total (mg/dl)	345	0,1	2,1	0,48	0,29
IgA (mg/dl)	312	10	746	123,81	82,79
IgG (mg/dl)	312	94	1470	703,83	258,26
IgM (mg/dl)	310	31	733	96,14	54,95
VSG(mm/hora)	336	0	86	17,89	13,49

TABLA XVI. Número de pacientes en los que se recogieron los datos, media, desviación típica, máximo, mínimo de GOT, GPT, bilirrubina total, IgA, IgG, IgM y VSG

	N	N patológicos	% patológicos
GOT (U/L)	342	193	56,43
GPT (U/L)	342	42	12,28
Bilirrubina Total (mg/dl)	345	9	2,61
IgA (mg/dl)	312	14	4,49
IgG (mg/dl)	312	7	2,24
IgM (mg/dl)	310	0	0,00
VSG(mm/hora)	336	91	27,08

TABLA XV. Número de pacientes en los que se recogieron los datos y número y porcentaje de pacientes con valores patológicos de GOT, GPT, bilirrubina total, IgA, IgG, IgM y VSG

**1.8 RESULTADO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA SEGÚN
CLASIFICACIÓN DE MARSH EN LOS PACIENTES CON E.C. (I)**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
3c	300	76,7	76,7
3a-3b	91	23,3	23,3
NC	0	0	
Total	391	100,0	

TABLA XVI. Distribución de la muestra según la formas clínica de presentación (clásica-sintomática/oligosintomática-asintomática) en frecuencia y porcentaje

1.9. ANTICUERPOS SÉRICOS ESPECÍFICOS DE LA ENFERMEDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA E.C. (I)

Anticuerpos anti gliadina IgA (AGA), antitransglutaminasa IgG (AGG) y antitransglutaminasa IgA (ATGt) y antiendomiso IgA

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
AGA 95-03 (UA/ml)	173	0	303	38,86	43,56
AGA 03-05 (UA/ml)	89	0,1	116	13,11	16,32
AGA 05-09 (UA/ml)	108	0	318	111,90	96,78
AGG (UA/ml)	98	10	304	72,20	44,75
ATGt cobaya (UA/ml)	164	0	116	21,85	9,56
ATGt recombinante humana (UA/ml)	116	0	300	136,87	61,13

TABLA XVII. Número de pacientes en los que se recogieron los datos, media, desviación típica, máximo, mínimo de los anticuerpos anti gliadina IgA (AGA), antitransglutaminasa IgG (AGG) y antitransglutaminasa IgA (ATGt)

1.9. ANTICUERPOS SÉRICOS ESPECÍFICOS DE LA ENFERMEDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA E.C. (II)

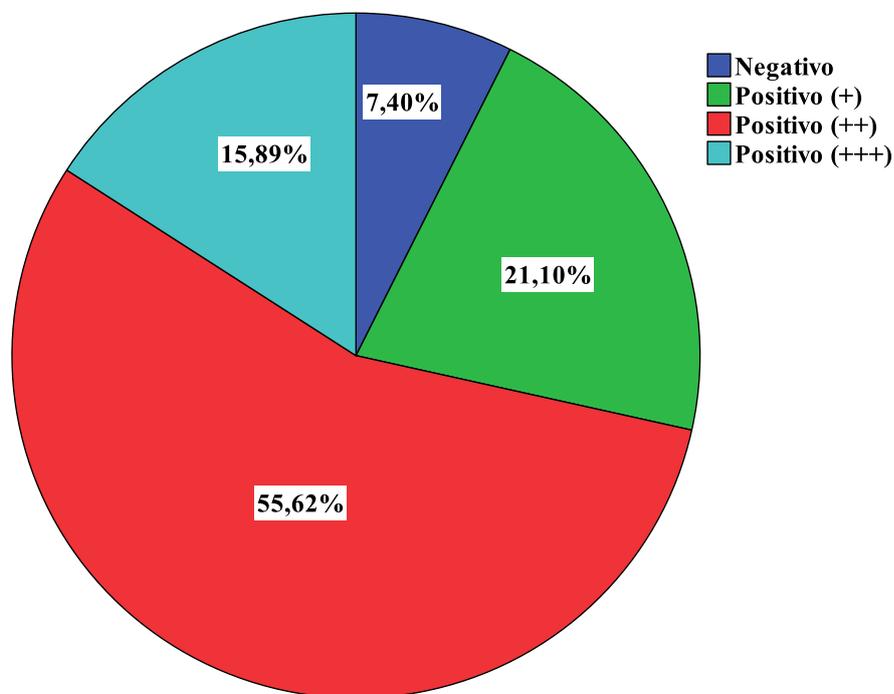


GRÁFICO XIII Distribución de la muestra según los anticuerpos antiendomisio IgA en porcentaje.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Negativo	27	6,9	7,4
Positivo	338	86,4	92,6
NC	26	6,6	
Total	391	100	

TABLA XVIII. Distribución de la muestra según los anticuerpos antiendomisio IgA en frecuencia y porcentaje.

1.10 VARIABLES AUTOINMUNES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE E.C. (I)

Anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, antiperoxidasa, Anti-DNA, antitiroglobulina y anti-GAD, Hemoglobina glicosilada, triydotironina (T3), tiroxina (T4), tiroxina libre (T4 Libre), tirotropina (TSH)

	N	N patológico	Porcentaje patológico
ANA	248	20	28,5
ASMA	252	47	18,7

TABLA XIX. Número de pacientes en los que se recogieron los datos y en los que se encontró ANA y ASMA positivo (en frecuencia y en porcentaje) al diagnóstico de la E.C.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Ant. Antiperoxidasa (UI/ml)	225	0	60	2,74	6,38
ANTI-nDNA (UI/ml)	243	0	538,1	62,559	67,43
Ant. Antitiroglobulina (UI/ml)	243	0	82	2,98	6,04
Ant. GAD (UI/ml)	198	0	39,10	,7288	4,02

TABLA XX. Número de pacientes en los que se recogieron los datos, media, desviación típica, máximo, mínimo de Anticuerpos antiperoxidasa, Anti-DNA, antitiroglobulina y anti-GAD

	N	Desv. típ.	N patológicos
Ant. Antiperoxidasa (UI/ml)	225	6,38	20 (8,9%)
ANTI-nDNA (UI/ml)	243	67,43	8 (3,3%)
Ant. Antitiroglobulina (UI/ml)	243	6,04	28 (11,5%)
Ant. GAD (UI/ml)	198	4,02	6 (3%)

TABLA XXI. Número de pacientes en los que se recogieron los datos y número y porcentaje de pacientes con valores patológicos de Anticuerpos antiperoxidasa, anti-DNA, antitiroglobulina y anti-GAD

1.10. VARIABLES AUTOINMUNES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE E.C. (II)

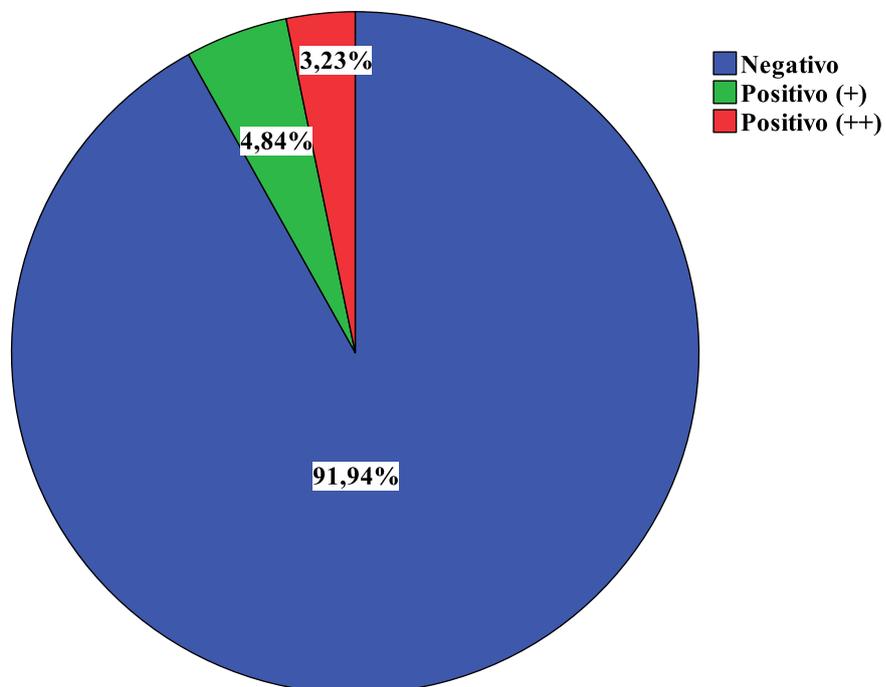


GRÁFICO XIV. Distribución de la muestra según los anticuerpos antinucleares en porcentaje.

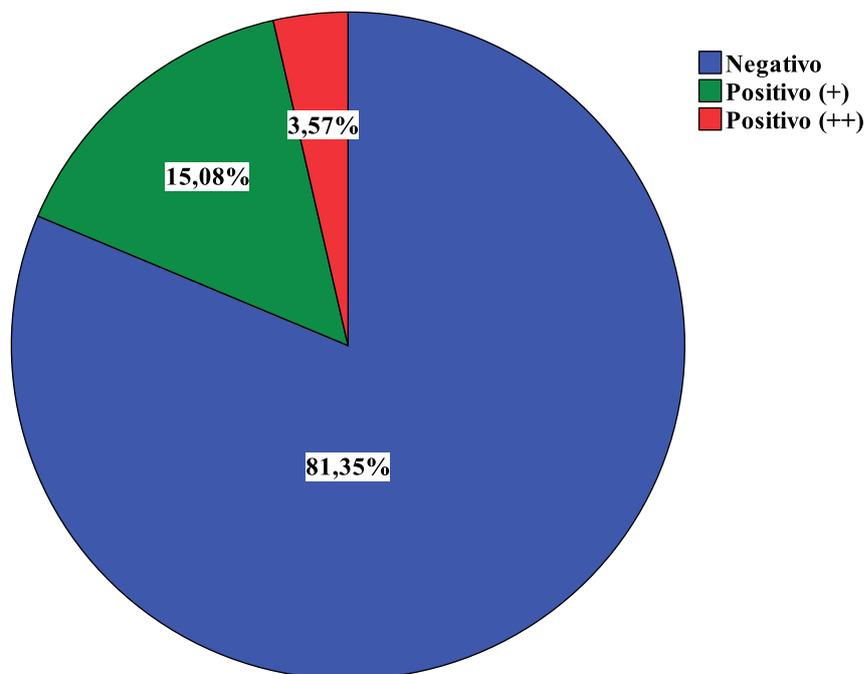


GRÁFICO XV. Distribución de la muestra según los anticuerpos antimusculo liso en porcentaje.

1.10. VARIABLES AUTOINMUNES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE E.C. (III)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Negativo	185	47,3	64,5
Positivo	102	26,1	35,5
NC	104	26,6	
Total	391	100,0	

TABLA XXII. Distribución de la muestra según la positividad de al menos un anticuerpo autoinmunes positivo en frecuencia y porcentaje

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Hemoglobina glicosilada (%)	178	4	9	5,01	0,69
T3 (ng/100 ml)	148	1,49	31,10	4,55	4,99
T4 (µg/100 ml)	151	0,7	24,9	12,27	2,75
T4 Libre (ng/ml)	99	0	11	0,99	1,05
TSH (µUI/ml)	272	0,05	9,23	3,37	1,75

TABLA XXIII. Número de pacientes en los que se recogieron los datos, media, desviación típica, máximo, mínimo de Hemoglobina glicosilada, T3, T4, T4 Libre, TSH.

1.10. VARIABLES AUTOINMUNES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE E.C. (IV)

	N	N patológicos	% patológicos
Hemoglobina glicosilada (%)	178	9	5,06
T3 (ng/100 ml)	148		
T4 (µg/100 ml)	151	4	2,65
T4 Libre (ng/ml)	99	4	4,04
TSH (µUI/ml)	272	32	11,76
S. Down	391	5	1,27
Diabetes Mellitus	391	7	1,79

TABLA XXIV. Número de pacientes en los que se recogieron los datos y número y porcentaje de pacientes con valores patológicos de hemoglobina glicosilada, T3, T4, T4 libre TSH, Diabetes Mellitus y síndrome de Down

1.10. VARIABLES AUTOINMUNES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE E.C. (V)

Familiares de primer (hermanos o padres) y segundo grado (tíos o abuelos)

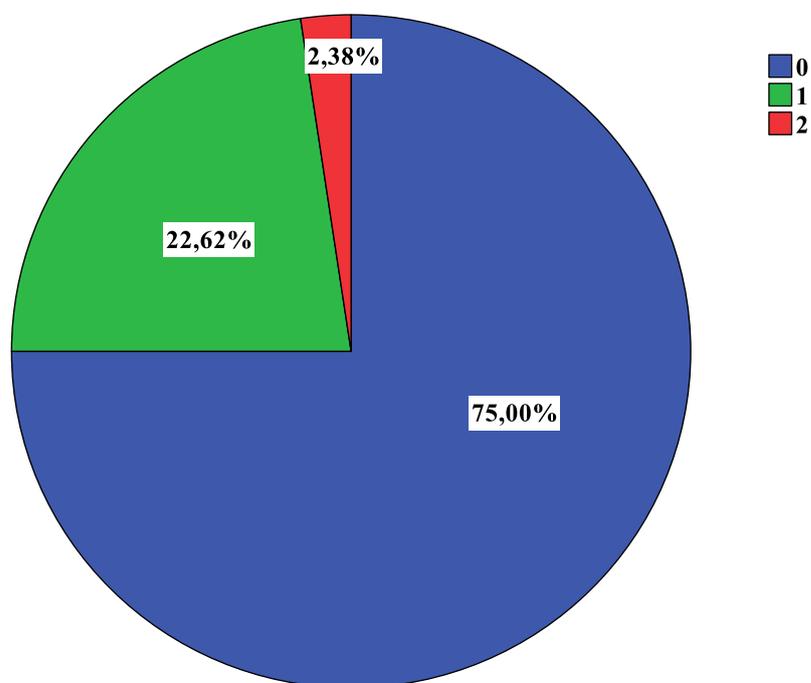


GRÁFICO XVI. Patología autoinmune en los familiares de primer grado (padres o hermanos) de la muestra

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Negativo	252	64,5	75
Positivo	84	21,4	25
NC	55	14,1	
Total	391	100,0	

TABLA XXV. Distribución de la muestra según la presencia de al menos un familiar de primer grado (padres o hermanos) con patología autoinmune

1.10. VARIABLES AUTOINMUNES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE E.C. (V)

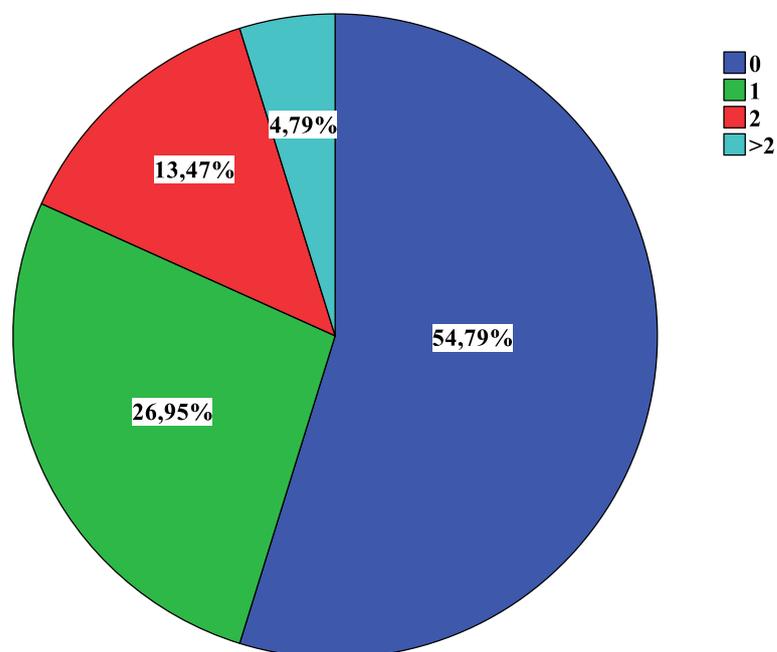


GRÁFICO XVII. Patología autoinmune en los familiares de segundo grado (tios a abuelos) de la muestra

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Negativo	183	46,8	54,8
Positivo	151	38,6	45,2
NC	57	14,6	
Total	391	100,0	

TABLA XXVI. Distribución de la muestra según la presencia de al menos un familiar de segundo grado (tios o abuelos) con patología autoinmune

Estudio estadístico

2.1. RELACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE RIESGO DE HLA Y LA EDAD DE COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS EN LOS PACIENTES CELIACOS

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad de inicio de los síntomas	Inter-grupos	2820,58	3	940,19	2,42	0,066
	Intra-grupos	109763,13	283	387,86		
	Total	112583,71	286			
Tiempo de latencia	Inter-grupos	344,03	3,00	114,68	0,28	0,840
	Intra-grupos	120520,68	294,00	409,93		
	Total	120864,71	297,00			
Edad al diagnóstico	Inter-grupos	34,13	3	11,38	1,57	0,198
	Intra-grupos	2815,48	387	7,28		
	Total	2849,61	390			

TABLA XXVIII. Resumen de test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y la edad de inicio de los síntomas (años), tiempo de latencia entre inicio de síntomas y diagnóstico (meses) y edad al diagnóstico (años)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la edad de inicio de síntomas (I)

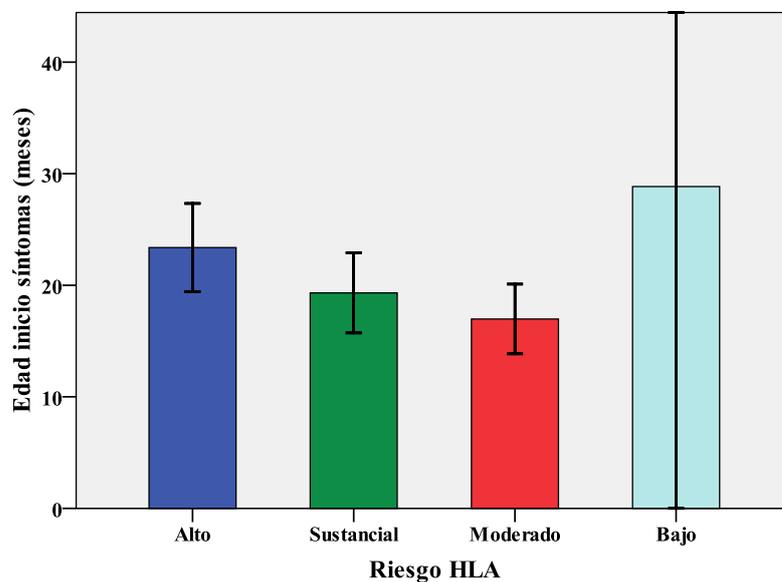


GRAFICO XVIII. Media (IC 95%) de edad de inicio de los síntomas (meses) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	2820,58	3	940,19	2,42	0,066
Residual	109763,13	283	387,86		
Total	112583,71	286			

TABLA XXIX. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y la edad de inicio de los síntomas (meses)

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Moderado	83	16,98
Sustancial	74	19,32
Alto	120	23,83
Bajo	10	28,85
Sig.		0,161

TABLA XXX Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y la edad de inicio de síntomas (meses)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la edad de inicio de síntomas (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	11,87	6,59	0,436	-5,64	29,39
	Sustancial	9,53	6,64	0,912	-8,10	27,16
	Alto	5,47	6,48	1,000	-11,76	22,69
Moderado	Bajo	-11,87	6,59	0,436	-29,39	5,64
	Sustancial	-2,34	3,15	1,000	-10,71	6,02
	Alto	-6,41	2,81	0,140	-13,88	1,06
Sustancial	Bajo	-9,53	6,64	0,912	-27,16	8,10
	Moderado	2,34	3,15	1,000	-6,02	10,71
	Alto	-4,07	2,91	0,982	-11,80	3,67
Alto	Bajo	-5,47	6,48	1,000	-22,69	11,76
	Moderado	6,41	2,81	0,140	-1,06	13,88
	Sustancial	4,07	2,91	0,982	-3,67	11,80

TABLA XXXI. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y la edad de inicio de síntomas (meses)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	28,85	6,23		4,63	0,000
Riesgo alto	-5,47	6,48	-0,14	-0,84	0,400
Riesgo sustancial	-9,53	6,64	-0,21	-1,44	0,152
Riesgo moderado	-11,87	6,59	-0,27	-1,80	0,073

TABLA XXXII. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y la edad de inicio de síntomas (meses)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y el tiempo de latencia entre el inicio de los síntomas y el diagnóstica (I)

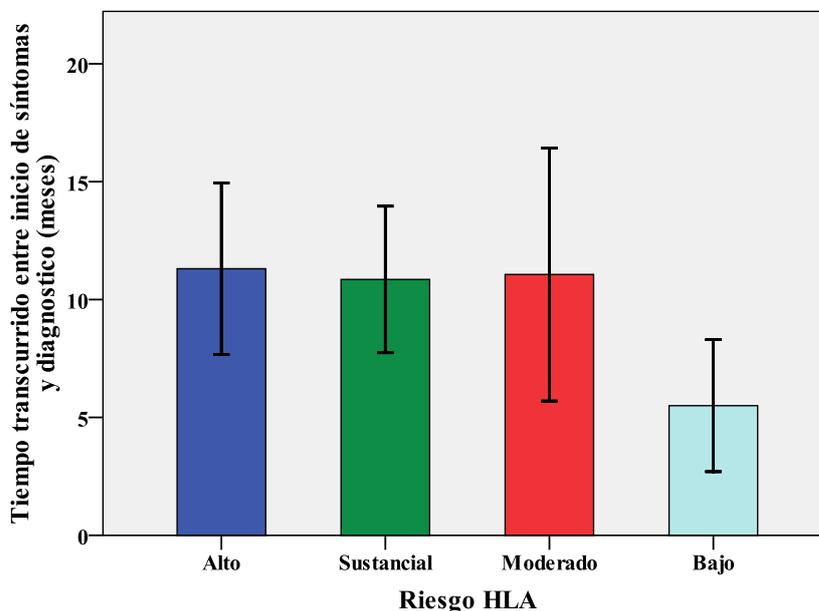


GRAFICO XIX. Media (IC 95%) del tiempo de latencia entre el inicio de los síntomas el diagnóstico (meses) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	344,03	3,00	114,68	0,28	0,840
Residual	120520,68	294,00	409,93		
Total	120864,71	297,00			

TABLA XXXIII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y el tiempo de latencia entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico (meses)

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Bajo	11	5,50
Sustancial	75	10,85
Moderado	87	11,06
Alto	125	11,31
Sig.		0,657

TABLA XXXIV. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y el tiempo de latencia entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico (meses)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y el tiempo de latencia entre el inicio de los síntomas y el diagnóstica (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-5,56	6,48	1,000	-22,77	11,65
	Sustancial	-5,35	6,54	1,000	-22,72	12,01
	Alto	-5,81	6,37	1,000	-22,72	11,11
Moderado	Bajo	5,56	6,48	1,000	-11,65	22,77
	Sustancial	0,21	3,19	1,000	-8,26	8,68
	Alto	-0,25	2,83	1,000	-7,75	7,26
Sustancial	Bajo	5,35	6,54	1,000	-12,01	22,72
	Moderado	-0,21	3,19	1,000	-8,68	8,26
	Alto	-0,46	2,96	1,000	-8,31	7,40
Alto	Bajo	5,81	6,37	1,000	-11,11	22,72
	Moderado	0,25	2,83	1,000	-7,26	7,75
	Sustancial	0,46	2,96	1,000	-7,40	8,31

TABLA XXXV. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y el tiempo de latencia entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico (meses)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	5,50	6,11		0,90	0,368
Riesgo alto	5,81	6,37	0,14	0,91	0,362
Riesgo sustancial	5,35	6,54	0,12	0,82	0,413
Riesgo moderado	5,56	6,48	0,13	0,86	0,391

TABLA XXXVI. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y el tiempo de latencia entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico (meses)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la edad al diagnóstico (I)

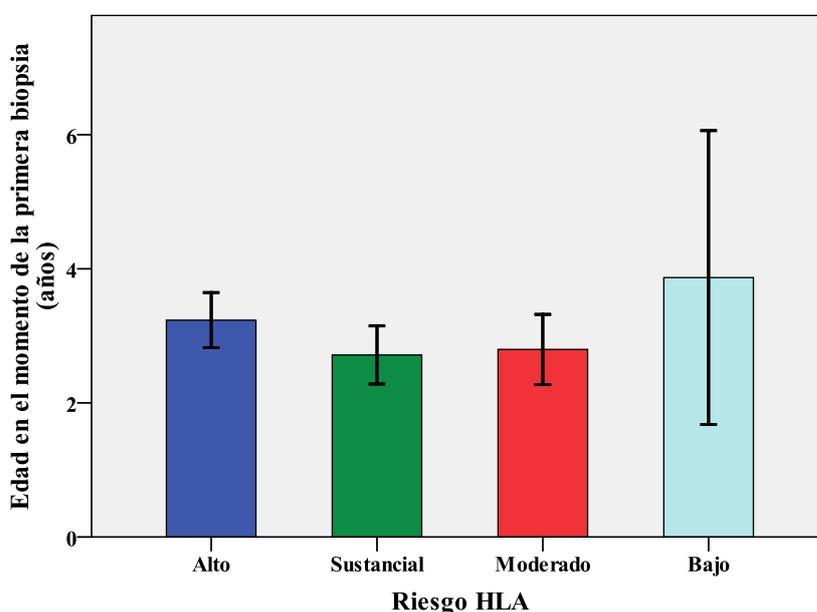


GRAFICO XX. Media (IC 95%) de edad al diagnóstico (años) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	34,13	3	11,38	1,57	0,198
Residual	2815,48	387	7,28		
Total	2849,61	390			

TABLA XXXVII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y la edad al diagnóstico (años)

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Sustancial	91	2,71
Moderado	115	2,80
Alto	168	3,23
Bajo	17	3,87
Sig.		0,161

TABLA XXVIII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y la edad al diagnóstico (años)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la edad al diagnóstico (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Alto	Sustancial	0,52	0,35	0,838	-0,41	1,45
	Moderado	0,44	0,33	1,000	-0,43	1,30
	Bajo	-0,63	0,69	1,000	-2,46	1,19
Sustancial	Alto	-0,52	0,35	0,838	-1,45	0,41
	Moderado	-0,08	0,38	1,000	-1,09	0,92
	Bajo	-1,15	0,71	0,637	-3,04	0,74
Moderado	Alto	-0,44	0,33	1,000	-1,30	0,43
	Sustancial	0,08	0,38	1,000	-0,92	1,09
	Bajo	-1,07	0,70	0,762	-2,93	0,79
Bajo	Alto	0,63	0,69	1,000	-1,19	2,46
	Sustancial	1,15	0,71	0,637	-0,74	3,04
	Moderado	1,07	0,70	0,762	-0,79	2,93

TABLA XXXIX. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y la edad al diagnóstico (años)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	3,87	0,65		5,91	0,000
Riesgo alto	-0,64	0,69	-0,12	-0,92	0,356
Riesgo sustancial	-1,15	0,71	-0,18	-1,61	0,106
Riesgo moderado	-1,07	0,70	-0,18	-0,18	0,127

TABLA XL. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y la edad al diagnóstico (años)

2.2 RELACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE RIESGO DE HLA Y LOS DATOS CLÍNICOS EN LOS PACIENTES CELIACOS

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Presentación Clínica	1,683	3	0,641
Afectación de peso	3,227	3	0,358
Diarrea	0,651	3	0,885
Afectación de talla	1,357	3	0,716
Distensión abdominal	1,131	3	0,770
Afectación del apetito	1,235	3	0,745
Cambio de caracter	3,075	3	0,380
Presencia de vómitos	0,671	3	0,880
Dermatitis atópica	1,365	3	0,714
Astenia	4,256	3	0,235
Dolor abdominal	4,078	3	0,253
Llanto intenso	3,223	3	0,358

TABLA XXXVII Resumen de prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y la presentación clínica, afectación ponderal, diarreas, afectación estatural, cambio carácter, presencia de vómitos, dermatitis atópica, astenia, dolor abdominal y llanto intenso.

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la forma de presentación clínica (I)

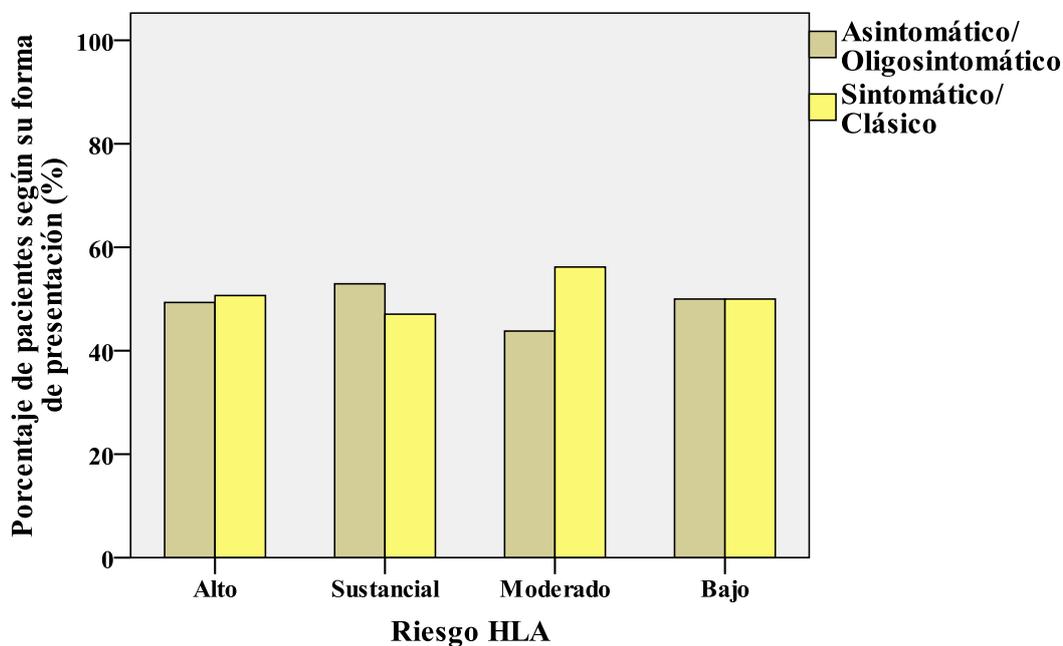


GRAFICO XXI Porcentaje de formas de presentación clínica asintomática-oligointomática y sintomática-clásico para cada grupo de riesgo del HLA

Riesgo HLA		Asintomática/ Oligosintomática	Sintomática/ Clásica	Total
Bajo	Recuento	7	7	14
	% dentro de Riesgo HLA	50,0%	50,0%	100,0%
	% dentro de Clínica	4,0%	3,8%	3,9%
Moderado	Recuento	46	59	105
	% dentro de Riesgo HLA	43,8%	56,2%	100,0%
	% dentro de Clínica	26,6%	32,4%	29,6%
Sustancial	Recuento	45	40	85
	% dentro de Riesgo HLA	52,9%	47,1%	100,0%
	% dentro de Clínica	26,0%	22,0%	23,9%
Alto	Recuento	75	76	151
	% dentro de Riesgo HLA	49,7%	50,3%	100,0%
	% dentro de Clínica	43,4%	41,8%	42,5%

TABLA XLI.Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y presentación clínica (asintomática-oligosintomática/sintomática-clásica)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la forma de presentación clínica (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,683	3	0,641
Razón de verosimilitudes	1,686	3	0,640
N de casos válidos	355		

TABLA XLII. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y presentación clínica (asintomática-oligosintomática/sintomática-clásica)

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			1,68	3	0,642			
Bajo	0,00	0,54	0,00	1	1	1		
Moderado	0,25	0,57	0,19	1	0,662	1,283	0,42	3,917
Sustancial	-0,12	0,58	0,04	1	0,838	0,889	0,287	2,754
Alto	0,01	0,56	0,00	1	0,981	1,013	0,339	3,029

TABLA XLIII. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y presentación clínica (asintomática-oligosintomática/sintomática-clásica)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la forma de presentación clínica según entrevista al diagnóstico en los pacientes diagnosticados antes del año 2000 (I)

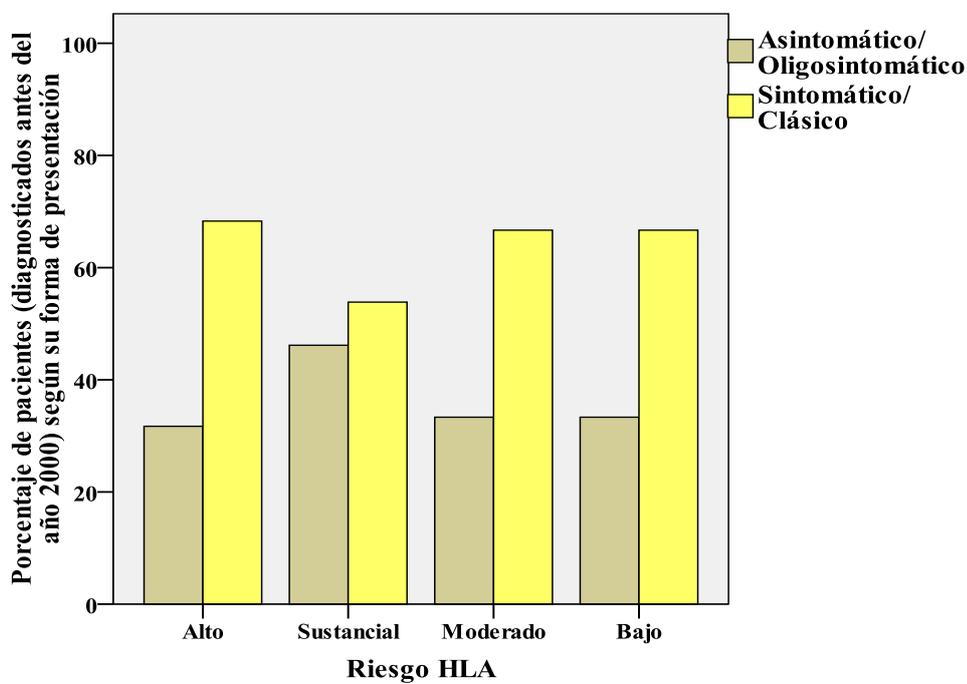


GRAFICO LXXVII Porcentaje de formas de presentación clínica asintomática-oligointomática y sintomática-clásico según entrevista al diagnóstico para cada grupo de riesgo del HLA en los pacientes diagnosticados antes del año 2000

Riesgo HLA		Asintomática/ Oligosintomática	Sintomática/ Clásica	Total
Bajo	Recuento	1	2	3
	% dentro de Riesgo HLA	33,3%	66,7%	100,0%
	% dentro de Clínica	3,7%	3,9%	3,8%
Moderado	Recuento	7	14	21
	% dentro de Riesgo HLA	33,3%	66,7%	100,0%
	% dentro de Clínica	25,9%	27,5%	26,9%
Sustancial	Recuento	6	7	13
	% dentro de Riesgo HLA	46,2%	53,8%	100,0%
	% dentro de Clínica	22,2%	13,7%	16,7%
Alto	Recuento	13	28	41
	% dentro de Riesgo HLA	31,7%	68,3%	100,0%
	% dentro de Clínica	48,1%	54,9%	52,6%

TABLA CXCI.Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y presentación clínica (asintomática-oligosintomática/sintomática-clásica) según entrevista al diagnóstico en los pacientes diagnosticados antes del año 2000

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la forma de presentación clínica según entrevista al diagnóstico en los pacientes diagnosticados antes del año 2000 (I)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0,935	3	0,817
Razón de verosimilitudes	0,907	3	0,824
N de casos válidos	78		

TABLA CXCI. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y presentación clínica (asintomática-oligosintomática/sintomática-clásica) según entrevista al diagnóstico en los pacientes diagnosticados antes del año 2000

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			1,652	3	0,648			
Bajo	0,274	0,304	0,813	1	0,367	1,316		
Moderado	20,928	23205,42	0,000	1	0,999	1,2289	0,000	.
Sustancial	0,706	0,567	1,551	1	0,213	2,027	0,667	6,161
Alto	0,013	0,620	0,000	1	0,983	1,013	0,301	3,415

TABLA CXCI. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y presentación clínica (asintomática-oligosintomática/sintomática-clásica) según entrevista al diagnóstico en los pacientes diagnosticados antes del año 2000

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la afectación ponderal (estancamiento/pérdida) (I)

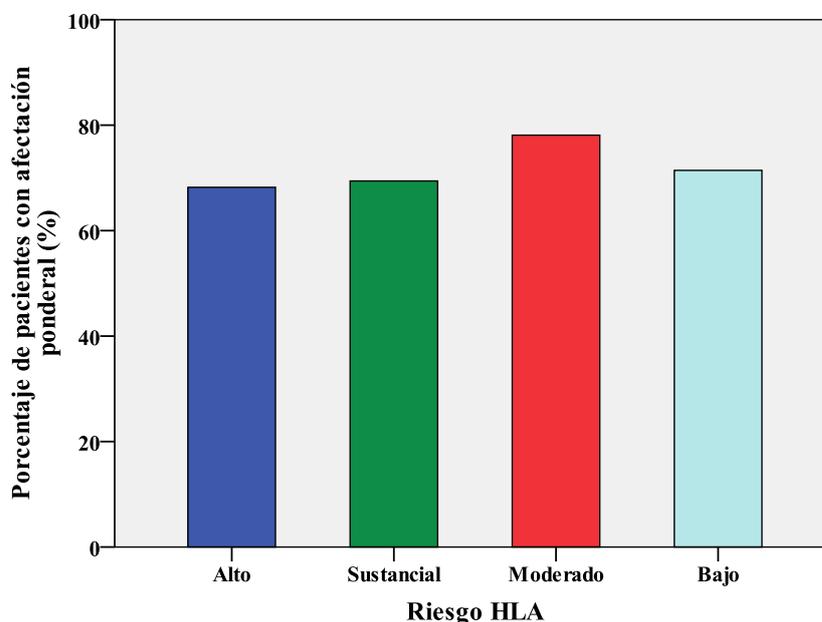


GRAFICO XXII. Porcentaje de pacientes con afectación ponderal (estancamiento/pérdida) para cada grupo de riesgo del HLA

Riesgo HLA	Afectación ponderal	No	Si	Total
Bajo	Recuento	4	10	14
	% dentro de Riesgo HLA	28,6%	71,4%	100,0%
	% dentro de Peso	4,0%	3,9%	3,9%
Moderado	Recuento	23	82	105
	% dentro de Riesgo HLA	21,9%	78,1%	100,0%
	% dentro de Peso	22,8%	32,3%	29,6%
Sustancial	Recuento	26	59	85
	% dentro de Riesgo HLA	30,6%	69,4%	100,0%
	% dentro de Peso	25,7%	23,2%	23,9%
Alto	Recuento	48	103	151
	% dentro de Riesgo HLA	31,8%	68,2%	100,0%
	% dentro de Peso	47,5%	40,6%	42,5%

TABLA XLIV. Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y afectación ponderal (estancamiento/pérdida)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la afectación ponderal (estancamiento/pérdida) (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,227	3	0,358
Razón de verosimilitudes	3,326	3	0,344
N de casos válidos	355		

TABLA XLV. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y afectación ponderal (estancamiento/pérdida)

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			3,19	3	0,363			
Bajo	0,92	0,59	2,40	1	0,121	2,5		
Moderado	0,36	0,64	0,31	1	0,577	1,426	0,409	4,969
Sustancial	-0,10	0,64	0,02	1	0,879	0,908	0,261	3,162
Alto	-0,15	0,62	0,06	1	0,804	0,858	0,256	2,876

TABLA XLVI. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y afectación ponderal (estancamiento/pérdida)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la presencia de deposiciones diarreas (I)

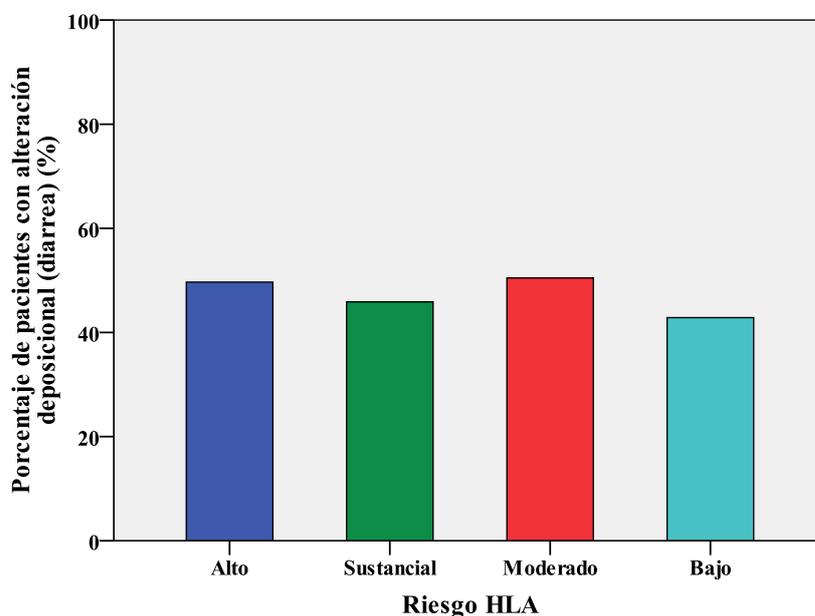


GRAFICO XXIII. Porcentaje de pacientes con deposiciones diarreas para cada grupo de riesgo del HLA

Riesgo HLA	Diarrea	No	Si	Total
Bajo	Recuento	8	6	14
	% dentro de Riesgo HLA	57,1%	42,9%	100,0%
	% dentro de Heces	4,4%	3,5%	3,9%
Moderado	Recuento	52	53	105
	% dentro de Riesgo HLA	49,5%	50,5%	100,0%
	% dentro de Heces	28,6%	30,6%	29,6%
Sustancial	Recuento	46	39	85
	% dentro de Riesgo HLA	54,1%	45,9%	100,0%
	% dentro de Heces	25,3%	22,5%	23,9%
Alto	Recuento	76	75	151
	% dentro de Riesgo HLA	50,3%	49,7%	100,0%
	% dentro de Heces	41,8%	43,4%	42,5%

TABLA XLVII Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y la presencia de deposiciones diarreas

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la presencia de deposiciones diarreicas (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0,651	3	0,885
Razón de verosimilitudes	0,652	3	0,884
N de casos válidos	355		

TABLA XLVIII Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y la presencia de deposiciones diarreicas

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			0,65	3	0,885			
Bajo	-0,29	0,54	0,28	1	0,594	0,75		
Moderado	0,31	0,57	0,29	1	0,593	1,359	0,441	4,188
Sustancial	0,12	0,58	0,04	1	0,833	1,13	0,361	3,539
Alto	0,27	0,56	0,24	1	0,627	1,316	0,436	3,975

TABLA LIX. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y la presencia de deposiciones diarreicas

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la afectación estatural (I)

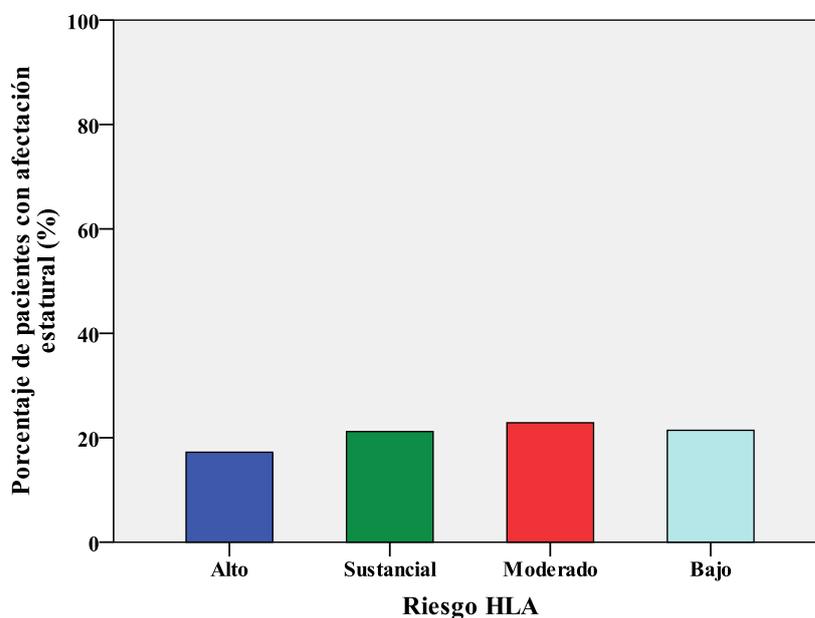


GRAFICO XXIV. Porcentaje de pacientes con afectación estatural (escasa ganancia) para cada grupo de riesgo del HLA

Riesgo HLA	Afectación estatural	No	Si	Total
Bajo	Recuento	11	3	14
	% dentro de Riesgo HLA	78,6%	21,4%	100,0%
	% dentro de Talla	3,9%	4,2%	3,9%
Moderado	Recuento	81	24	105
	% dentro de Riesgo HLA	77,1%	22,9%	100,0%
	% dentro de Talla	28,5%	33,8%	29,6%
Sustancial	Recuento	67	18	85
	% dentro de Riesgo HLA	78,8%	21,2%	100,0%
	% dentro de Talla	23,6%	25,4%	23,9%
Alto	Recuento	125	26	151
	% dentro de Riesgo HLA	82,8%	17,2%	100,0%
	% dentro de Talla	44,0%	36,6%	42,5%

TABLA L Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y afectación estatural (escasa ganancia)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la afectación estatural (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,357	3	0,716
Razón de verosimilitudes	1,366	3	0,714
N de casos válidos	355		

TABLA LI. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y afectación estatural (escasa ganancia)

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			1,35	3	0,717			
Bajo	-1,30	0,65	3,98	1	0,046	0,273		
Moderado	0,08	0,69	0,01	1	0,905	1,086	0,28	4,214
Sustancial	-0,02	0,70	0,00	1	0,983	0,985	0,248	3,91
Alto	-0,27	0,69	0,16	1	0,693	0,763	0,199	2,926

TABLA LII. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y afectación estatural (escasa ganancia)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la presencia de distensión abdominal (I)

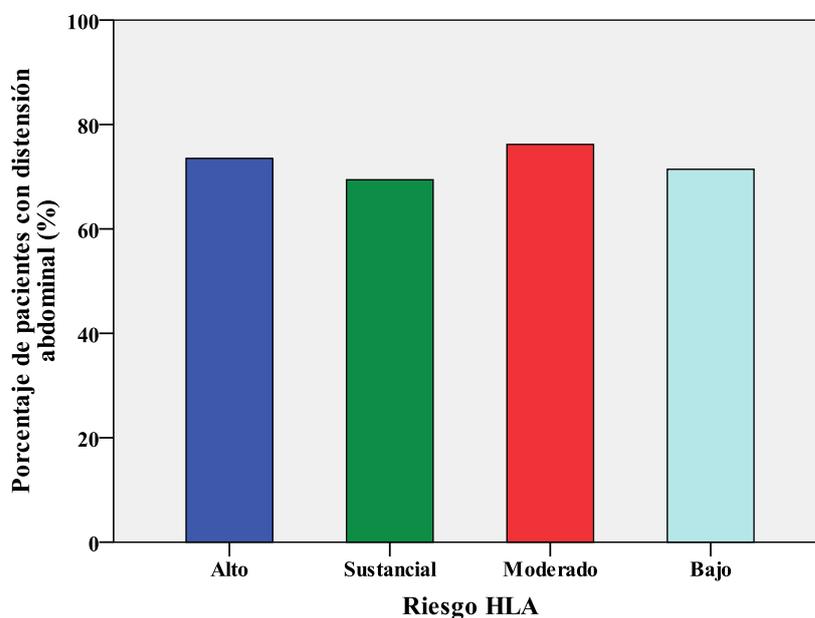


GRAFICO XXV. Porcentaje de pacientes con distensión abdominal para cada grupo de riesgo de HLA

Riesgo HLA	Distensión abdominal	No	Si	Total
Bajo	Recuento	4	10	14
	% dentro de Riesgo HLA	28,6%	71,4%	100,0%
	% dentro de Distensión	4,2%	3,8%	3,9%
Moderado	Recuento	25	80	105
	% dentro de Riesgo HLA	23,8%	76,2%	100,0%
	% dentro de Distensión	26,3%	30,8%	29,6%
Sustancial	Recuento	26	59	85
	% dentro de Riesgo HLA	30,6%	69,4%	100,0%
	% dentro de Distensión	27,4%	22,7%	23,9%
Alto	Recuento	40	111	151
	% dentro de Riesgo HLA	26,5%	73,5%	100,0%
	% dentro de Distensión	42,1%	42,7%	42,5%

TABLA LIII. Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y la presencia de distensión abdominal

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la presencia de distensión abdominal (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,131	3	0,770
Razón de verosimilitudes	1,125	3	0,771
N de casos válidos	355		

TABLA LIV. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y la presencia de distensión abdominal

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			1,12	3	0,770			
Bajo	0,92	0,59	2,40	1	0,121	2,5		
Moderado	0,25	0,63	0,15	1	0,697	1,28	0,369	4,439
Sustancial	-0,10	0,64	0,02	1	0,879	0,908	0,261	3,162
Alto	0,10	0,62	0,03	1	0,866	1,11	0,329	3,739

TABLA LV. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y la presencia de distensión abdominal

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la disminución del apetito (I)

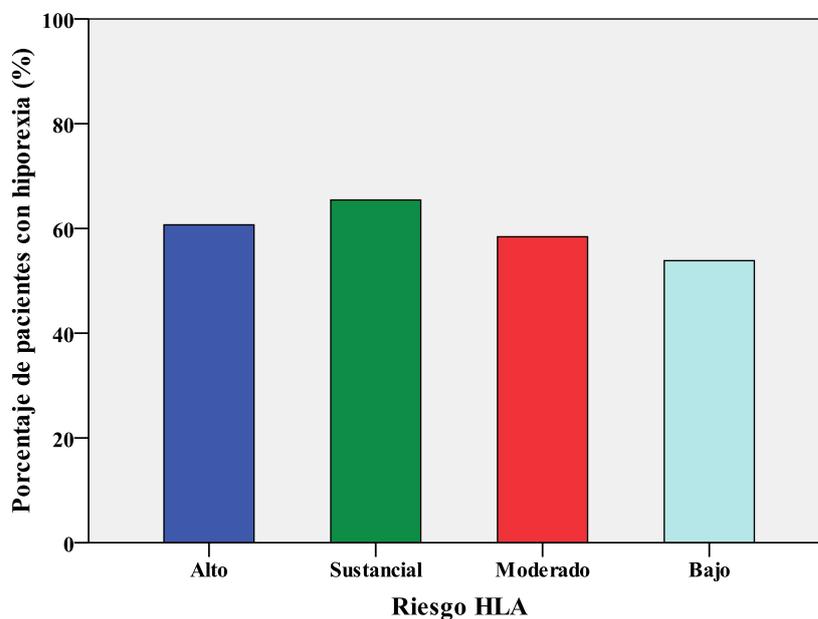


GRAFICO XXVI. Porcentaje de pacientes con disminución del apetito para cada grupo de riesgo del HLA

Riesgo HLA	Hiporexia	No	Si	Total
Bajo	Recuento	6	7	13
	% dentro de Riesgo HLA	46,2%	53,8%	100,0%
	% dentro de Apetito	4,5%	3,4%	3,8%
Moderado	Recuento	42	59	101
	% dentro de Riesgo HLA	41,6%	58,4%	100,0%
	% dentro de Apetito	31,6%	28,5%	29,7%
Sustancial	Recuento	28	53	81
	% dentro de Riesgo HLA	34,6%	65,4%	100,0%
	% dentro de Apetito	21,1%	25,6%	23,8%
Alto	Recuento	57	88	145
	% dentro de Riesgo HLA	39,3%	60,7%	100,0%
	% dentro de Apetito	42,9%	42,5%	42,6%

TABLA LVI. Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y la disminución del apetito

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la disminución del apetito (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,235	3	0,745
Razón de verosimilitudes	1,239	3	0,744
N de casos válidos	340		

TABLA LVII. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y la disminución del apetito

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			1,23	3	0,746			
Bajo	0,15	0,56	0,08	1	0,782	1,167		
Moderado	0,19	0,59	0,10	1	0,754	1,204	0,377	3,841
Sustancial	0,48	0,60	0,64	1	0,423	1,622	0,497	5,294
Alto	0,28	0,58	0,23	1	0,63	1,323	0,423	4,139

TABLA LVIII. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y la disminución del apetito

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y el cambio de carácter (I)

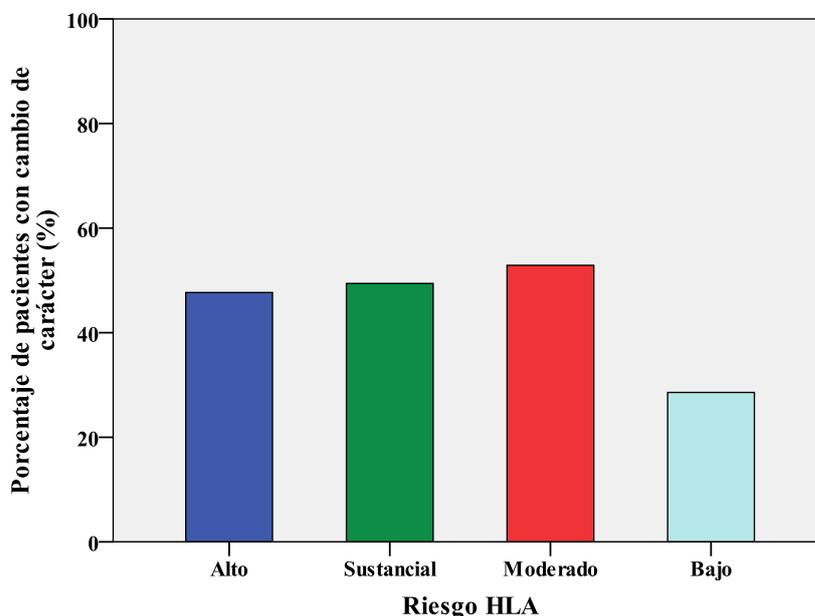


GRAFICO XXVII. Porcentaje de pacientes con cambio de carácter para cada grupo de riesgo del HLA

Riesgo HLA	Cambio de carácter	NO	SI	Total
Bajo	Recuento	10	4	14
	% dentro de Riesgo HLA	71,4%	28,6%	100,0%
	% dentro de Cambio de Caracter	5,5%	2,3%	4,0%
Moderado	Recuento	49	55	104
	% dentro de Riesgo HLA	47,1%	52,9%	100,0%
	% dentro de Cambio de Caracter	27,1%	31,8%	29,4%
Sustancial	Recuento	43	42	85
	% dentro de Riesgo HLA	50,6%	49,4%	100,0%
	% dentro de Cambio de Caracter	23,8%	24,3%	24,0%
Alto	Recuento	79	72	151
	% dentro de Riesgo HLA	52,3%	47,7%	100,0%
	% dentro de Cambio de Caracter	43,6%	41,6%	42,7%

TABLA LIX. Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y el cambio de carácter

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y el cambio de carácter (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,075	3	0,380
Razón de verosimilitudes	3,158	3	0,368
N de casos válidos	354		

TABLA LX. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y el cambio de carácter

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			2,93	3	0,402			
Bajo	-0,92	0,59	2,40	1	0,121	0,4		
Moderado	1,03	0,62	2,74	1	0,098	2,806	0,827	9,522
Sustancial	0,89	0,63	2,01	1	0,157	2,442	0,71	8,396
Alto	0,82	0,61	1,80	1	0,18	2,278	0,684	7,585

TABLA LXI. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y el cambio de carácter

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la presencia de vómitos (I)

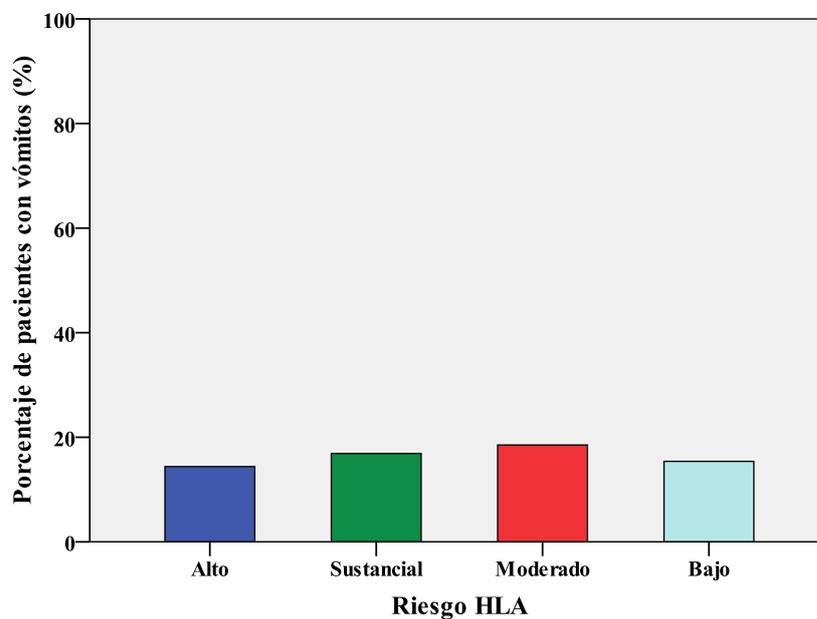


GRAFICO XXVIII. Porcentaje de pacientes con vómitos para cada grupo de riesgo del HLA

Riesgo HLA	Vómitos	No	SI	Total
Bajo	Recuento	11	2	13
	% dentro de Riesgo HLA	84,6%	15,4%	100,0%
	% dentro de Vomitos	4,4%	4,2%	4,4%
Moderado	Recuento	66	15	81
	% dentro de Riesgo HLA	81,5%	18,5%	100,0%
	% dentro de Vomitos	26,5%	31,3%	27,3%
Sustancial	Recuento	59	12	71
	% dentro de Riesgo HLA	83,1%	16,9%	100,0%
	% dentro de Vomitos	23,7%	25,0%	23,9%
Alto	Recuento	113	19	132
	% dentro de Riesgo HLA	85,6%	14,4%	100,0%
	% dentro de Vomitos	45,4%	39,6%	44,4%

TABLA LXII. Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y la presencia de vómitos

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la presencia de vómitos (I)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0,671	3	0,880
Razón de verosimilitudes	0,668	3	0,881
N de casos válidos	297		

TABLA LXIII. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y la presencia de vómitos

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			0,668	3	0,881			
Bajo	-1,71	0,77	4,92	1	0,027	0,182		
Moderado	0,22	0,82	0,07	1	0,786	1,25	0,25	6,238
Sustancial	0,11	0,83	0,02	1	0,893	1,119	0,219	5,706
Alto	-0,08	0,81	0,01	1	0,923	0,925	0,19	4,504

TABLA LXIV. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y la presencia de vómitos

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la presencia de dermatitis atópica (I)

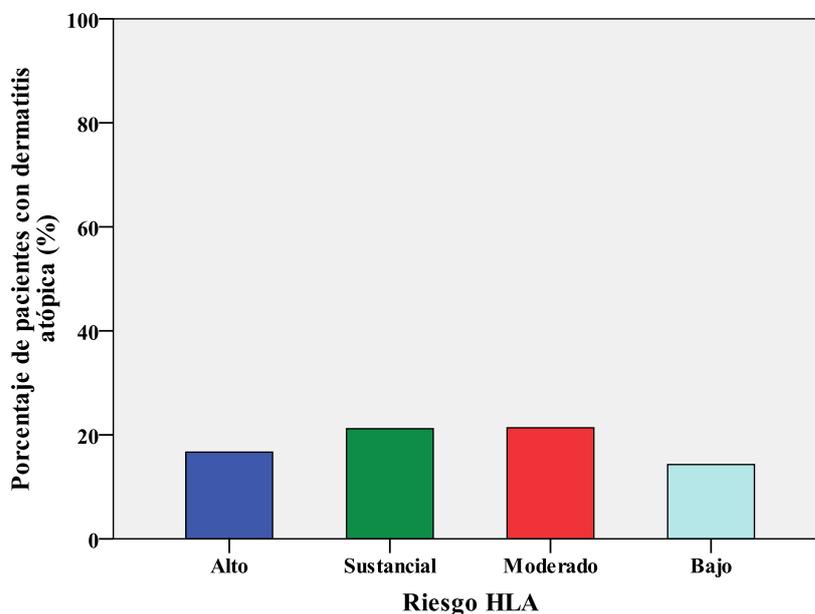


GRAFICO XXIX. Porcentaje de pacientes con dermatitis atópica para cada grupo de riesgo del HLA

Riesgo HLA	Dermatitis atópica	No	Si	Total
Bajo	Recuento	12	2	14
	% dentro de Riesgo HLA	85,7%	14,3%	100,0%
	% dentro de Dermatitis Atópica	4,2%	3,0%	4,0%
Moderado	Recuento	81	22	103
	% dentro de Riesgo HLA	78,6%	21,4%	100,0%
	% dentro de Dermatitis Atópica	28,4%	32,8%	29,3%
Sustancial	Recuento	67	18	85
	% dentro de Riesgo HLA	78,8%	21,2%	100,0%
	% dentro de Dermatitis Atópica	23,5%	26,9%	24,1%
Alto	Recuento	125	25	150
	% dentro de Riesgo HLA	83,3%	16,7%	100,0%
	% dentro de Dermatitis Atópica	43,9%	37,3%	42,6%

TABLA LXV Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y la dermatitis atópica

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la presencia de dermatitis atópica (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,365	3	0,714
Razón de verosimilitudes	1,381	3	0,710
N de casos válidos	352		

TABLA LXVI. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y la dermatitis atópica

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			1,35	3	0,716			
Bajo	-1,79	0,76	5,50	1	0,019	0,167		
Moderado	0,49	0,80	0,37	1	0,542	1,63	0,339	7,828
Sustancial	0,48	0,81	0,35	1	0,555	1,612	0,33	7,864
Alto	0,18	0,80	0,05	1	0,819	1,2	0,253	5,695

TABLA LXVII. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y la dermatitis atópica

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la presencia de astenia (I)

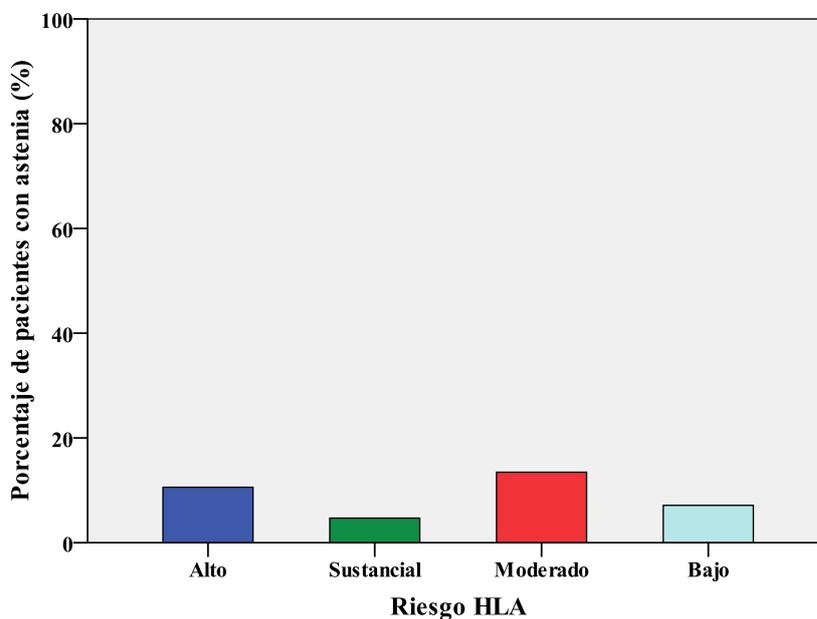


GRAFICO XXX. Porcentaje de pacientes con astenia para cada grupo de riesgo del HLA

Riesgo HLA	Astenia	No	Si	Total
Bajo	Recuento	<i>13</i>	<i>1</i>	<i>14</i>
	% dentro de Riesgo HLA	<i>92,9%</i>	<i>7,1%</i>	<i>100,0%</i>
	% dentro de Astenia	<i>4,1%</i>	<i>2,9%</i>	<i>4,0%</i>
Moderado	Recuento	<i>90</i>	<i>14</i>	<i>104</i>
	% dentro de Riesgo HLA	<i>86,5%</i>	<i>13,5%</i>	<i>100,0%</i>
	% dentro de Astenia	<i>28,2%</i>	<i>40,0%</i>	<i>29,4%</i>
Sustancial	Recuento	<i>81</i>	<i>4</i>	<i>85</i>
	% dentro de Riesgo HLA	<i>95,3%</i>	<i>4,7%</i>	<i>100,0%</i>
	% dentro de Astenia	<i>25,4%</i>	<i>11,4%</i>	<i>24,0%</i>
Alto	Recuento	<i>135</i>	<i>16</i>	<i>151</i>
	% dentro de Riesgo HLA	<i>89,4%</i>	<i>10,6%</i>	<i>100,0%</i>
	% dentro de Astenia	<i>42,3%</i>	<i>45,7%</i>	<i>42,7%</i>

TABLA LXVIII. Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y la astenia

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la presencia de astenia (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,256	3	0,235
Razón de verosimilitudes	4,686	3	0,196
N de casos válidos	354		

TABLA LXIX. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y la astenia

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			3,99	3	0,263			
Bajo	-2,57	1,04	6,11	1	0,013	0,077		
Moderado	0,70	1,08	0,43	1	0,513	2,022	0,245	16,687
Sustancial	-0,44	1,16	0,15	1	0,702	0,642	0,066	6,203
Alto	0,43	1,07	0,16	1	0,686	1,541	0,189	12,568

TABLA LXX. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y la astenia

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la presencia de dolor abdominal (I)

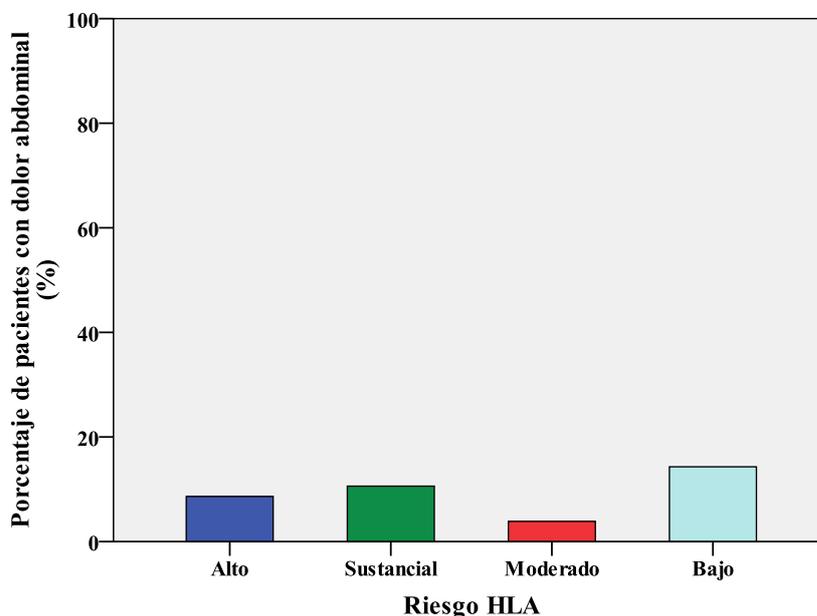


GRAFICO XXXI. Porcentaje de pacientes con dolor abdominal para cada grupo de riesgo del HLA

Riesgo HLA	Dolor abdominal	No	Si	Total
Bajo	Recuento	12	2	14
	% dentro de Riesgo HLA	85,7%	14,3%	100,0%
	% dentro de Dolor abdominal	3,7%	7,1%	4,0%
Moderado	Recuento	100	4	104
	% dentro de Riesgo HLA	96,2%	3,8%	100,0%
	% dentro de Dolor abdominal	30,7%	14,3%	29,4%
Sustancial	Recuento	76	9	85
	% dentro de Riesgo HLA	89,4%	10,6%	100,0%
	% dentro de Dolor abdominal	23,3%	32,1%	24,0%
Alto	Recuento	138	13	151
	% dentro de Riesgo HLA	91,4%	8,6%	100,0%
	% dentro de Dolor abdominal	42,3%	46,4%	42,7%

TABLA LXXI. Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y el dolor abdominal

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la presencia de dolor abdominal (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,078	3	0,253
Razón de verosimilitudes	4,372	3	0,224
N de casos válidos	354		

TABLA LXXII. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y el dolor abdominal

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			3,792	3	0,285			
Bajo	-1,79	0,76	5,50	1	0,019	0,167		
Moderado	-1,43	0,92	2,42	1	0,12	0,24	0,04	1,452
Sustancial	-0,34	0,84	0,17	1	0,685	0,711	0,137	3,695
Alto	-0,57	0,82	0,49	1	0,485	0,565	0,114	2,803

TABLA LXXIII. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y el dolor abdominal

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la presencia de llanto intenso (I)

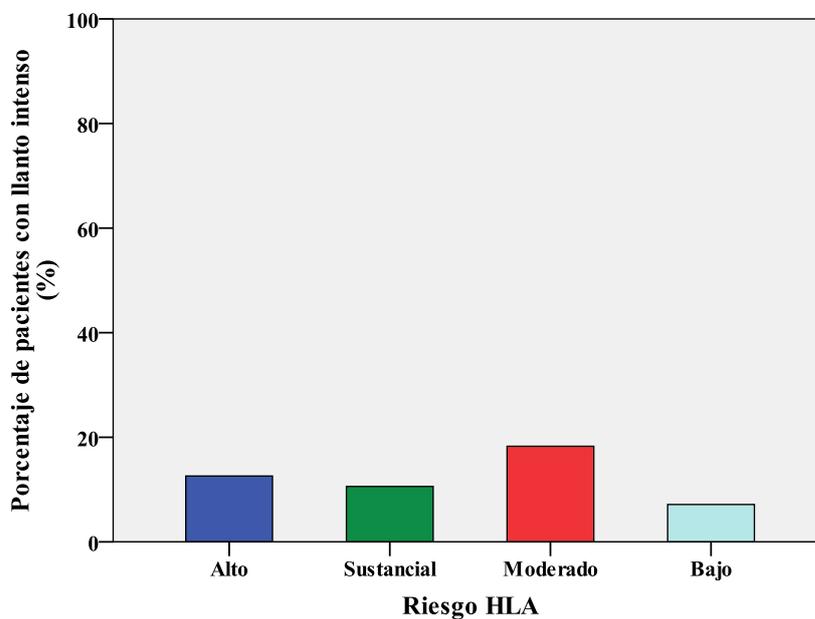


GRAFICO XXXII. Porcentaje de pacientes con llanto intenso para cada grupo de riesgo del HLA

Riesgo HLA	Llanto intenso	No	Si	Total
Bajo	Recuento	13	1	14
	% dentro de Riesgo HLA	92,9%	7,1%	100,0%
	% dentro de Llanto	4,2%	2,1%	4,0%
Moderado	Recuento	85	19	104
	% dentro de Riesgo HLA	81,7%	18,3%	100,0%
	% dentro de Llanto	27,8%	39,6%	29,4%
Sustancial	Recuento	76	9	85
	% dentro de Riesgo HLA	89,4%	10,6%	100,0%
	% dentro de Llanto	24,8%	18,8%	24,0%
Alto	Recuento	132	19	151
	% dentro de Riesgo HLA	87,4%	12,6%	100,0%
	% dentro de Llanto	43,1%	39,6%	42,7%

TABLA LXXIV. Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y el llanto intenso

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la presencia de llanto intenso (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,223	3	0,358
Razón de verosimilitudes	3,195	3	0,363
N de casos válidos	354		

TABLA LXXV. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y el llanto intenso

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			3,146	3	,370			
Bajo	-2,57	1,04	6,11	1	0,013	0,077		
Moderado	1,07	1,07	1,00	1	0,318	2,906	0,358	23,585
Sustancial	0,43	1,10	0,16	1	0,694	1,539	0,18	13,191
Alto	0,63	1,07	0,35	1	0,557	1,871	0,231	15,129

TABLA LXXVI Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y el llanto intenso

2.3 RELACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE RIESGO DE HLA Y LA DESVIACIÓN TÍPICA DE LAS VARIABLES ANTROPOMETRICAS EN LOS PACIENTES CELIACOS

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
DT Peso	Inter-grupos	8,30	3,00	2,77	2,77	0,042
	Intra-grupos	378,77	379,00	1,00		
	Total	387,07	382,00			
DT Talla	Inter-grupos	5,97	3,00	1,99	1,38	0,249
	Intra-grupos	546,81	379,00	1,44		
	Total	552,77	382,00			
DT IMC	Inter-grupos	5,71	3,00	1,90	1,65	0,176
	Intra-grupos	435,86	379,00	1,15		
	Total	441,57	382,00			
DT Perímetro braquial	Inter-grupos	6,84	3,00	2,28	1,92	0,126
	Intra-grupos	441,35	372,00	1,19		
	Total	448,19	375,00			
DT Perímetro cefálico	Inter-grupos	3,24	3,00	1,08	0,86	0,464
	Intra-grupos	471,41	373,00	1,26		
	Total	474,65	376,00			
DT Pliegue subescapular	Inter-grupos	0,60	3,00	0,20	0,21	0,892
	Intra-grupos	358,19	372,00	0,96		
	Total	358,78	375,00			
DT Pliegue tricipital	Inter-grupos	3,33	3,00	1,11	1,13	0,337
	Intra-grupos	365,14	372,00	0,98		
	Total	368,46	375,00			

TABLA LXXVII. Resumen de test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y la desviación típica para edad y sexo de peso, talla, IMC, perímetro braquial, perímetro cefálico, pliegue subescapular y pliegue tricipital

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la desviación típica de peso (para edad y sexo) (I)

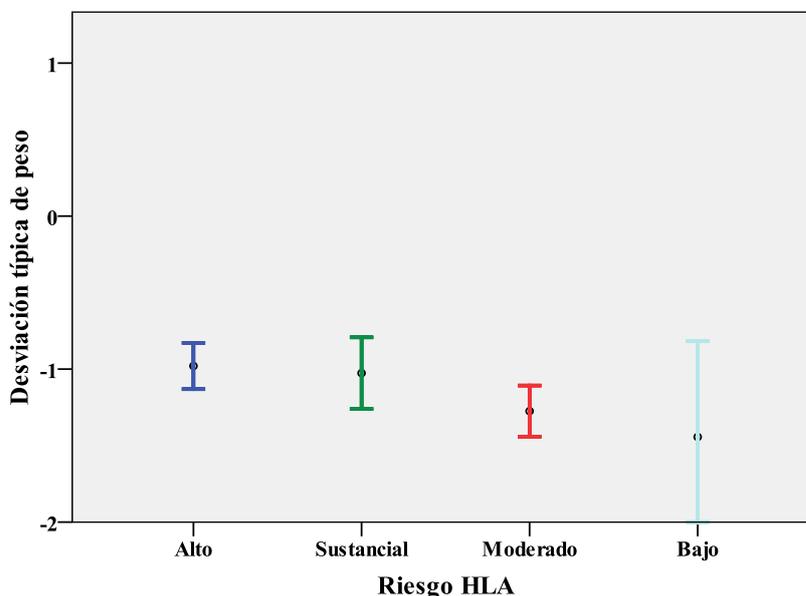


GRAFICO XXXIII. Media (IC 95%) de la desviación típica de peso (para edad y sexo) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	8,30	3	2,77	2,77	0,042
Residual	378,77	379	0,99		
Total	387,08	382			

TABLA LXXVIII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica de peso (para edad y sexo)

Riesgo Numerico	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Bajo	17	-1,44
Moderado	113	-1,27
Sustancial	89	-1,03
Alto	164	-0,98
Sig.		0,112

TABLA LXXIX. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica de peso (para edad y sexo)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la desviación típica de peso (para edad y sexo) (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-0,17	0,26	1,000	-0,86	0,52
	Sustancial	-0,42	0,26	0,694	-1,12	0,28
	Alto	-0,46	0,25	0,416	-1,14	0,21
Moderado	Bajo	0,17	0,26	1,000	-0,52	0,86
	Sustancial	-0,25	0,14	0,484	-0,62	0,13
	Alto	-0,29	0,12	0,098	-0,62	0,03
Sustancial	Bajo	0,42	0,26	0,694	-0,28	1,12
	Moderado	0,25	0,14	0,484	-0,13	0,62
	Alto	-0,05	0,13	1,000	-0,40	0,30
Alto	Bajo	0,46	0,25	0,416	-0,21	1,14
	Moderado	0,29	0,12	0,098	-0,03	0,62
	Sustancial	0,05	0,13	1,000	-0,30	0,40

TABLA LXXX. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica de peso (para edad y sexo)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	-1,44	0,24		-5,95	0,000
Riesgo alto	0,46	0,26	0,23	1,82	0,069
Riesgo sustancial	0,42	0,27	0,18	1,58	0,116
Riesgo moderado	0,17	0,26	0,08	0,65	0,516

TABLA LXXXI. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica de peso (para edad y sexo)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la desviación típica de talla (para edad y sexo) (I)

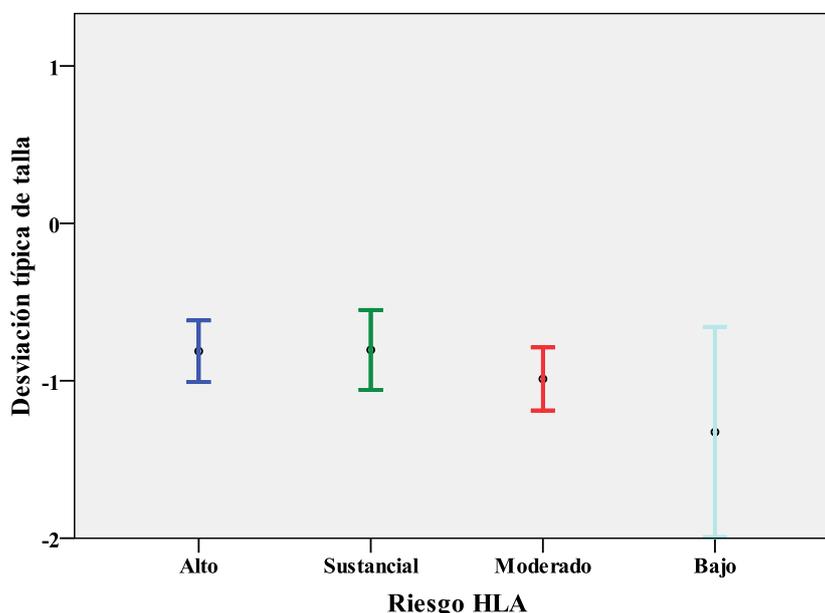


GRAFICO XXXIV. Media (IC 95%) de la desviación típica de talla (para edad y sexo) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	5,96	3	1,99	1,378	0,249
Residual	546,81	379	1,44		
Total	552,77	382			

TABLA LXXXII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica de talla (para edad y sexo)

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Bajo	17	-1,33
Moderado	113	-0,99
Alto	164	-0,81
Sustancial	89	-0,81
Sig.		0,153

TABLA LXXXIII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica de talla (para edad y sexo)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la desviación típica de talla (para edad y sexo) (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-0,34	0,31	1,000	-1,17	0,49
	Sustancial	-0,52	0,32	0,610	-1,36	0,32
	Alto	-0,51	0,31	0,572	-1,33	0,30
Moderado	Bajo	0,34	0,31	1,000	-0,49	1,17
	Sustancial	-0,18	0,17	1,000	-0,64	0,27
	Alto	-0,18	0,15	1,000	-0,57	0,21
Sustancial	Bajo	0,52	0,32	0,610	-0,32	1,36
	Moderado	0,18	0,17	1,000	-0,27	0,64
	Alto	0,01	0,16	1,000	-0,41	0,43
Alto	Bajo	0,51	0,31	0,566	-0,30	1,33
	Moderado	0,18	0,15	1,000	-0,21	0,57
	Sustancial	-0,01	0,16	1,000	-0,43	0,41

TABLA LXXXIV. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica de talla (para edad y sexo)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	-1,33	0,29		-4,55	0,00
Riesgo alto	0,51	0,31	0,21	1,68	0,094
Riesgo sustancial	0,52	0,32	0,18	1,64	0,102
Riesgo moderado	0,34	0,31	0,13	1,08	0,281

TABLA LXXXV. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica de talla (para edad y sexo)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la desviación típica de IMC (para edad y sexo) (I)

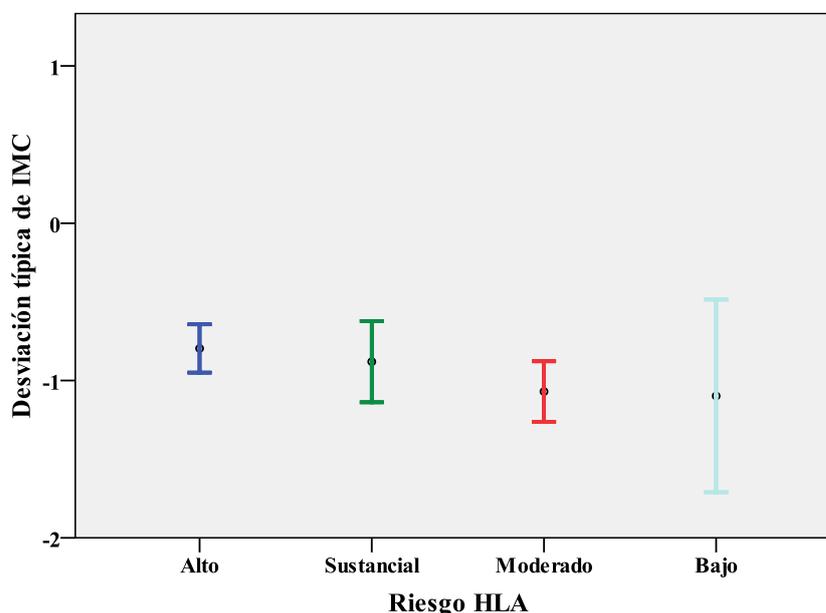


GRAFICO XXXV. Media (IC 95%) de la desviación típica de IMC (para edad y sexo) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	5,71	3	1,9	1,65	0,176
Residual	435,85	379	1,15		
Total	441,56	382			

TABLA LXXXVI. Test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica de IMC (para edad y sexo)

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Bajo	17	-1,10
Moderado	113	-1,07
Sustancial	89	-0,88
Alto	164	-0,80
Sig.		0,522

TABLA LXXXVII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica de IMC (para edad y sexo)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la desviación típica de IMC (para edad y sexo) (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-0,03	0,28	1,000	-0,77	0,71
	Sustancial	-0,22	0,28	1,000	-0,97	0,54
	Alto	-0,30	0,27	1,000	-1,03	0,42
Moderado	Bajo	0,03	0,28	1,000	-0,71	0,77
	Sustancial	-0,19	0,15	1,000	-0,59	0,21
	Alto	-0,27	0,13	0,223	-0,62	0,07
Sustancial	Bajo	0,22	0,28	1,000	-0,54	0,97
	Moderado	0,19	0,15	1,000	-0,21	0,59
	Alto	-0,08	0,14	1,000	-0,46	0,29
Alto	Bajo	0,30	0,27	1,000	-0,42	1,03
	Moderado	0,27	0,13	0,223	-0,07	0,62
	Sustancial	0,08	0,14	1,00	-0,29	0,46

TABLA LXXXVIII. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica de IMC (para edad y sexo)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	-1,10	0,26		-4,22	0,000
Riesgo alto	0,30	0,27	0,14	1,10	0,270
Riesgo sustancial	0,22	0,28	0,09	0,77	0,444
Riesgo moderado	0,03	0,28	0,01	0,10	0,921

TABLA LXXXIX. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica de IMC (para edad y sexo)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la desviación típica del perímetro cefálico (para edad y sexo) (I)

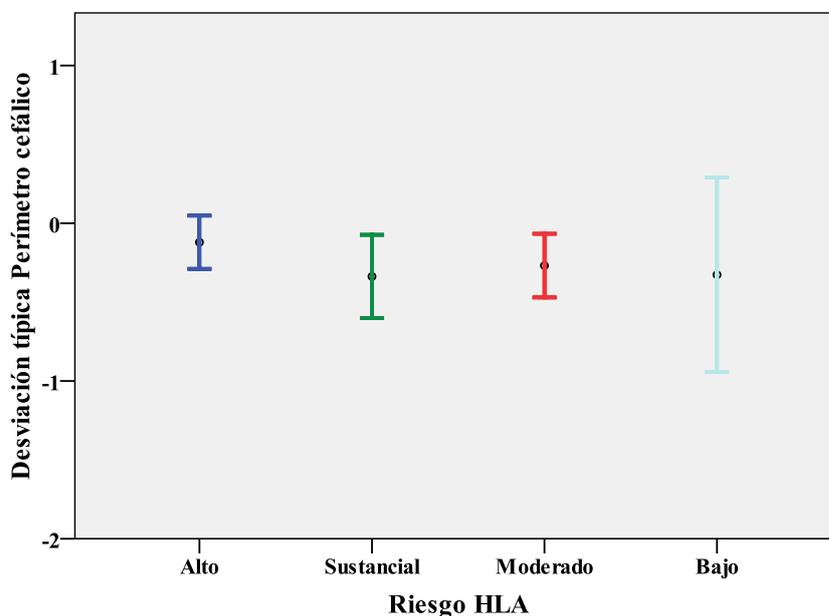


GRAFICO XXXVI. Media (IC 95%) de la desviación típica de perímetro cefálico (para edad y sexo) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	3,24	3,00	1,08	0,86	0,464
Residual	471,41	373,00	1,26		
Total	474,65	376,00			

TABLA XC. Test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica del perímetro cefálico (para edad y sexo)

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Sustancial	87	-0,34
Bajo	17	-0,33
Moderado	112	-0,27
Alto	161	-0,12
Sig.		0,787

TABLA XCI. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica del perímetro cefálico (para edad y sexo)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la desviación típica del perímetro cefálico (para edad y sexo) (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-0,06	0,29	1,000	-0,83	0,72
	Sustancial	0,01	0,30	1,000	-0,78	0,80
	Alto	-0,21	0,29	1,000	-0,97	0,55
Moderado	Bajo	0,06	0,29	1,000	-0,72	0,83
	Sustancial	0,07	0,16	1,000	-0,36	0,49
	Alto	-0,15	0,14	1,000	-0,52	0,22
Sustancial	Bajo	-0,01	0,30	1,000	-0,80	0,78
	Moderado	-0,07	0,16	1,000	-0,49	0,36
	Alto	-0,22	0,15	0,891	-0,61	0,18
Alto	Bajo	0,21	0,29	1,000	-0,55	0,97
	Moderado	0,15	0,14	1,000	-0,22	0,52
	Sustancial	0,22	0,15	0,891	-0,18	0,61

TABLA XCII. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica del perímetro cefálico (para edad y sexo)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	-0,33	0,27		-1,20	0,232
Riesgo alto	0,21	0,29	0,09	0,72	0,473
Riesgo sustancial	-0,01	0,30	0,00	-0,04	0,971
Riesgo moderado	0,06	0,29	0,02	0,20	0,844

TABLA XCIII. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica del perímetro cefálico (para edad y sexo)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la desviación típica del perímetro braquial (para edad y sexo) (I)

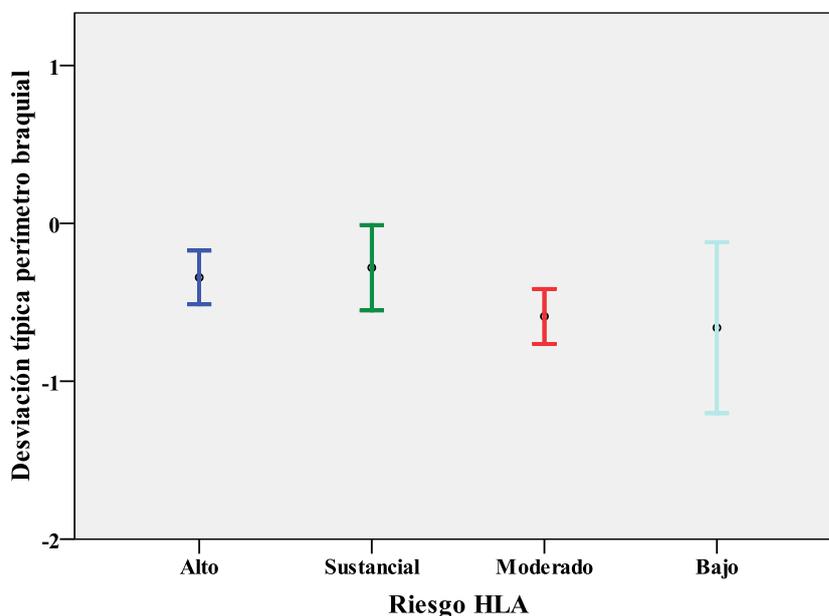


GRAFICO XXXVII. Media (IC 95%) de la desviación típica del perímetro braquial (para edad y sexo) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	6,84	3	2,28	1,92	0,126
Residual	441,35	372	1,19		
Total	448,19	375			

TABLA XCIV. Test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica del perímetro braquial (para edad y sexo)

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Bajo	17	-0,66
Moderado	112	-0,59
Alto	160	-0,34
Sustancial	87	-0,28
Sig.		0,331

TABLA XCV. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica de perímetro braquial (para edad y sexo)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la desviación típica del perímetro braquial (para edad y sexo) (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-0,07	0,28	1,000	-0,82	0,68
	Sustancial	-0,38	0,29	1,000	-1,15	0,39
	Alto	-0,32	0,28	1,000	-1,06	0,42
Moderado	Bajo	0,07	0,28	1,000	-0,68	0,82
	Sustancial	-0,31	0,16	0,290	-0,72	0,10
	Alto	-0,25	0,13	0,401	-0,60	0,11
Sustancial	Bajo	0,38	0,29	1,000	-0,39	1,15
	Moderado	0,31	0,16	0,290	-0,10	0,72
	Alto	0,06	0,15	1,000	-0,32	0,45
Alto	Bajo	0,32	0,28	1,000	-0,42	1,06
	Moderado	0,25	0,13	0,401	-0,11	0,60
	Sustancial	-0,06	0,15	1,000	-0,45	0,32

TABLA XCVI. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica del perímetro braquial (para edad y sexo)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	-0,66	0,26		-2,50	0,013
Riesgo alto	0,32	0,28	0,14	1,15	0,252
Riesgo sustancial	0,38	0,29	0,15	1,32	0,189
Riesgo moderado	0,07	0,284	0,3	0,254	0,800

TABLA XCVII. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica del perímetro braquial (para edad y sexo)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la desviación típica del pliegue tricipital (para edad y sexo) (I)

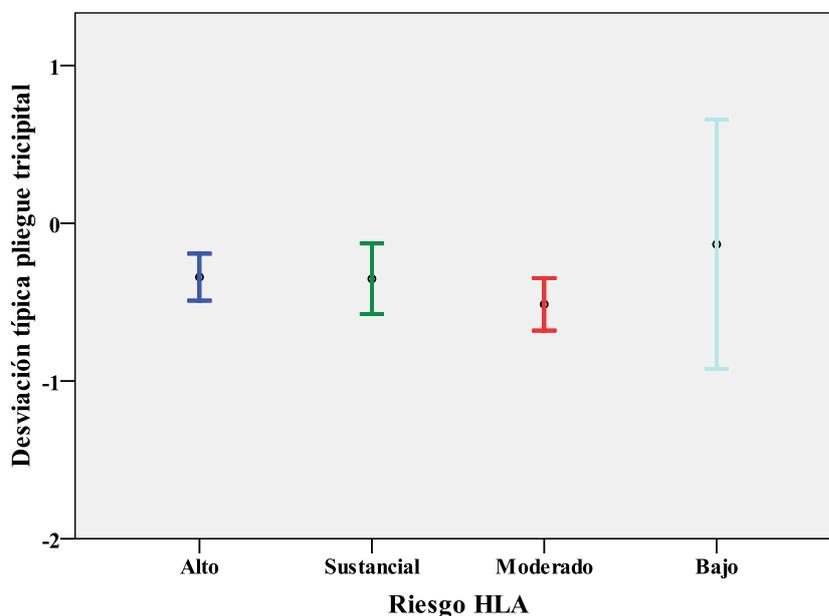


GRAFICO XXXVIII. Media (IC 95%) de la desviación típica de pliegue tricipital (para edad y sexo) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	3,32	3	1,11	1,13	0,337
Residual	365,14	372	0,98		
Total	368,46	375			

TABLA XCVIII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica del pliegue tricipital (para edad y sexo)

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Moderado	112	-0,51
Sustancial	87	-0,35
Alto	160	-0,34
Bajo	17	-0,13
Sig.		0,250

TABLA XCIX. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica del pliegue tricipital (para edad y sexo)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la desviación típica del pliegue tricipital (para edad y sexo) (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	0,38	0,26	0,850	-0,30	1,06
	Sustancial	0,22	0,26	1,000	-0,48	0,92
	Alto	0,21	0,25	1,000	-0,46	0,88
Moderado	Bajo	-0,38	0,26	0,850	-1,06	0,30
	Sustancial	-0,16	0,14	1,000	-0,54	0,21
	Alto	-0,17	0,12	0,953	-0,50	0,15
Sustancial	Bajo	-0,22	0,26	1,000	-0,92	0,48
	Moderado	0,16	0,14	1,000	-0,21	0,54
	Alto	-0,01	0,13	1,000	-0,36	0,34
Alto	Bajo	-0,21	0,25	1,000	-0,88	0,46
	Moderado	0,17	0,12	0,953	-0,15	0,50
	Sustancial	0,01	0,13	1,000	-0,34	0,36

TABLA C. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica del pliegue tricipital (para edad y sexo)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	-0,13	0,24		-0,56	0,578
Riesgo alto	-0,21	0,25	-0,10	-0,82	0,412
Riesgo sustancial	-0,22	0,26	-0,09	-0,83	0,407
Riesgo moderado	-0,38	0,26	-0,17	-1,47	0,142

TABLA CI. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica del pliegue tricipital (para edad y sexo)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la desviación típica del pliegue subescapular (para edad y sexo) (I)

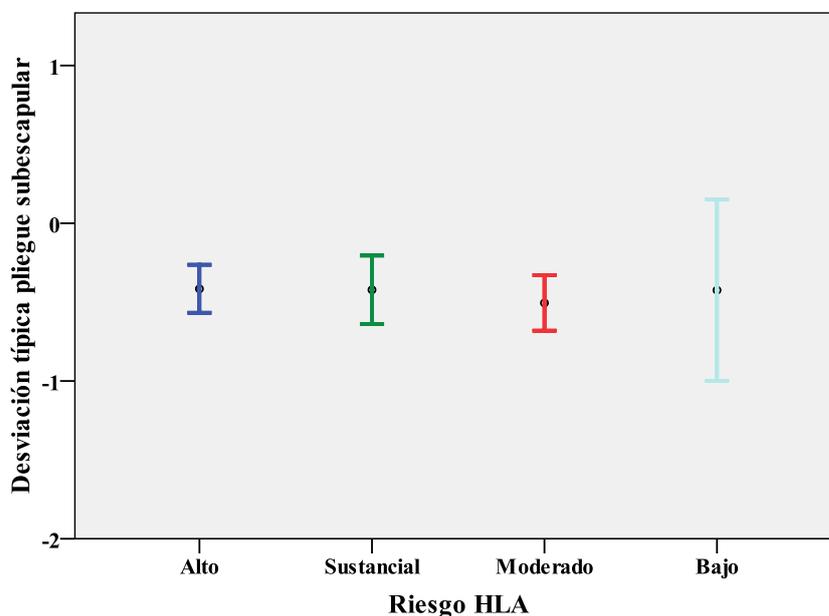


GRAFICO XXXIX. Media (IC 95%) de la desviación típica del pliegue subescapular (para edad y sexo) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	0,60	3,00	0,20	0,21	0,892
Residual	358,19	372,00	0,96		
Total	358,78	375,00			

TABLA CII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica del pliegue subescapular (para edad y sexo)

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Moderado	112	-0,51
Bajo	17	-0,42
Sustancial	87	-0,42
Alto	160	-0,42
Sig.		0,971

TABLA CIII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica del pliegue subescapular (para edad y sexo)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la desviación típica del pliegue subescapular (para edad y sexo) (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	0,08	0,26	1,000	-0,60	0,76
	Sustancial	0,00	0,26	1,000	-0,69	0,69
	Alto	-0,01	0,25	1,000	-0,67	0,66
Moderado	Bajo	-0,08	0,26	1,000	-0,76	0,60
	Sustancial	-0,08	0,14	1,000	-0,46	0,29
	Alto	-0,09	0,12	1,000	-0,41	0,23
Sustancial	Bajo	0,00	0,26	1,000	-0,69	0,69
	Moderado	0,08	0,14	1,000	-0,29	0,46
	Alto	-0,01	0,13	1,000	-0,35	0,34
Alto	Bajo	0,01	0,25	1,000	-0,66	0,67
	Moderado	0,09	0,12	1,000	-0,23	0,41
	Sustancial	0,01	0,13	1,000	-0,34	0,35

TABLA CIV. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica del pliegue subescapular (para edad y sexo)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	-0,42	0,24		-1,78	0,076
Riesgo alto	0,01	0,25	0,00	0,04	0,972
Riesgo sustancial	0,00	0,26	0,00	0,01	0,993
Riesgo moderado	-0,08	0,26	-0,04	-0,32	0,752

TABLA CV. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo de HLA y la Desviación Típica del pliegue subescapular (para edad y sexo)

2.4 RELACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE RIESGO DE HLA Y LA MALABSORCIÓN EN HECES EN LOS PACIENTES CELIACOS

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Ácidos grasos/grasa neutra en heces	Inter-grupos	202,64	3	67,55	6,11	0,001
	Intra-grupos	2323,18	210	11,06		
	Total	2525,83	213			
Grasa Total	Inter-grupos	93,41	3	31,14	2,77	0,042
	Intra-grupos	2356,26	210	11,22		
	Total	2449,67	213			

TABLA CVI. Resumen de test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y la grasa total y la relación entre ácidos grasos y grasa neutra

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la relación ácidos grasos/grasa neutra en heces (I)

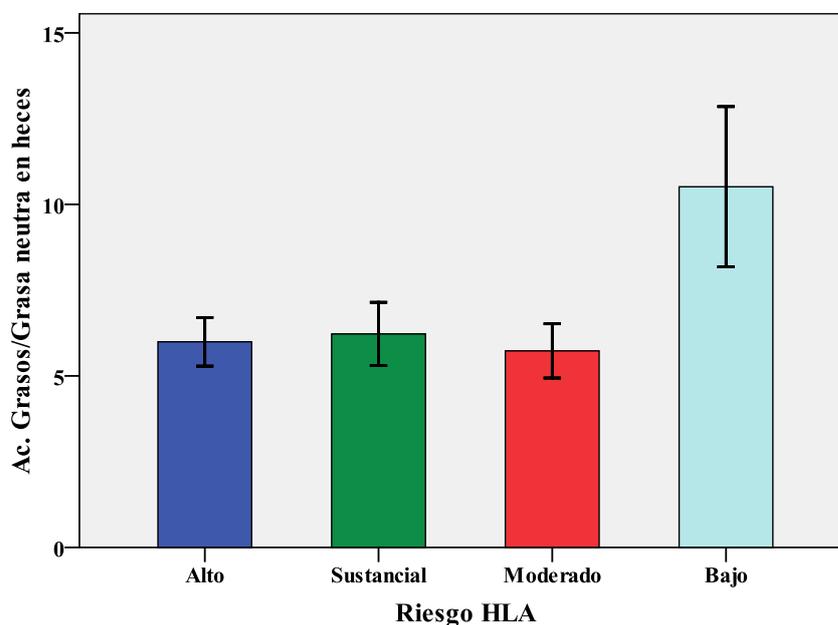


GRAFICO XXXV. Media (IC 95%) de la relación ácidos grasos/grasa neutra (%) en heces para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	202,65	3,00	67,55	6,11	0,001
Residual	2323,18	210,00	11,06		
Total	2525,83	213,00			

TABLA CVII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y la relación ácidos grasos/grasa neutra en heces

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Moderado	55	5,73	
Alto	102	5,99	
Sustancial	47	6,22	
Bajo	10		10,51
Sig.		0,850	1,000

TABLA CVIII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo de HLA y la relación ácidos grasos/grasa neutra en heces

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la relación ácidos grasos/grasa neutra en heces (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	4,79	1,14	0,000	1,74	7,83
	Sustancial	4,29	1,16	0,002	1,21	7,38
	Alto	4,52	1,10	0,000	1,58	7,46
Moderado	Bajo	-4,79	1,14	0,000	-7,83	-1,74
	Sustancial	-0,49	0,66	1,000	-2,25	1,27
	Alto	-0,26	0,56	1,000	-1,75	1,22
Sustancial	Bajo	-4,29	1,16	0,002	-7,38	-1,21
	Moderado	0,49	0,66	1,000	-1,27	2,25
	Alto	0,23	0,59	1,000	-1,33	1,79
Alto	Bajo	-4,52	1,10	0,000	-7,46	-1,58
	Moderado	0,26	0,56	1,000	-1,22	1,75
	Sustancial	-0,23	0,59	1,000	-1,79	1,33

TABLA CIX. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo de HLA y la relación ácidos grasos/grasa neutra en heces

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	10,51	1,05		10,00	0,000
Riesgo alto	-4,52	1,10	-0,66	-4,10	0,000
Riesgo sustancial	-4,29	1,16	-0,52	-3,71	0,000
Riesgo moderado	-4,79	1,14	-0,61	-4,19	0,000

TABLA CX. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo de HLA y la relación ácidos grasos/grasa neutra en heces

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la grasa total en heces (I)

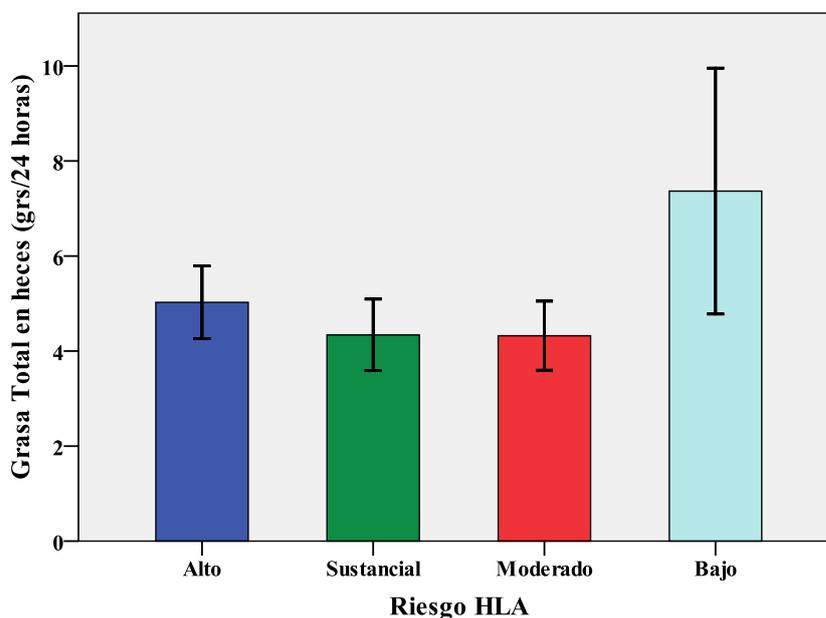


GRAFICO XXXVI. Media (IC 95%) grasa total en heces (gr/ 24 horas) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	93,41	3	31,13	2,78	0,042
Residual	2356,26	210	11,22		
Total	2449,70	213			

TABLA CXI. Test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y grasa total en heces

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Moderado	55	4,32	
Sustancial	46	4,34	
Alto	103	5,03	
Bajo	10		7,37
Sig.		0,723	1,000

TABLA CXII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo de HLA y la grasa total en heces

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la grasa total en heces (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	3,04	1,15	0,053	-0,02	6,11
	Sustancial	3,03	1,17	0,062	-0,09	6,14
	Alto	2,34	1,11	0,216	-0,61	5,30
Moderado	Bajo	-3,04	1,15	0,053	-6,11	0,02
	Sustancial	-0,02	0,67	1,000	-1,80	1,76
	Alto	-0,70	0,56	1,000	-2,19	0,79
Sustancial	Bajo	-3,03	1,17	0,062	-6,14	0,09
	Moderado	0,02	0,67	1,000	-1,76	1,80
	Alto	-0,69	0,59	1,000	-2,27	0,90
Alto	Bajo	-2,34	1,11	0,216	-5,30	0,61
	Moderado	0,70	0,56	1,000	-0,79	2,19
	Sustancial	0,69	0,59	1,000	-0,90	2,27

TABLA CXIII. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo de HLA y la grasa total en heces

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	7,37	1,06		6,96	0,000
Riesgo alto	-2,34	1,11	-0,35	-2,11	0,036
Riesgo sustancial	-3,03	1,17	-0,37	-2,59	0,010
Riesgo moderado	-3,04	1,15	-0,39	-2,64	0,009

TABLA CXIV. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo de HLA y la grasa total en heces

2.5 RELACIÓN ESTADÍSTICA ENTRE LOS GRUPOS DE RIESGO DE HLA Y LOS NIVELES SÉRICOS NUTRICIONALES (I)

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Albumina	Inter-grupos	2,67	3	0,89	3,24	0,022
	Intra-grupos	97,37	355	0,27		
	Total	100,04	358			
Prealbumina	Inter-grupos	29,51	3	9,84	0,64	0,592
	Intra-grupos	5326,31	345	15,44		
	Total	5355,82	348			
Ac. Fólico	Inter-grupos	408,39	3	136,13	2,28	0,081
	Intra-grupos	9177,62	154	59,60		
	Total	9586,01	157			
Vit B12	Inter-grupos	499329,67	3	166443,22	1,98	0,119
	Intra-grupos	13460000,00	160	84123,07		
	Total	13960000,00	163			
Colesterol	Inter-grupos	4406,43	3	1468,81	1,47	0,221
	Intra-grupos	356680,98	358	996,32		
	Total	361087,41	361			
Triglicéridos	Inter-grupos	2002,35	3	667,45	0,27	0,848
	Intra-grupos	518627,54	209	2481,47		
	Total	520629,89	212			
Hemoglobina	Inter-grupos	0,57	3	0,19	0,15	0,929
	Intra-grupos	453,88	362	1,25		
	Total	454,45	365			
Hematocrito	Inter-grupos	6,52	3	2,17	0,24	0,871
	Intra-grupos	3343,93	363	9,21		
	Total	3350,45	366			

TABLA CXV. Resumen de test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y los niveles séricos de albumina, prealbumina, ac. fólico, vitamina B12, colesterol, triglicéridos, hemoglobina, hematocrito, hierro, ferritina, transferrina, zinc, cobre, leptina, somatomedina, IGFBP-3.

2.5 RELACIÓN ESTADÍSTICA ENTRE LOS GRUPOS DE RIESGO DE HLA Y LOS NIVELES SÉRICOS NUTRICIONALES (II)

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Hierro	Inter-grupos	678,78	3	226,26	0,22	0,884
	Intra-grupos	374040,07	360	1039,00		
	Total	374718,85	363			
Ferritina	Inter-grupos	804,39	3	268,13	0,70	0,552
	Intra-grupos	135797,94	355	382,53		
	Total	136602,33	358			
Trasferrina	Inter-grupos	19673,92	3	6557,97	1,97	0,118
	Intra-grupos	1167452,52	351	3326,08		
	Total	1187126,45	354			
Zinc	Inter-grupos	480,40	3	160,13	0,49	0,687
	Intra-grupos	115013,37	354	324,90		
	Total	115493,77	357			
Cobre	Inter-grupos	3143,48	3	1047,83	0,91	0,439
	Intra-grupos	414496,53	358	1157,81		
	Total	417640,01	361			
IGFBP-3	Inter-grupos	1,39	3	0,46	0,46	0,710
	Intra-grupos	304,42	304	1,00		
	Total	305,80	307			
Leptina	Inter-grupos	52,43	3	17,48	0,96	0,411
	Intra-grupos	4992,10	275	18,15		
	Total	5044,53	278			
Somatomedina	Inter-grupos	19186,58	3	6395,53	0,69	0,560
	Intra-grupos	2780438,62	299	9299,13		
	Total	2799625,20	302			

TABLA CXVI. Resumen de test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y niveles séricos de hierro, ferritina, transferrina, zinc, cobre, leptina, somatomedina y IGFBP-3

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de albumina sérica (I)

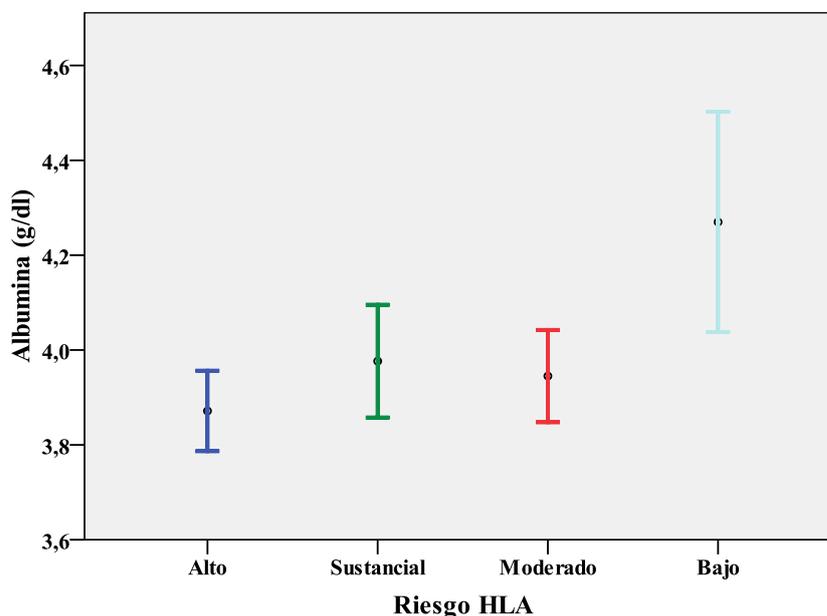


GRAFICO XXXVII. Media (IC 95%) de los niveles de albúmina (g/dl) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	2,67	3	0,89	3,24	0,022
Residual	97,37	355	0,27		
Total	100,04	358			

TABLA CXVII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de albúmina

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Alto	150	3,87	
Moderado	106	3,95	
Sustancial	86	3,98	
Bajo	17		4,27
Sig.		0,601	1,000

TABLA CXVIII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de albúmina

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de albumina sérica (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	0,33	0,14	0,109	-0,04	0,69
	Sustancial	0,29	0,14	0,213	-0,08	0,66
	Alto	,398*	0,13	0,019	0,04	0,75
Moderado	Bajo	-0,33	0,14	0,109	-0,69	0,04
	Sustancial	-0,03	0,08	1,000	-0,23	0,17
	Alto	0,07	0,07	1,000	-0,1	0,25
Sustancial	Bajo	-0,29	0,14	0,213	-0,66	0,08
	Moderado	0,03	0,08	1,000	-0,17	0,23
	Alto	0,11	0,07	0,836	-0,08	0,29
Alto	Bajo	-,398*	0,13	0,019	-0,75	-0,04
	Moderado	-0,07	0,07	1,000	-0,25	0,1
	Sustancial	-0,11	0,07	0,836	-0,29	0,08

TABLA CXIX. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de albúmina

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	4,27	0,13		33,62	0,000
Riesgo alto	-0,40	0,13	-0,37	-2,97	0,003
Riesgo sustancial	-0,29	0,14	-0,24	-2,11	0,035
Riesgo moderado	-0,33	0,14	-0,28	-2,38	0,018

TABLA CXX. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de albúmina

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de prealbúmina sérica (I)

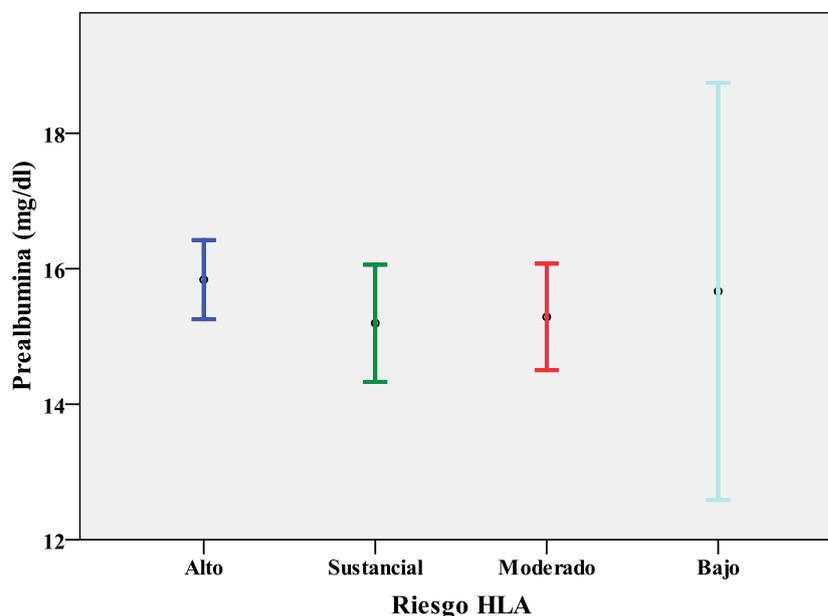


GRAFICO XXXVIII. Media (IC 95%) de los niveles prealbúmina (mg/dl) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	29,51	3	9,84	0,64	0,592
Residual	5326,31	345	15,43		
Total	5355,82	348			

TABLA CXXI. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de prealbúmina

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Sustancial	84	15,19
Moderado	103	15,29
Bajo	16	15,67
Alto	146	15,84
Sig.		0,869

TABLA CXXII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de prealbúmina

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de prealbumina sérica (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	0,38	1,06	1,000	-2,42	0,38
	Sustancial	0,47	1,07	1,000	-2,37	0,47
	Alto	-0,17	1,03	1,000	-2,92	-0,17
Moderado	Bajo	-0,38	1,06	1,000	-3,18	-0,38
	Sustancial	0,09	0,58	1,000	-1,44	0,09
	Alto	-0,55	0,51	1,000	-1,89	-0,55
Sustancial	Bajo	-0,47	1,07	1,000	-3,32	-0,47
	Moderado	-0,09	0,58	1,000	-1,63	-0,09
	Alto	-0,64	0,54	1,000	-2,07	-0,64
Alto	Bajo	0,17	1,03	1,000	-2,57	0,17
	Moderado	0,55	0,51	1,000	-0,79	0,55
	Sustancial	0,64	0,54	1,000	-0,79	0,64

TABLA CXXIII. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de prealbúmina

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	15,67	0,98		15,95	0,000
Riesgo alto	0,17	1,04	0,02	0,17	0,868
Riesgo sustancial	-0,47	1,07	-0,05	-0,44	0,661
Riesgo moderado	-0,38	1,06	-0,04	-0,36	0,720

TABLA CXXIV. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de prealbúmina

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de ácido fólico sérico (I)

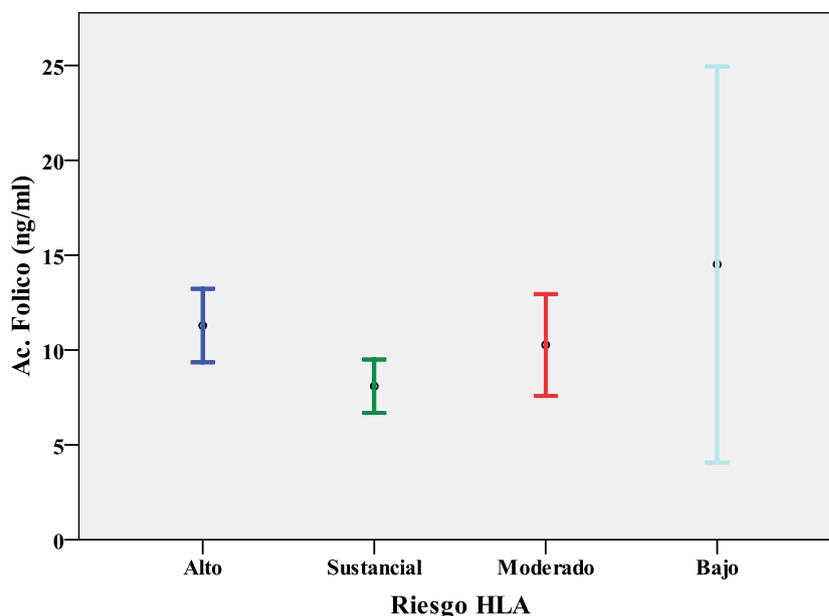


GRAFICO XXXIX. Media (IC 95%) de los niveles de ácido fólico (ng/ml) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	408,39	3	136,13	2,284	0,081
Residual	9177,62	154	59,60		
Total	9586,01	157			

TABLA CXXV. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de ácido fólico

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Sustancial	40	8,09	
Moderado	35	10,27	10,27
Alto	75	11,29	11,29
Bajo	8		14,52
Sig.		0,377	0,181

TABLA CXXVI. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de ácido fólico

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de ácido fólico sérico (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	4,25	3,03	0,975	-3,84	12,33
	Sustancial	6,42	2,99	0,199	-1,57	14,42
	Alto	3,23	2,87	1,000	-4,45	10,90
Moderado	Bajo	-4,25	3,03	0,975	-12,33	3,84
	Sustancial	2,18	1,79	1,000	-2,60	6,95
	Alto	-1,02	1,58	1,000	-5,24	3,21
Sustancial	Bajo	-6,42	2,99	0,199	-14,42	1,57
	Moderado	-2,18	1,79	1,000	-6,95	2,60
	Alto	-3,20	1,51	0,216	-7,24	0,84
Alto	Bajo	-3,23	2,87	1,000	-10,90	4,45
	Moderado	1,02	1,58	1,000	-3,21	5,24
	Sustancial	3,20	1,51	0,216	-0,84	7,24

TABLA CXXVII. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de ácido fólico

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	14,52	2,73		5,32	0,000
Riesgo alto	-3,23	2,87	-0,21	-1,12	0,263
Riesgo sustancial	-6,42	2,99	-0,36	-2,15	0,033
Riesgo moderado	-4,25	3,03	-0,23	-1,40	0,162

TABLA CXXVIII Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de ácido fólico

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de vitamina B12 sérico (I)

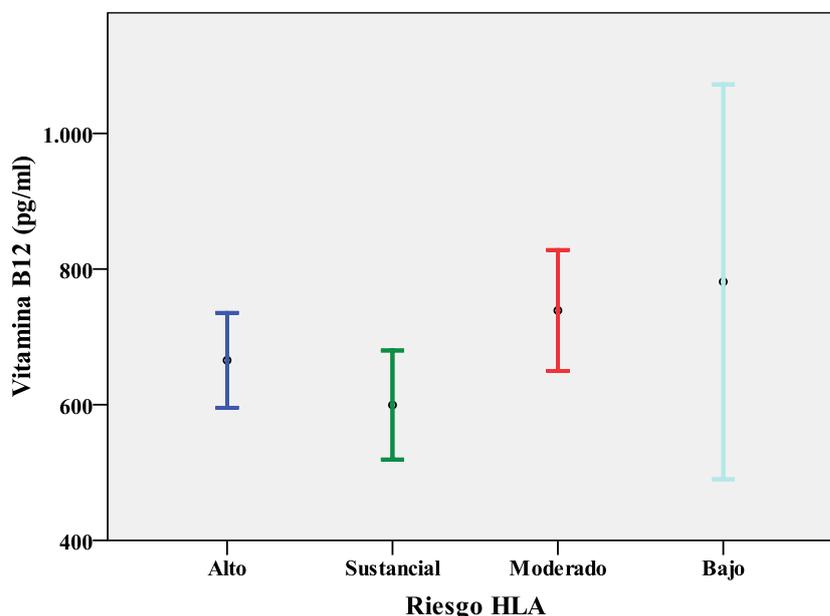


GRAFICO XL. Media (IC 95%) de los niveles de vitamina B12 (pg/ml) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	499329,66	3,00	166443,22	1,98	0,119
Residual	13460000,00	160,00	84123,07		
Total	13960000,00	163,00			

TABLA CXXIX. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de vitamina B12

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Sustancial	40	599,58
Alto	75	665,48
Moderado	40	738,98
Bajo	9	781,22
Sig.		0,151

TABLA CXXX. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de vitamina B12

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de vitamina B12 sérico (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Limite superior
Bajo	Moderado	42,25	107,01	1,000	-243,61	328,11
	Sustancial	181,65	107,01	0,549	-104,21	467,51
	Alto	115,74	102,32	1,000	-157,59	389,08
Moderado	Bajo	-42,25	107,01	1,000	-328,11	243,61
	Sustancial	139,40	64,86	0,199	-33,86	312,66
	Alto	73,49	56,79	1,000	-78,21	225,20
Sustancial	Bajo	-181,65	107,01	0,549	-467,51	104,21
	Moderado	-139,40	64,86	0,199	-312,66	33,86
	Alto	-65,91	56,79	1,000	-217,61	85,80
Alto	Bajo	-115,74	102,32	1,000	-389,08	157,59
	Moderado	-73,49	56,79	1,000	-225,20	78,21
	Sustancial	65,91	56,79	1,000	-85,80	217,61

TABLA CXXXI. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de vitamina B12

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	781,22	96,68		8,08	0,000
Riesgo alto	-115,74	102,32	-0,20	-1,13	0,260
Riesgo sustancial	-181,65	107,01	-0,27	-1,70	0,092
Riesgo moderado	-42,25	107,01	-0,06	-0,40	0,694

TABLA CXXXII. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de vitamina B12

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de colesterol sérico (I)

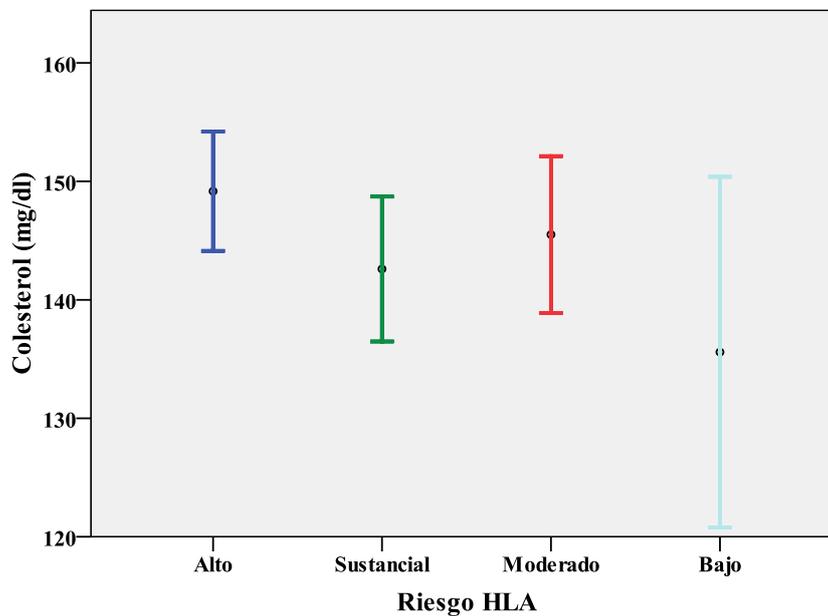


GRAFICO XLI. Media (IC 95%) de los niveles de colesterol (mg/dl) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	4406,43	3	1468,81	1,47	0,221
Residual	356680,98	358	996,31		
Total	361087,41	361			

TABLA CXXXIII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de colesterol

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Bajo	17	135,59
Sustancial	88	142,60
Moderado	105	145,51
Alto	152	149,17
Sig.		0,164

TABLA CXXXIV. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de colesterol

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de colesterol sérico (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-9,93	8,25	1,000	-31,82	11,97
	Sustancial	-7,01	8,36	1,000	-29,20	15,17
	Alto	-13,58	8,07	0,560	-35,00	7,83
Moderado	Bajo	9,93	8,25	1,000	-11,97	31,82
	Sustancial	2,91	4,56	1,000	-9,19	15,01
	Alto	-3,66	4,01	1,000	-14,28	6,97
Sustancial	Bajo	7,01	8,36	1,000	-15,17	29,20
	Moderado	-2,91	4,56	1,000	-15,01	9,19
	Alto	-6,57	4,23	0,727	-17,79	4,65
Alto	Bajo	13,58	8,07	0,560	-7,83	35,00
	Moderado	3,66	4,01	1,000	-6,97	14,28
	Sustancial	6,57	4,23	0,727	-4,65	17,79

TABLA CXXXV. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de colesterol

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	135,59	7,66		17,71	0,000
Riesgo alto	13,58	8,07	0,21	1,68	0,093
Riesgo sustancial	7,01	8,36	0,10	0,84	0,402
Riesgo moderado	9,93	8,25	0,14	1,20	0,230

TABLA CXXXVI. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de colesterol

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de triglicéridos séricos (I)

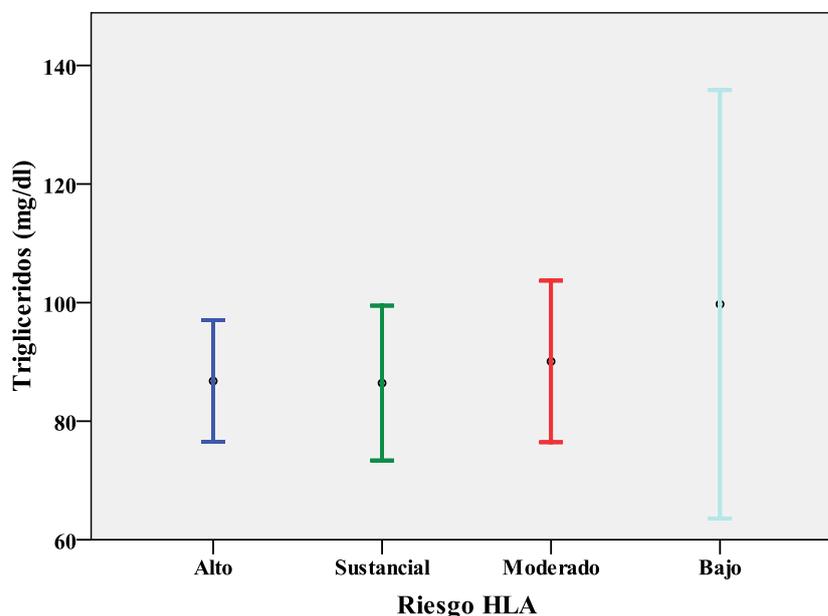


GRAFICO XLII. Media (IC 95%) de los niveles de triglicéridos (mg/dl) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	2002,35	3	667,45	0,27	0,848
Residual	518627,53	209	2481,47		
Total	520629,89	212			

TABLA CXXXVII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de triglicéridos

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Sustancial	51	86,43
Alto	100	86,78
Moderado	51	90,08
Bajo	11	99,73
Sig.		0,745

TABLA CXXXVIII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de triglicéridos

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de triglicéridos séricos (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	9,65	16,56	1,000	-34,46	53,76
	Sustancial	13,30	16,56	1,000	-30,81	57,41
	Alto	12,95	15,82	1,000	-29,20	55,10
Moderado	Bajo	-9,65	16,56	1,000	-53,76	34,46
	Sustancial	3,65	9,87	1,000	-22,63	29,92
	Alto	3,30	8,57	1,000	-19,53	26,13
Sustancial	Bajo	-13,30	16,56	1,000	-57,41	30,81
	Moderado	-3,65	9,87	1,000	-29,92	22,63
	Alto	-0,35	8,57	1,000	-23,18	22,48
Alto	Bajo	-12,95	15,82	1,000	-55,10	29,20
	Moderado	-3,30	8,57	1,000	-26,13	19,53
	Sustancial	0,35	8,57	1,000	-22,48	23,18

TABLA CXXXIX. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de triglicéridos

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	99,73	15,02		6,64	0,000
Riesgo alto	-12,95	15,82	-0,13	-0,82	0,414
Riesgo sustancial	-13,30	16,56	-0,12	-0,80	0,423
Riesgo moderado	-9,65	16,56	-0,08	-0,58	0,561

TABLA CXL. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de triglicéridos

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de hemoglobina sérica (I)

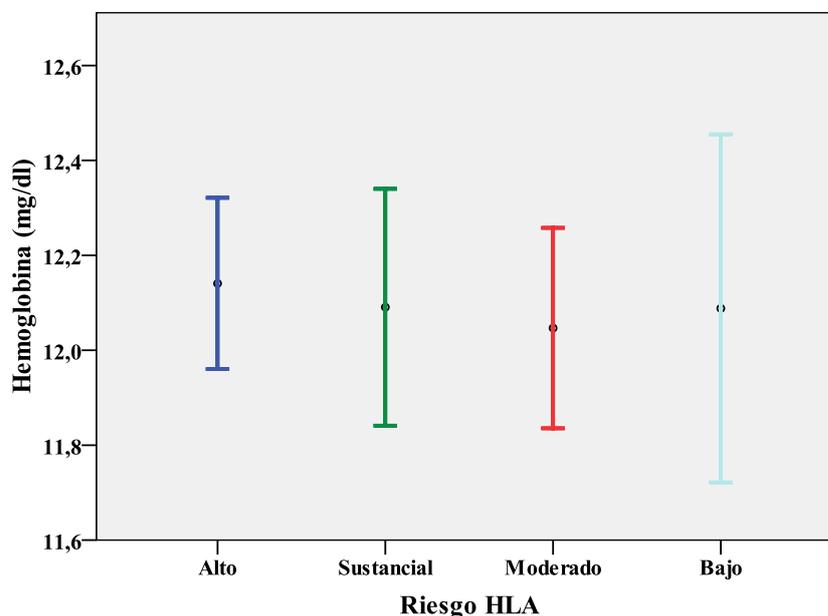


GRAFICO XLIII. Media (IC 95%) de los niveles de hemoglobina (mg/dl) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	0,57	3	0,19	0,152	0,929
Residual	453,88	362	1,26		
Total	454,45	365			

TABLA CXLI. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de hemoglobina

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Moderado	106	12,04
Bajo	17	12,09
Sustancial	86	12,09
Alto	157	12,14
Sig.		0,978

TABLA CXLII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de hemoglobina

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de hemoglobina sérica (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	0,04	0,29	1,000	-0,74	0,82
	Sustancial	0,00	0,30	1,000	-0,79	0,79
	Alto	-0,05	0,29	1,000	-0,81	0,71
Moderado	Bajo	-0,04	0,29	1,000	-0,82	0,74
	Sustancial	-0,04	0,16	1,000	-0,48	0,39
	Alto	-0,09	0,14	1,000	-0,47	0,28
Sustancial	Bajo	0,00	0,30	1,000	-0,79	0,79
	Moderado	0,04	0,16	1,000	-0,39	0,48
	Alto	-0,05	0,15	1,000	-0,45	0,35
Alto	Bajo	0,05	0,29	1,000	-0,71	0,81
	Moderado	0,09	0,14	1,000	-0,28	0,47
	Sustancial	0,05	0,15	1,000	-0,35	0,45

TABLA CXLIII. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de hemoglobina

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	12,09	0,27		44,51	0,000
Riesgo alto	0,05	0,29	0,02	0,18	0,855
Riesgo sustancial	0,00	0,30	0,00	0,01	0,993
Riesgo moderado	-0,04	0,29	-0,02	-0,14	0,887

TABLA CXLIV. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de hemoglobina

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de hematocrito sérico (I)

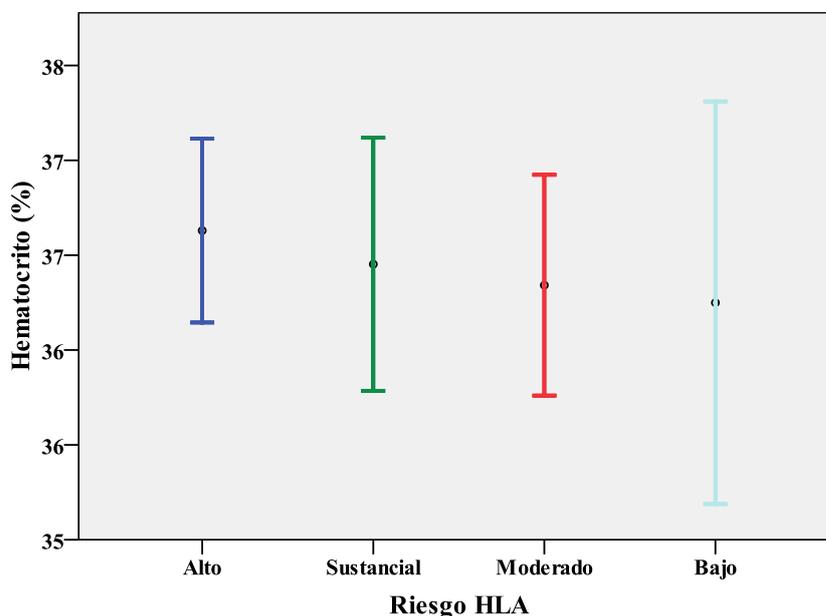


GRAFICO XLIV. Media (IC 95%) de los niveles hematocrito (%) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	6,52	3	2,17	0,236	0,871
Residual	3343,93	363	9,21		
Total	3350,45	366			

TABLA CXLV. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de hematocrito

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Bajo	17	36,25
Moderado	106	36,34
Sustancial	86	36,45
Alto	158	36,63
Sig.		0,931

TABLA CXLVI. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de hematocrito

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de hematócrito sérico (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-0,09	0,79	1,000	-2,20	2,01
	Sustancial	-0,20	0,81	1,000	-2,34	1,93
	Alto	-0,38	0,77	1,000	-2,44	1,68
Moderado	Bajo	0,09	0,79	1,000	-2,01	2,20
	Sustancial	-0,11	0,44	1,000	-1,28	1,06
	Alto	-0,29	0,38	1,000	-1,30	0,72
Sustancial	Bajo	0,20	0,81	1,000	-1,93	2,34
	Moderado	0,11	0,44	1,000	-1,06	1,28
	Alto	-0,18	0,41	1,000	-1,26	0,90
Alto	Bajo	0,38	0,77	1,000	-1,68	2,44
	Moderado	0,29	0,38	1,000	-0,72	1,30
	Sustancial	0,18	0,41	1,000	-0,90	1,26

TABLA CXLVII. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de hematócrito

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	36,25	0,74		49,24	0,000
Riesgo alto	0,38	0,78	0,06	0,49	0,624
Riesgo sustancial	0,20	0,81	0,03	0,25	0,801
Riesgo moderado	0,09	0,79	0,01	0,12	0,907

TABLA CXLVIII. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de hematócrito

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de hierro sérico (I)

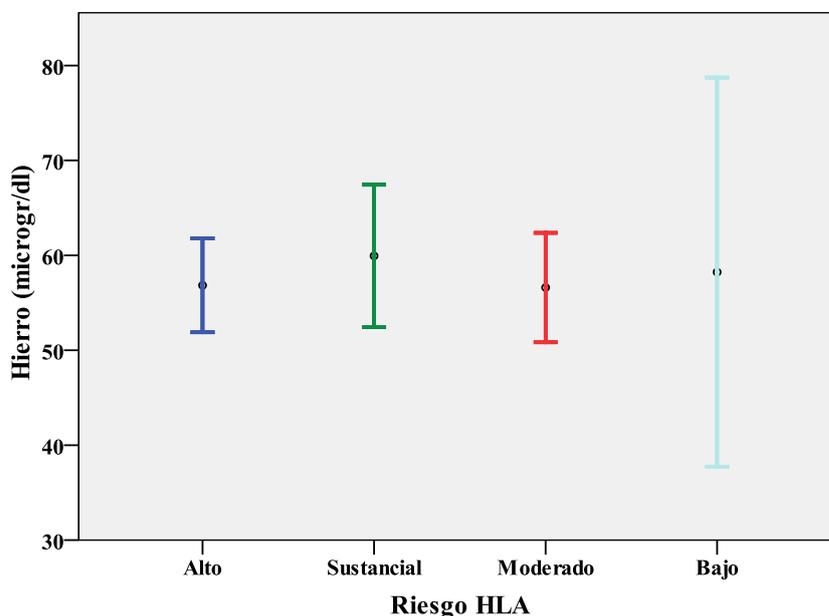


GRAFICO XLV. Media (IC 95%) de los niveles de hierro (microgr/dl) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	678,78	3	226,25	0,21	0,884
Residual	374040,07	360	1039,00		
Total	374718,85	363			

TABLA CXLIX Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de hierro

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Moderado	106	56,60
Alto	154	56,84
Bajo	17	58,24
Sustancial	87	59,94
Sig.		0,959

TABLA CL. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de hierro

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de hierro sérico (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	1,63	8,42	1,00	-20,71	23,97
	Sustancial	-1,71	8,55	1,00	-24,38	20,97
	Alto	1,40	8,24	1,00	-20,46	23,25
Moderado	Bajo	-1,63	8,42	1,00	-23,97	20,71
	Sustancial	-3,34	4,66	1,00	-15,71	9,03
	Alto	-0,23	4,07	1,00	-11,03	10,56
Sustancial	Bajo	1,71	8,55	1,00	-20,97	24,38
	Moderado	3,34	4,66	1,00	-9,03	15,71
	Alto	3,11	4,32	1,00	-8,36	14,57
Alto	Bajo	-1,40	8,24	1,00	-23,25	20,46
	Moderado	0,23	4,07	1,00	-10,56	11,03
	Sustancial	-3,11	4,32	1,00	-14,57	8,36

TABLA CLI. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de hierro

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	58,24	7,82		7,45	0,000
Riesgo alto	-1,40	8,24	-0,02	-0,17	0,865
Riesgo sustancial	1,71	8,55	0,02	0,20	0,842
Riesgo moderado	-1,63	8,42	-0,02	-0,19	0,846

TABLA CLII. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de hierro

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de ferritina sérica (I)

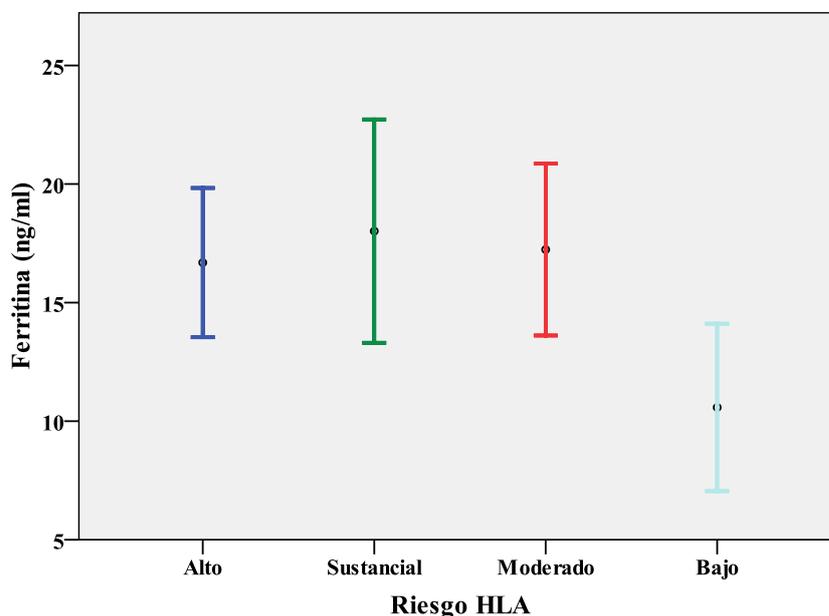


GRAFICO XLVI. Media (IC 95%) de los niveles de ferritina (ng/ml) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	804,39	3	268,13	0,71	0,55
Residual	135797,94	355	382,53		
Total	136602,33	358			

TABLA CLIII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de ferritina

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Bajo	17	10,58
Alto	151	16,68
Moderado	105	17,23
Sustancial	86	18,01
Sig.		0,263

TABLA CLIV. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de ferritina

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de ferritina sérica (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-6,66	5,11	1,000	-20,22	6,91
	Sustancial	-7,43	5,19	,918	-21,21	6,34
	Alto	-6,10	5,00	1,000	-19,38	7,17
Moderado	Bajo	6,66	5,11	1,000	-6,91	20,22
	Sustancial	-0,78	2,84	1,000	-8,32	6,77
	Alto	0,55	2,49	1,000	-6,04	7,15
Sustancial	Bajo	7,43	5,19	,918	-6,34	21,21
	Moderado	0,78	2,84	1,000	-6,77	8,32
	Alto	1,33	2,64	1,000	-5,68	8,34
Alto	Bajo	6,10	5,00	1,000	-7,17	19,38
	Moderado	-0,55	2,49	1,000	-7,15	6,04
	Sustancial	-1,33	2,64	1,000	-8,34	5,68

TABLA CLV. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de ferritina

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	10,58	4,74		2,23	0,026
Riesgo alto	6,10	5,00	0,15	1,22	0,223
Riesgo sustancial	7,43	5,19	0,16	1,43	0,153
Riesgo moderado	6,66	5,11	0,16	1,30	0,194

TABLA CLVI. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de ferritina

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de transferrina sérica (I)

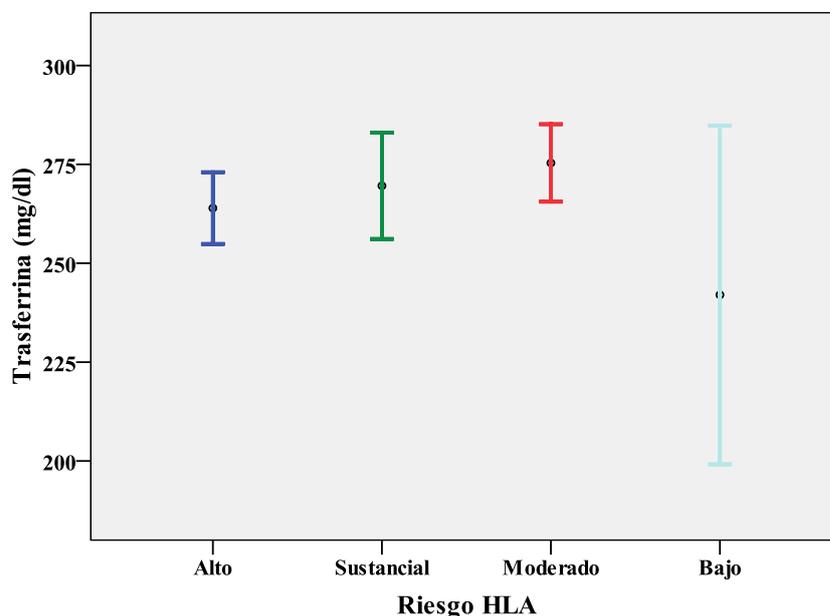


GRAFICO XLVII. Media (IC 95%) de los niveles de transferrina (mg/dl) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	19673,92	3	6557,97	1,97	0,118
Residual	1167452,52	351	3326,08		
Total	1187126,44	354			

TABLA CLVII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de transferrina

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Bajo	17	242,01	
Alto	149	263,94	263,94
Sustancial	86	269,59	269,59
Moderado	103		275,36
Sig.		0,058	0,609

TABLA CLVIII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de transferrina

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de transferrina sérica (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-33,35	15,10	0,167	-73,41	6,71
	Sustancial	-27,58	15,31	0,435	-68,20	13,03
	Alto	-21,93	14,76	0,830	-61,11	17,24
Moderado	Bajo	33,35	15,10	0,167	-6,71	73,41
	Sustancial	5,77	8,42	1,000	-16,58	28,12
	Alto	11,42	7,39	0,739	-8,19	31,03
Sustancial	Bajo	27,58	15,31	0,435	-13,03	68,20
	Moderado	-5,77	8,42	1,000	-28,12	16,58
	Alto	5,65	7,81	1,000	-15,07	26,37
Alto	Bajo	21,93	14,76	0,830	-17,24	61,11
	Moderado	-11,42	7,39	0,739	-31,03	8,19
	Sustancial	-5,65	7,81	1,000	-26,37	15,07

TABLA CLIX. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de transferrina

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	242,01	13,99		17,30	0,000
Riesgo alto	21,93	14,76	0,19	1,49	0,138
Riesgo sustancial	27,58	15,31	0,20	1,80	0,072
Riesgo moderado	33,35	15,10	0,26	2,21	0,028

TABLA CLX. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de transferrina

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de zinc sérico (I)

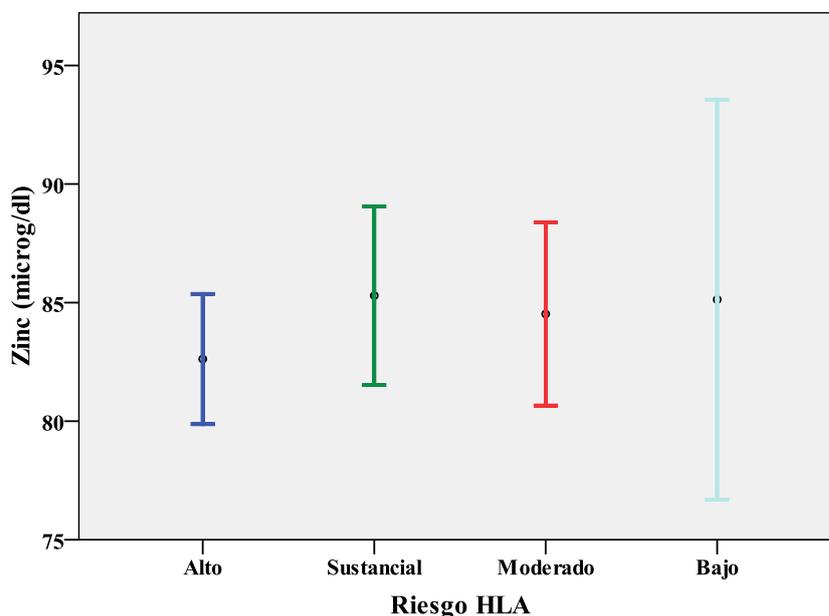


GRAFICO XLVIII. Media (IC 95%) de los niveles de zinc (microg/dl) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	480,40	3	160,13	0,49	0,687
Residual	115013,37	354	324,90		
Total	115493,77	357			

TABLA CLXI. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de zinc

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Alto	150	82,62
Moderado	104	84,52
Bajo	16	85,13
Sustancial	88	85,30
Sig.		0,897

TABLA CLXII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de zinc

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de zinc sérico (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	0,61	4,84	1,000	-12,24	13,45
	Sustancial	-0,17	4,90	1,000	-13,17	12,83
	Alto	2,51	4,74	1,000	-10,07	15,08
Moderado	Bajo	-0,61	4,84	1,000	-13,45	12,24
	Sustancial	-0,78	2,61	1,000	-7,70	6,15
	Alto	1,90	2,30	1,000	-4,20	8,00
Sustancial	Bajo	0,17	4,90	1,000	-12,83	13,17
	Moderado	0,78	2,61	1,000	-6,15	7,70
	Alto	2,68	2,42	1,000	-3,75	9,10
Alto	Bajo	-2,51	4,74	1,000	-15,08	10,07
	Moderado	-1,90	2,30	1,000	-8,00	4,20
	Sustancial	-2,68	2,42	1,000	-9,10	3,75

TABLA CLXIII. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de zinc

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	85,13	4,51		18,89	0,000
Riesgo alto	-2,51	4,74	-0,07	-0,53	0,598
Riesgo sustancial	0,17	4,90	0,00	0,04	0,972
Riesgo moderado	-0,61	4,84	-0,02	-0,13	0,900

TABLA CLXIV. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de zinc

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de cobre sérico (I)

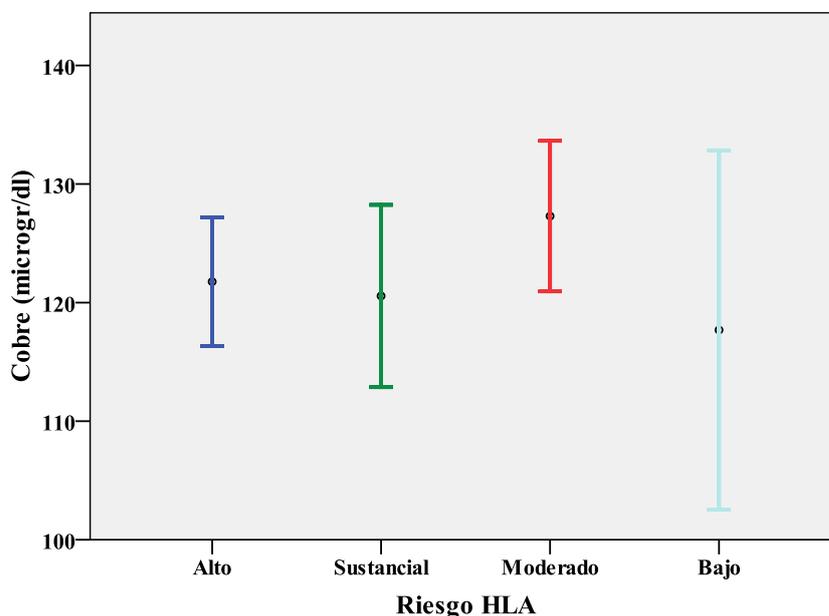


GRAFICO XLIX. Media (IC 95%) de los niveles de cobre (microgr/dl) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	3143,48	3	1047,83	0,91	0,439
Residual	414496,53	358	1157,81		
Total	417640,01	361			

TABLA CLXV. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de cobre

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Bajo	16	117,69
Sustancial	88	120,56
Alto	153	121,76
Moderado	105	127,30
Sig.		0,543

TABLA CLXVI. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de cobre

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de cobre sérico (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Limite superior
Bajo	Moderado	-9,61	9,13	1,000	-33,83	14,62
	Sustancial	-2,87	9,25	1,000	-27,40	21,66
	Alto	-4,08	8,94	1,000	-27,80	19,64
Moderado	Bajo	9,61	9,13	1,000	-14,62	33,83
	Sustancial	6,74	4,92	1,000	-6,31	19,79
	Alto	5,53	4,31	1,000	-5,91	16,97
Sustancial	Bajo	2,87	9,25	1,000	-21,66	27,40
	Moderado	-6,74	4,92	1,000	-19,79	6,31
	Alto	-1,21	4,55	1,000	-13,29	10,87
Alto	Bajo	4,08	8,94	1,000	-19,64	27,80
	Moderado	-5,53	4,31	1,000	-16,97	5,91
	Sustancial	1,21	4,55	1,000	-10,87	13,29

TABLA CLXVII. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de cobre

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	117,69	8,51		13,84	0,000
Riesgo alto	4,08	8,94	0,06	0,46	0,649
Riesgo sustancial	2,87	9,25	0,04	0,31	0,757
Riesgo moderado	9,61	9,13	0,13	1,05	0,293

TABLA CLXVIII. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de cobre

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de IGF-BP3 sérica (I)

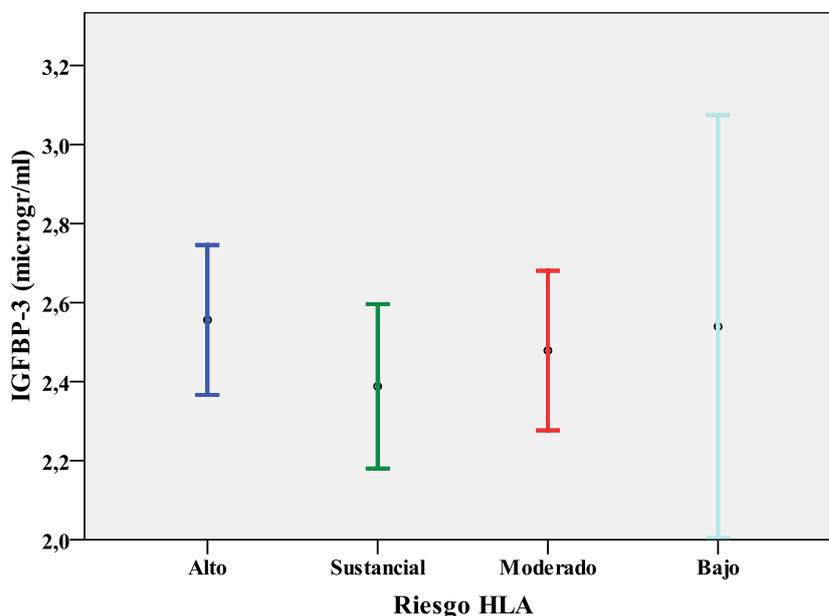


GRAFICO L. Media (IC 95%) de los niveles para IGF-BP3 (microgr/ml) cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	1,39	3	0,46	0,46	0,710
Residual	304,42	304	1,00		
Total	305,80	307			

TABLA CLXIX. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de IGF-BP3

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Sustancial	76	2,39
Moderado	92	2,48
Bajo	14	2,54
Alto	126	2,56
Sig.		0,882

TABLA CLXX. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de IGF-BP3

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de IGF-BP3 sérica (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	0,06	0,29	1,000	-0,70	0,82
	Sustancial	0,15	0,29	1,000	-0,62	0,92
	Alto	-0,02	0,28	1,000	-0,77	0,73
Moderado	Bajo	-0,06	0,29	1,000	-0,82	0,70
	Sustancial	0,09	0,16	1,000	-0,32	0,50
	Alto	-0,08	0,14	1,000	-0,44	0,29
Sustancial	Bajo	-0,15	0,29	1,000	-0,92	0,62
	Moderado	-0,09	0,16	1,000	-0,50	0,32
	Alto	-0,17	0,15	1,000	-0,55	0,22
Alto	Bajo	0,02	0,28	1,000	-0,73	0,77
	Moderado	0,08	0,14	1,000	-0,29	0,44
	Sustancial	0,17	0,15	1,000	-0,22	0,55

TABLA CLXXI. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de IGF-BP3

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	2,54	0,27		9,50	0,000
Riesgo alto	0,02	0,28	0,01	0,06	0,952
Riesgo sustancial	-0,15	0,29	-0,07	-0,52	0,604
Riesgo moderado	-0,06	0,29	-0,03	-0,21	0,833

TABLA CLXXII. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de IGF-BP3

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de leptina sérica (I)

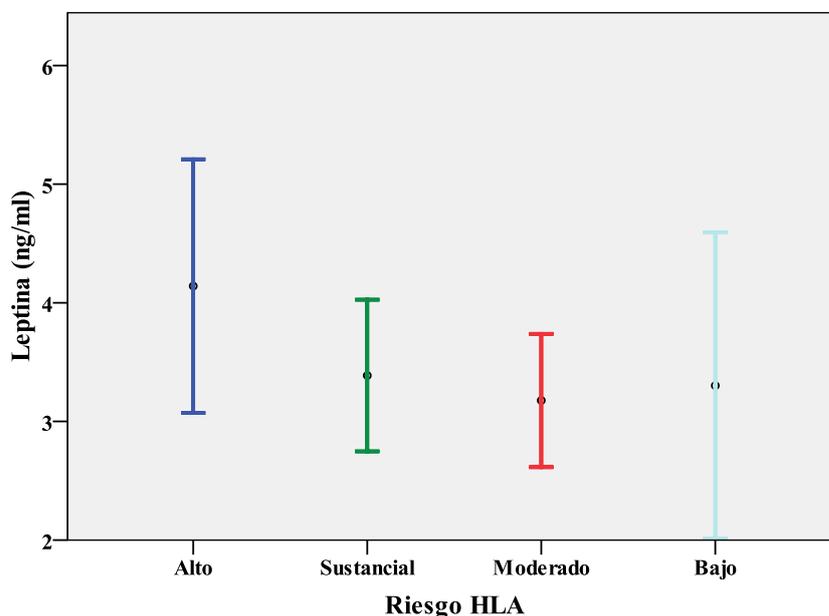


GRAFICO LI. Media (IC 95%) de los niveles de leptina (mg/ml) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	52,42	3	17,48	0,96	0,411
Residual	4992,1	275	18,15		
Total	5044,52	278			

TABLA CLXXIII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de leptina

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Moderado	80	3,18
Bajo	13	3,30
Sustancial	69	3,39
Alto	117	4,15
Sig.		0,775

TABLA CLXXIV. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de leptina

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de leptina sérica (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	1,00	1,00	1,000	1,000	1,000
	Sustancial	1,00	1,00	1,000	1,000	1,000
	Alto	1,00	1,00	1,000	1,000	1,000
Moderado	Bajo	1,00	1,00	1,000	1,000	1,000
	Sustancial	1,00	1,00	1,000	1,000	1,000
	Alto	0,72	0,72	0,720	0,720	0,720
Sustancial	Bajo	1,00	1,00	1,000	1,000	1,000
	Moderado	1,00	1,00	1,000	1,000	1,000
	Alto	1,00	1,00	1,000	1,000	1,000
Alto	Bajo	1,00	1,00	1,000	1,000	1,000
	Moderado	0,72	0,72	0,720	0,720	0,720
	Sustancial	1,00	1,00	1,000	1,000	1,000

TABLA CLXXV. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de leptina

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	3,30	1,18		2,80	0,006
Riesgo alto	0,84	1,25	0,10	0,67	0,501
Riesgo sustancial	0,09	1,29	0,01	0,07	0,948
Riesgo moderado	-0,13	1,27	-0,01	-0,10	0,921

TABLA CLXXVI. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de leptina

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de somatomedina sérica (I)

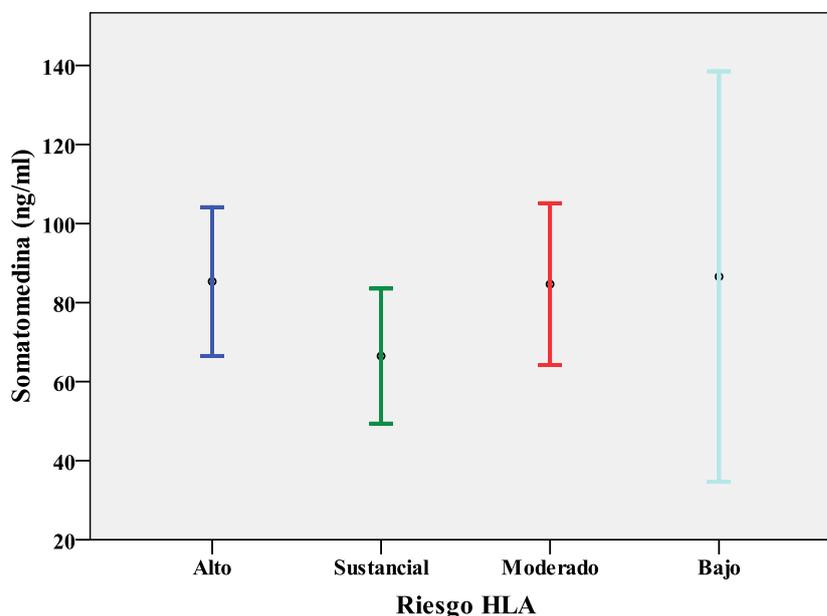


GRAFICO LII. Media (IC 95%) de los niveles somatomedina (ng/ml) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	19186,58	3	6395,52	0,688	0,560
Residual	2780438,62	299	9299,13		
Total	2799625,20	302			

TABLA CLXXVII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de somatomedina

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Sustancial	72	66,48
Moderado	89	84,66
Alto	128	85,33
Bajo	14	86,57
Sig.		0,798

TABLA CLXXVIII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de somatomedina

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de somatomedina sérica (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	1,91	27,73	1,000	-71,73	75,55
	Sustancial	20,09	28,17	1,000	-54,72	94,90
	Alto	1,24	27,15	1,000	-70,86	73,34
Moderado	Bajo	-1,91	27,73	1,000	-75,55	71,73
	Sustancial	18,18	15,29	1,000	-22,41	58,78
	Alto	-0,67	13,31	1,000	-36,02	34,68
Sustancial	Bajo	-20,09	28,17	1,000	-94,90	54,72
	Moderado	-18,18	15,29	1,000	-58,78	22,41
	Alto	-18,85	14,21	1,000	-56,58	18,88
Alto	Bajo	-1,24	27,15	1,000	-73,34	70,86
	Moderado	0,67	13,31	1,000	-34,68	36,02
	Sustancial	18,85	14,21	1,000	-18,88	56,58

TABLA CLXXIX. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de somatomedina

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	86,57	25,77		3,36	0,001
Riesgo alto	-1,24	27,15	-0,01	-0,05	0,964
Riesgo sustancial	-20,09	28,17	-0,09	-0,71	0,476
Riesgo moderado	-1,91	27,73	-0,01	-0,07	0,945

TABLA CLXXX. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de somatomedina

2.6 RELACIÓN ESTADÍSTICA ENTRE LOS GRUPOS DE RIESGO DE HLA Y LOS NIVELES SÉRICOS NO NUTRICIONALES

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Bilirrubina	Inter-grupos	0,12	3	0,04	0,46	0,708
	Intra-grupos	29,05	341	0,09		
	Total	29,17	344			
GOT	Inter-grupos	119,90	3	39,97	0,11	0,955
	Intra-grupos	123875,46	338	366,50		
	Total	123995,37	341			
GPT	Inter-grupos	2459,60	3	819,87	0,73	0,535
	Intra-grupos	379730,94	338	1123,46		
	Total	382190,54	341			
IgA	Inter-grupos	43028,77	3	14342,92	2,12	0,098
	Intra-grupos	2088797,00	308	6781,81		
	Total	2131825,77	311			
IgG	Inter-grupos	199451,04	3	66483,68	1,00	0,395
	Intra-grupos	20540000,00	308	66699,77		
	Total	20740000,00	311			
IgM	Inter-grupos	16974,72	3	5658,24	1,89	0,131
	Intra-grupos	916107,89	306	2993,82		
	Total	933082,61	309			
VSG	Inter-grupos	163,80	3	54,60	0,30	0,827
	Intra-grupos	60789,37	332	183,10		
	Total	60953,16	335			

Tabla CLXXXI. Resumen de test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y niveles séricos de GOT, GPT, bilirrubina total, IgA, IgG, IgM y VSG

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de bilirrubina sérica (I)

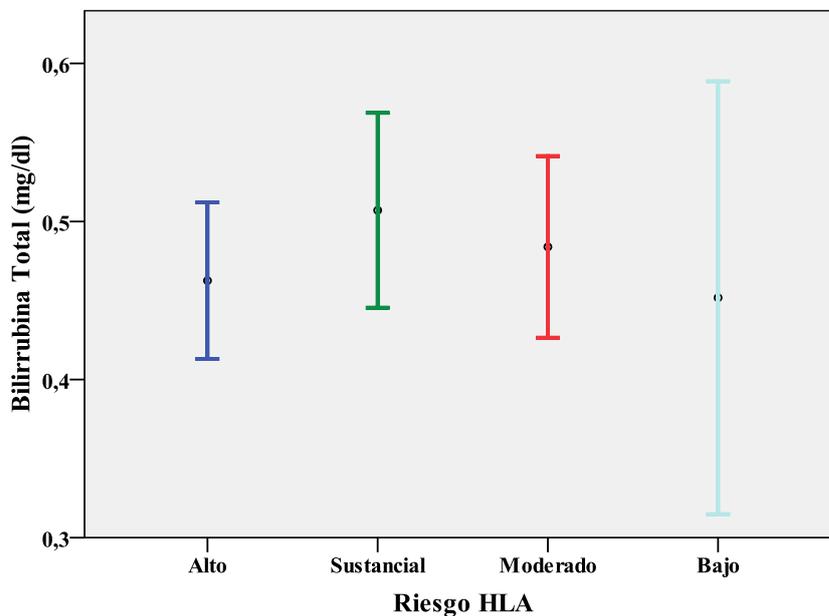


GRAFICO LIII. Media (IC 95%) de los niveles de bilirrubina (g/dl) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	0,119	3	0,04	0,464	0,708
Residual	29,05	341	0,09		
Total	29,17	344			

TABLA CLXXXII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de bilirrubina

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Bajo	17	0,45
Alto	144	0,46
Moderado	102	0,48
Sustancial	82	0,50
Sig.		0,802

TABLA CLXXXIII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de bilirrubina

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de bilirrubina sérica (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-0,032	0,077	1,000	-0,24	0,17
	Sustancial	-0,055	0,078	1,000	-0,26	0,15
	Alto	-0,011	0,075	1,000	-0,21	0,19
Moderado	Bajo	0,032	0,077	1,000	-0,17	0,24
	Sustancial	-0,023	0,043	1,000	-0,14	0,09
	Alto	0,021	0,038	1,000	-0,08	0,12
Sustancial	Bajo	0,055	0,078	1,000	-0,15	0,26
	Moderado	0,023	0,043	1,000	-0,09	0,14
	Alto	0,045	0,040	1,000	-0,06	0,15
Alto	Bajo	0,011	0,075	1,000	-0,19	0,21
	Moderado	-0,021	0,038	1,000	-0,12	0,08
	Sustancial	-0,045	0,040	1,000	-0,15	0,06

TABLA CLXXXIV. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de bilirrubina

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	0,45	0,07		6,38	0,000
Riesgo alto	0,01	0,08	0,02	0,14	0,885
Riesgo sustancial	0,06	0,08	0,08	0,71	0,478
Riesgo moderado	0,03	0,08	0,05	0,42	0,674

TABLA CLXXXV. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de bilirrubina

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de transaminasas GOT y GPT sérica (I)

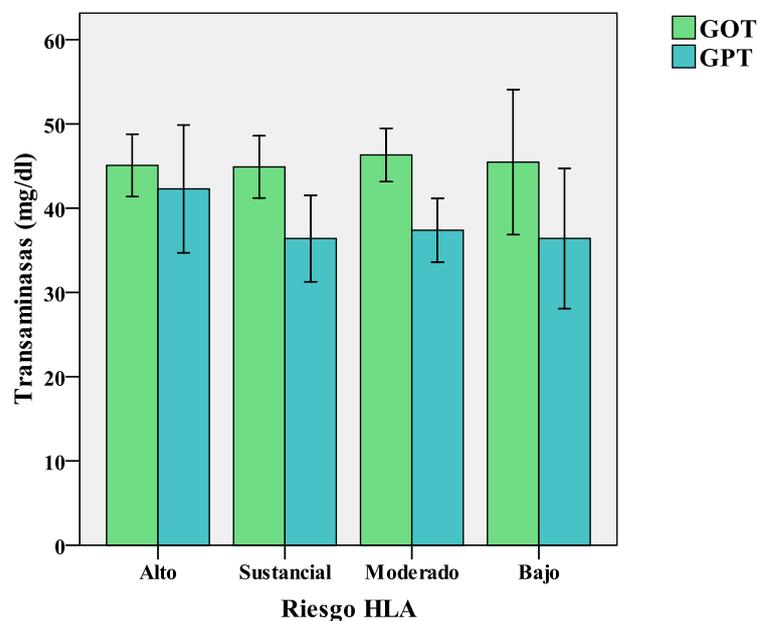


GRAFICO LIV. Media (IC 95%) de los niveles de transaminasas GOT y GPT (mg/dl) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	119,90	3	39,97	0,11	0,955
Residual	123875,46	338	366,50		
Total	123995,37	341			

TABLA CLXXXVI. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de GOT

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Sustancial	82	44,90
Alto	142	45,08
Bajo	17	45,47
Moderado	101	46,32
Sig.		0,985

TABLA CLXXXVII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de GOT

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de transaminasas GOT y GPT sérica (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-0,85	5,02	1,000	-14,17	12,47
	Sustancial	0,57	5,10	1,000	-12,97	14,11
	Alto	0,39	4,91	1,000	-12,65	13,43
Moderado	Bajo	0,85	5,02	1,000	-12,47	14,17
	Sustancial	1,41	2,85	1,000	-6,14	8,97
	Alto	1,24	2,49	1,000	-5,37	7,85
Sustancial	Bajo	-0,57	5,10	1,000	-14,11	12,97
	Moderado	-1,41	2,85	1,000	-8,97	6,14
	Alto	-0,18	2,66	1,000	-7,22	6,87
Alto	Bajo	-0,39	4,91	1,000	-13,43	12,65
	Moderado	-1,24	2,49	1,000	-7,85	5,37
	Sustancial	0,18	2,66	1,000	-6,87	7,22

TABLA CLXXXVIII. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de GOT

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	45,47	4,64		9,79	0,000
Riesgo alto	-0,39	4,91	-0,01	-0,08	0,936
Riesgo sustancial	-0,57	5,10	-0,01	-0,11	0,911
Riesgo moderado	0,85	5,02	0,02	0,17	0,866

TABLA CLXXXIX. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de GOT

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de transaminasas GOT y GPT séricas (III)

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	2459,60	3	819,87	0,73	0,535
Residual	379730,94	338	1123,47		
Total	382190,54	341			

TABLA CXC. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de GPT

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Sustancial	82	36,40
Bajo	17	36,41
Moderado	101	37,39
Alto	142	42,29
Sig.		0,837

TABLA CXCI. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de GPT

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de transaminasas GOT y GPT séricas (IV)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-0,97	8,79	1,000	-24,29	22,34
	Sustancial	0,01	8,93	1,000	-23,70	23,71
	Alto	-5,88	8,60	1,000	-28,71	16,95
Moderado	Bajo	0,97	8,79	1,000	-22,34	24,29
	Sustancial	0,98	4,98	1,000	-12,24	14,21
	Alto	-4,90	4,36	1,000	-16,48	6,68
Sustancial	Bajo	-0,01	8,93	1,000	-23,71	23,70
	Moderado	-0,98	4,98	1,000	-14,21	12,24
	Alto	-5,89	4,65	1,000	-18,22	6,45
Alto	Bajo	5,88	8,60	1,000	-16,95	28,71
	Moderado	4,90	4,36	1,000	-6,68	16,48
	Sustancial	5,89	4,65	1,000	-6,45	18,22

TABLA CXCI. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de GPT

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	36,41	8,13		4,48	0,000
Riesgo alto	5,88	8,60	0,09	0,68	0,495
Riesgo sustancial	-0,01	8,93	0,00	0,00	0,999
Riesgo moderado	0,97	8,79	0,01	0,11	0,912

TABLA CXCI. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de GPT

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM séricas (I)

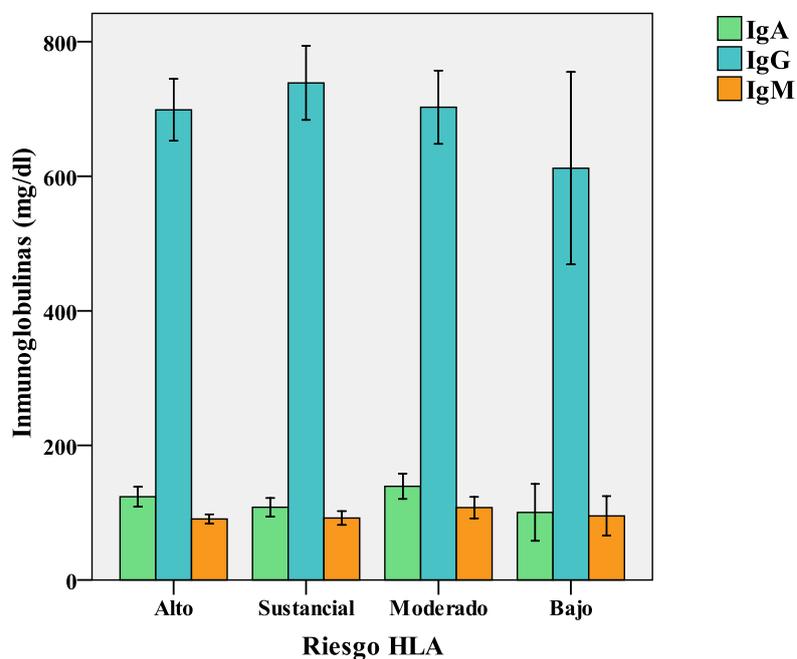


GRAFICO LV. Media (IC 95%) de los niveles de Inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM (mg/dl) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	43028,77	3	14342,92	2,115	0,098
Residual	2088797,00	308	6781,81		
Total	2131825,77	311			

TABLA CXCIV. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de IgA

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Bajo	15	100,33
Sustancial	70	110,09
Alto	136	123,17
Moderado	91	139,19
Sig.		0,150

TABLA CXCV. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de IgA

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM séricas (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-38,86	22,95	0,549	-99,80	22,08
	Sustancial	-9,76	23,43	1,000	-71,97	52,46
	Alto	-22,83	22,41	1,000	-82,33	36,66
Moderado	Bajo	38,86	22,95	0,549	-22,08	99,80
	Sustancial	29,10	13,09	0,162	-5,66	63,87
	Alto	16,02	11,15	0,911	-13,59	45,64
Sustancial	Bajo	9,76	23,43	1,000	-52,46	71,97
	Moderado	-29,10	13,09	0,162	-63,87	5,66
	Alto	-13,08	12,11	1,000	-45,25	19,09
Alto	Bajo	22,83	22,41	1,000	-36,66	82,33
	Moderado	-16,02	11,15	0,911	-45,64	13,59
	Sustancial	13,08	12,11	1,000	-19,09	45,25

TABLA CXCVI. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de IgA

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	100,33	21,26		4,72	0,000
Riesgo alto	22,83	22,41	0,14	1,02	0,309
Riesgo sustancial	9,76	23,43	0,05	0,42	0,677
Riesgo moderado	38,86	22,95	0,21	1,69	0,091

TABLA CXCVII. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de IgA

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM séricas (III)

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	199451,04	3	66483,68	0,99	0,395
Residual	20540000,00	308	66699,76		
Total	20740000,00	311			

TABLA CXCVIII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de IgG

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Bajo	15	612,00
Alto	135	698,68
Moderado	92	702,42
Sustancial	70	735,27
Sig.		0,142

TABLA CXCIX. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de IgG

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM séricas (IV)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-90,42	71,91	1,000	-281,39	100,54
	Sustancial	-123,27	73,48	,567	-318,39	71,85
	Alto	-86,68	70,29	1,000	-273,33	99,97
Moderado	Bajo	90,42	71,91	1,000	-100,54	281,39
	Sustancial	-32,85	40,96	1,000	-141,62	75,92
	Alto	3,74	34,92	1,000	-88,97	96,46
Sustancial	Bajo	123,27	73,48	,567	-71,85	318,39
	Moderado	32,85	40,96	1,000	-75,92	141,62
	Alto	36,59	38,04	1,000	-64,42	137,60
Alto	Bajo	86,68	70,29	1,000	-99,97	273,33
	Moderado	-3,74	34,92	1,000	-96,46	88,97
	Sustancial	-36,59	38,04	1,000	-137,60	64,42

TABLA CC. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de IgG

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	612,00	66,68		9,18	,000
Riesgo alto	86,68	70,29	0,17	1,23	,218
Riesgo sustancial	123,27	73,48	0,20	1,68	,094
Riesgo moderado	90,42	71,91	0,16	1,26	,210

TABLA CCI. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de IgG

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM séricas (V)

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	16974,72	3	5658,24	1,89	0,131
Residual	916107,89	306	2993,82		
Total	933082,61	309			

TABLA CCII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de IgM

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Alto	135	90,66
Sustancial	69	92,06
Bajo	15	95,16
Moderado	91	107,51
Sig.		0,513

TABLA CCIII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de IgM

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM séricas (VI)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-12,35	15,25	1,000	-52,84	28,14
	Sustancial	3,10	15,59	1,000	-38,29	44,49
	Alto	4,50	14,89	1,000	-35,05	44,04
Moderado	Bajo	12,35	15,25	1,000	-28,14	52,84
	Sustancial	15,45	8,73	0,468	-7,75	38,64
	Alto	16,85	7,42	0,143	-2,86	36,55
Sustancial	Bajo	-3,10	15,59	1,000	-44,49	38,29
	Moderado	-15,45	8,73	0,468	-38,64	7,75
	Alto	1,40	8,10	1,000	-20,10	22,90
Alto	Bajo	-4,50	14,89	1,000	-44,04	35,05
	Moderado	-16,85	7,42	0,143	-36,55	2,86
	Sustancial	-1,40	8,10	1,000	-22,90	20,10

TABLA CCIV. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de IgM

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	95,2	14,1		6,7	0,000
Riesgo alto	-4,5	14,9	0,0	-0,3	0,763
Riesgo sustancial	-3,1	15,6	0,0	-0,2	0,842
Riesgo moderado	12,3	15,2	0,1	0,8	0,419

TABLA CCV. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de IgM

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la velocidad de sedimentación globular (VSG) (mm/hora) (I)

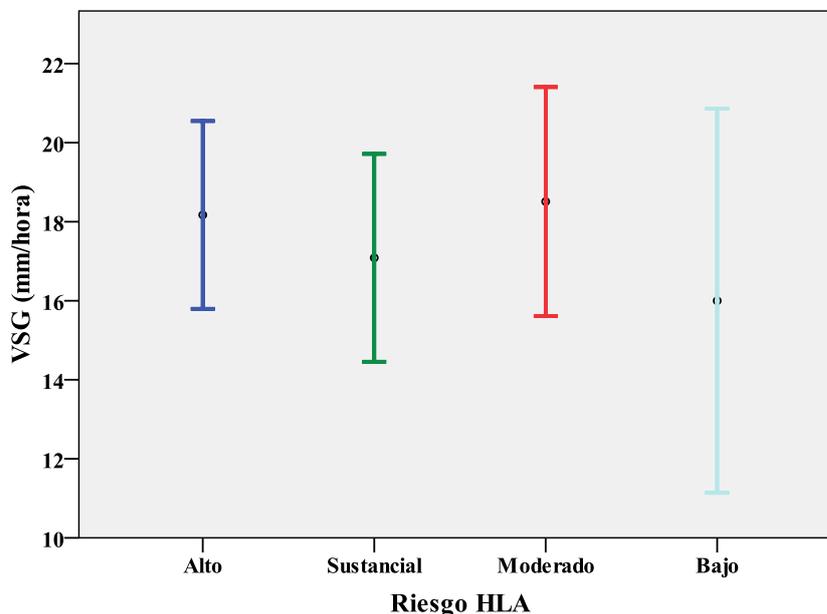


GRAFICO LVI. Media (IC 95%) de VSG (mm/hora) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	163,798	3	54,599	0,298	0,827
Residual	60789,366	332	183,1		
Total	60953,164	335			

TABLA CCVI. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y la VSG

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Bajo	17	16,00
Sustancial	84	17,09
Alto	136	18,17
Moderado	99	18,51
Sig.		0,813

TABLA CCVII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y la VSG

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la velocidad de sedimentación globular (VSG) (mm/hora) (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-2,51	3,55	1,000	-11,94	6,92
	Sustancial	-1,09	3,60	1,000	-10,64	8,47
	Alto	-2,17	3,48	1,000	-11,41	7,07
Moderado	Bajo	2,51	3,55	1,000	-6,92	11,94
	Sustancial	1,42	2,01	1,000	-3,90	6,75
	Alto	0,34	1,79	1,000	-4,41	5,08
Sustancial	Bajo	1,09	3,60	1,000	-8,47	10,64
	Moderado	-1,42	2,01	1,000	-6,75	3,90
	Alto	-1,09	1,88	1,000	-6,07	3,90
Alto	Bajo	2,17	3,48	1,000	-7,07	11,41
	Moderado	-0,34	1,79	1,000	-5,08	4,41
	Sustancial	1,09	1,88	1,000	-3,90	6,07

TABLA CCVIII. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y la VSG

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	16,00	3,28		4,88	0,000
Riesgo alto	2,17	3,48	0,08	0,62	0,533
Riesgo sustancial	1,09	3,60	0,04	0,30	0,763
Riesgo moderado	2,51	3,55	0,09	0,71	0,480

TABLA CCIX. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y la VSG

2.7 RELACIÓN ESTADÍSTICA ENTRE LOS GRUPOS DE RIESGO DEL HLA Y EL GRADO DE ATROFIA INTESTINAL EN LOS PACIENTES CELIACOS AL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

Chi-cuadrado de Pearson	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Anatomia patologica	1,932	3	0,587

TABLA CCX Resumen del test de chicuadrado para el grado de atrofia intestinal.

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y el resultado de anatomía patológica según clasificación de Marsh (I)

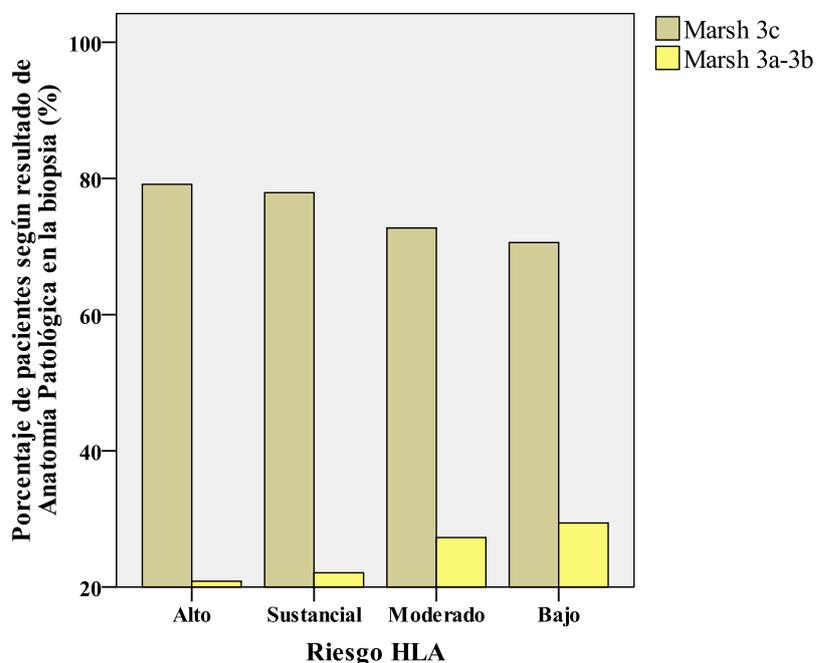


GRAFICO LVI. Porcentaje de resultado de Anatomía Patológica Marsh 3c y Marsh 3a-3b según clasificación de Marsh para cada grupo de riesgo del HLA

Riesgo HLA	Marsh	3c	3a-3b	Total
Bajo	Recuentoc	12	5	17
	% dentro de Riesgo HLA	70,6%	29,4%	100,0%
	% dentro de Anatomía Patologica	4%	5,5%	4,4%
Moderado	Recuento	84	31	115
	% dentro de Riesgo HLA	73%	26,9%	100,0%
	% dentro de Anatomía Patologica	28%	34,1%	29,4%
Sustancial	Recuento	71	20	91
	% dentro de Riesgo HLA	78,1%	21,9%	100,0%
	% dentro de Anatomía Patologica	23,6%	21,9%	23,2%
Alto	Recuento	133	35	168
	% dentro de Riesgo HLA	79,1%	20,9%	100,0%
	% dentro de Anatomía Patologica	44,3%	38,5%	42,9%

TABLA CCXI. Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y el resultado de Anatomía Patológica según clasificación de Marsh

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y el resultado de anatomía patológica según clasificación de Marsh (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,932	3	0,587
Razón de verosimilitudes	1,899	3	0,594
N de casos válidos	376		

TABLA CCXII. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y el resultado de Anatomía Patológica según clasificación de Marsh

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			1,92	3	0,589			
Bajo	-0,88	0,53	2,71	1	0,1	0,417		
Moderado	-0,11	0,57	0,03	1	0,854	0,9	0,292	2,771
Sustancial	-0,39	0,59	0,42	1	0,516	0,681	0,213	2,173
Alto	-0,46	0,57	0,65	1	0,419	0,633	0,209	1,919

TABLA CCXIII. Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y el resultado de Anatomía Patológica según clasificación de Marsh

2.8 RELACIÓN ESTADÍSTICA ENTRE LOS GRUPOS DE RIESGO DE HLA Y LOS ANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE LA ENFERMEDAD EN LOS PACIENTES CELIACOS AL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
AGA 95-03	Inter-grupos	3520,73	3	1173,58	0,61	0,607
	Intra-grupos	322888,76	169	1910,58		
	Total	326409,49	172			
AGA 03-05	Inter-grupos	470,17	3	156,72	0,58	0,630
	Intra-grupos	22981,97	85	270,38		
	Total	23452,13	88			
AGA 05-09	Inter-grupos	31127,69	3	10375,90	1,11	0,348
	Intra-grupos	971082,97	104	9337,34		
	Total	1002210,66	107			
AGG	Inter-grupos	3920,35	3	1306,78	0,65	0,588
	Intra-grupos	190335,57	94	2024,85		
	Total	194255,91	97			
ATGt cobaya	Inter-grupos	42,38	3	14,13	0,15	0,928
	Intra-grupos	14858,74	160	92,87		
	Total	14901,12	163			
ATGt recombinante humana	Inter-grupos	2828,40	3	942,80	0,25	0,863
	Intra-grupos	426839,07	112	3811,06		
	Total	429667,47	115			

TABLA CCXIV. Resumen de test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y los niveles séricos de los anticuerpos antigliadina IgA (AGA), antitransglutaminasa IgG (AGG) y antitransglutaminasa IgA (ATGt)

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos anti gliadina IgA 1995-2003 (I)

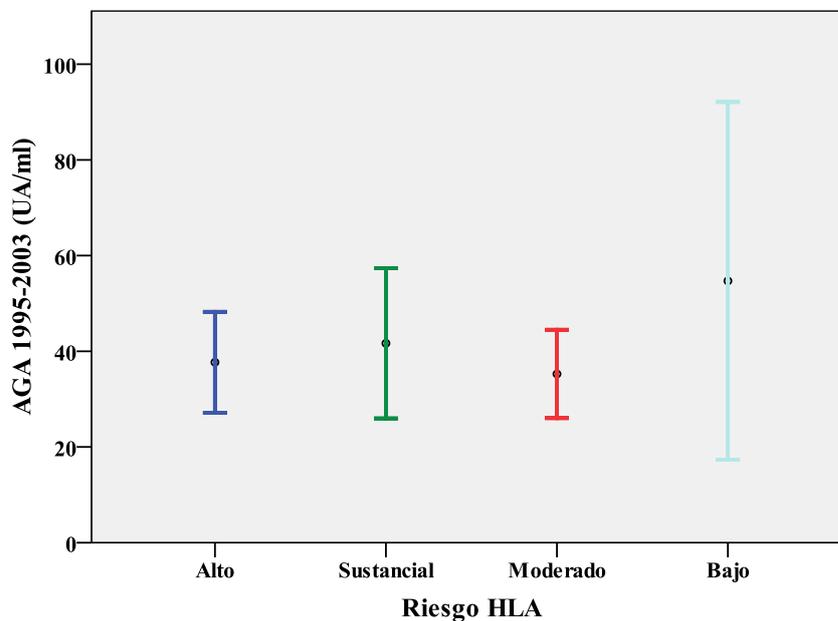


GRAFICO LVII. Media (IC 95%) de los anticuerpos anti gliadina IgA 1995-2003 (UA/ml) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	3520,73	3,00	1173,58	0,61	0,607
Residual	322888,76	169,00	1910,58		
Total	326409,49	172,00			

TABLA CCXV. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos anti gliadina IgA 1995-2003

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Moderado	47	35,26
Alto	79	37,69
Sustancial	37	41,67
Bajo	10	54,71
Sig.		0,399

TABLA CCXVI. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos anti gliadina IgA 1995-2003

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos antigliadina IgA 1995-2003 (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	19,45	15,22	1,000	-21,19	60,09
	Sustancial	13,04	15,58	1,000	-28,55	54,63
	Alto	17,02	14,67	1,000	-22,15	56,19
Moderado	Bajo	-19,45	15,22	1,000	-60,09	21,19
	Sustancial	-6,41	9,61	1,000	-32,05	19,24
	Alto	-2,43	8,05	1,000	-23,93	19,07
Sustancial	Bajo	-13,04	15,58	1,000	-54,63	28,55
	Moderado	6,41	9,61	1,000	-19,24	32,05
	Alto	3,98	8,71	1,000	-19,27	27,22
Alto	Bajo	-17,02	14,67	1,000	-56,19	22,15
	Moderado	2,43	8,05	1,000	-19,07	23,93
	Sustancial	-3,98	8,71	1,000	-27,22	19,27

TABLA CCXVII. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos antigliadina IgA 1995-2003

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	54,71	13,82		3,96	0,000
Riesgo alto	-17,02	14,67	-0,20	-1,16	0,248
Riesgo sustancial	-13,04	15,58	-0,12	-0,84	0,404
Riesgo moderado	-19,45	15,22	-0,20	-1,28	0,203

TABLA CCXVIII. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos antigliadina IgA 1995-2003

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos anti gliadina IgA 2003-2005 (I)

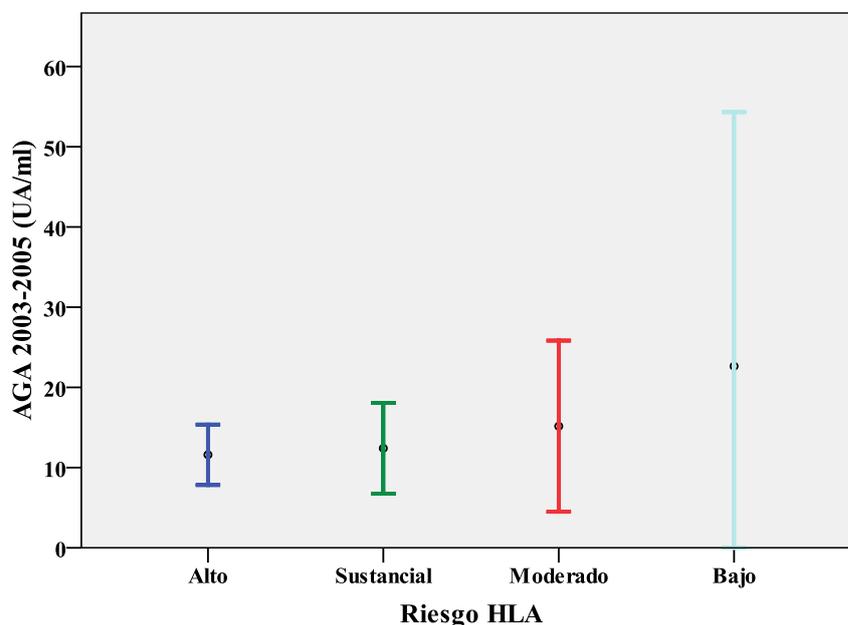


GRAFICO LVIII. Media (IC 95%) de los anticuerpos anti gliadina IgA 2003-2005 (UA/ml) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	470,16	3	156,72	,580	0,630
Residual	22981,96	85	270,37		
Total	23452,13	88			

TABLA CCXIX. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos anti gliadina IgA 2003-2005

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Alto	39	11,59
Sustancial	24	12,40
Moderado	23	15,16
Bajo	3	22,66
Sig.		0,488

TABLA CCXX. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos anti gliadina IgA 2003-2005

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos antigliadina IgA 2003-2005 (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	7,47	10,09	1,000	-19,79	34,74
	Sustancial	10,23	10,07	1,000	-16,97	37,43
	Alto	11,04	9,85	1,000	-15,57	37,65
Moderado	Bajo	-7,47	10,09	1,000	-34,74	19,79
	Sustancial	2,75	4,80	1,000	-10,21	15,72
	Alto	3,56	4,32	1,000	-8,11	15,24
Sustancial	Bajo	-10,23	10,07	1,000	-37,43	16,97
	Moderado	-2,75	4,80	1,000	-15,72	10,21
	Alto	0,81	4,27	1,000	-10,71	12,34
Alto	Bajo	-11,04	9,85	1,000	-37,65	15,57
	Moderado	-3,56	4,32	1,000	-15,24	8,11
	Sustancial	-0,81	4,27	1,000	-12,34	10,71

TABLA CCXXI. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos antigliadina IgA 2003-2005

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	22,66	9,49		2,38	0,019
Riesgo alto	-11,04	9,85	-0,34	-1,12	0,266
Riesgo sustancial	-10,23	10,07	-0,28	-1,02	0,313
Riesgo moderado	-7,48	10,09	-0,20	-0,74	0,461

TABLA CCXXII. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos antigliadina IgA 2003-2005

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos anti gliadina IgA 2005-2009 (I)

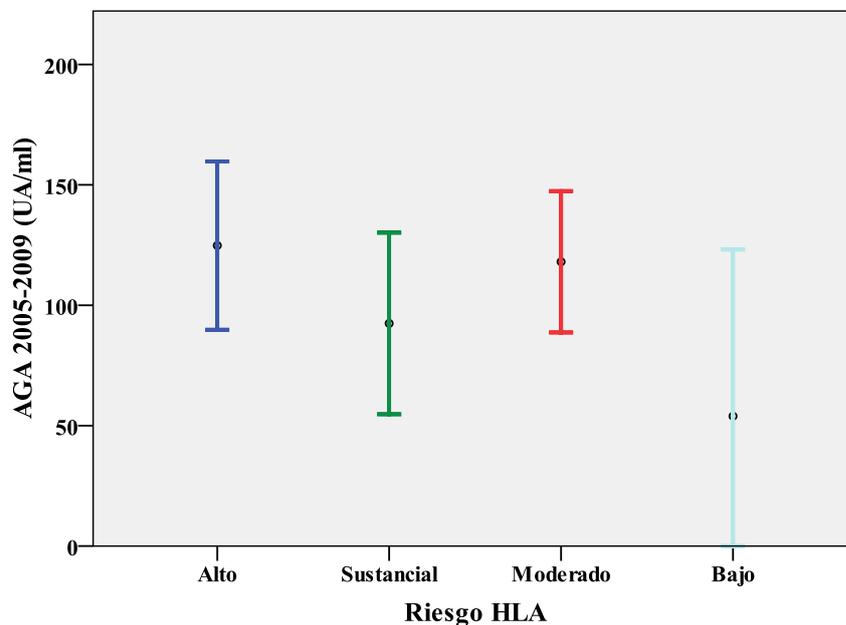


GRAFICO LIX. Media (IC 95%) de los anticuerpos anti gliadina IgA 2005-2009 (UA/ml) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	31127,69	3	10375,90	1,11	0,348
Residual	971082,97	104	9337,33		
Total	1002210,66	107			

TABLA CCXXIII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos anti gliadina IgA 2005-2009

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Bajo	4	53,95
Sustancial	26	92,45
Moderado	40	118,08
Alto	38	124,81
Sig.		0,289

TABLA CCXXIV. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos anti gliadina IgA 2005-2009

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos antigliadina IgA 2005-2009 (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-64,13	50,67	1,000	-200,42	72,16
	Sustancial	-38,50	51,90	1,000	-178,09	101,09
	Alto	-70,86	50,79	0,996	-207,48	65,76
Moderado	Bajo	64,13	50,67	1,000	-72,16	200,42
	Sustancial	25,63	24,34	1,000	-39,84	91,10
	Alto	-6,73	21,89	1,000	-65,60	52,15
Sustancial	Bajo	38,50	51,90	1,000	-101,09	178,09
	Moderado	-25,63	24,34	1,000	-91,10	39,84
	Alto	-32,36	24,59	1,000	-98,51	33,79
Alto	Bajo	70,86	50,79	0,996	-65,76	207,48
	Moderado	6,73	21,89	1,000	-52,15	65,60
	Sustancial	32,36	24,59	1,000	-33,79	98,51

TABLA CCXXV. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos antigliadina IgA 2005-2009

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	53,95	48,32		1,12	0,267
Riesgo alto	70,86	50,79	0,35	1,40	0,166
Riesgo sustancial	38,50	51,90	0,17	0,74	0,460
Riesgo moderado	64,13	50,67	0,32	1,27	0,208

TABLA CCXXVI. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos antigliadina IgA 2005-2009

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos anti gliadina IgG (I)

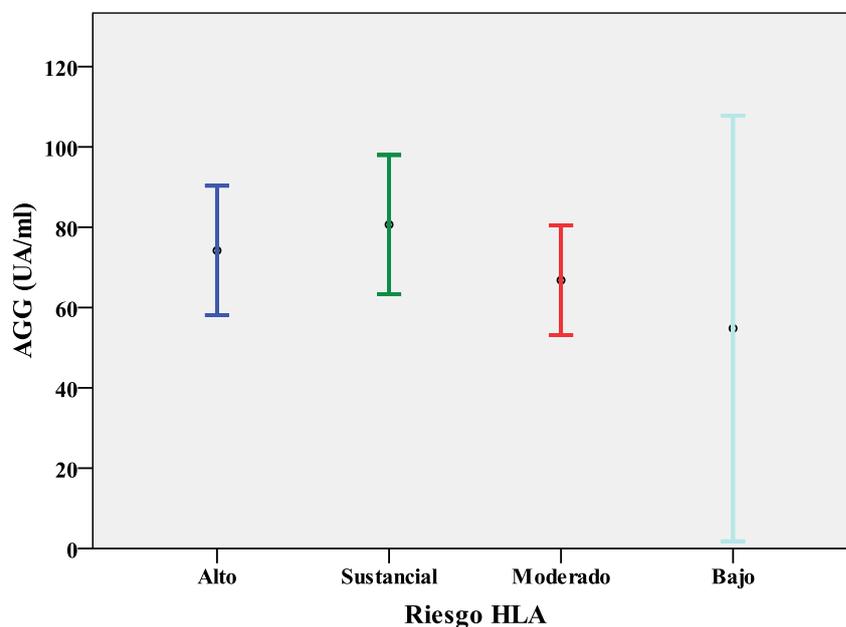


GRAFICO LX. Media (IC 95%) de los anticuerpos anti gliadina IgG para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	3920,34	3	1306,78	0,65	0,588
Residual	190335,57	94	2024,86		
Total	194255,91	97			

TABLA CCXXVII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos anti gliadina IgG

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Bajo	5	54,80
Moderado	30	66,81
Alto	44	74,20
Sustancial	19	80,66
Sig.		0,464

TABLA CCXXVIII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos anti gliadina IgG

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos anti gliadina IgG (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-12,01	21,74	1,000	-70,59	46,57
	Sustancial	-25,86	22,62	1,000	-86,82	35,10
	Alto	-19,40	21,24	1,000	-76,64	37,84
Moderado	Bajo	12,01	21,74	1,000	-46,57	70,59
	Sustancial	-13,85	13,19	1,000	-49,41	21,71
	Alto	-7,39	10,65	1,000	-36,10	21,33
Sustancial	Bajo	25,86	22,62	1,000	-35,10	86,82
	Moderado	13,85	13,19	1,000	-21,71	49,41
	Alto	6,46	12,35	1,000	-26,83	39,75
Alto	Bajo	19,40	21,24	1,000	-37,84	76,64
	Moderado	7,39	10,65	1,000	-21,33	36,10
	Sustancial	-6,46	12,35	1,000	-39,75	26,83

TABLA CCXXIX. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos anti gliadina IgG

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	54,80	20,12		2,72	0,008
Riesgo alto	19,40	21,24	0,22	0,91	0,363
Riesgo sustancial	25,86	22,62	0,23	1,14	0,256
Riesgo moderado	12,01	21,74	0,12	0,55	0,582

TABLA CCXXX. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos anti gliadina IgG

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos antitransglutaminasa IgA de cobaya (I)

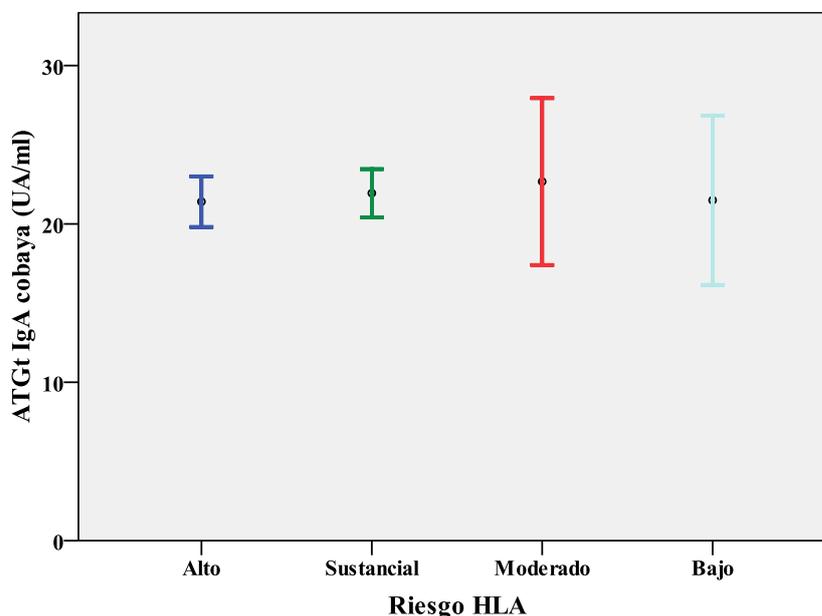


GRAFICO LXI. Media (IC 95%) de los anticuerpos antitransglutaminasa IgA de cobaya (UA/ml) para cada grupo de riesgo del HLA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	42,38	3	14,12	,152	0,928
Residual	14858,73	160	92,86		
Total	14901,12	163			

TABLA CCXXXI. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos antitransglutaminasa IgA de cobaya

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Alto	73	21,41
Bajo	9	21,50
Sustancial	43	21,94
Moderado	39	22,67
Sig.		0,970

TABLA CCXXXII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos antitransglutaminasa IgA de cobaya

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos antitransglutaminasa IgA de cobaya (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-1,18	3,56	1,000	-10,70	8,34
	Sustancial	-0,44	3,53	1,000	-9,88	8,99
	Alto	0,09	3,40	1,000	-9,00	9,19
Moderado	Bajo	1,18	3,56	1,000	-8,34	10,70
	Sustancial	0,73	2,13	1,000	-4,96	6,43
	Alto	1,27	1,91	1,000	-3,84	6,37
Sustancial	Bajo	0,44	3,53	1,000	-8,99	9,88
	Moderado	-0,73	2,13	1,000	-6,43	4,96
	Alto	0,53	1,85	1,000	-4,41	5,48
Alto	Bajo	-0,09	3,40	1,000	-9,19	9,00
	Moderado	-1,27	1,91	1,000	-6,37	3,84
	Sustancial	-0,53	1,85	1,000	-5,48	4,41

TABLA CCXXXIII. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos antitransglutaminasa IgA de cobaya

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	21,50	3,21		6,69	0,000
Riesgo alto	-0,09	3,41	-0,01	-0,03	0,978
Riesgo sustancial	0,44	3,53	0,02	0,13	0,901
Riesgo moderado	1,18	3,56	0,05	0,33	0,742

TABLA CCXXXIV. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos antitransglutaminasa IgA de cobaya

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos antitransglutaminasas IgA humana recombinante (I)

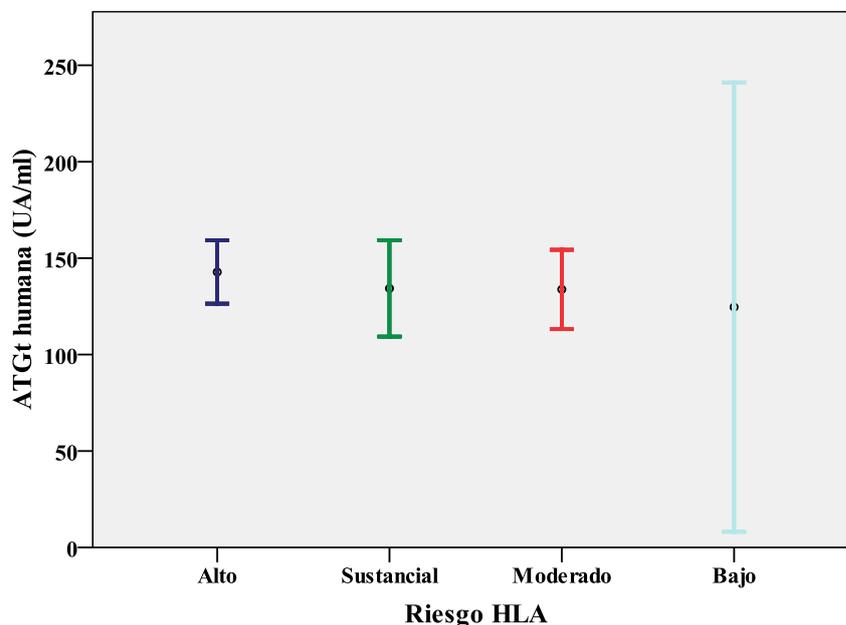


GRAFICO LXII. Media (IC 95%) de los anticuerpos antitransglutaminasa IgA humana para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	2828,40	3,00	942,80	0,25	0,863
Residual	426839,07	112,00	3811,06		
Total	429667,47	115,00			

TABLA CCXXXV. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos antitransglutaminasas IgA humana recombinante

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Bajo	5	124,60
Moderado	41	133,81
Sustancial	27	134,32
Alto	43	142,81
Sig.		0,863

TABLA CCXXXVI. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos antitransglutaminasas IgA humana recombinante

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos antitransglutaminasas IgA humana recombinante (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Limite superior
Bajo	Moderado	-9,21	29,24	1,000	-87,76	69,33
	Sustancial	-9,72	30,06	1,000	-90,44	71,01
	Alto	-18,21	29,17	1,000	-96,55	60,14
Moderado	Bajo	9,21	29,24	1,000	-69,33	87,76
	Sustancial	-0,51	15,30	1,000	-41,60	40,59
	Alto	-9,00	13,48	1,000	-45,19	27,20
Sustancial	Bajo	9,72	30,06	1,000	-71,01	90,44
	Moderado	0,51	15,30	1,000	-40,59	41,60
	Alto	-8,49	15,16	1,000	-49,21	32,22
Alto	Bajo	18,21	29,17	1,000	-60,14	96,55
	Moderado	9,00	13,48	1,000	-27,20	45,19
	Sustancial	8,49	15,16	1,000	-32,22	49,21

TABLA CCXXXVII. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos antitransglutaminasas IgA humana recombinante

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	124,60	27,61		4,51	0,000
Riesgo alto	18,21	29,17	0,14	0,62	0,534
Riesgo sustancial	9,72	30,06	0,07	0,32	0,747
Riesgo moderado	9,21	29,24	0,07	0,32	0,753

TABLA CCXXXVIII. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos antitransglutaminasas IgA humana recombinante

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos antiendomiso IgA (I)

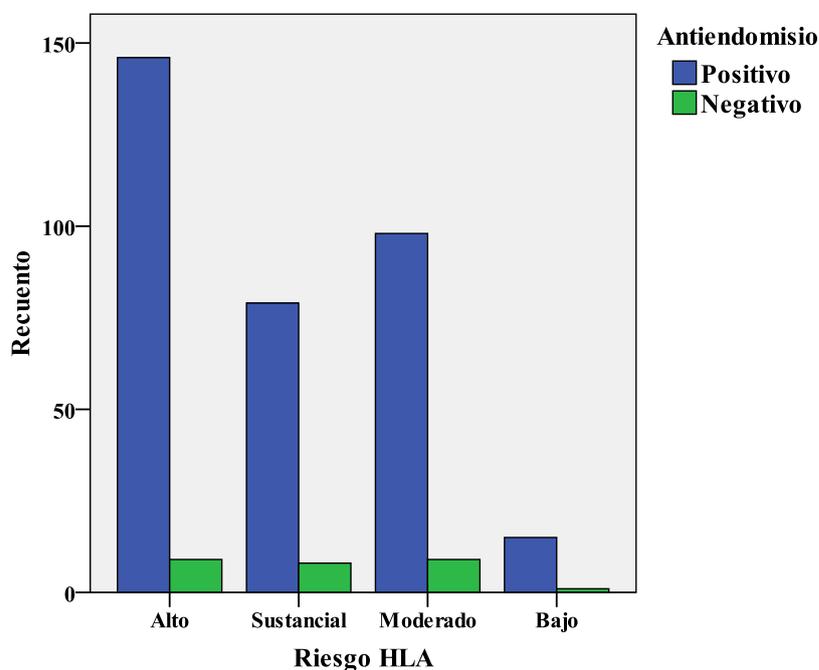


GRAFICO LXII. Número de casos positivos y negativos de anticuerpo antiendomiso IgA para cada grupo de riesgo del HLA

		Positivo	Negativo	
Bajo	Recuento	15	1	16
	% dentro de Riesgo HLA	93,8%	6,3%	100,0%
	% dentro de Antiendomiso	4,4%	3,7%	4,4%
Moderado	Recuento	98	9	107
	% dentro de Riesgo HLA	91,6%	8,4%	100,0%
	% dentro de Antiendomiso	29,0%	33,3%	29,3%
Sustancial	Recuento	79	8	87
	% dentro de Riesgo HLA	90,8%	9,2%	100,0%
	% dentro de Antiendomiso	23,4%	29,6%	23,8%
Alto	Recuento	146	9	155
	% dentro de Riesgo HLA	94,2%	5,8%	100,0%
	% dentro de Antiendomiso	43,2%	33,3%	42,5%

TABLA CCXXXIX. Tabla de contingencia para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos antiendomiso IgA

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos antiendomiso IgA (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,175	3	0,759
Razón de verosimilitudes	1,185	3	0,757
N de casos válidos	365		

TABLA CCXL. Pruebas de chi-cuadrado para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos antiendomiso IgA

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			1,16	3	0,763			
Bajo	-2,708	1,033	6,875	1	0,009	0,067		
Moderado	0,32	1,09	0,09	1	0,769	1,378	0,163	11,665
Sustancial	0,42	1,10	0,15	1	0,703	1,519	0,177	13,052
Alto	-0,08	1,09	0,01	1	0,943	,925	0,11	7,806

TABLA CCXLI. Test de regresión logística para los grupos de riesgo del HLA y los anticuerpos antiendomiso IgA

2.9 RELACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE RIESGO DE HLA Y LAS VARIABLES AUTOINMUNES EN LOS PACIENTES CELIACOS AL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
T3	Inter-grupos	31,56	3	10,52	0,42	0,741
	Intra-grupos	3635,76	144	25,25		
	Total	3667,33	147			
T4	Inter-grupos	1,18	3	0,39	0,05	0,985
	Intra-grupos	1133,84	147	7,71		
	Total	1135,02	150			
TSH	Inter-grupos	11,52	3	3,84	1,26	0,288
	Intra-grupos	815,78	268	3,04		
	Total	827,29	271			
T4 Libre	Inter-grupos	1,56	3	0,52	0,46	0,708
	Intra-grupos	106,63	95	1,12		
	Total	108,20	98			
Hemoglobina glicosilada	Inter-grupos	1,57	3	0,52	1,09	0,354
	Intra-grupos	83,50	174	0,48		
	Total	85,07	177			

TABLA CCXLII Resumen de test de ANOVA para los grupos de riesgo de HLA y los niveles séricos de T3, T4, TSH, T4 libre y Hemoglobina glicosilada

2.9 RELACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE RIESGO DE HLA Y LAS VARIABLES AUTOINMUNES EN LOS PACIENTES CELIACOS AL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Diabetes Mellitus	1,775	3	0,620
Déficit de IgA	2,395	3	0,494
Síndrome de Down	3,350	3	0,341
ANA	3,424	3	0,330
ASMA	1,12	3	0,772
Anticuerpos antitiroideos	8,030	3	0,045
Anti GAD	1,410	3	0,703
Anti DNA	0,648	3	0,885
Anticuerpos Autoinmunes	0,963	3	0,810

Tabla CCXLIII. Resumen de prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y la presencia de Diabetes Mellitus, déficit de IgA, Síndrome de Down, anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (ASMA) y positividad para los anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antiperoxidasa), antiGAD, antiDNA y anticuerpos autoinmunes

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de Triyodotironina (T3) (I)

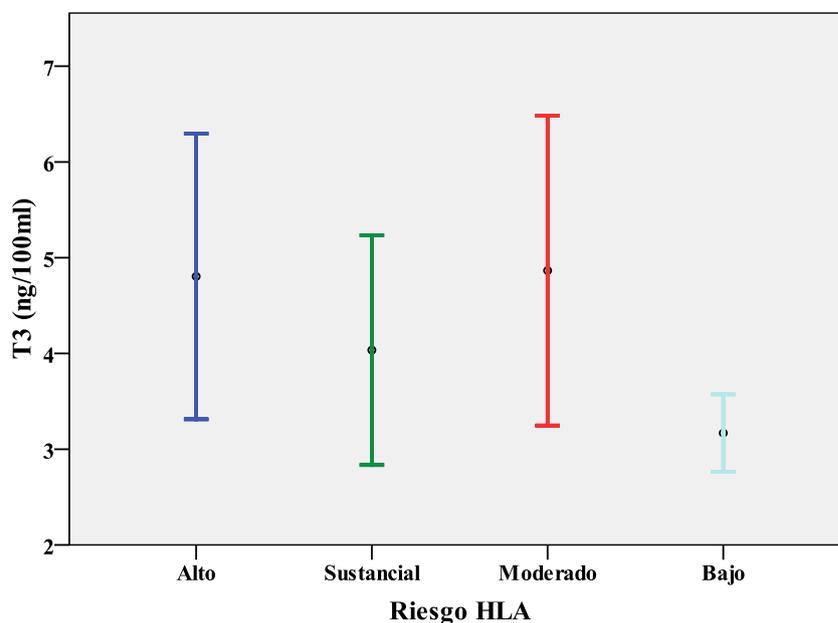


GRAFICO LXIII. Media (IC 95%) de los niveles de T3 (ng/100 ml) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	31,56	3	10,52	0,42	0,741
Residual	3635,76	144	25,25		
Total	3667,33	147			

TABLA CCXLIV. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de T3

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Bajo	7	3,17
Sustancial	38	4,04
Alto	61	4,80
Moderado	42	4,87
Sig.		0,724

TABLA CCXLV. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de T3

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de Triyodotironina (T3) (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Limite superior
Bajo	Moderado	-1,70	2,05	1,000	-7,18	3,79
	Sustancial	-0,87	2,07	1,000	-6,40	4,66
	Alto	-1,64	2,01	1,000	-7,00	3,73
Moderado	Bajo	1,70	2,05	1,000	-3,79	7,18
	Sustancial	0,83	1,12	1,000	-2,18	3,84
	Alto	0,06	1,01	1,000	-2,63	2,76
Sustancial	Bajo	0,87	2,07	1,000	-4,66	6,40
	Moderado	-0,83	1,12	1,000	-3,84	2,18
	Alto	-0,77	1,04	1,000	-3,55	2,01
Alto	Bajo	1,64	2,01	1,000	-3,73	7,00
	Moderado	-0,06	1,01	1,000	-2,76	2,63
	Sustancial	0,77	1,04	1,000	-2,01	3,55

TABLA CCXLVI. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de T3

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	3,17	1,90		1,67	0,097
Riesgo alto	1,64	2,01	0,16	0,82	0,416
Riesgo sustancial	0,87	2,07	0,08	0,42	0,676
Riesgo moderado	1,70	2,05	0,15	0,83	0,409

TABLA CCXLVII. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de T3

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de tiroxina (T4) mg/dl (I)

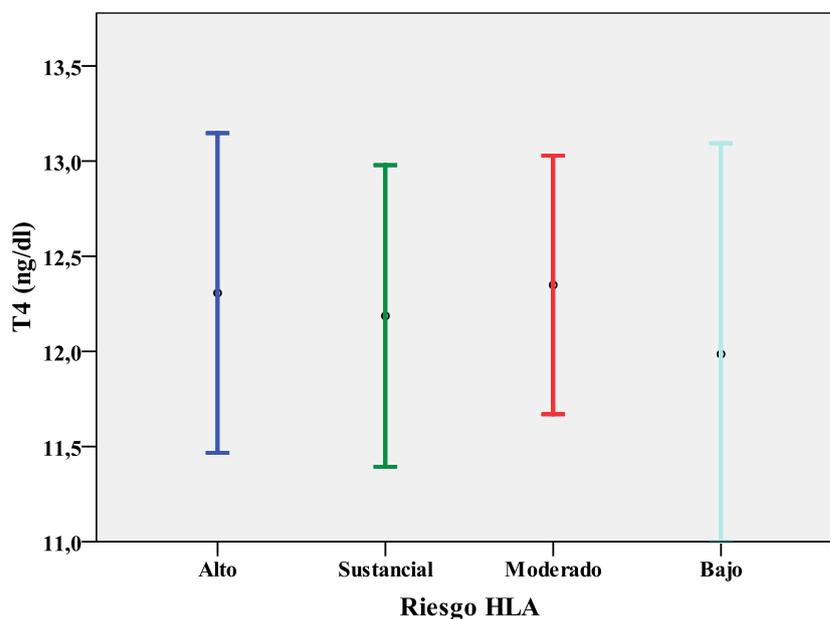


GRAFICO LXIV. Media (IC 95%) de los niveles de T4 (mg/dl) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	1,18	3	0,34	0,05	0,985
Residual	1133,84	147	7,71		
Total	1135,02	150			

TABLA CCXLVIII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de T4

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Bajo	7	11,99
Sustancial	39	12,19
Alto	64	12,31
Moderado	41	12,35
Sig.		0,977

TABLA CCXLIX. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de T4

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de tiroxina (T4) mg/dl (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-0,36	1,14	1,000	-3,40	2,68
	Sustancial	-0,20	1,14	1,000	-3,25	2,85
	Alto	-0,32	1,11	1,000	-3,28	2,64
Moderado	Bajo	0,36	1,14	1,000	-2,68	3,40
	Sustancial	0,16	0,62	1,000	-1,50	1,82
	Alto	0,04	0,56	1,000	-1,44	1,53
Sustancial	Bajo	0,20	1,14	1,000	-2,85	3,25
	Moderado	-0,16	0,62	1,000	-1,82	1,50
	Alto	-0,12	0,56	1,000	-1,63	1,39
Alto	Bajo	0,32	1,11	1,000	-2,64	3,28
	Moderado	-0,04	0,56	1,000	-1,53	1,44
	Sustancial	0,12	0,56	1,000	-1,39	1,63

TABLA CCL. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de T4

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	11,99	1,05		11,42	0,000
Riesgo alto	0,32	1,11	0,06	0,29	0,772
Riesgo sustancial	0,20	1,14	0,03	0,18	0,861
Riesgo moderado	0,36	1,14	0,06	0,32	0,750

TABLA CCLI. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de T4

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de Tirotopina (TSH) (I)

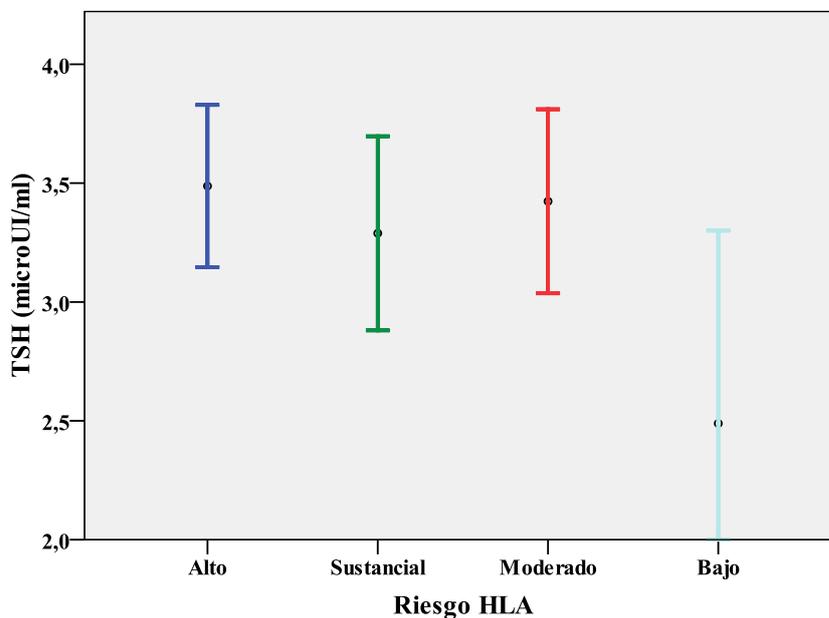


GRAFICO LXV. Media (IC 95%) de los niveles de TSH (microUI/ml) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	11,51	3	3,84	1,26	0,288
Residual	815,78	268	3,04		
Total	827,30	271			

TABLA CCLII. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de TSH

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Bajo	12	2,49
Sustancial	68	3,29
Moderado	82	3,43
Alto	110	3,49
Sig.		0,091

TABLA CCLIII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de TSH

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de Tirotopina (TSH) (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-0,93	0,54	0,506	-2,37	0,50
	Sustancial	-0,80	0,55	0,866	-2,25	0,65
	Alto	-1,00	0,53	0,365	-2,41	0,41
Moderado	Bajo	0,93	0,54	0,506	-0,50	2,37
	Sustancial	0,13	0,29	1,000	-0,63	0,90
	Alto	-0,06	0,25	1,000	-0,74	0,61
Sustancial	Bajo	0,80	0,55	0,866	-0,65	2,25
	Moderado	-0,13	0,29	1,000	-0,90	0,63
	Alto	-0,20	0,27	1,000	-0,91	0,52
Alto	Bajo	1,00	0,53	0,365	-0,41	2,41
	Moderado	0,06	0,25	1,000	-0,61	0,74
	Sustancial	0,20	0,27	1,000	-0,52	0,91

TABLA CCLIV. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de TSH

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	2,49	0,50		4,94	0,000
Riesgo alto	1,00	0,53	0,28	1,88	0,061
Riesgo sustancial	0,80	0,55	0,20	1,46	0,144
Riesgo moderado	0,93	0,54	0,25	1,73	0,084

TABLA CCLV. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de TSH

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de T4 libre (I)

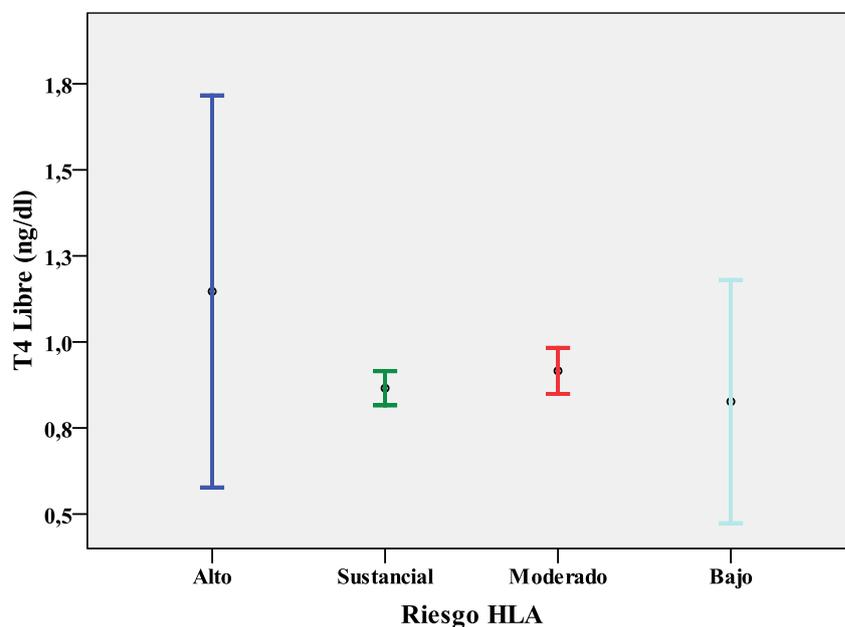


GRAFICO LXVI. Media (IC 95%) de los niveles de T4 libre (ng/dl) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	1,562	3	0,521	0,464	0,708
Residual	106,634	95	1,122		
Total	108,196	98			

TABLA CCLVI. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de T4 libre

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Bajo	3	0,83
Sustancial	25	0,87
Moderado	34	0,92
Alto	37	1,15
Sig.		0,915

TABLA CCLVII. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de T4 libre

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de T4 libre (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	-0,09	0,64	1,000	-1,81	1,63
	Sustancial	-0,04	0,65	1,000	-1,78	1,71
	Alto	-0,32	0,64	1,000	-2,03	1,39
Moderado	Bajo	0,09	0,64	1,000	-1,63	1,81
	Sustancial	0,05	0,28	1,000	-,70	,80
	Alto	-0,23	0,25	1,000	-,91	,45
Sustancial	Bajo	0,04	0,65	1,000	-1,71	1,78
	Moderado	-0,05	0,28	1,000	-,80	,70
	Alto	-0,28	0,27	1,000	-1,02	,46
Alto	Bajo	0,32	0,64	1,000	-1,39	2,03
	Moderado	0,23	0,25	1,000	-,45	,91
	Sustancial	0,28	0,27	1,000	-,46	1,02

TABLA CCLVIII. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de T4 libre

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	0,83	0,61		1,35	0,180
Riesgo alto	0,32	0,64	0,15	0,50	0,616
Riesgo sustancial	0,04	0,65	0,02	0,06	0,952
Riesgo moderado	0,09	0,64	0,04	0,14	0,889

TABLA CCLIX. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de T4 libre

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y niveles de Hemoglobina glicosilada (%) (I)

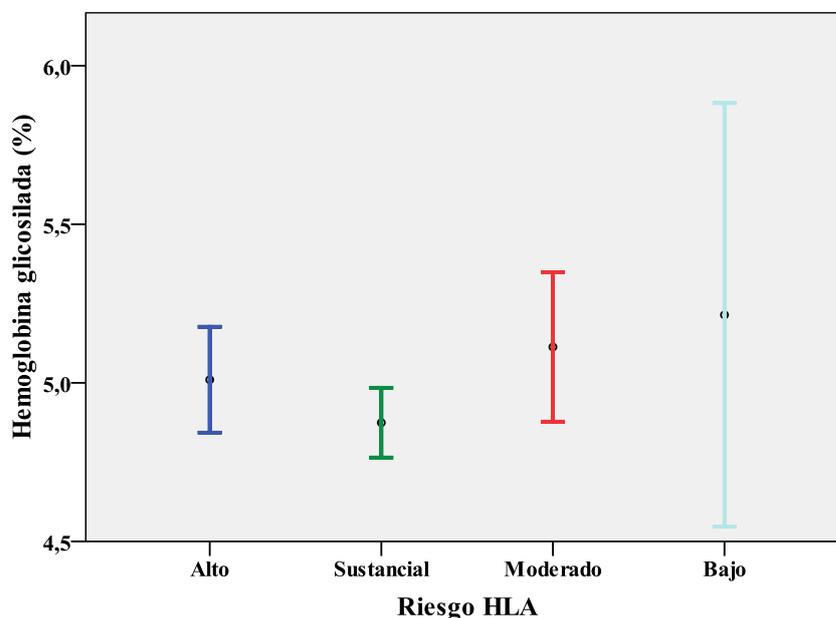


GRAFICO LXVII. Media (IC 95%) de los niveles de hemoglobina glicosilada (%) para cada grupo de riesgo del HLA

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	1,57	3	0,52	1,09	0,354
Residual	83,50	174	0,48		
Total	1,57	3	0,52	1,09	

TABLA CCLX. Test de ANOVA para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de hemoglobina glicosilada

Riesgo HLA	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Sustancial	43	4,87
Alto	82	5,01
Moderado	46	5,11
Bajo	7	5,21
Sig.		0,409

TABLA CCLXI. Test post-hoc Student-Newman-Keuls para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de hemoglobina glicosilada.

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los niveles de Hemoglobina glicosilada (%) (II)

(I) Riesgo Numerico	(J) Riesgo Numerico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Bajo	Moderado	0,10	0,28	1,000	-0,65	0,85
	Sustancial	0,34	0,28	1,000	-0,41	1,09
	Alto	0,21	0,27	1,000	-0,52	0,93
Moderado	Bajo	-0,10	0,28	1,000	-0,85	0,65
	Sustancial	0,24	0,15	0,637	-0,15	0,63
	Alto	0,10	0,13	1,000	-0,24	0,44
Sustancial	Bajo	-0,34	0,28	1,000	-1,09	0,41
	Moderado	-0,24	0,15	0,637	-0,63	0,15
	Alto	-0,14	0,13	1,000	-0,48	0,21
Alto	Bajo	-0,21	0,27	1,000	-0,93	0,52
	Moderado	-0,10	0,13	1,000	-0,44	0,24
	Sustancial	0,14	0,13	1,000	-0,21	0,48

TABLA CCLXII. Test post-hoc Bonferroni para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de hemoglobina glicosilada

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
Riesgo bajo	5,21	0,26		19,92	0,000
Riesgo alto	-0,21	0,27	-0,15	-0,75	0,454
Riesgo sustancial	-0,34	0,28	-0,21	-1,20	0,230
Riesgo moderado	-0,10	0,28	-0,06	-0,36	0,719

TABLA CCLXIII. Coeficiente de linealidad para los grupos de riesgo del HLA y los niveles de hemoglobina glicosilada

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la presencia de Diabetes Mellitus (I)

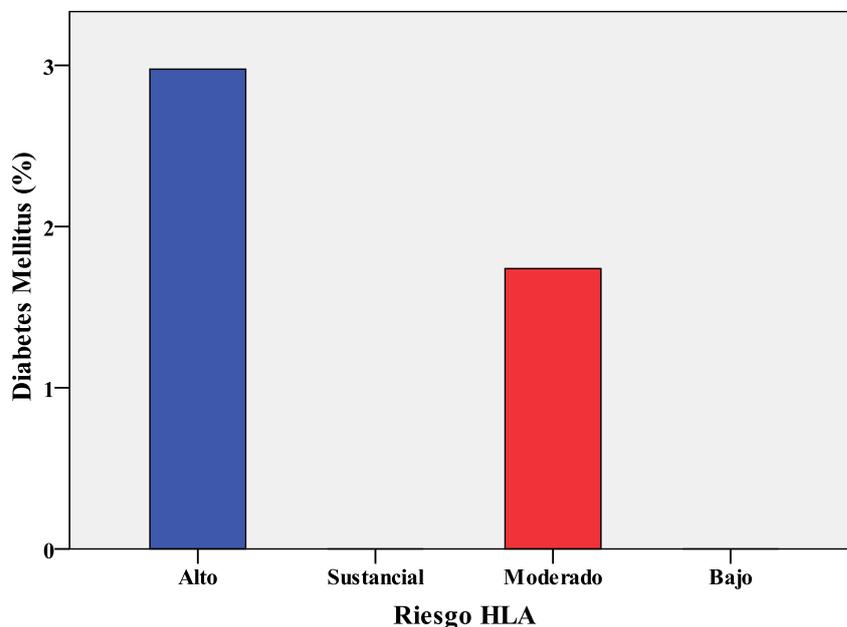


GRAFICO LXVIII. Porcentaje de pacientes con Diabetes Mellitus para cada grupo de riesgo del HLA

Riesgo	Diabetes Mellitus	Si	NO	Total
Bajo	Recuento	0	17	17
	% dentro de Riesgo HLA	0%	100,0%	100,0%
	% dentro de Diabetes Mellitus	0%	4,4%	4,3%
Moderado	Recuento	2	113	115
	% dentro de Riesgo HLA	1,7%	98,3%	100,0%
	% dentro de Diabetes Mellitus	28,6%	29,4%	29,4%
Sustancial	Recuento	0	91	91
	% dentro de Riesgo HLA	0%	100,0%	100,0%
	% dentro de Diabetes Mellitus	0%	23,7%	23,3%
Alto	Recuento	5	163	168
	% dentro de Riesgo HLA	3,0%	97,0%	100,0%
	% dentro de Diabetes Mellitus	71,4%	42,4%	43,0%

TABLA CCLXIV. Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y la presencia de Diabetes Mellitus

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y la presencia de Diabetes Mellitus (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,314	3	0,345
Razón de verosimilitudes	2,068	3	0,558
Chi-cuadrado de Yates	1,775	3	0,620
N de casos válidos	312		

TABLA CCLXV. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y la presencia de Diabetes Mellitus

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			0,423	3	0,935			
Bajo	21,20	9748,24	0,00	1	0,998	1,615		
Moderado	-17,17	9748,24	0,00	1	0,999	0,000	0,000	.
Sustancial	0,00	10619,8	0,00	1	1,000	1,000	0,000	.
Alto	-17,72	9748,24	0,00	1	0,999	0,000	0,000	.

TABLA CCLXVI. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y la presencia de Diabetes Mellitus

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los pacientes con IgA por debajo de los límites de normalidad (I)

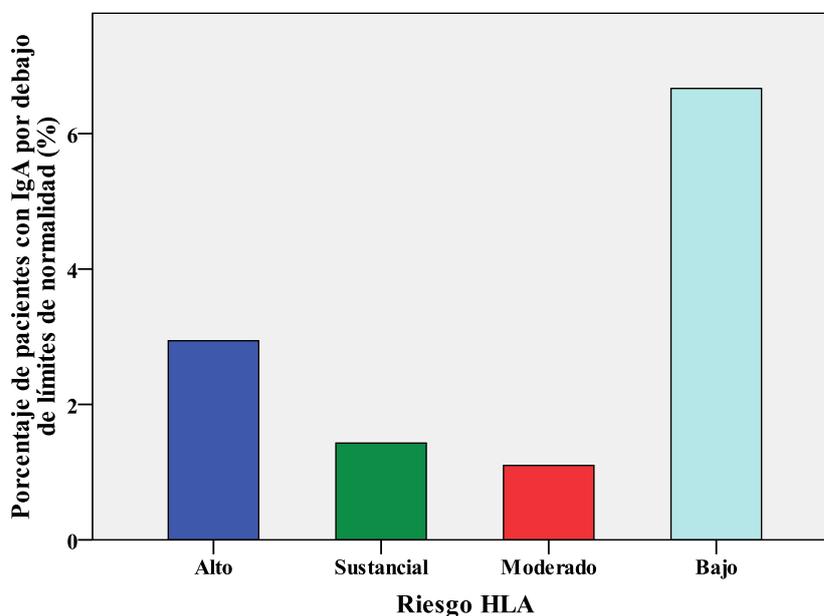


GRAFICO LXIX. Porcentaje de pacientes con IgA por debajo de límites de normalidad para cada grupo de riesgo del HLA

Riesgo		IgA		Si	NO	total
Bajo	Recuento		1	14	15	
	% dentro de Riesgo HLA		6,7%	93,3%	100,0%	
	% dentro de IgA		14,3%	4,6%	4,8%	
Moderado	Recuento		1	90	91	
	% dentro de Riesgo HLA		1,1%	98,9%	100,0%	
	% dentro de IgA		14,3%	29,5%	29,2%	
Sustancial	Recuento		1	69	70	
	% dentro de Riesgo HLA		1,4%	98,6%	100,0%	
	% dentro de IgA		14,3%	22,6%	22,4%	
Alto	Recuento		4	132	136	
	% dentro de Riesgo HLA		2,9%	97,1%	100,0%	
	% dentro de IgA		57,1%	43,3%	43,6%	

TABLA CCLXVII. Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA e IgA por debajo de límites de normalidad

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los pacientes con IgA por debajo de los límites de normalidad (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,395	3	0,494
Razón de verosimilitudes	2,068	3	0,558
Chi-cuadrado de Yates	1,818	3	0,598
N de casos válidos	312		

TABLA CCLXVIII. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA e IgA por debajo de límites de normalidad

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			2,09	3	0,553			
Bajo	2,64	1,04	6,50	1	0,011	14,000		
Moderado	1,86	1,44	1,66	1	0,197	6,429	0,380	108,764
Sustancial	1,60	1,44	1,22	1	0,269	4,929	0,291	83,577
Alto	0,86	1,15	0,55	1	0,457	2,357	0,246	22,577

TABLA CCLXIX. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA e IgA por debajo de límites de normalidad

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los pacientes con Síndrome de Down (I)

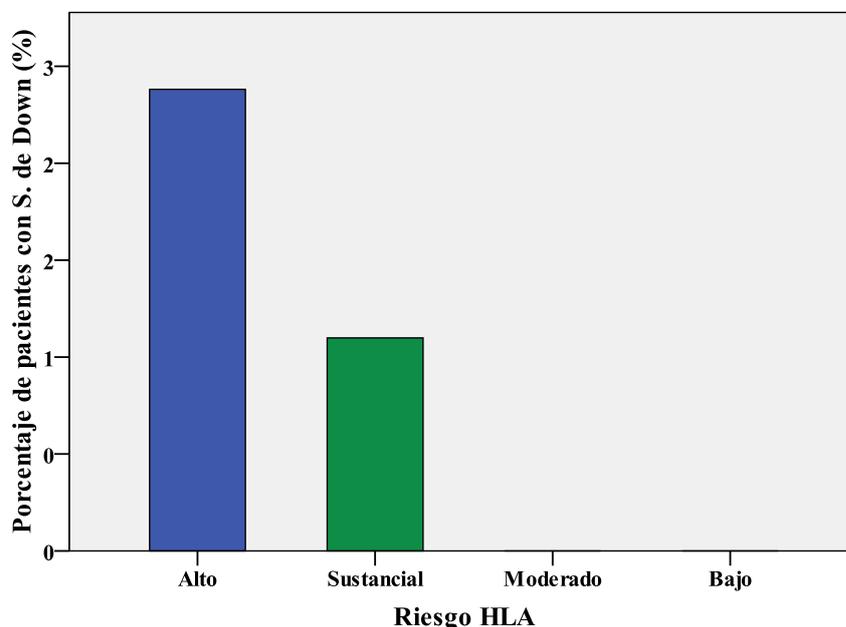


GRAFICO LXX. Porcentaje de pacientes con síndrome de Down por encima de límites de normalidad para cada grupo de riesgo del HLA

Riesgo	S. de Down	Si	NO	total
Bajo	Recuento	0	17	17
	% dentro de Riesgo HLA	0,0%	100,0%	100,0%
	% dentro de S. de Down	0,0%	4,4%	4,3%
Moderado	Recuento	0	115	115
	% dentro de Riesgo HLA	0,0%	100,0%	100,0%
	% dentro de S. de Down	0,0%	29,8%	29,4%
Sustancial	Recuento	1	90	91
	% dentro de Riesgo HLA	1,1%	98,9%	100,0%
	% dentro de S. de Down	20,0%	23,3%	23,3%
Alto	Recuento	4	164	168
	% dentro de Riesgo HLA	2,4%	97,6%	100,0%
	% dentro de S. de Down	80,0%	42,5%	43,0%

TABLA CCLXX. Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y pacientes con síndrome de Down

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los pacientes con Síndrome de Down (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,350	3	0,341
Razón de verosimilitudes	4,712	3	0,194
Chi-cuadrado de Yates	1,841	3	0,581
N de casos válidos	391		

TABLA CCLXXI. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y pacientes con síndrome de Down

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			0,49	3	0,922			
Bajo	3,71	0,51	53,85	1	0,000	41,000		
Moderado	0,00	10443,93	0,00	1	1,000	1,000	0,000	0,00
Sustancial	-16,70	9748,23	0,00	1	0,999	0,000	0,000	-16,70
Alto	-17,49	9748,23	0,00	1	0,999	0,000	0,000	-17,49

TABLA CCLXXII. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y pacientes con síndrome de Down

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos antinucleares (ANA) (I)

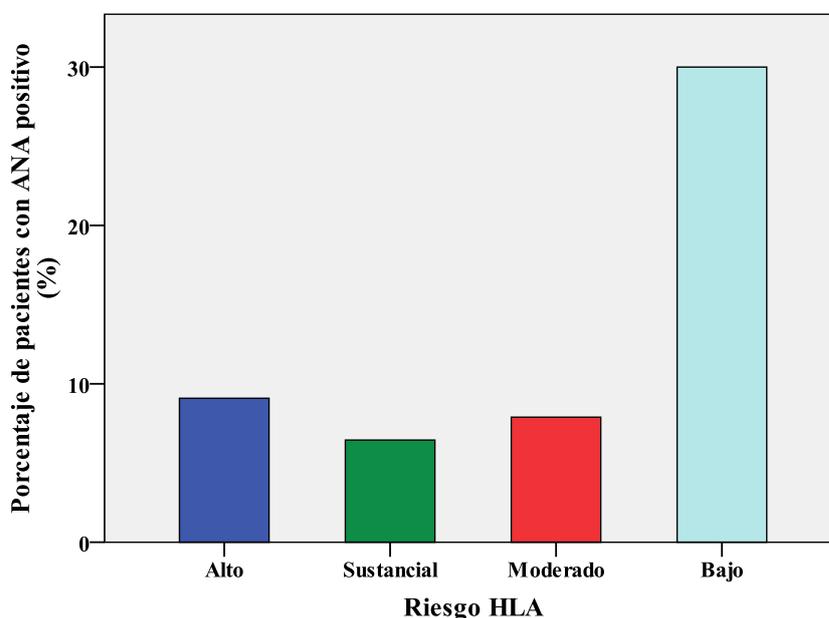


GRAFICO LXXI. Porcentaje de pacientes con ANA positivos para cada grupo de riesgo del HLA

Riesgo HLA		negativo	positivo	total
Bajo	Recuento	7	3	10
	% dentro de Riesgo HLA	70,0%	30,0%	100,0%
	% dentro de ANA	3,1%	13,6%	4,0%
Moderado	Recuento	70	6	76
	% dentro de Riesgo HLA	92,1%	7,9%	100,0%
	% dentro de ANA	31,1%	27,3%	30,8%
Sustancial	Recuento	58	4	62
	% dentro de Riesgo HLA	93,5%	6,5%	100,0%
	% dentro de ANA	25,8%	18,2%	25,1%
Alto	Recuento	90	9	99
	% dentro de Riesgo HLA	90,9%	9,1%	100,0%
	% dentro de ANA	40,0%	40,9%	40,1%

TABLA CCLXXIII. Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos antinucleares

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos antinucleares (ANA) (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,04	3	0,109
Razón de verosimilitudes	4,21	3	0,240
Chi-cuadrado de Yates	3,42	3	0,330
N de casos válidos	247		

TABLA CCLXXIV. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos antinucleares

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			5,96	3	0,114			
Bajo	1,54	0,64	5,86	1	0,015	0,214		
Moderado	-1,33	0,76	3,18	1	0,074	0,257	0,058	1,144
Sustancial	-2,26	0,96	5,55	1	0,018	0,105	0,016	0,684
Alto	-1,36	0,72	3,39	1	0,065	0,264	0,064	1,089

TABLA CCLXV. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos antinucleares

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos antimusculo liso (ASMA) (I)

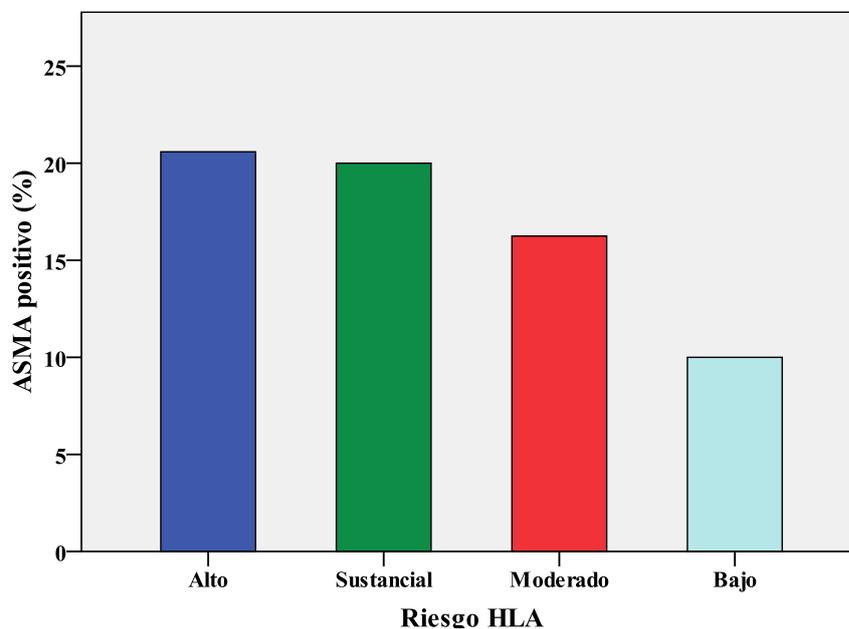


GRAFICO LXXII. Porcentaje de pacientes con ASMA positivos para cada grupo de riesgo del HLA

Riesgo HLA	ASMA	negativo	positivo	total
Bajo	Recuento	9	1	10
	% dentro de Riesgo HLA	90,0%	10,0%	100,0%
	% dentro de ASMA	4,4%	2,1%	4,0%
Moderado	Recuento	67	13	80
	% dentro de Riesgo HLA	83,8%	16,3%	100,0%
	% dentro de ASMA	32,7%	27,7%	31,7%
Sustancial	Recuento	48	12	60
	% dentro de Riesgo HLA	80,0%	20,0%	100,0%
	% dentro de ASMA	23,4%	25,5%	23,8%
Alto	Recuento	81	21	102
	% dentro de Riesgo HLA	79,4%	20,6%	100,0%
	% dentro de ASMA	39,5%	44,7%	40,5%

TABLA CCLXXVI. Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y ASMA

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los anticuerpos antimusculo liso (ASMA) (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,12	3	0,772
Razón de verosimilitudes	1,20	3	0,752
N de casos válidos	252		

TABLA CCLXXVII. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y los ASMA

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			1,10	3	0,778			
Bajo	-2,20	1,05	4,35	1	0,037	0,111		
Moderado	0,56	1,10	0,26	1	0,611	1,746	0,203	14,987
Sustancial	0,81	1,10	0,54	1	0,462	2,25	0,259	19,523
Alto	0,85	1,08	0,61	1	0,434	2,333	0,28	19,459

TABLA CCLXXVIII. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y los ASMA

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los pacientes con anticuerpos antiperoxidasa (UI/ml) y/o anticuerpos antitiroglobulina (UI/ml) por encima de límites de normalidad (I)

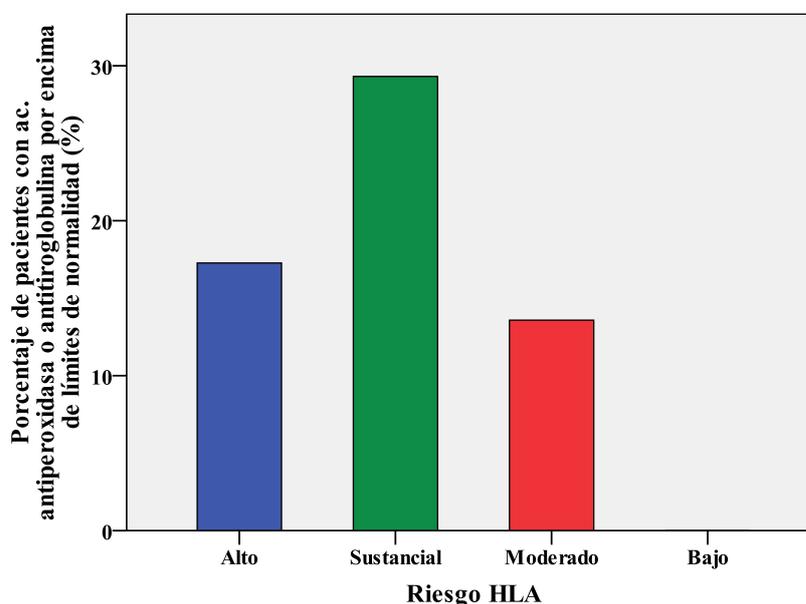


GRAFICO LXXIII. Porcentaje de pacientes con ac. antiperoxidasa (UI/ml) o anticuerpos antitiroglobulina (UI/ml) por encima de límites de normalidad para cada grupo de riesgo del HLA

		Alto	Normal	total
Bajo	Recuento	0	9	9
	% dentro de Riesgo HLA	0,0%	100,0%	100,0%
	% dentro de Ac. antiperoxidasa	0,0%	4,3%	3,5%
Moderado	Recuento	11	70	81
	% dentro de Riesgo HLA	13,6%	86,4%	100,0%
	% dentro de Ac. antiperoxidasa	23,4%	33,2%	31,4%
Sustancial	Recuento	17	41	58
	% dentro de Riesgo HLA	29,3%	70,7%	100,0%
	% dentro de Ac. antiperoxidasa	36,2%	19,4%	22,5%
Alto	Recuento	19	91	110
	% dentro de Riesgo HLA	17,3%	82,7%	100,0%
	% dentro de Ac. antiperoxidasa	40,4%	43,1%	42,6%

TABLA CCLXXIX. Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y los ac. antiperoxidasa o anticuerpos antitiroglobulina (UI/ml) por encima de límites de normalidad

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los pacientes con anticuerpos antiperoxidasa por encima de límites de normalidad (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,030	3	0,045
Razón de verosimilitudes	9,162	3	0,027
N casos validos	258		

TABLA CCLXXX. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y los ac. antiperoxidasa o anticuerpos antitiroglobulina (UI/ml) por encima de límites de normalidad

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			5,60	3	0,133			
Bajo	-21,20	13397,77	0,00	1	0,999	1,62		
Moderado	19,35	13397,77	0,00	1	0,999	0	0	
Sustancial	20,32	13397,77	0,00	1	0,999	0	0	
Alto	19,64	13397,77	0,00	1	0,999	0	0	

TABLA CCLXXXI. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y los ac. antiperoxidasa o anticuerpos antitiroglobulina (UI/ml) por encima de límites de normalidad

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los pacientes con anticuerpos antiGAD por encima de límites de normalidad (I)

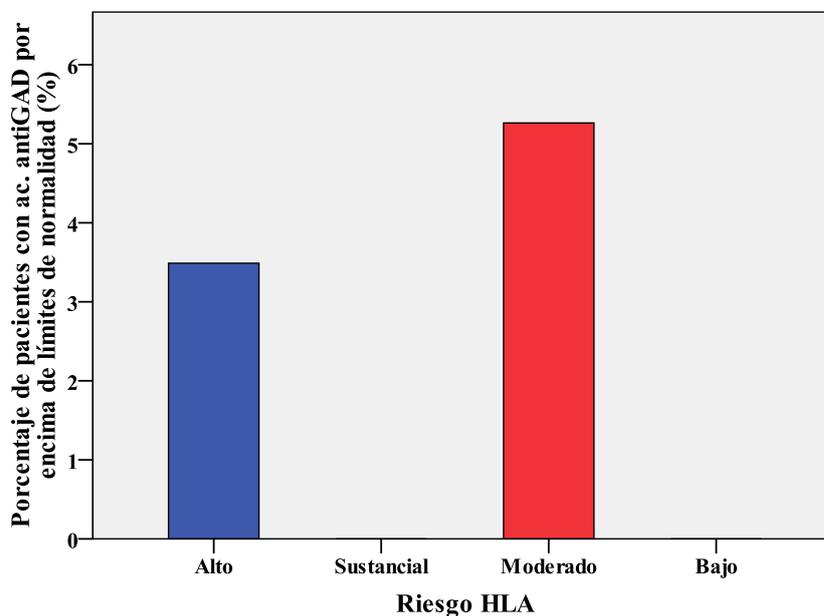


GRAFICO LXXIV. Porcentaje de pacientes con ac. anti-GAD por encima de límites de normalidad para cada grupo de riesgo del HLA

Riesgo	Ac. Anti-GAD	Alto	Normal	total
Bajo	Recuento	0	7	7
	% dentro de Riesgo HLA	0,0%	100,0%	100,0%
	% dentro de Ac. anti-GAD	0,0%	3,6%	3,5%
Moderado	Recuento	3	54	57
	% dentro de Riesgo HLA	5,3%	94,7%	100,0%
	% dentro de Ac. anti-GAD	50,0%	28,1%	28,8%
Sustancial	Recuento	0	48	48
	% dentro de Riesgo HLA	0,0%	100,0%	100,0%
	% dentro de Ac. anti-GAD	0,0%	25,0%	24,2%
Alto	Recuento	3	83	86
	% dentro de Riesgo HLA	3,5%	96,5%	100,0%
	% dentro de Ac. anti-GAD	50,0%	43,2%	43,4%

TABLA CCLXXXII. Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y ac. anti-GAD por encima de límites de normalidad

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los pacientes con anticuerpos antiGAD por encima de límites de normalidad (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,747	3	0,432
Razón de verosimilitudes	4,240	3	0,237
Chi-cuadrado de Yates	1,410	3	0,703
N de casos válidos	198		

TABLA CCLXXXIII. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y ac. anti-GAD por encima de límites de normalidad

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			0,27	3	0,966			
Bajo	-3,32	0,59	31,92	1	0,000	27,667		
Moderado	17,88	5801,36	0,00	1	0,998	5,839E7	0,000	.
Sustancial	0	0,84	0,27	1	0,607	0,651	0,127	3,343
Alto	17,88	15191,52	0,00	1	0,999	5,839E7	0,000	.

TABLA CCLXXXIV. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y ac. anti-GAD por encima de límites de normalidad

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los pacientes con anticuerpos anti-DNA por encima de límites de normalidad (I)

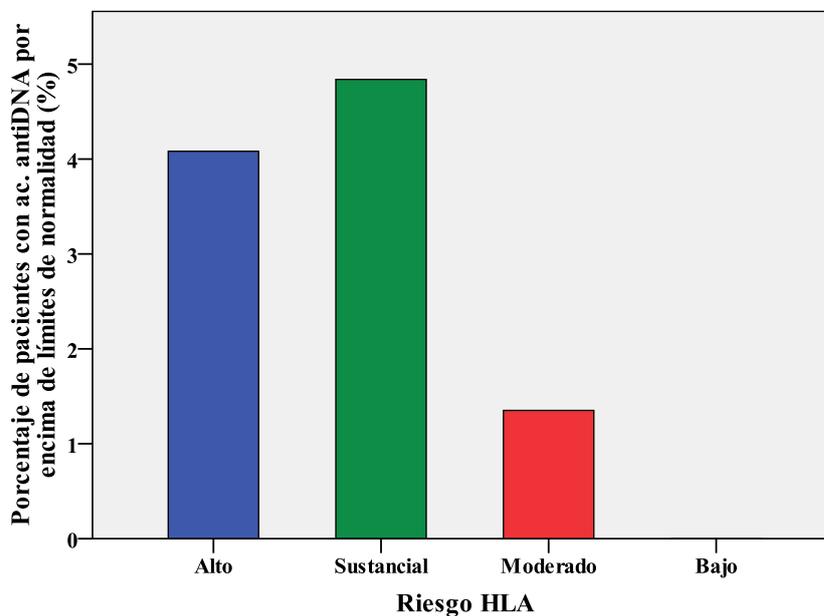


GRAFICO LXXV. Porcentaje de pacientes con ac. anti-DNA por encima de límites de normalidad para cada grupo de riesgo del HLA

Riesgo	Ac. Anti-DNA	Alto	Normal	total
Bajo	Recuento	0	9	9
	% dentro de Riesgo HLA	0,0%	100,0%	100,0%
	% dentro de Ac. anti-DNA	0,0%	3,8%	3,7%
Moderado	Recuento	1	73	74
	% dentro de Riesgo HLA	1,4%	98,6%	100,0%
	% dentro de Ac. anti-DNA	12,5%	31,1%	30,5%
Sustancial	Recuento	3	59	62
	% dentro de Riesgo HLA	4,8%	95,2%	100,0%
	% dentro de Ac. anti-DNA	37,5%	25,1%	25,5%
Alto	Recuento	4	94	98
	% dentro de Riesgo HLA	4,1%	95,9%	100,0%
	% dentro de Ac. anti-DNA	50,0%	40,0%	40,3%

TABLA CCLXXXV. Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y niveles de anticuerpos anti-DNA por encima de límites de normalidad

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los pacientes con anticuerpos anti-DNA por encima de límites de normalidad (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,839	3	0,606
Razón de verosimilitudes	2,310	3	0,511
Chi-cuadrado de Yates	0,648	3	0,885
N de casos válidos	243		

TABLA CCLXXXVI. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y niveles de anticuerpos anti-DNA por encima de límites de normalidad

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			1,309	3	0,727			
Bajo	-21,20	13397,70	0,00	1	0,999	1,615E9		
Moderado	16,91	13397,70	0,00	1	0,999	0,000	0,000	
Sustancial	18,22	13397,70	0,00	1	0,999	0,000	0,000	3,343
Alto	18,05	13397,70	0,00	1	0,999	0,000	0,000	

TABLA CCLXXXVII. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y niveles de anticuerpos anti-DNA por encima de límites de normalidad

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los pacientes con anticuerpos autoinmunes por encima de límites de normalidad (I)

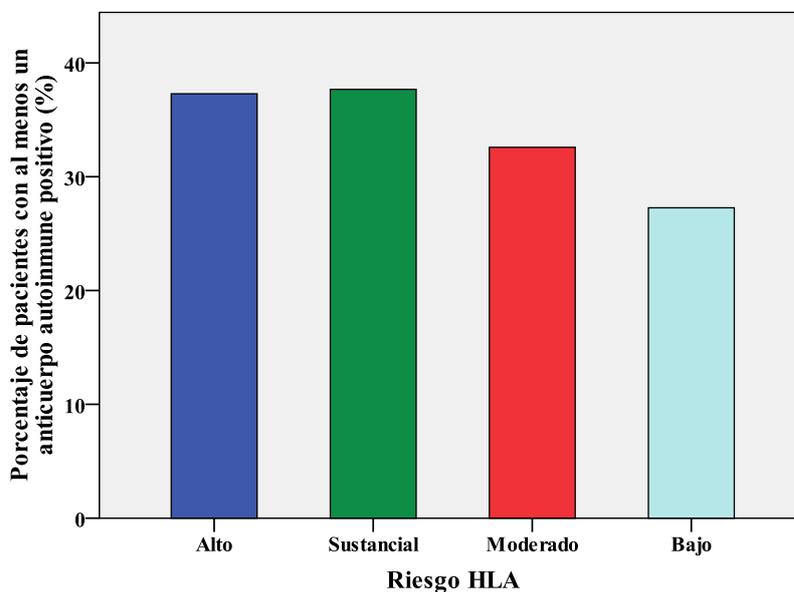


GRAFICO LXXVI. Porcentaje de pacientes con ac. autoinmunes por encima de límites de normalidad para cada grupo de riesgo del HLA

Riesgo	Ac. autoinmunes	Si	No	Total
Bajo	Recuento	3	8	11
	% dentro de Riesgo HLA	27,3%	72,7%	100,0%
	% dentro de Ac. autoinmunes	2,9%	4,3%	3,8%
Moderado	Recuento	29	60	89
	% dentro de Riesgo HLA	32,6%	67,4%	100,0%
	% dentro de Ac. autoinmunes	28,4%	32,4%	31,0%
Sustancial	Recuento	26	43	69
	% dentro de Riesgo HLA	37,7%	62,3%	100,0%
	% dentro de Ac. autoinmunes	25,5%	23,2%	24,0%
Alto	Recuento	44	74	118
	% dentro de Riesgo HLA	37,3%	62,7%	100,0%
	% dentro de Ac. autoinmunes	43,1%	40,0%	41,1%

TABLA CCLXXXVIII. Tabla de contingencia para los grupos de riesgo de HLA y ac. autoinmunes por encima de límites de normalidad

Relación estadística entre los grupos de riesgo de HLA y los pacientes con anticuerpos autoinmunes por encima de límites de normalidad (II)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	<i>0,963</i>	<i>3</i>	<i>0,810</i>
Razón de verosimilitudes	<i>0,979</i>	<i>3</i>	<i>0,806</i>
N de casos válidos	<i>287</i>		

TABLA CCLXXXIX. Prueba de Chi-cuadrado para los grupos de riesgo de HLA y ac. autoinmunes por encima de límites de normalidad

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Riesgo HLA			<i>2,10</i>	<i>3</i>	<i>0,722</i>			
Bajo	<i>21,20</i>	<i>13397,70</i>	<i>,000</i>	<i>1</i>	<i>0,999</i>	<i>1,615</i>		
Moderado	<i>0,25</i>	<i>0,71</i>	<i>0,13</i>	<i>1</i>	<i>0,722</i>	<i>1,289</i>	<i>0,318</i>	<i>5,221</i>
Sustancial	<i>0,48</i>	<i>0,72</i>	<i>0,44</i>	<i>1</i>	<i>0,508</i>	<i>1,612</i>	<i>0,392</i>	<i>6,627</i>
Alto	<i>0,46</i>	<i>0,70</i>	<i>0,43</i>	<i>1</i>	<i>0,512</i>	<i>1,586</i>	<i>0,400</i>	<i>6,292</i>

TABLA CCXC. Regresión logística para los grupos de riesgo de HLA y ac. autoinmunes por encima de límites de normalidad